

孤独症谱系障碍与血清胃蛋白酶原相关性分析^{*}

翟华丽¹, 沈建军^{2△}, 杨瑞利¹, 韩 双¹

(1. 长安医院检验科, 西安 710016; 2. 第四军医大学唐都医院检验科, 西安 710038)

摘要:目的 了解孤独症谱系障碍(ASD)患儿血清胃蛋白酶原(PG)水平,探讨 PG 与 ASD 的关系,为儿童 ASD 病因学研究提供依据。方法 选取 2012~2015 年某私立孤独症早教干预培训机构新诊断 ASD 患儿 45 例为观察组,并于选取同期体检的健康儿童 45 例为对照组,采用化学发光免疫分析法(ICMA)进行血清 PG 检测,分析血清 PG 与 ASD 的关系。结果 观察组 PG I、PG II 中位数分别为 36.54、3.67 μg/L,对照组分别为 60.13、4.62 μg/L,差异有统计学意义($Z=5.631$ 、 $Z=3.902$, P 值均 <0.05);重度组 PG I、PG II 中位数分别为 28.63、3.43 μg/L,轻、中度组分别为 40.41、3.84 μg/L,轻、中度组的 PG I 水平高于重度组,差异有统计学意义($Z=3.025$, $P<0.05$),轻中度组 PG II 水平高于重度组,但差异无统计学意义($Z=0.421$, $P>0.05$);治疗前 ASD 患儿 PG I、PG II 中位数分别为 36.54、3.67 μg/L,治疗后分别为 50.18、3.79 μg/L,治疗后 PG I 水平与治疗前比较,差异有统计学意义($Z=4.692$, $P<0.05$),虽然治疗前 PG II 水平低于治疗后,但差异无统计学意义($Z=0.306$, $P>0.05$)。结论 ASD 患儿疾病的发生、发展及疗效与 PG 水平有关。

关键词:孤独症谱系障碍; 胃肠系统损伤; 血清胃蛋白酶原
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.035 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)13-1836-02

孤独症谱系障碍(ASD)是一类严重的儿童精神发育障碍性疾病,以社会交流障碍、兴趣或行为活动重复刻板为主要特征^[1]。近年来,ASD 的患病率呈逐年上升趋势,美国 CDC 自闭症监测网最新报道 ASD 患病率为 1.47%^[2],我国大陆为 0.75%^[3]。该病至今病因未明,无确切有效的药物治疗,致残率高,严重危害儿童的身心健康,给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担^[4],现已成为世界上公认的重大公共卫生问题。研究发现,ASD 患儿广泛存在肠胃道问题,血清胃蛋白酶原(PG)水平可反映胃黏膜功能和状态^[5],本研究通过实验室方法,探讨儿童 ASD 与血清 PG 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012~2015 年某私立孤独症早教干预培训机构新诊断 ASD 患儿 45 例为观察组,其中男 37 例,女 8 例,年龄 2~7 岁,平均年龄(3.7±1.3)岁;同时选取正常儿童 45 例为对照组,其中男 35 例,女 10 例,平均年龄(3.4±1.5)岁,两组儿童在性别、年龄、家长文化水平等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。ASD 诊断由某三级甲医院专科医生使用《美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)》诊断标准进行诊断,患儿在本院进行相关指标检测。

1.2 仪器与试剂 仪器为新产业 MAGLUMI2000 PLUS 全自动化学发光仪,试剂为新产业的配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 观察组患儿评估方法 根据儿童孤独症等级评定表评估疾病的严重程度,CARS 得分 30~36 分定义为轻中度孤独症,37~60 分定义为重度孤独症^[6]。

1.3.2 标本采集方法 采集空腹静脉血 3 mL 于促凝管中,颠倒混匀,待样本完全凝固后再以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,当天检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用中位数表示,组间比较采用秩和检验,以 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组 PG 检测结果比较 观察组 PG I、PG II 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组 PG 水平比较(μg/L)			
组别	<i>n</i>	PG I	PG II
观察组	45	36.54	3.67
对照组	45	60.13	4.62
<i>Z</i>		5.631	3.902
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 轻、中度组与重度组 ASD 患儿 PG 检测结果比较 重度组 PG I 水平低于轻、中度组,差异有统计学意义($P<0.05$);虽然重度组 PG II 低于轻、中度组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 轻、中度组与重度组 ASD 患儿 PG 水平比较(μg/L)			
组别	<i>n</i>	PG I	PG II
轻、中度患者	29	40.41	3.84
重度患者	16	28.63	3.43
<i>Z</i>		3.025	0.421
<i>P</i>		<0.001	0.674

2.3 治疗前与治疗后 ASD 患儿 PG 检测结果比较 治疗前 PG I 明显低于治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$);虽然治疗前 PG II 低于治疗后,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前与治疗后 PG 水平比较(μg/L)		
治疗时间	PG I	PG II
治疗前	36.54	3.67
治疗后	50.18	3.79

^{*} 基金项目:西安市科技攻关项目(HM1124)。
[△] 通讯作者,E-mail:13572907376@163.com。

续表 3 治疗前与治疗后 PG 水平比较(μg/L)		
治疗时间	PG I	PG II
Z	4. 692	0. 306
P	<0. 001	0. 527

3 讨 论

PG 由胃黏膜分泌,是胃蛋白酶的无活性前体,在胃液的酸性环境中可转化为胃蛋白酶,按免疫原性分为 PG I 和 PG II,PG I 由胃底腺的主细胞及颈黏液细胞分泌,PG II 则由全胃腺(包括胃贲门腺、胃底腺、胃窦幽门腺)、近端十二指肠 Brunner 腺等合成并分泌。三十多年前,美国学者 Samloff 首次提出血清 PG 水平可以反映胃黏膜的形态和功能,起到“血清学活检”的作用。大量研究认为 ASD 患儿存在胃肠道功能问题,并提出治疗胃肠道问题是治疗 ASD 的关键^[7-9],中医学也认为 ASD 患儿的各种异常行为和心、肝、脾、肾功能有着一定联系,特别是肾和脾胃^[10]。ASD 患儿胃肠道常见症状有慢性便秘、腹痛、腹胀以及食管返流性胃炎等,当患儿腹部不适,由于其交流与表达障碍,以哭闹、烦躁、自伤、攻击等问题行为表示,使胃黏膜血流量降低,缺血缺氧导致胃粘膜损伤引起 PG 分泌减少,使胃消化蛋白质功能降低,引起患儿蛋白质或必须氨基酸缺乏,从而影响其心智发育。本研究结果显示,ASD 患儿血清 PG I 低于健康儿童,重症组患儿 PG I 低于轻、中症组患儿,治疗前患儿 PG I 低于治疗后,均有统计学意义($P<0.05$),提示 PG I 与 ASD 患儿疾病的发生、发展及转归有关,可作为 ASD 早期辅助诊断的生物学标记,也可用来评估病情及疗效观察;PG II 在健康儿童与 ASD 患儿间差异有统计学意义($P<0.05$),在 ASD 患儿中,PG II 与病情严重程度及治疗效果无关,应该与 PG II 是由多细胞分泌有关。

目前研究提示,引起 ASD 患儿的胃肠道功能问题主要有以下几方面。首先是肠道菌群的改变,多数 ASD 患儿有食欲异常史及独特的肠道菌群,有研究指出在有胃肠功能异常的 ASD 患儿空肠处发现了正常人群中不存在的萨特氏菌属^[11];其次,胃肠道问题与免疫损伤有关,胃肠道是人体内最大的免疫器官,含有体内 80% 的生成免疫球蛋白的细胞,高达 73.2% 的 ASD 儿童存在回肠和结肠的淋巴滤泡增生(LNH),并具有极度活跃的生发中心,本研究中对所有 ASD 患儿行腹部 B 超检查,淋巴结肿大的占 82.22%(37/45),经过 1~3 个月治疗后,66.57%(25/37)的患儿此症状消失;临床上还发现 ASD 患者伴有过敏和过敏样症状,尤其是奶类、麦类、蛋黄等富含酪蛋白和谷蛋白的食物^[12-13],干扰肠内生态平衡,产生神经毒性物质,改变神经功能出现 ASD;同时胃肠道也是体内最大、最复杂的内分泌器官,由于其黏膜面积大,所含内分泌细胞数量多,应激状态下引起内分泌功能改变,也增加了胃肠疾病的形成。

由于 ASD 病因的不确定性,目前尚缺乏针对 ASD 核心症状的有效药物,国内外多采用行为分析疗法、结构化教学、感觉统合训练、听觉统合训练、人际关系训练、语言训练等综合干预治疗^[14]。对于 ASD 患儿应尽可能的早诊断、早干预^[15],利用儿童神经系统的可塑性,改变 ASD 儿童异常的学习模式从而减轻疾病的累积效应,能最大限度地改善患儿症状。大量临床实践表明,在 ASD 患儿中,各种行为表现,包括问题行为可能是 ASD 患儿腹部疼痛和不适的标志,如果胃肠道状况得到改善,疼痛缓解,可消除患儿的情绪、睡眠、攻击和其他问题行为。

本研究中 ASD 患儿均是通过综合训练加饮食干预,效果明显的可在 1~3 个月内胃肠道症状如便秘、腹泻、腹痛等症状消失,相关症状烦躁、呻吟、睡眠等明显好转。

本研究表明 ASD 患儿 PG 水平明显不足,并与疾病的严重程度相关,但本研究属于国内首次报道,需扩大样本量、多中心、多地区进行深入研究,进一步探讨 PG 与 ASD 患儿的关系,为儿童 ASD 的防治提供理论依据。

参考文献

[1] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism[J]. Lancet, 2014, 383(9920): 896-910.

[2] Falco M. Autism rates now in 1 in 68 US children; CDC [N]. CNN News, 2014.

[3] Sun X, Allison C, Matthews FE, et al. Prevalence of autism in mainland China, Hong Kong and Taiwan; a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Autism, 2013, 4(1): 7.

[4] 朱静,唐久来. 孤独症谱系障碍的神经免疫学研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(9): 956-958.

[5] 黄大清,夏小梅,邱建华,等. 438 例胃疾病患者 PG I 及 PG I /PG II 水平的探讨[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(22): 2754-2756.

[6] Breidbord J, Croudace TJ. Reliability generalization for Childhood Autism Rating Scale[J]. J Autism Dev Disord, 2013, 43(12): 2855-2865.

[7] 曹歆轶,林萍,蒋平,等. 儿童孤独症谱系障碍胃肠道细菌学研究的系统综述[J]. 上海精神医学, 2013, 25(6): 342-353.

[8] 李素水,王霞,孙志刚,等. 孤独症谱系障碍与胃肠功能紊乱关系研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(5): 318-320.

[9] 郭德华,聂云霞,杨广学,等. 自闭症儿童肠胃道问题及护理策略[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(2): 374-379.

[10] 陶国泰. 儿童少年精神学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2013: 123.

[11] Williams BL, Hornig M, Parekh T, et al. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation and phylogenetic characterization of Sutterella species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances [J]. MBio, 2012, 3(1): e00261-11.

[12] 李素水,王霞,孙志刚,等. 孤独症谱系障碍患者食物不耐受研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(2): 181-182.

[13] 孙志刚,李素水,宋丽华,等. 过敏现象与孤独症谱系障碍的关系研究进展[J]. 中国健康心理学杂志, 2014, 22(9): 1439-1441.

[14] 姚梅玲,王纪,李正华. 儿童孤独症的综合干预治疗疗效分析[J]. 中国妇幼, 2015, 30(26): 4463-4465.

[15] 吴梅荣,徐海青. 孤独症早期诊断生物学标记研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(9): 944-946.