

肠菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍中国专家共识 (2024 版)

[摘要]儿童孤独症谱系障碍是导致儿童精神疾病及精神残疾的首位因素，患病率呈逐年上升趋势。近年来其基础与临床研究取得了一定的进展，尤其是肠道微生态治疗方法日益受到关注。为此，在中华预防医学会微生态学分会、中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会和上海市预防医学会肠道微生态专业委员会的倡议下，组织国内相关领域专家成立了《肠菌移植治疗儿童孤独症谱系障碍中国专家共识》编写委员会，围绕肠道菌群紊乱、肠道微生态治疗的适应证和肠菌移植的方案，通过检索国内外文献以及专家的临床经验提出了 14 条共识意见，旨在规范儿童孤独症谱系障碍肠菌移植的临床应用。

[关键词]儿童孤独症谱系障碍:肠菌移植:肠道微生态:专家共识

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍性疾病，主要表现为不同程度的社交缺陷、重复受限的行为模式、兴趣或活动。多数患者在 3-10 岁被确诊，平均年龄为 4-5 岁。全球儿童和青少年 ASD 患病率已达到 0.7%~1.5%，男性的患病率远高于女性。中国 2017 年发布的流行病学调查显示我国 6-12 岁儿童 ASD 患病率为 7‰，男女比例 4.1:1。近年来儿童患者数量逐渐增多，不仅对患儿本身的生活质量造成重大影响，而且给家庭和社会带来巨大的负担。

目前 ASD 的病因和治疗仍是一个棘手的临床问题，也是一个重要的公共卫生问题，病因尚不明确，治疗主要依赖康复训练。近些年，越来越多的研究发现利用特定益生菌、肠菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)等肠道微生态干预方法可以有效治疗，但该疗法目前仍然存在诸多争议和不足。为规范肠菌移植在临床的开展，在中华预防医学会微生态学分会、中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会和上海市预防医学会肠道微生态专业委员会的倡议下，遴选国内本领域相关专家，经过研读相关文献，结合最新循证医学证据以及专家的临床经验，以肠菌移植治疗中的问题为导向，经过多轮讨论和意见整合，提出了 14 条共识意见。本共识基于牛津循证医学中心证据分级系统及 GRADE 系统评估证据质量和推荐强度，对证据质量给出分级，对推荐强度给出了“强推荐”和“弱推荐”2 个等级。本共识供从事肠菌移植治疗的临床专业人员使用：应用目标人群为有意向进行肠菌移植治疗的 ASD 儿童。所有编写委员会成员均填写了利益声明表，声明不存在与本共识直接的利益冲突。

共识意见 1:儿童 ASD 的患病率逐年上升，遗传和环境因素均存在关系(证据等级:4，推荐强度:弱)

儿童 ASD 的诊断率和患病率在过去二十年间呈上升趋势，达到 1%-2.5%，我国报告内 6-12 岁儿童 ASD 患病率约 7‰，其发病机制复杂，涉及环境、遗传、饮食等多种因素。基因层面的研究提示在一般兄弟姐妹中的一致率为 3%-19%，双卵双胞胎中约 30%，而在单卵双胞胎中的一致率高达 70%-90%。围生期的相关危险因素，如胎儿窘迫、出生损伤或外伤、多胎、产妇出血、低出生体重、小于胎龄、先天畸形、5 分钟低 Apgar 评分、胎粪吸入、新生儿贫血均与发病风险相关。环境中一定水平的重金属(如铅和锌等)可以通过失活甲基转移酶影响表观遗传机制，进而影响发病。母孕期相关因素如父母年龄偏大、母体免疫抗体、孕期感染、产前用药、妊娠合并症以及有害重金属物质接触等均有不可忽视的作用，其中氧化应激可能是诸多潜在发病机制的核心与枢纽。

由于单基因紊乱、染色体畸变和拷贝数变异致个体遗传易感性增加,扰乱了突触形成过程并影响突触可塑性:各种环境因素导致表观遗传修饰(DNA 甲基化和翻译后组蛋白修饰)致基因沉默并影响转录。这些复杂因素的整合导致免疫过程和突触功能之间的相互作用并启动一系列事件,触发 ASD 行为表型的发展。

共识意见 2:儿童 ASD 与肠道菌群紊乱存在联系(证据等级:2, 推荐强度:强)

儿童 ASD 更易合并腹泻、便秘、腹胀、胃食管反流等胃肠道症状,患病率为 20%-70%,其中便秘发生率高达 22.2%。研究发现 ASD 患儿肠道症状总检出率明显高于正常儿童,发生率最高的肠道症状分别为便秘、大便恶臭、腹泻,某些外化行为异常和内化症状与胃肠道症状高度相关,大龄伴有焦虑症的患儿更易出现便秘症状。一项 Meta 分析共纳入 18 项研究对肠道菌群的相对丰度进行综合分析发现,与健康儿童比较,拟杆菌门在 ASD 患儿中的丰度更高,而厚壁菌门以及双歧杆菌的丰度更低,厚壁菌门与拟杆菌门比值差异不明显。国内研究提示 ASD 患儿的肠道菌群组成与健康儿童存在较大差异,拟杆菌门与厚壁菌门的比值显著高于健康儿童,而链球菌属、韦荣球菌属、埃希氏杆菌属以及产丁酸菌(如粪杆菌属和罗氏菌属)的相对丰度显著低于健康儿童,肠道菌群的多样性较正常儿童明显降低。

肠道菌群可产生多种神经活性化合物,如色氨酸代谢物、多巴胺、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、5-氨基酸戊酸和牛磺酸等。这些代谢产物都可通过肠-脑轴途径作用于大脑神经。ASD 患儿中肠道菌群的差异可能是由于饮食习惯的差异所致,因此对于肠道微生物驱动作用的说法,大多数学者仍持有谨慎态度。

我国一个来自 25 个省市自治区、1222 名受试者的大型队列研究也发现,年龄、地区、性别、临床合并症、围产期事件等因素均可以影响肠道菌群的表达,该研究同时揭示了偏离正轨的肠道菌群发育图谱,发现 ASD 患儿肠道菌群存在多样性降低、部分基础功能性细菌定植异常、细菌间共变关系发生明显改变以及细菌参与的氨基酸代谢、芳香族代谢、神经递质代谢发生明显紊乱;该研究还发现细菌的相互关系变异程度在 3 岁之前显著高于 3 岁之后并与行为的严重程度呈正相关,暗示生命早期的菌群结构存在对神经系统发育有重要影响的“敏感期”或“关键窗口期”

共识意见 3:肠道菌群紊乱通过微生物-肠-脑轴发挥作用(证据等级:4, 推荐强度:弱)

近年来大量研究证实,ASD 的发病机制可能与肠道、大脑之间的双向作用有关。在这条作用轴上,肠道微生物可以通过迷走神经系统、肠道微生物代谢产物、神经免疫系统及神经内分泌等途径影响疾病的发生发展。微生物-肠-脑轴(Gut brain-axis,GBA)是大脑与肠道之间进行双向交流的通道,可以通过中枢神经系统(central nervous system,CNS)、肠神经系统(enteric nervous system,ENS)和自主神经系统(auto nomic nervous system, ANS)等进行信息交流:自主神经系统的交感神经对肠道发挥抑制作用,过度激活的交感神经系统会破坏肠上皮细胞的完整性以及改变肠道运动和分泌,同时这种应激变化会导致肠道菌群组成改变:肠道菌群又可以通过迷走神经向中枢神经系统传递信号,进而影响宿主的大脑功能与行为。

免疫系统的异常激活,如神经炎症、促炎细胞因子、免疫细胞的活化和自身免疫是发生 ASD 的重要危险因素。致病微生物可改变肠道黏膜的通透性,损坏肠道屏障,使得肠道微生物及其代谢产物更易通过肠壁进入肠道淋巴组织,诱导免疫激活,进而释放炎症因子和趋化因子通过血脑屏障,影响神经发生、髓鞘形成、小胶质细胞的成熟以及血脑屏障的完整性。肠道微生物也可以产生和分泌神经递质,如乳酸杆菌和双歧杆菌可产生 γ -氨基丁酸,大肠杆菌、芽孢杆菌和酵母菌可产生去甲肾上腺素,念珠菌、链球菌等可产生 5-HT,建立起肠道与大脑的联系。

ASD 患儿肠道活检结果显示,有 75%的小肠上皮细胞中用于维持肠道屏障完整性的紧密连接组分的表达量减少,提示普遍存在肠道通透性增加的病理改变,由此导致肠道中细菌、毒素以及细菌来源和食物来源的外源性蛋白质进入血液并进一步引发异常行为。

共识意见 4:特定微生态制剂能够对儿童 ASD 发挥治疗作用(证据等级:3, 推荐强度:弱) 一项纳入 65 名 ASD 患儿的对照研究发现,联合益生菌治疗者其症状和行为较单独应用行为分析(ABA)训练者明显改善。台湾的一项随机双盲安慰剂对照试验表明,在接受植物乳杆菌 PS128 胶囊治疗 4 周后,患儿多动或冲动行为、破坏性行为等较对照组明显改善且治疗效果与年龄负相关。埃及的一项开放性前瞻性研究表明,口服含嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌和长双歧杆菌三种益生菌的配方奶粉治疗 3 个月后,患儿粪便中双歧杆菌和乳酸杆菌的菌落数增加且症状的严重程度、行为学特征及胃肠道症状均明显改善。另一项随机双盲安慰剂对照试验提示,两株罗伊氏乳杆菌组合干预持续 6 个月可显著改善患儿社会功能:通过补充益生菌+低聚果糖,患儿肠道中双歧杆菌丰度增加,SCFAs 水平改善,5-HT 水平降低,肠黏膜紧密连接蛋白表达改变,患儿言语交流、社交等行为改善,同时胃肠道严重程度改善^[29];通过半乳糖低聚糖治疗后,孤独症症状评估量表中社交评分、孤独症谱系商数量表和社交技能量表评分均明显降低。目前的研究显示,血液中 5-HT 水平与患儿相关症状呈正相关:患儿体内色氨酸水平降低,5-HT 水平增加,使用益生菌干预后,其 5-HT 水平降低,症状得到改善。

共识意见 5:肠菌移植在儿童 ASD 的治疗中是科学有效的(证据等级:2, 推荐强度:强) 为证实 ASD 的肠道菌群紊乱和大脑功能之间的关系,将其肠道肠菌移植到无菌小鼠中,发现其可以诱导标志性异常行为;而将健康人群的肠道微生物群移植到 ASD 小鼠可以改善相关异常行为。因此,肠菌紊乱可能发挥了驱动作用。临床上通过肠菌移植对患儿进行治疗具有科学依据。

一项前瞻性研究评估了 FMT 对患儿行为症状和胃肠道症状的改善作用,结果显示移植后,其行为症状的严重程度降低 23%(随访发现改善作用能维持 2 年),而胃肠道症状严重程度降低 80%。FMT 后患儿的胃肠道症状得到了改善,腹痛、腹泻和便秘等症状显著减少,社交技能等行为症状也显著缓解并且测序分析表明细菌多样性得以提升;血浆的相关代谢特征包括烟酸/烟酰胺和嘌呤代谢发生改变,血清素水平降低;粪便代谢物谱更加接近供体(正常人群);许多功能基因的丰度发生了变化,重要功能基因包括:编码叶酸生物合成、硫代谢和氧化应激相关酶的基因。大量研究发现 FMT 可改善肠道炎症、肠道菌群组成及其代谢产物,进一步改善患儿的核心症状和胃肠道症状,然而,需要更大样本严格设计的临床试验来确定治疗的安全性和有效性。

共识意见 6:儿童 ASD 肠菌移植供体的质控与选择(证据等级:2.推荐强度:强)

良好的肠菌供体是 FMT 治疗安全性和有效性的重要保证。供体筛选合格率很低,约 10% 可以通过筛查被登记为研究捐赠者。目前成人肠菌供体筛选和质控已经出具《肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识(2022 版)》可以参考:儿童供体肠菌也被尝试应用于疾病的诊疗中。目前可参考 2016 年发布的《关于儿童粪菌移植技术规范的共识》。但目前国内外尚没有关于不同肠菌供体来源对治疗结果差异性的研究,亦少见儿童来源的供体用于肠菌移植治疗。

儿童供体的优势在于:受体与供体年龄相近符合发育规律:能够降低性早熟和促进免疫发育的风险:饮食结构较为健康,无不良生活习惯。成人供体的优势在于:肠菌丰度较儿童供体丰度高:菌群结构稳定:有成熟的筛选质控标准。在儿童中应用 FMT 时需要考虑到可能改变发育中的微生物组的潜在影响。目前供体的选择建议如下:(1)大于 12 岁的儿童可直接选择成人供体,小于 6 岁的儿童可考虑选择儿童供体(其中小于 3 岁的儿童建议选择儿

童供体), 6-12 岁儿童对供体不做要求。(2)在治疗过程中出现性早熟和早发育等症状, 性激素水平升高(非正常的下丘脑-性腺轴启动).需停用成人供体胶囊, 进一步排除是否为自然发育现象。(3)儿童供体胶囊治疗效果不佳考虑与供体肠菌丰度不够相关时, 可更换为成人供体胶囊。(4)在治疗中尽量保持供体和受体性别一致, 供体不来源于患儿的家庭成员, 儿童供体年龄范围在 6-12 岁之间。

肠菌胶囊质控要求为:用于儿童 ASD 治疗中的每克胶囊中活菌计数 $\geq 1 \times 10^9$ CFU, 活菌比例 $\geq 70\%$;以下菌量不超过参考范围:志贺氏菌:0-23.702%, 弯曲杆菌属:0-0.005%, 艰难梭状芽孢杆菌:0-0%, 幽门螺杆菌:0-0%, 沙门氏菌:0-0%;无抗生素耐药菌。

共识意见 7:肠菌移植治疗儿童 ASD 中的不良反应以及处理方式需要识别和重视(证据等级:3, 推荐强度:弱)

目前 FMT 被较多应用于治疗儿童 CD 和 IBD 中, 未报道严重不良事件, 可伴有恶心呕吐、胃肠胀气、腹泻以及一过性发热等并发症及罕见肠道感染或败血症等。在国内的一项关于 114 例儿童 FMT 研究中发现, 不良反应多为短期并发症, 较少发现长期不良事件, 无死亡病例。最常见的不良反应包括腹痛、胃肠胀气、腹泻、便秘、发热、恶心、呕吐。FMT 用于 ASD 患儿的治疗中未报道有严重并发症。标准化的移植方式总体是安全的, 但应引入治疗儿科疾病的循证临床试验, 以解决剂量、持续时间、开始治疗和治疗终点的相关问题。

目前的研究报道中发现有一过性的腹胀、腹泻症状, 可能和肠菌定植过程中类“药物赫氏反应”有关, 但未见严重不良事件。不良反应处理方式如下:(1)轻度:肠道不耐受症状如偶有恶心、呕吐、腹胀和腹泻等, 多为自限性, 可暂不予以处理。(2)中度:上述症状无好转, 可对症处理:腹泻患儿可口服蒙脱石散, 发热患儿可进行物理降温、补液和口服非甾体类退热药, 恶心呕吐给予胃复安等, 仍不能缓解者暂停 FMT 治疗。(3)重度:腹泻 ≥ 5 次/天, 恶心呕吐频繁:体温 $\geq 39^\circ\text{C}$, 需要排除肠源性感染, 终止肠菌移植并入院治疗。(4)怀疑肠源性感染时, 立即终止肠菌移植治疗:检测供体和受体粪便致病菌, 完善血常规、血培养、炎症指标等检查并给予抗感染、补液支持等治疗。

共识意见 8:肠菌移植治疗儿童 ASD 的入排标准与治疗流程(证据等级:3, 推荐强度:弱)为保证 FMT 治疗儿童 ASD 的效果, 筛选要求:患儿伴有腹泻、便秘、腹胀等胃肠道症状或存在食物过敏/不耐受, 症状出现至少 6 个月:肠菌检测结果提示肠菌紊乱或存在 ASD 高风险菌株:训练后能够吞服胶囊或者可以在麻醉状态下经内镜行肠道置管术(TET)导管输注菌液。排除人群为:患儿处于抗生素使用期间或者在感染性疾病治疗期间:严重的营养不良($\text{BMI} < 15\text{kg/m}^2$):严重低蛋白血症(白蛋白 $< 25\text{g/L}$):肠屏障功能明显异常(钙卫蛋白 $> 100\mu\text{g/g}$)。

目前推荐 FMT 治疗周期为 6 个月, 口服胶囊治疗为 4 个疗程(每个疗程为口服肠菌胶囊 12 天, 停用 18 天), 4 个疗程结束后观察 2 个月为一个治疗周期, 在治疗第 2 个疗程结束后需进行 1 次评估:若有效继续当前治疗, 若无效则行肠菌检测并更换供体后重新给予 2 个疗程肠菌移植治疗。更换供体后若有效, 则继续予以 2 个疗程巩固治疗:若仍无效则视为肠菌移植治疗无反应, 此时不应继续给予肠菌移植治疗。对于移植治疗 2 个疗程有效的 ASD 人群, 则应继续予以 2 个疗程巩固治疗后进入随访期。随访期为半年, 半年后进行量表评分和肠菌检测, 评估肠菌定植效果和临床改善情况:ABC 评分或 CARS 评分较基础评分下降 $< 10\%$ 、或肠菌检测发现供体菌群多样性 $< 20\%$ 则视为菌群定植退化, 继续予以 2 个疗程巩固治疗:否则继续予以随访。肠菌移植无效的患儿可以联合小肠液移植即全菌谱移植进行尝试治疗, 由于目前没有大规模的临床试验, 此处不做进一步推荐。

目前 FMT 终止使用的情形如下:(1)患儿肠道不能耐受胶囊或菌液并产生严重:(2)肠菌移植无反应:(3)患感染性疾病,一段时间内需持续使用抗生素:(4)使用激素、免疫抑制剂等药物:(5)随访期间菌群定植未发现退化。

经肠镜行肠道置管术(TET)导管输注菌液者需要做肠道准备,口服胶囊者不需要万古霉素口服清洁肠道。其中口服胶囊的方法为, ≤ 6 岁患儿,每日口服2次,每次2粒胶囊(每粒儿童胶囊不低于 $0.1 \pm 0.05\text{g}$): > 6 岁患儿,每日口服2次,每次3粒,也可采用供体粪便和受体体重按比例方法进行菌液或胶囊配置:1g 供体粪便/1kg 受体体重。

综上,FMT 的治疗时间较长,需要进行多次治疗以促进肠菌稳定定植,具体剂量与疗程建议结合病人的情况而定,但需要治疗与评估交替进行。目前还没有强有力的证据证明最佳的移植疗程,需要更多的临床证据支持。

共识意见 9:肠菌移植治疗儿童 ASD 的评价指标(证据等级:2,推荐强度:弱)

临床疗效指标以孤独症行为量表(ABC 评分),儿童孤独症评定量表(CARS)作为主要量表评估;社交反应量表(SRS),临床总体印象量表-总体改善(CGI-I)评分作为次要评估量表;Gesell 发育量表,儿童心理发育评估量表,韦氏智力发育量表作为补充评估量表。条件允许时以血 5-HT,炎症因子指标(IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-1 β 、IL-17A、IL-10、 γ -干扰素),肠道菌群检测作为客观指标参考。

疗效评价参考《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022 版)》:其中菌群多样性恢复至供体菌群多样性 50%以上为治疗显效;治疗第 12 周 ABC 评分 < 67 分且 CGI-I 评分 1-2 分或 5 个 ABC 子量表中至少 2 个较基线有 70%或更大的下降,而其他子量表均未出现 10%或更大的上升为治疗有效;在此基础上 CARS 量表评分下降超过 15%也作为治疗有效的参考。血清 5-HT 下降,IL-17 等炎症因子下降提示可以继续行肠菌移植。

脑部 fMRI 的相关脑功能区和脑脊液中的自体免疫相关指标与 ASD 具有相关性,在未来的研究中具有成为潜在评价指标的可能。

共识意见 10:全菌谱移植可以作为儿童 ASD 肠菌移植探索治疗的新方法(证据等级:3,推荐强度:弱)

FMT 治疗的有效性目前已得到临床研究证实,但该方法只能将结肠的菌群进行转移,而人体小肠内还含有消化液、胆盐、消化酶、免疫球蛋白等诸多具有重要功能的物质。目前将小肠液制备成胶囊的技术已成熟并形成小肠液移植制备系统,为疾病的治疗提供了一种新技术,也使小肠液移植(human intestinal fluid transplantation,HIFT)联合肠菌移植的全菌谱移植(whole intestinal microbiota transplantation,WIMT)治疗(即在口服肠菌胶囊的同时口服小肠液胶囊)成为可能。小肠液的供体来源于健康成人,患儿直系亲属不做推荐,建议进行供体招募,筛选优质稳定的小肠液供体。通过对 11 例患儿初步治疗结果显示,完成 2 个疗程 WIMT 治疗和 2 个月随访,ABC 评分及 CARS 评分均有改善,无严重不良反应发生。

目前全菌谱移植的临床研究鲜有报道,现有研究数据提示其治疗是安全的,未见不良反应,而且有效率要高于肠菌移植。由于小肠液收集难度高且制备费用高,目前应用于以下情况:(1)肠菌移植效果不佳,更换供体后仍然达不到预期,考虑不能稳定定植的;(2)学龄前患儿肠菌移植有效,为加快促进康复融入社会;(3)患儿存在小肠相关疾病,如小肠细菌过度生长和功能性腹胀,胃肠动力障碍等,氢/甲烷呼气试验结果阳性。

共识意见 11:胶囊口服是肠菌移植治疗儿童 ASD 的推荐治疗方式(证据等级:2,推荐强度:强)

目前常用的 FMT 途径包括上消化道途径(胃镜下移植、鼻胃管移植、鼻空肠管或鼻十二指肠管移植)、下消化道途径(经结肠镜或保留灌肠移植)和口服胶囊。ASD 儿童存在交流

障碍,不能配合指令性动作,依从性差,鼻胃管、鼻空肠管或鼻十二指肠管在置管过程中存在不适感,需要患儿配合且存在自行拔管的风险;保留灌肠途径比其他方法更经济,侵袭性更小,但菌液仅限于远端结肠,不能输送到整个结肠,疗效不明确;结肠镜途径需要充分的肠道清洁及患儿配合且要在全麻下施行,不适合多疗程长时间治疗的儿童;胶囊口服适用于经过训练后可以进行胶囊完整吞咽的儿童,但家长需要做前期的训练准备。

口服胶囊的疗效和经结肠镜治疗效果等同,同时有服用方便、安全和美观性等优点。在保证疗效的前提下,还有微胶囊、滴丸、油滴剂、晶球等适合儿童患者服用的多种剂型。口服途径要求患儿整颗完整吞服,因此在治疗前需要对患儿进行训练。国内的一项研究比较了 27 例口服冻干胶囊的患儿和 13 例结肠镜下治疗的患儿,4 周后均能够显著改善胃肠道症状和 ABC,CARS 评分,两种途径治疗效果无明显差异。一项开放性 FMT 临床研究发现,口服 2 周抗生素然后给予标准化人体肠道微生物群口服或直肠给药,患儿的胃肠道症状及异常行为明显改善,菌群的多样性和丰度增加并持续存在超过 8 周。之后该临床试验的研究者对受试者随访观察 2 年,大部分胃肠道症状及异常行为持续改善,微生物群多样性及丰度的改变也可见后续效应。目前的研究并未发现不同治疗方式带来的临床效果的差异。对于无法完整吞服胶囊的小年龄患儿可以通过上消化道置管方式治疗。

共识意见 12:肠道菌群、肠屏障功能以及免疫功能是肠菌移植前必要的评估项目(证据等级:3,推荐强度:强)

目前研究已经证实 ASD 患儿存在肠道菌群紊乱, FMT 治疗前建议行肠菌检测,对于评估肠菌结构具有重要的作用,能够对供受体肠菌匹配以及治疗后肠菌定植情况发挥重要的参考价值。肠菌检测推荐 16S 检测,有条件的机构可以进一步行肠菌宏基因组检测。肠屏障功能可以通过粪便钙卫蛋白检测来评估。

通过对 105 名患儿和正常对照儿童的免疫功能检测发现:患儿的 $\gamma\delta T$ 细胞比例明显高于对照儿童,且 $\gamma\delta T$ 细胞分泌的 IL-17 增加;另一项研究提示患儿血浆中多种细胞因子水平显著升高,其中包括白细胞介素(interleukin,IL)-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-12p40。免疫功能评估建议行体液免疫(IgG、IgA、IgM、IgE),细胞因子检测(IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-1 β 、IL-17A、IL-10、 γ -干扰素),有条件的机构可以开展免疫功能全套精准淋巴细胞检测。

免疫功能检测有助于客观评估患儿体内的炎症激活状态,对移植疗效具有十分重要的辅助评价作用。

肠道菌群、肠屏障功能、免疫功能的评估既是移植治疗前必要的评估项目,也可作为后续疗效评价的客观指标。

共识意见 13:寻找 ASD 的标志物或建立风险评估是十分必要的(证据等级:3,推荐强度:强)

目前 ASD 的诊断与筛查有较强的主观性,缺乏生物学依据,所需时间周期较长,许多行为特征与其它心理和精神障碍相关,导致诊断结果缺乏可靠性。因此,在生命早期寻找 ASD 标志物或建立风险评估是十分必要的。

早期识别、诊断和治疗可有效提高患儿的生活质量,从而改善预后,研究发现,尿液中的对甲酚水平和血浆中的对乙酰硫酸盐水平能够很好地区分开患儿与健康儿童;一项研究对 159 例患儿和 77 例发育正常儿童分别进行核磁共振扫描发现,与正常儿童相比,患儿的外轴脑脊液容量平均增加 15.1%,中高风险组和普通风险组外轴脑脊液容量均显著高于正常儿童;另一项纳入 822 名新生儿的前瞻性队列研究发现,婴儿期体重增长过快与早期瘦素水平呈正相关,日后被诊断为 ASD 的概率更大;ASD 儿童和非 ASD 儿童

在出生后第一年的肠道菌群就存在明显差异，婴儿生物标志物和危险因素的趋同为早期生命预测和神经发育的干预提供了线索。

虽然 ASD 表现出相似的核心症状，但遗传、免疫、环境和代谢等因素可能会单独或共同作用而产生不同的亚型，这些亚型可能存在不同的生物学表现或不同的治疗靶点。准确鉴别不同亚型并根据亚型的不同靶点制定相应的治疗方案应该是未来治疗的方向。总而言之，对于 ASD 的治疗应该是多方面的甚至是个体化的。因此，除了需要更多高质量的临床试验提供证据外，还依赖于对发病机制和生物标志物的进一步深入探索。

共识意见 14:开发基于肠道菌群的人工智能模型以加强 ASD 的早期筛查和肠道菌群定植效果评估。(证据等级 5，弱推荐)

肠道菌群发育遵循统一的程序性定植模式，表现为拟杆菌、双歧杆菌属、乳杆菌属等基础菌株最先定植，然后是厚壁菌门等功能菌属，最后是高级菌属陆续定植并随着婴幼儿成长而逐渐形成丰富且稳定的肠道菌群生态结构。一项对 773 例患儿和 429 例正常发育儿童的肠道菌群研究发现，ASD 患儿肠道菌群呈幼稚样发展，其菌群年龄普遍低于正常发育儿童的菌群年龄，首次证明通过人工智能模型可以实现对肠道菌群发育异常的灵敏识别。随后，众多的跨队列研究相继揭示，通过随机森林或 LASSO 回归等机器学习模型可以有效识别肠道菌群定植事件并且可用于菌群健康性量化评价。因此，未来可以通过建立基于肠道菌群的人工智能模型，在孕产妇、婴儿等人群中做菌群健康性评估，将患儿的早筛进一步提前；同时在接受 FMT 治疗后也可以通过人工智能模型鉴别菌群的恢复程度，提高治疗的精准化，最终实现个体化治疗。