灵敏度最高可达91%！这个团队发现孤独症诊断新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28061.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

灵敏度最高可达91%！这个团队发现孤独症诊断新方法。

这个世界上有这样一群人，他们双眼明亮，却不愿对视；听力敏锐，却充耳不闻；嗓音清脆，却不爱交流……他们是孤独症儿童，也被形象地称作星星的孩子。

近年来，孤独症日益走入大众视野，但作为一种广泛性的神经发育障碍，如何精准诊断孤独症仍是一项艰巨挑战。

近日，香港中文大学医学院教授黄秀娟研究团队发现孤独症与儿童肠道微生物组的关系，借助多领域的微生物标志物可以准确识别孤独症儿童，诊断准确率高达91%，该研究成果于7月8日上线《自然-微生物学》杂志。

该成果也得到了评审高度认可，本研究创造性地验证了肠道微生物组标志物组合，通过与非孤独症疾病进行阴性对照实验，充分展示了其在孤独症诊断中的潜在应用，令人印象深刻。

揭秘星星的孩子

孤独症谱系障碍（ASD，以下简称孤独症）是一种广泛性发育障碍，表现为语言发育迟缓、言语交流障碍、兴趣范围障碍和重复行为刻板等。过去的十年里，越来越多的研究表明，肠道微生物组在调节肠脑轴和神经免疫网络方面起着关键作用，可能与孤独症的发展有关。黄秀娟告诉《中国科学报》。

近年来，微生物组—肠—脑轴的研究备受关注，肠道中的微生物组通过与免疫系统、神经系统的相互作用，影响着神经系统的发育。然而，此前大多数相关研究集中在肠道微生物组的细菌成分上，且研究结果常常不一致，而对肠道内其他微生物，如古菌、真菌和病毒的关注不足。

黄秀娟团队敏锐地捕捉到这一机遇。2019年，黄秀娟团队将目光投向肠道内包括细菌、古菌、真菌和病毒在内的多领域微生物组，结合其各自的功能特性，探讨微生物组在孤独症中的作用。

但由于孤独症儿童的个体差异极大，如何尽可能地涵盖更多类型，让研究结果更准确呢？黄秀娟团队思索良久，还是决定采用人海战术。2021年至2023年，两年时间内招募了1627名年龄在1-13岁的儿童，包括患有孤独症和未患有孤独症的儿童，以便更全面地观察肠道微生物组和孤独症的

关系。

功夫不负有心人。黄秀娟团队惊喜地发现，与未患有孤独症的儿童相比，孤独症儿童肠道中的细菌、古菌、真菌和病毒等微生物，以及其基因和代谢路径存在显著差异：与健康儿童相比，孤独症儿童肠道中的14种古菌、51种细菌、7种真菌、18种病毒、27种微生物基因和12个代谢通路发生了改变。

为了更直观地判断肠道内微生物组能否作为诊断孤独症的依据，我们利用机器学习技术，从数千种肠道微生物组特征标志物中筛选出了具有高诊断准确性的31种标志物组合。论文第一作者、香港中文大学助理教授苏奇告诉《中国科学报》，经过多轮阴性对照实验，发现多领域的微生物标志物能准确区分孤独症儿童和非孤独症儿童，且准确率高达91%，这为未来利用肠道微生物标志物进行孤独症的非侵入性诊断提供了新思路。

隐身的孤独症女孩

据国内外流行病学调查显示，孤独症的男女发病率为4：1，男性孤独症患者更为常见。但这一数据也引起了诸多质疑，麻省理工学院的一项研究发现，大多数孤独症的研究中只会招募少量女性试验者，甚至完全将其排除在外。女性患者成为孤独症研究中隐秘的角落。

缺乏足够的女性样本不仅会造成公众的误解，认为孤独症对女孩的影响更少，还会让女性在孤独症的确诊和治疗上面临更多困难。黄秀娟表示，他们也曾面临着招募女性样本过少的难题，一方面，女性孤独症患者的数量本身就相对较少，且更善于隐藏自己的症状，因此大多女性患者并未得到确诊；另一方面，很多家长对孤独症研究的了解不足，担心参与研究会影响孩子的正常生活。

为攻克这一难题，黄秀娟团队尝试了多种解决办法：

首先，团队积极与儿科医生和心理学家展开合作，通过专业人士向家长传达参与研究的重要性。针对家长提出的参加研究是否会泄露个人隐私、是否会增加孩子的心理负担等质疑，黄秀娟团队联合专家给出权威回复，得到了家长的信任，提高其参与意愿。

其次，黄秀娟团队在物质和精神上给予了较大支持，不仅为参与研究的家庭提供了交通补贴，还安排了专门的工作人员，提供全程的支持和帮助，确保家长和孩子感到舒适和被关爱。

最后，团队根据招募过程中的反馈不断调整优化研究设计，面对不少孤独症女孩的地理位置较远的问题，团队增加了远程参与的方式，让地理位置不再成为阻碍，让研究更具吸引力和可操作性。

最终本研究中女性参与者的占比是24.4%，其中包含孤独症患者和非孤独症的对照。苏奇告诉记者，具体而言，本研究共招募了127名女性患者，这远远超过了之前全部基于宏基因组分析孤独症患者肠道菌群的研究总和。

两种路线之争

研究能够取得突破，除了样本量足够丰富外，我们还创新了研究工具。苏奇告诉记者借助宏基因组测序技术，高精度地分析包括细菌、古菌、真菌和病毒在内的多种微生物群体，让我们能识别

出以前未被注意到的微生物及其基因和功能。

宏基因组，也称微生物环境基因组，是环境中全部微小生物遗传物质的总和。传统的微生物研究多采用纯培养的方式，预估的环境微生物多样性只有总量的0.1%-1%，并不具备代表性。而宏基因组测序技术直接从环境样品中提取总DNA，包括了更加丰富的微生物遗传信息，能深入探究微生物群体的功能活性等特质。

但宏基因组测序技术收集了海量复杂数据，对后续分析工作带来较大挑战。

黄秀娟回忆称，团队内部曾在数据处理方法上出现分歧，一些团队成员倾向于使用传统的生物统计方式，认为更加稳定可靠；一些成员则主张采用机器学习方法，能更好地处理复杂的大规模数据，实现精准预测。团队内不同意见的争锋，一度导致研究进度放缓。

怎样才能解决这一分歧呢？黄秀娟思索良久，决定兼听则明，组织了一系列跨学科研讨会，邀请众多生物信息学专家、统计学家、机器学习研究人员和临床医生交流讨论，还进行了试点分析，分别使用两种方式分析部分数据，全方位对比两种方法的结果。

在反复交流尝试的基础上，综合科研人员和临床医生的意见，黄秀娟团队最终决定将两种手段结合起来，相辅相成、相互解释，不仅提高了数据分析的准确性和可靠性，还兼顾了结果的临床解释性。

通过这种方式，我们既探索了肠道菌群与自闭症之间的关联，又开发了基于肠道菌群的自闭症预测工具，进一步提升了我们对孤独症的理解。苏奇告诉《中国科学报》，尽管研究结果显示了高诊断准确性，但还需要更多临床验证和优化，并补充对个体的纵向追踪，探讨肠道微生物群与孤独症发展的动态关系，这也是我们日后的重点。



本篇文章香港中文大学研究团队主要成员：黄秀娟教授（左），苏奇博士（右）。（受访者供图）

相关论文信息：

https://doi.org/10.1038/s41564-024-01739-1

作者：赵宇彤 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发