

饮食干预对孤独症儿童相关症状改善的影响

崔永虹, 戴晓红, 徐新杰, 尤欣

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科
风湿免疫病学教育部重点实验室 (尤欣); 037003 山西大同, 大同同煤集团总医院
血液免疫科 (崔永虹); 100073 北京, 国家电网公司北京电力医院儿科 (戴晓红);
100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院科研处中心实验室
(徐新杰)

通信作者: 尤欣, E-mail: YouXin@pumch.cn

崔永虹和戴晓红对本文贡献同等

DOI:10.3969/j.issn.1673-8705.2018.02.007

【摘要】 **目的** 探讨饮食干预对孤独症谱系障碍儿童核心症状、胃肠道症状和变态反应等的影响。**方法** 采用前瞻性非随机方法, 于 2014 年 10 月-2015 年 7 月在北京市海淀区阳光友谊儿童康复训练中心纳入孤独症谱系障碍儿童受试者 47 例, 患者均在北京大学第六医院和北京市儿童医院确诊。将受试者分配至禁食组 32 例和对照组 15 例, 禁食组患儿在常规行为康复训练的基础上接受 3 个月不耐受食物 (主要包括麸质、蛋、奶及其他检测出的不耐受食物) 禁食, 对照组儿童仅接受同等的常规行为康复训练。采用儿童孤独症评定量表 (CARS)、临床语言功能问卷 (CLSQ) 及其他症状评估问卷调查法比较干预前后各组患儿在孤独症核心症状及胃肠道、变态反应、挑食、兴奋及睡眠障碍症状的改善情况。**结果** 禁食组患儿干预后 3 个月 CARS 评分为 29.3 ± 5.2 , 明显低于干预前的 34.4 ± 6.3 ; 禁食组患儿干预后 3 个月 CLSQ 表达评分为 6.8 ± 2.9 , 认知评分为 7.4 ± 1.9 , 分别高于干预前的 4.2 ± 3.0 和 5.7 ± 2.4 , 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 干预前后对照组患儿上述评分差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。干预后 3 个月禁食组患儿胃肠道、兴奋、挑食症状的改善例数明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 干预前后两组间患儿变态反应症状和睡眠障碍的改善例数差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 禁食不耐受食物可一定程度地缓解孤独症谱系障碍儿童的相关症状, 改善患儿的胃肠道、兴奋、挑食症状。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 食物不耐受; 饮食; 疗效

Effect of dietary intervention on related symptoms in children with autism spectrum disorders

CUI Yong-hong, Dai Xiao-hong, XU Xin-jie, YOU Xin

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Beijing 100730, China (YOU X); Department of Blood Immunity, General Hospital of Shanxi Datong Tongmei Group, Datong 037003, China (CUI YH); Department of pediatrics, Beijing Electric Power Hospital of State Grid Corporation of China, Beijing 100073, China (Dai XH); Central Laboratory at Department of Scientific Research, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China (XU XJ)

Corresponding author: YOU Xin, E-mail: YouXin@pumch.cn

CUI Yong-hong and Dai Xiao-hong contributed equally to this paper

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of dietary intervention on autistic core symptoms, gastrointestinal dysfunction, and allergy as well as other related symptoms in children with autism spectrum disorders (ASD). **Methods** A total of 47 ASD children were recruited in this study, with 32 in the dietary intervention

group and 15 in the control group. Children in the dietary intervention group received behavior rehabilitation training and were restricted on intolerant food (including gluten, eggs, milk, and other intolerant food as detected) for three months, while children in the control group only received behavior rehabilitation training. Childhood Autism Rating Scale (CARS), Clinical Language State Questionnaire (CLSQ) and other symptom assessing questionnaires were used to assess the symptom alleviation after the 3-month intervention, including autistic core symptoms, gastrointestinal dysfunction, allergy, choosy in food dysfunction, agitation and sleep disorder. **Results** CARS scores were significantly lower (34.4 ± 6.3 vs. 29.3 ± 5.2) and CLSQ expression and cognition scores were significantly higher (4.2 ± 3.0 vs. 6.8 ± 2.9 , 5.7 ± 2.4 vs. 7.4 ± 1.9) in children in the dietary intervention group, while no statistically significant difference was observed in these scores in the control group. Additionally, as compared to the control group, children in the dietary intervention group showed better improvement in gastrointestinal dysfunction, agitation, and choosy in food. Alleviation of allergy and sleep disorder was not different between these two groups. **Conclusion** Restricting intolerant food intake could alleviate the core symptoms of ASD and other related symptoms such as gastrointestinal dysfunction, agitation, and choosy in food in ASD children.

【Key words】 Autism spectrum disorder; Food intolerance; Diet; Effect

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一类儿童早期广泛性发育障碍类疾病, 主要表现为社会交流和交往障碍, 同时伴有局限兴趣和重复刻板行为^[1], 药物治疗疗效不佳, 因此高额的康复费用和极差的预后给家庭和社会造成沉重负担。ASD 的发病机制尚未完全阐明, 目前认为可能与生命早期肠道菌群的失调、对某些特定种类的食物成分不耐受或变态反应等免疫状态异常有关^[2-3]。ASD 患者除神经系统功能异常之外, 许多患儿常同时伴有胃肠道功能紊乱症状, 如腹泻、便秘或胃肠胀气等^[2]。近年来的研究提示, 食物不耐受是某些特定种类的食物或营养物质引发的机体的异常反应, 可导致腹痛、腹泻和腹胀等胃肠道症状的发生^[4], 其中一部分患者血液中存在大量的针对食物的 IgG 型抗体, 可能与异常免疫反应有关。调查研究显示, 普通人群中食物 IgG 抗体的检出率约为 15%~20%^[5], 常见的不耐受食物主要包括牛奶、洋葱、豆类、甘蓝和小麦等^[4]; 而 ASD 儿童中食物抗体的阳性率更高^[6]。食物不耐受可增加 ASD 患儿的肠道通透性, 进而可能会对神经系统的功能产生影响^[7-8]。本研究主要探讨饮食干预 3 个月对 ASD 患儿孤独症主要症状、胃肠道症状、变态反应及挑食等方面的改善效果。

1 资料与方法

1.1 对象

采用前瞻性非随机对照研究方法, 于 2014 年 10

月—2015 年 7 月在北京市海淀区阳光友谊儿童康复训练中心招募儿童受试者, 患者均在北京大学第六医院和北京市儿童医院确诊。纳入标准: (1) 经专业儿童精神科医师确诊为 ASD; (2) 年龄 2~8 岁, 男女不限; (3) 不伴有其他神经系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 受试者分组: 所有受试儿童分为对照组和禁食组, 其中对照组患儿仅接受常规行为康复训练; 禁食组患儿在接受同等的常规行为康复训练的基础上接受 3 个月的不耐受食物禁食干预, 不耐受食物主要包括麦麸、奶、蛋及检测出的其他不耐受食物。

1.2.2 症状评估: 研究开始前和完成后采用儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 和临床语言功能问卷 (Clinical Language State Questionnaire, CLSQ) 对儿童的孤独症行为和语言功能进行评分。此外为探讨饮食干预对 ASD 儿童其他相关症状的改善作用, 通过问卷调查的形式对研究前后患儿胃肠道、睡眠障碍、兴奋、变态反应和挑食症状进行比较, 其中胃肠道症状主要包括腹痛、腹泻、便秘、腹胀、打嗝等; 睡眠症状主要包括入睡困难、早醒等; 兴奋症状包括坐立不安或多动、不明原因的极度开心、情绪高昂、傻笑等; 变态反应现象包括皮肤红肿、皮肤瘙痒、哮喘等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件和 Prism 6.0 对数据进行统计分析。各问卷量表评分以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不

同量表评分的例数以频数和百分数表示。采用患者干预前后自身对照设计和均衡分组 2 水平研究设计, ASD 组与对照组患儿干预后症状改善例数和百分数的差异比较采用 Fisher 精确概率法; 各组患儿干预前后量表评分的差异比较采用配对 t 检验, 两组间患儿干预前量表评分的差异比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基线特征

本研究共招募符合入组标准的 ASD 儿童 47 例, 其中对照组 15 例, 饮食干预组 32 例。两组儿童间性别构成比、年龄及干预前 CARS 和 ABC 评分差异均无统计学意义 (表 1)。

2.2 两组患儿干预前后 ASD 症状评分比较

2.2.1 干预前后 CARS 评分比较: 干预前后对照组患儿 CARS 评分分别为 34.5 ± 6.6 和 31.6 ± 5.7 , 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 饮食干预后 3 个月禁食组患儿 CARS 评分为 29.3 ± 5.2 , 较干预前的 34.4 ± 6.3 显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (图 1)。治疗后 3 个月对照组 7 例患儿

CARS 评分较干预前下降, 约占 46.7%; 禁食组 23 例患儿 CARS 评分较干预前下降, 约占 71.9% (表 2)。

2.2.2 两组患儿干预前后 CLSQ 评分变化: 干预前后对照组患儿 CLSQ 表达评分和认知评分差异无统计学意义 (CLSQ 表达评分: 4.2 ± 3.3 vs. 5.4 ± 3.4 , $P > 0.05$; 认知评分: 5.3 ± 2.1 vs. 6.1 ± 1.8 , $P > 0.05$), 禁食组患儿饮食干预 3 个月后 CLSQ 表达评分和认知评分较干预前均明显上升, 其中 CLSQ 表达评分由干预前的 4.2 ± 3.0 上升为干预后的 6.8 ± 2.9 , CLSQ 认知评分由干预前的 5.7 ± 2.4 上升为干预后的 7.4 ± 1.9 , 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$) (图 2)。干预后 3 个月对照组有 8 例患儿 CLSQ 表达评分较干预前上升, 约占 53.3%; 禁食组 24 例患儿 CLSQ 表达评分较干预前上升, 约占 75.0%。对照组 5 例患儿 CLSQ 认知评分较 3 个月前上升, 约占 33.3%; 禁食组 17 例儿童 CLSQ 认知评分较干预前上升, 约占 53.1% (表 2)。

2.3 两组患儿干预前后其他相关症状的改善情况

禁食组患儿在胃肠道症状、兴奋症状和挑食方面的改善例数明显高于对照组。干预前对照组患儿

表 1 受试者干预前基本信息

Table 1 Demography of the subjects before food management

组别	总例数	性别 ^a (男:女, n)	年龄 ^b ($\bar{x} \pm s$, 岁)	CARS 量表评分 ^b ($\bar{x} \pm s$)	ABC 量表评分 ^b ($\bar{x} \pm s$)
对照组	15	13 : 2	3.84 ± 1.40	34.5 ± 6.6	68.4 ± 20.7
禁食组	32	24 : 8	4.40 ± 1.49	34.4 ± 6.3	62.3 ± 15.9
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

a: Fisher 精确概率法; b: 独立样本 t 样本; CARS: 儿童孤独症评定量表; ABC: 孤独症行为量表

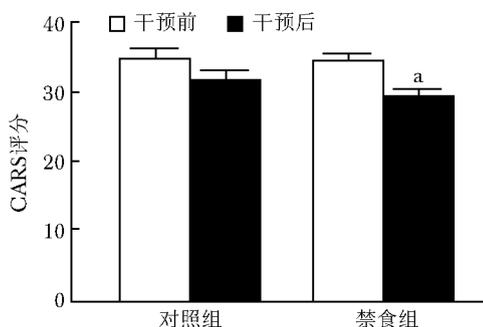


图 1 对照组与禁食组 ASD 患儿干预前后 CARS 量表评分比较

Fig 1 Comparison of CARS scores both in control group and food management before and after food control

与各自组干预前比较, ^a $P < 0.001$ (配对 t 检验, 对照组:

$n = 15$, 禁食组: $n = 32$) CARS: 儿童孤独症评定量表

存在胃肠道症状者 11 例, 干预后 3 个月仅有 1 例改善, 占 9.1%; 干预前禁食组患儿存在胃肠道症状者 27 例, 干预后 3 个月 14 例改善, 占 51.9%。干预前对照组存在兴奋症状者 13 例, 干预后 3 个月 5 例患儿兴奋症状减轻, 占 38.5%; 干预前禁食组存在兴奋症状者 30 例, 干预后 3 个月 24 例兴奋症状减轻, 占 80.0%。对照组 12 例挑食患儿干预后症状均无改善, 而禁食组 26 例存在挑食问题的患儿干预后 3 个月 10 例症状改善, 占 38.5%。在的改善率方面, 禁食组患儿胃肠道症状、兴奋症状和挑食改善率均多于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。对照组和禁食组患儿睡眠障碍率分别为 25% (3/12) 和 41.7% (10/24), 变态

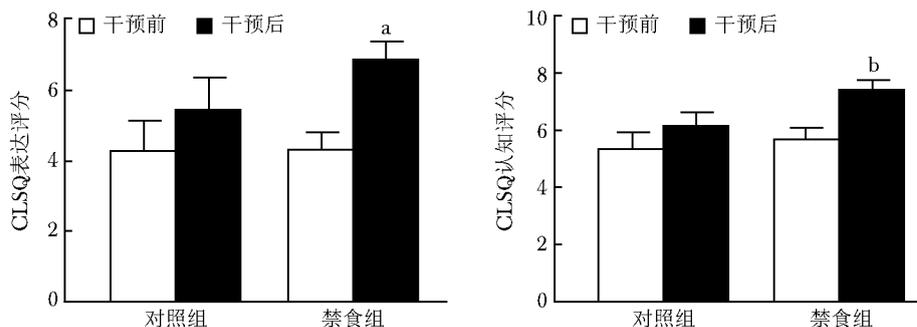


图 2 对照组与禁食组 ASD 患儿干预前后 CLSQ 量表评分比较

Fig 2 Comprison of CLSQ scores both in control group and dietary intervention group before and after food control

与干预前比较, ^a $P < 0.001$; 与干预前比较, ^b $P < 0.05$ (配对 t 检验, 对照组: $n = 15$; 禁食组: $n = 32$); CLSQ: 临床语言功能问卷

表 2 两组患儿干预 3 个月后 ASD 相关症状缓解情况 [n (%)]

Table 2 Comprison of symptom improvement between two groups before and after food control [n (%)]

组别	总例数	症状缓解		
		CARS 量表评分	CLSQ-表达评分	CLSQ-认知评分
对照组	15	7 (46.7)	8 (53.3)	5 (33.3)
禁食组	32	23 (71.9)	24 (75.0)	17 (53.1)

CARS: 儿童孤独症评定量表; CLSQ: 临床语言功能问卷

反应症状改善率分别为 33.3% (2/6) 他 33.3% (7/21), 两组比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

3 讨论

本研究结果表明, 与仅接受常规行为康复训练的对照组 ASD 儿童相比, 在常规行为康复训练的基础上接受为期 3 个月的不耐受食物禁食可改善 ASD 儿童的相关症状, 缓解胃肠道、兴奋和挑食症状。

对某些特定的食物或营养成分不耐受在 ASD 儿童中是一种较常见的现象。研究曾发现, 部分 ASD 儿童体内可检测到针对谷蛋白和酪蛋白的抗体^[9]。另有研究结果也表明, ASD 儿童食物不耐受的检出率显著高于对照组, 且食物不耐受患儿的症状较重^[10]。食物不耐受可导致肠道黏膜炎症, 并可引发包括腹胀、嗝气、腹泻和便秘等多种胃肠道症状^[4]。

目前认为, ASD 儿童对特定食物或营养成分的不耐受可能与其体内某些消化酶活性、免疫功能异常、肠道通透性增加及肠道菌群紊乱等多种因素

有关^[4,6]。ASD 儿童肠道通透性的增加可使肠道内某些毒素和大分子异常代谢产物 (如未被彻底消化的多肽片段) 更易于透过肠黏膜屏障进入体内, 影响机体免疫系统和其他神经递质的功能, 可能引发 ASD 儿童的异常行为^[8,11-12]。

目前国内外开展了多项通过饮食干预治疗 ASD 儿童相关症状的探索性研究, 表明当去除食物中的谷蛋白或/和酪蛋白 (gluten-free and casein-free diet, GFCF) 后, 部分 ASD 儿童的症状较未限制饮食的对照组改善更明显, 主要为交流能力和注意力的改善^[13-15]。我国研究者对 37 例伴有胃肠道功能紊乱的 ASD 儿童所做的小样本量研究发现, 与未禁食患者相比, 禁食敏感食物在短期内可改善儿童的孤独症症状, 使 ABC 量表评分下降, 但长期效果不显著^[16]。然而, Harris 等^[17]的研究则表明, 对于接受 GFCF 饮食的儿童而言, 尽管儿童父母反馈儿童的胃肠道症状和行为方式会有改善, 但 CARS 和胃肠道症状评分则无明显变化。此外, 值得注意的是, 此种限制饮食疗法的具体效果存在个体差异, 故并非所有儿童在接受此种疗法后都会获得同样的效果。这些研究结果提示, 限制饮食疗法对某些 ASD 儿童可能会有一定的益处, 但孤独症作为一类谱系障碍性疾病, 不同患者之间在疾病的症状表现形式和具体发病机制上并不完全相同, 限制饮食疗法的具体效果和适应人群尚需大规模随机对照双盲临床试验加以证实。

需要特别指出的是, 长期禁食不耐受食物对儿童营养状况和生长发育的不良作用目前尚缺乏一致的结论。Johnson 等^[18]发现, 禁食谷蛋白和酪蛋白 3 个月后 ASD 儿童的营养状况与接受常规饮食的 ASD 患儿相比无显著差异, 也未观察到其他不良

反应。Marí-Bauset 等^[19]发现禁食谷蛋白和酪蛋白的 ASD 患儿体重指数及钙、磷和钠的摄入较低,建议对这些儿童同时补充维生素 D。Hediger 等^[20]对儿童骨皮质厚度进行测量,发现 ASD 患儿第二掌骨的骨皮质偏薄,接受谷蛋白和酪蛋白禁食疗法的患儿二掌骨骨皮质变薄更明显。上述研究提示在饮食干预的同时应及时监测儿童的营养状况,长期禁食不耐受食物对儿童生长发育的影响尚需进一步的大规模研究加以证实。

作为一项以儿童为研究对象的探索性实验,本研究主要存在以下几点不足:(1)本研究所涉及的胃肠道、兴奋及睡眠障碍症状主要通过问卷调查的方式获得,儿童父母在问卷填写的过程中不可避免地存在一定的主观性;(2)研究纳入的样本量较小,且受试儿童的分组为非随机双盲分组,研究可能存在一定的偏倚;(3)本研究尚未评估饮食干预对儿童相关症状改善的长期效果进行随访追踪。

尽管本研究尚存在以上不足,但作为一项探索性的临床研究,本研究的结果仍可说明禁食不耐受食物可在一定程度上缓解部分 ASD 患儿的相关症状,并改善患儿的胃肠道、兴奋、挑食症状,因此研究结果对孤独症患儿的康复治疗 and 发病机制研究可提供新的思路和视角。

参 考 文 献

[1] Lord C, Bishop SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder [J]. *Ann Rev Clin Psychol*, 2015, 11: 53-70.

[2] Kang V, Wagner GC, Ming X. Gastrointestinal dysfunction in children with autism spectrum disorders [J]. *Autism Res*, 2014, 7: 501-506.

[3] Frye RE, Rose S, Slattery J, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 27458.

[4] Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41: 262-275.

[5] Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, et al. The differential diagnosis of food intolerance [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106: 359-369.

[6] 郭健. 孤独症儿童食物不耐受的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9: 176-177.

[7] Troncone R, Caputo N, Florio G, et al. Increased intestinal sugar permeability after challenge in children with cow's milk allergy or intolerance [J]. *Allergy*, 1994, 49: 142-146.

[8] Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 392.

[9] de Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 729349.

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

[11] 段云峰, 吴晓丽, 金锋. 饮食对自闭症的影响研究进展 [J]. *科学通报*, 2015, 0 (30): 2845-2861.

[12] Samsam M, Ahangari R, Naser SA. Pathophysiology of autism spectrum disorders: revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 9942-9951.

[13] Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, et al. Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions [J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 344.

[14] Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders [J]. *Nutr Neurosci*, 2010, 13: 87-100.

[15] Pedersen L, Parlar S, Kvist K, et al. Data mining the ScanBrit study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders: behavioural and psychometric measures of dietary response [J]. *Nutr Neurosci*, 2014, 17: 207-213.

[16] 李素水, 贾美香, 孙志刚, 等. 禁食敏感食物对孤独症谱系障碍患者的临床疗效研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42: 23-26.

[17] Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with autism spectrum disorder [J]. *Complementary Ther Med*, 2012, 20: 437-440.

[18] Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, et al. Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: A pilot study [J]. *J Dev Phys Disabil*, 2011, 23: 213-225.

[19] Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, et al. Nutritional impact of a gluten-free casein-free diet in children with autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2016, 46: 673-684.

[20] Hediger ML, England LJ, Molloy CA, et al. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38: 848-856.

(收稿日期: 2018-05-07)