

• 荟萃分析 •

益生菌对孤独谱系障碍患者核心症状 干预效果的荟萃分析

蔚然¹, 孔锐¹, 关陆阳², 王永露², 叶侃¹

1. 南京医科大学附属苏州医院儿童保健科, 江苏 苏州 215002; 2. 南京医科大学

摘要: **目的** 评价益生菌对孤独谱系障碍(ASD)患者核心症状的治疗效果,为 ASD 的治疗和干预提供理论依据。**方法** 计算机检索中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方数据知识服务平台、维普引文数据库和中国知网,英文数据库包括 PubMed、Embase 和 Web of Science 共 7 个数据库中有关益生菌干预孤独谱系障碍患者核心症状影响的文献,检索期限为 2000 年 1 月到 2023 年 5 月。采用 Rev Man5.4 进行 Meta 分析,计算效应量合并异质性检验敏感性分析和亚组分析。**结果** 共纳入 10 项研究 343 名患者。Meta 分析显示,对于 ASD 核心症状得分干预组与对照组间差异有统计学意义($SMD=-0.34$, $95\%CI:-0.55\sim-0.12$, $P<0.05$),亚组分析显示,在亚洲人种中展开的试验疗效不显著($SMD=-0.32$, $95\%CI:-0.63\sim0.00$, $P=0.05$),而在高加索人种中疗效显著($SMD=-0.35$, $95\%CI:-0.65\sim-0.06$, $P<0.02$)。按年龄分组,发现包含成人的试验疗效不显著($SMD=-0.12$, $95\%CI:-0.57\sim0.33$, $P=0.61$),只包含未成年人的试验中疗效显著($SMD=-0.40$, $95\%CI:-0.65\sim-0.16$, $P=0.007$)。按疗程分组,干预不超过 3 个月($SMD=-0.35$, $95\%CI:-0.66\sim-0.03$, $P<0.05$)和超过 3 个月($SMD=-0.33$, $95\%CI:-0.62\sim-0.03$, $P<0.05$)的疗效均显著。按菌株分组,单一菌群疗效不明显($SMD=-0.16$, $95\%CI:-0.46\sim0.15$, $P>0.05$),复合菌群疗效显著($SMD=-0.51$, $95\%CI:-0.81\sim-0.21$, $P<0.05$)。**结论** 益生菌治疗对于改善 ASD 患者的核心症状有效,但受人种、年龄和菌株等因素影响,在高加索人种、未成年人群中使用时复合菌群的条件下有更好的疗效。

关键词: 孤独症谱系障碍; 益生菌; 核心症状; 系统综述; Meta 分析

中图分类号:R749.94

文献标识码:A

文章编号:1008-6579(2024)03-0322-07

doi:10.11852/zgetbjzz2023-0847

Meta-analysis of the effect of probiotics on core symptoms of children with autism spectrum disorder

WEI Ran¹, KONG Rui¹, GUAN Luyang², WANG Yonglu², YE Kan¹

1. Department of Child Care, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University,

Suzhou, Jiangsu 215002, China; 2. Nanjing Medical University

Corresponding author: YE Kan, E-mail: yekan001@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect of probiotics on core symptoms in patients with autism spectrum disorder (ASD), in order to provide theoretical basis for the treatment and intervention of ASD. **Method** Articles published from January 2000 to May 2023 on the effect of probiotics on core symptoms in ASD children were retrieved from 7 databases, including Chinese Biomedical Literature Service System (SinoMed), Wanfang Data Knowledge Service Platform, VIP Citation Database, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI), PubMed, Embase, and Web of Science. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4. Effect size, combine heterogeneity test sensitivity analysis and subgroup analysis were calculated. **Result** Totally 10 studies with 343 patients were included in this Meta-analysis. Meta-analysis showed that there was statistically significant difference in ASD core symptom score between the intervention group and the control group ($SMD=-0.34$, $95\%CI:-0.55-0.12$, $P<0.05$). Subgroup analysis showed that the efficacy of the trial conducted in Asian populations was not significant ($SMD=-0.32$, $95\%CI:-0.63-0.00$, $P=0.05$). In Caucasian populations, the therapeutic effect was significant ($SMD=-0.35$, $95\%CI:-0.65-0.06$, $P<0.05$). Grouped by age, it was found that the efficacy was not significant in trials involving adults ($SMD=-0.12$, $95\%CI:-0.57-0.33$, $P=0.61$), but significant in trials involving only minors ($SMD=-0.40$, $95\%CI:-0.65-0.16$, $P<0.05$). According to the treatment course grouping, the intervention for less than 3 months ($SMD=-0.35$, $95\%CI:-0.66-0.03$, $P<0.05$) and more than 3 months ($SMD=-0.33$, $95\%CI:-0.62-0.03$, $P<0.05$) showed significant therapeutic efficacy. Grouped by bacterial strains, the efficacy of a single microbial community was not significant

作者简介:蔚然(1992-),内蒙古人,主治医师,硕士学位,主要研究方向为精神障碍的循证医学研究。

通信作者:叶侃, E-mail: yekan001@163.com

($SMD=-0.16$, $95\%CI: -0.46 - 0.15$, $P>0.05$), while the efficacy of a composite microbial community was significant ($SMD=-0.51$, $95\%CI: -0.81 - -0.21$, $P<0.05$). **Conclusions** Probiotic therapy is effective in improving the core symptoms of ASD patients, but is influenced by factors such as race, age and probiotic strain. Composite microbiota has better efficacy in Caucasian and underage populations.

Keywords: autism spectrum disorder; probiotics; core symptoms; systematic review; Meta-analysis

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种以社交沟通困难、刻板行为和感觉异常为核心症状的神经发育障碍,该障碍在全球范围的患病率中位数为 6.2% ^[1],一项 Meta 分析提示我国 ASD 发病率为 2.65% ^[2],而 2020 年美国疾控中心发布的报告显示 8 岁儿童的 ASD 时点患病率达 2.76% ^[3]。由于 ASD 核心症状导致的异常行为使得许多患者不能融入到主流社会的生活,从而导致精神残疾,给家庭和社会卫生、经济带来沉重负担。根据第二次全国残疾人抽样调查^[4]结果显示,我国 0~6 岁精神残疾儿童占该年龄段儿童总数的 1.10% ,约为 11.1 万人,其中 ASD 患儿在精神残疾儿童中占 36.9% ,约为 4.1 万人。在美国,相较于健康儿童,ASD 儿童每年需要额外支出 3 020 美元用于医疗服务,而用于特殊教育和其他教育的费用较健康儿童家庭高出 8 610 美元^[5]。

目前,针对改善 ASD 核心症状的主要干预手段为康复训练及心理行为治疗,但这些手段投入的人力成本高,通常需要家长、训练师在专门的场地密集、长期训练,过高的经济、卫生成本导致大量儿童不能完成规范的训练导致症状恶化和精神残疾^[6]。因此,药物或其他节省时间、人力成本的治疗方案将促进家长的治疗动机,利于 ASD 患者康复。目前,一些抗精神病药物^[7-9]可以改善 ASD 的伴随症状,如冲动行为、心境障碍、睡眠障碍和躯体不适等,但并没有充分证据表明这些药物可以改善社交沟通困难、刻板行为等核心症状。Parracho 等^[10]发现 ASD 儿童经常出现胃肠道症状,因此采用益生菌首次在 ASD 儿童中开展了随机对照试验,在接受益生菌治疗后,ASD 儿童的破坏性反社会行为、焦虑问题和沟通障碍有所改善。此后,越来越多使用益生菌的研究^[11-13]开始在不同人种、年龄段的患者中针对核心症状、伴随症状展开试验。但这些试验采取的方法和设计并不一致,所得到的结论也存在差异。目前,已有 2 篇 Meta 分析^[14-15]就益生菌干预 ASD 的疗效展开研究,但这些研究都表明,益生菌干预 ASD 整体而言并没有使核心症状的到改善,Song 等^[14]纳入 3 篇文献进行 Meta 分析后发现益生菌干预并不能改善 ASD 的核心症状或躯体症状。He 等^[15]通过扩大搜索范围纳入了 7 项研究,这些研究

的质量整体能够达到中等水平,但只纳入了 1 篇近两年发表的研究,同样发现益生菌干预 ASD 的疗效整体而言并不显著,但进行亚组分析后,复合菌株或 >3 个月的疗程能够改善 ASD 核心症状。本文旨在更新益生菌干预 ASD 的 Meta 分析,以期为本领域提供更多循证医学证据。

1 资料和方法

1.1 资料来源 本文检索的中文数据库包括中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、万方数据知识服务平台、维普引文数据库和中国知网,英文数据库包括 PubMed、Embase 和 Web of Science 共 7 个数据库。检索的中文关键词使用“孤独谱系障碍”、“广泛性发育障碍”、“孤独症”、“儿童孤独症”、“不典型孤独症”、“自闭症”、“益生菌”,英文检索采用主题词 (MeSH、Emtree) 与自由词相结合的方式检索。检索词包括“autism spectrum disorder”、“autism”、“ASD”、“autistic disorder”、“probiotics”等,同类别的关键词用“OR”联合在一起,不同类别的关键词则用“AND”。主题词与自由词结合检索,根据数据库的特点调整检索式(以 PubMed 为例,具体检索步骤见表 1)。检索 2000 年 1 月—2023 年 5 月的益生菌干预孤独症的相关文献。

表 1 PubMed 检索策略
Tab. 1 Literature retrieval strategy in PubMed

序号	检索式
#1	"autism spectrum disorder"[MeSH Terms]
#2	"autistic disorder"[MeSH Terms]
#3	"autistic spectrum disorder * "[All Fields] OR "disorder autistic spectrum"[All Fields] OR "autistic disorder"[All Fields] OR "autism"[All Fields]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"probiotics"[MeSH Terms]
#6	"probiotic * "[All Fields]
#7	#5 OR #6
#8	#4 AND #7

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 文献纳入标准 本研究基于系统综述和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA) 和系统综述的方法质量指南 (AMSTAR) 进行报告,采用 Meta 分析

文献选取的 PICOS 原则,制定文献的纳入标准与排除标准。1)针对 ASD 患者的随机对照试验或非随机对照试验,语种仅限中英文;2)研究的干预方式为应用益生菌治疗 ASD 患者,且有针对核心症状改变的明确结果;3)结局指标为可以评估孤独症核心症状的量表,如孤独症诊断观察量表(Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS)、孤独症诊断访谈量表(Autism Diagnostic Interview, ADI)、孤独症疗效清单(Autism Treatment Evaluation Checklist, ATEC)、孤独症儿童行为评定量表(Autism Behavior Checklist, ABC)、社交沟通量表(Social Communication Questionnaire, SCQ)等^[16-19];4)符合 DSM-5^[20]“孤独谱系障碍”或 ICD-10“广泛性发育障碍”、“儿童孤独症”、“不典型孤独症”诊断的个体,且由精神科或儿科医生进行诊断。

1.2.2 文献排除标准 1)共病其他躯体或精神疾病;2)综述类文献、会议论文、学位论文;3)研究数据重复、不明确的文献;4)与作者取得联系后仍未取得的全套文献。

1.3 数据提取及文献质量评价 2 名研究者分别独立使用 Cochrane 偏倚风险评估工具(Cochrane ROB tool),从 7 个方面独立进行文献质量风险评价,交叉核对,若出现意见分歧,请第 3 名研究员裁定。每个指标被评为“高”、“低”或“不清楚”的偏倚风险。如遇争议则由第 3 位研究者对最终的偏倚风险做出判断。若完全符合 7 项标准,则认为该研究风险低,质量高;如果有一项或多项偏倚风险未知,则认为该研究风险未知,质量中等;如果 7 项均未知,或一条及以上偏倚风险高,则认为该研究风险高,质量低。两名评价员评估后互相交换核对,若出现分歧,则引入第三方进行判断。

1.4 统计学方法 采用 RevManager 5.4 软件进行

数据录入和分析,对各种因素进行单独的 Meta 分析,以标准化均数差(standardized mean difference, SMD)值及 95%CI 作为观察指标,并合并效应量、进行亚组分析和评估发表偏倚。采用 I^2 统计量检验纳入研究的异质性,当 $I^2 \leq 50\%$ 时表明各研究之间异质性较小,采用固定效应模型, $I^2 > 50\%$ 时表明各研究之间异质性较大采用随机效应模型,采用漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献的筛选及纳入 本研究共初步检索出 1 389 篇文献,其中中文文献 150 篇,外文文献 1 239 篇。按照本研究纳入和排除标准筛选出 1 篇中文文献和 9 篇英文文献,包括病例组 177 例,对照组 166 例。具体流程图见图 1,文献信息见表 2。

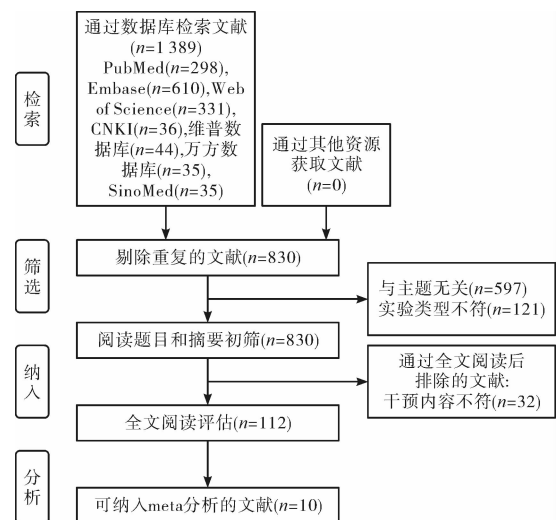


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of the literature screening

表 2 纳入文献的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of included studies

第一作者	发表年限	研究地区	研究类型	益生菌种类	年龄范围	总样本量	干预时间	结局指标测量工具
Billeci ^[21]	2023	意大利	RCT	Vivomixx®	18~72 月	45	6 个月	ADOS-CCS
Schmitt ^[12]	2023	美国	RCT	SB-121	15~45 岁	15	4 周	ABC
Sherman ^[22]	2022	美国	RCT	PS128	3~20 岁	25	16 周	ABC-2, SRS
Kong ^[23]	2021	美国	RCT	PS128	3~20 岁	60	16 周	ABC, SRS
李玉勤 ^[24]	2021	中国	RCT	双歧杆菌三联活菌散(培菲康®)	3~6 岁	41	3 个月	ATEC
Santocchi ^[11]	2020	意大利	RCT	Vivomixx®	18~72 月	63	6 个月	ADOS, SCQ, RBS-R
Wang ^[13]	2020	中国	RCT	BI-26 + FOS	2~8 岁	11	108 日	ATEC
Arnold ^[25]	2019	美国	Crossover controlled trail	Vivomixx®	3~12 岁	20	8 周	ADOS, ABC, SRS
Sanctuary ^[26]	2019	美国	RCT	Bifidobacterium infantis	2~11 岁	15	3 个月	ABC
Liu ^[27]	2019	中国	RCT	PS128	7~15 岁	71	4 周	ABC-T, SRS

注: ADOS: The Autism Diagnostic Observation Schedule; SCQ: Social Communication Questionnaire; ABC: Autism Behavior Checklist; ABC-T: ATEC: Autism Behavior Checklist-Taiwan; Autism Treatment Evaluation Checklist; FOS: fructooligosaccharide; RBS-R: Repetitive Behavior Scale-Revised; SRS: Social Reticence Seale.

2.2 文献质量评价 本研究共纳入 10 篇文献,文献的质量不一,基线均有可比性,9 项研究质量中等,偏倚风险中等,1 项研究质量低,偏倚风险高。其中所有研究均提及随机化原则,其中 8 项通过计算机产生随机数字、随机数字表法等方式进行了随机化分配,2 项^[13, 21]未列明具体采取何种方式进行随机化。纳入的研究均提及了分配隐藏方案,4 项通过非研究团队成员的统计学家或与研究药房合作

等方式进行,6 项^[12, 13, 21-24]未具体列明操作办法。所有文献均提及盲法原则,7 项实现双盲,3 项^[13, 22, 23]未提及采取盲法的措施。在纳入的 10 项研究中 1 项写明了如何处理失访对结果的影响,8 项没有具体写明,1 项存在明显风险。所有纳入的文献的主要研究指标均完整报道,没有发现选择性发表的情况和其他明显偏倚的风险。见图 2。

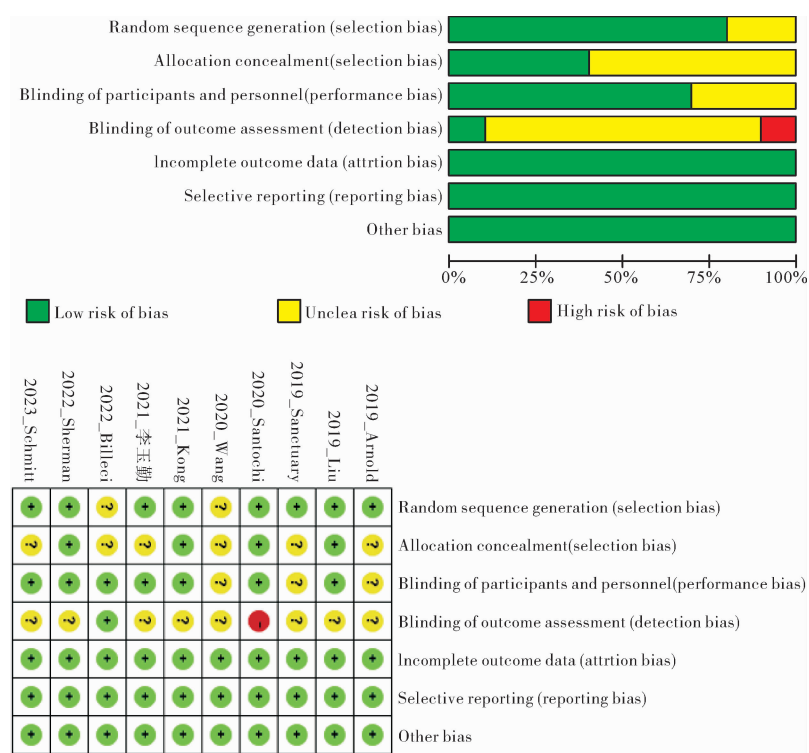


图 2 纳入研究的方法学质量评价
Fig. 2 Methodological quality assessment of the included studies

2.3 合并效应量 分析纳入了 10 项研究,评估 ASD 患者核心症状的工具具有 ADOS、ADOS-CCS、ABC、ABC-2、ABC-T、ATEC、RBS-R 及 SRS,益生菌干预组患者共 177 名,对照组 166 名。结果显示,各研究之间异质性小($I^2=0\%$, $P=0.72$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,对于 ASD 核心症状得分干预组与对照组间差异有统计学意义($SMD=-0.34$, $95\%CI:-0.55\sim-0.12$, $P<0.05$)。

2.4 亚组分析 该研究将本次纳入的文献再次按人种、年龄、疗程和菌株作为亚组进行分析。其中,按人种分组发现 3 项在亚洲人中展开的试验合并后干预组相比对照组疗效不显著($SMD=-0.32$, $95\%CI:-0.63\sim0.00$, $P=0.05$),而在高加索人种中疗效显著($SMD=-0.35$, $95\%CI:-0.65\sim$

-0.06 , $P=0.02$),分组后组间无异质性($I^2=0\%$)。按年龄分组发现 3 篇包含成人的试验合并效应量后干预相比对照组疗效并不显著($SMD=-0.12$, $95\%CI:-0.57\sim0.33$, $P=0.61$),而在只包含未成年人的试验中疗效显著($SMD=-0.40$, $95\%CI:-0.65\sim-0.16$, $P=0.007$),分组后组间异质性低($I^2=14.8\%$)。按疗程分组,无论干预超过 3 个月($SMD=-0.33$, $95\%CI:-0.62\sim-0.03$, $P<0.05$),还是疗程不超过 3 个月($SMD=-0.35$, $95\%CI:-0.66\sim0.03$, $P=0.05$)的疗效均显著,分组后组间无异质性($I^2=0\%$)。按菌株分组,单一菌群疗效不明显($SMD=-0.16$, $95\%CI:-0.46\sim0.15$, $P>0.05$),复合菌群疗效显著($SMD=-0.51$, $95\%CI:-0.81\sim-0.21$, $P<0.05$),分组后组间异质性高($I^2=60.6\%$)。见表 3。

表 3 不同因素对益生菌干预 ASD 患者核心症状疗效的亚组分析

Tab. 3 Subgroup analysis of different factors on the efficacy of probiotic intervention in core symptoms of ASD patients

影响因素	亚组类别	核心症状变化 Meta 分析结果		
		SMD(95%CI)	Z 值	P 值
人种	亚洲人种	-0.32(-0.63~0.00)	1.98	0.05
	高加索人种	-0.35(-0.65~-0.06)	2.35	0.02
年龄	包含成人	-0.12(-0.57~0.33)	0.51	0.61
	未成年人	-0.40(-0.65~-0.16)	3.20	0.001
疗程	3 个月及以内	-0.35(-0.66~-0.03)	2.16	0.03
	超过 3 个月	-0.33(-0.62~-0.03)	2.17	0.03
菌株	单一菌株	-0.16(-0.46~0.15)	0.99	0.32
	符合菌群	-0.51(-0.81~-0.21)	3.30	0.001

2.5 发表偏倚 利用 RevMan5.2 进行发表偏倚的评估,本研究纳入 10 篇文献,故对 ASD 核心症状总评分使用漏斗图分析发表偏倚情况。漏斗图结果显示不存在发表偏倚,提示研究结果可靠。见图 3。

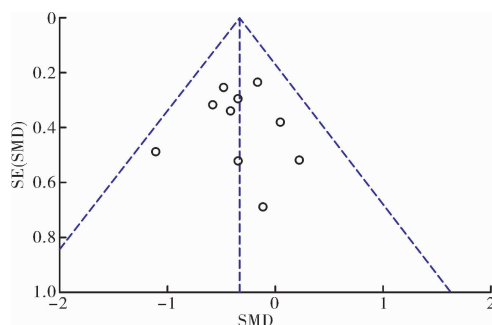


图 3 益生菌干预对 ASD 患者核心症状影响的漏斗图

Fig. 3 Funnel plot of the impact of probiotic intervention on core symptoms in ASD patients

3 讨论

近年来,随着肠道微生物与神经功能之间的关系被越来越深入研究,“脑-肠轴”这一概念日益受到学者的重视^[28-29],许多菌群失衡在 ASD 人群中被发现,一些益生菌制剂已经被投入到市场或试验之中用以干预 ASD 的核心症状,但疗效并不明确,本研究评价了益生菌干预对 ASD 患者核心症状的影响。与先前的研究结果不同,本研究发现,与干预前相比,应用益生菌改善了 ASD 患者的核心症状。目前,已有 2 篇同类型的 Meta 分析^[14-15]探讨了益生菌干预 ASD 的疗效,但纳入文献较少并缺乏最新的研究。因此,本研究进一步更新了之前的 Meta 分析,在纳入新的研究后发现益生菌干预 ASD 能够改善 ASD 核心症状,但受到人种、年龄和菌株等因素的影响。

3.1 人种因素 本次荟萃分析纳入的研究被试者包括高加索人种和亚洲人种,在进行亚组分析后结

果显示在高加索人种中 ASD 患者的核心症状改善具有统计学意义,而在亚洲人种中 ASD 患者的核心症状改善并没有统计学意义。肠道微生物群落在不同族群中的差异是人类遗传多样性的重要体现^[30],不同种群的遗传基础决定了其个体在免疫、代谢和肠道发育等影响肠道菌群谱的多个方面,因此,不同种群之间在肠道菌群的表达上也存在差异。不同地区的人群由于生活环境、饮食习惯、气候条件等差异,也可能导致肠道菌群的差异^[31],例如高加索族群的饮食特征以高脂肪食物、高糖饮食、低纤维食物和多种蛋白质来源为主要特征,这可能是导致与亚洲人群肠道菌群谱不同的影响因素。此外,环境中的微生物和暴露的病原体等物理、化学、生物因素也会影响肠道菌群的组成^[32]。不同地区的环境条件不同,可能会导致不同的微生物群落在人体内定居和生存,从而表现出菌群谱的差异。所以,一些尚未发现或阐明的可以影响 ASD 核心症状的肠道微生物可能是导致益生菌在干预 ASD 患者核心症状在高加索人种和亚洲人种之间差异性的来源。

3.2 年龄因素 本次荟萃分析纳入的研究被试者也包括被试的年龄及包括成年人也包括未成年人。在进行亚组分析后结果显示在包含成年人的研究中 ASD 患者的核心症状改善无统计学意义,而在未成年人中 ASD 患者的核心症状改善有统计学意义,可能是受到未成年人生长发育过程中不同阶段生理发展、饮食、生活方式等因素的影响^[28]。儿童与成人的肠道相比通透性较高,这可能导致肠道微生物的代谢产物更容易通过儿童的肠道壁进入血液循环。而儿童的神经可塑性强于成人,在益生菌干预期间更有可能出现核心症状的松动。

3.3 疗程因素 本次荟萃分析通过疗程分组发现干预时间无论超过或少于 3 个月均能改变 ASD 患者核心症状,这与 He 等^[15]研究结果不同。在本次分析中,疗程<3 月组中有 4 篇^[11-12, 24-25]文献没有阐明分配隐藏方法,因此不能排除安慰剂效应,即家

长的期望和认知对于治疗结果的影响。短期内儿童接受药物治疗影响了家长的情绪状态、对治疗的态度以及与儿童的互动方式。如期望药物干预的家长未来可能会更加积极参与到儿童的治疗中,这种积极互动本身就可能对患儿的 ASD 症状有所改善。此外,家庭环境和支持系统的质量、家长的应对策略、以及家长对患儿改善情绪的敏感程度都有可能对治疗结果产生间接影响。而且在本次 Meta 分析中纳入的研究中多采用 ABC、ATEC 和 SCQ 等自评问卷,家长的主观态度、情绪对问卷结果影响较大,这也可能是儿童接受短期治疗后量表得分有明显改善的原因。但根据以往动物实验^[33]的研究发现长期使用益生菌可能会带来更积极的行为变化。因此,疗程对于 ASD 核心症状的影响仍应进一步观察与研究。

3.4 菌株因素 本次荟萃分析结果提示混合菌群干预能够显著改善 ASD 患者的相关行为症状。这可能是由于不同的益生菌通过不同的途径同时发挥作用,其代谢物之间可能存在相互作用,增强了原有的神经调节作用。此外, Buffington 等^[34]研究发现罗伊氏乳杆菌显著提高了小鼠的社交能力,因此推测罗伊氏乳杆菌对人类也有类似的作用。有研究发现,乳酸杆菌产生的 GABA 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,对肠道神经分泌神经肽和免疫系统^[35]有一定的调节作用。然而,本次亚组分析亚组间的异质性较高($I^2 = 60.6\%$),这可能是由于缺乏统一的菌株、治疗周期和评价工具,且目前尚无足够的临床证据支持益生菌混合物具有更好的治疗效果。因此,复合菌群或单一菌群益生菌对 ASD 的治疗价值值得进一步研究。

3.5 局限性与启示 由于目前大规模、多中心的益生菌干预 ASD 研究尚不充分,高质量的研究数量有限,同时纳入的样本和试验设计存在异质性,益生菌的种类和时长上也存在差异,而评价核心症状采用的测量工具也不相同。检索过程中只进行了中英文的公开检索,针对亚洲人的研究纳入的研究可能不够全面。同时本研究只分析了干预对 ASD 患者核心症状的影响,未分析其他伴随症状和行为问题的改变。

目前益生菌干预 ASD 面临的挑战很多,如治疗规范化、剂量、对患者基础营养代谢水平的要求以及如何标准化评价疗效。这些问题需要临床医师、研究人员和家属共同努力探索规范、安全、可持续的干预方案,以促进患者有效、持续的康复效果。

综上所述,本研究提示益生菌干预能够改善

ASD 患者的核心症状,在高加索人种和未成年人中更加明显,而在亚洲人群和成年人中改善作用不明显。因此,在亚洲人群、未成年人中开展更大规模的基础研究和临床试验可能缓解 ASD 患者的干预期间高昂的人力、时间、经济成本,进而改善治疗依从性。

参考文献

- [1] Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders[J]. *Autism Res*, 2012, 5(3): 160-179.
- [2] 刘贤,林穗方,陈文雄,等. 中国儿童孤独症谱系障碍患病率 Meta 分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(4): 371-375. Liu X, Lin SF, Chen WX, et al. Meta-analysis of the prevalence of autism spectrum disorders in Chinese children[J]. *Chin J Child Health Care*, 2018, 26(4): 371-375. (in Chinese)
- [3] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2023, 72(2): 1-14.
- [4] 中国残疾人联合会. 中国 0~6 岁残疾儿童抽样调查报告 [M]. 中国统计出版社, 2003.
- [5] Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, et al. Economic burden of childhood autism spectrum disorders [J]. *Pediatrics*, 2014, 133(3): e520-e529.
- [6] Hume K, Steinbrenner JR, Odom SL, et al. Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism: Third generation review [J]. *J Autism Dev Disord*, 2021, 51(11): 4013-4032.
- [7] Biswas M, Vanwong N, Sukasem C. Pharmacogenomics in clinical practice to prevent risperidone-induced hyperprolactinemia in autism spectrum disorder [J]. *Pharmacogenomics*, 2022, 23(8): 493-503.
- [8] Houghton R, van den Bergh J, Law K, et al. Risperidone versus aripiprazole fracture risk in children and adolescents with autism spectrum disorders [J]. *Autism Res*, 2021, 14(8): 1800-1814.
- [9] Hara Y, Ago Y, Taruta A, et al. Risperidone and aripiprazole alleviate prenatal valproic acid-induced abnormalities in behaviors and dendritic spine density in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(21): 3217-3228.
- [10] Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders [J]. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 2010, 5(2): 69-74.
- [11] Santocchi E, Guiducci L, Prosperi M, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: A randomized controlled trial [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 550593.

- [12] Schmitt LM, Smith EG, Pedapati EV, et al. Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5192.
- [13] Wang Y, Li N, Yang JJ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104784.
- [14] Song W, Zhang M, Teng L, et al. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials[J]. *J Med Microbiol*, 2022, 71(4).
- [15] He X, Liu W, Tang F, et al. Effects of probiotics on autism spectrum disorder in children: A systematic review and Meta-analysis of clinical trials[J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1415.
- [16] Aman MG, Singh NN, Stewart AW, et al. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist[J]. *Am J Ment Defic*, 1985, 89(5): 492-502.
- [17] Lord C, Rutter M, Dilavore P, et al. Autism diagnostic observation schedule: ADOS-2, Part 1: Modules 1–4[M]. 2nd ed. Los Angeles: Western Psychological Services, 2012.
- [18] Janvier D, Choi YB, Klein C, et al. Brief report: Examining test-retest reliability of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) Calibrated Severity Scores (CSS)[J]. *J Autism Dev Disord*, 2022, 52(3): 1388-1394.
- [19] Rutter M, Bailey A, Lord C. The Social Communication Questionnaire: Manual[M]. Los Angeles: Western Psychological Services, 2003.
- [20] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [21] Billeci L, Callara A L, Guiducci L, et al. A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism[J]. *Autism*, 2023, 27(1): 117-132.
- [22] Sherman HT, Liu K, Kwong K, Chan ST, et al. Carbon monoxide (CO) correlates with symptom severity, autoimmunity, and responses to probiotics treatment in a cohort of children with autism spectrum disorder (ASD): A post-hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 536.
- [23] Kong XJ, Liu J, Liu K, et al. Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1552.
- [24] 李玉勤, 孙映红, 梁亚鹏, 等. 益生菌联合应用行为分析法治疗儿童孤独症谱系障碍的前瞻性随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(11): 1103-1110.
- Li YQ, Sun YH, Liang YP, et al. Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective randomized controlled trial[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2021, 23(11): 1103-1110. (in Chinese)
- [25] Arnold LE, Luna RA, Williams K, et al. Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: A Placebo-controlled pilot trial[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019, 29(9): 659-669.
- [26] Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e210064.
- [27] Liu Y W, Liong M T, Chung Y E, et al. Effects of lactobacillus plantarum PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 820.
- [28] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 915-932.
- [29] Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15490-15496.
- [30] Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222-227.
- [31] Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1526-1531.
- [32] Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6505.
- [33] Mazurak N, Broelz E, Storr M, et al. Probiotic therapy of the irritable bowel syndrome: Why is the evidence still poor and what can be done about it? [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2015, 21(4): 471-485.
- [34] Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, et al. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring[J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1762-1775.
- [35] Muhammad F, Fan B, Wang R, et al. Themolecular gut-brain axis in early brain development[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 236-241.

收稿日期: 2023-08-18 修回日期: 2024-01-10 本文编辑: 王悦