

谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对孤独症儿童病情和发育的影响

丁超¹, 张嵘^{2,3,4,5}

1 北京大学医学部临床医学系, 北京 100191; 2 北京大学神经科学研究所, 北京 100191; 3 北京大学基础医学院神经生物学系, 北京 100191; 4 教育部神经科学重点实验室, 北京 100191; 5 卫生部神经科学重点实验, 北京 100191

摘要: 孤独症是一种原因不明的大脑广泛性发育障碍性疾病, 主要表现为社会交往障碍, 语言沟通障碍, 兴趣范围缩小以及重复刻板行为等。对于孤独症的治疗一直缺少理想的治疗方法。近年来, 家长中兴起了谷蛋白和酪蛋白禁食疗法。为了科学评判该疗法的科学性、实效性、可行性, 本文针对这一主题进行文献检索与分析, 探讨了该疗法对孤独症的治疗作用, 以及其对患儿生长发育的影响, 为医疗工作者和家长进行谷蛋白和酪蛋白禁食疗法提供参考。

关键词: 孤独症; 禁食疗法; 无谷蛋白饮食; 无酪蛋白饮食; 生长发育

孤独症(autism)是一类发生于儿童早期的广泛性神经、精神发育障碍性疾病^[1]。据最新的流行病学统计资料显示:在美国,每 68 个儿童中就有一个是孤独症^[2]。目前为止,我国尚未对该病进行系统的流行病学调查,但估计患病人数在 400~1 000 万^[3],对患儿家庭、社会造成了巨大的影响。孤独症的发病机制尚不明确,目前普遍认为孤独症的发病是遗传因素和环境因素共同作用的结果^[4]。在治疗方面,目前主要采用行为矫正^[5]以减少孤独症对患儿的影响;此外,一些新兴疗法也在不断发展,如针刺疗法^[6-7],维生素疗法治疗^[8-9],禁食疗法等。其中,谷蛋白和酪蛋白禁食疗法是通过减少谷蛋白和酪蛋白摄入,来改善患儿的孤独症症状。由于这种禁食疗法操作简单,使其在孤独症治疗中有所应用,但是其疗效和对儿童发育的影响还有待进一步研究。

1 孤独症的胃肠系统特征

胃肠道异常广泛存在于孤独症儿童中。Horvath 等^[10]进行的研究发现在 36 名孤独症儿童中,69%的儿童患有反流性食管炎。此外,他们还发现这些儿童的胰腺分泌明显增加。Molloy 等^[11]的研究发现孤独症儿童中消化系统疾病的发病率高于正常儿童。Helena 等^[12]的研究表明 91.4%的孤独症儿童有过肠道紊乱史,而正常儿童未发现类似问题。

Bolte^[13]报道肠道梭菌属细菌可能是引起迟发

型儿童孤独症的原因。张仁敏等^[14]利用 PCR-DGGE 指纹图谱技术发现孤独症儿童的肠道菌群与正常儿童存在较大差异。这些结果暗示孤独症可能与肠道问题存在关联。

2 谷蛋白和酪蛋白简介

谷蛋白是一种来源于植物的单纯球状蛋白质,不溶于水,可引起肠道过敏反应,形成乳糜泻。谷蛋白按来源分为米谷蛋白与麦谷蛋白,米谷蛋白含有人体生长所必需的各种氨基酸,但色氨酸、蛋氨酸和胱氨酸含量较低。麦谷蛋白含 16 种以上氨基酸,其中必需氨基酸含量比一般米谷蛋白高。

酪蛋白是牛奶中含量最高的蛋白质,含量可达 80%,但是酪氨酸难以消化分解。酪蛋白含氮量高,氨基酸种类齐全、比例较合适,具有防止矿物质流失、预防龋齿,防治骨质疏松与佝偻病,促进动物体外受精,调节血压,治疗缺铁性贫血、缺镁性神经炎等多种功效,可促进常量元素(Ca、Mg)与微量元素(Fe、Zn、Cu)吸收。

3 谷蛋白和酪蛋白禁食疗法

3.1 谷蛋白和酪蛋白与孤独症的联系 研究发现孤独症患者的尿中存在一些异常的肽段,这些肽段是来源于蛋白质未被彻底分解而形成的短肽片段^[16]。这些肽段由 4~6 个氨基酸组成,与类阿片活性肽氨基酸序列相似,其主要成分是酪蛋白和谷蛋白。因此有研究者推测谷蛋白和/或酪蛋白可能引起胃肠道炎症或过敏,是源于胃肠道产生病理改变,消化分解能力下降,不能将谷蛋白或酪蛋白彻底分解,结果形成过多短肽片段。而这些短肽片段具有阿片活性,过量短肽片段通过消化道进入血液,透过血脑屏障进入大脑,影响中枢神经系统的功能。

基金项目: 国家基础科学人才培养基金(J1030831/J0108), 卫生部行业专项基金(201302002)

作者简介: 丁超(1990-),男,浙江人,在读本科生,主要研究方向为孤独症。

通信作者: 张嵘, E-mail: zhangrong@bjmu.edu.cn

患者同时也可能伴有谷蛋白和/或酪蛋白引起的自身免疫反应,产生的免疫因子也会对大脑直接造成损伤。这些损害最终都会导致大脑功能失调,使得儿童出现自闭症的表现^[17]。

3.2 谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对孤独症的疗效

谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对孤独症的治疗效果目前还没有定论。尽管大多数的研究都表明禁食疗法有助于改善孤独症症状,患者的社会交流能力增加,注意力提升,社交情况得到显著改善^[17]。在个别西方国家,谷蛋白和酪蛋白禁食疗法已被视为治疗孤独症的有效方法,被用于孤独症儿童的治疗中,并且取得了较好的治疗效果。而在国内,禁食疗法刚刚开始起步,在一些孤独症儿童身上也取得了较好的治疗效果^[21]。

但是也有一部分研究报告指出,禁食疗法的治疗效果是因人而异的,并非对所有孤独症患者都有效。有研究表明,这种禁食疗法并不对各种类型的孤独症有效,其对伴发胃肠道疾病的孤独症患儿治疗效果较好,而对其他类型的孤独症患儿效果并不理想^[19]。

3.3 禁食疗法的治疗时间和频度对孤独症患者治疗效果的影响

谷蛋白和酪蛋白禁食治疗的频率和疗程对孤独症患儿的症状的改善存在一定影响。在 Whiteley 等^[20]的临床研究中,他们对实验组和对照组分别进行了 8 个月、12 个月和 24 个月的禁食疗法。该研究发现谷蛋白和酪蛋白禁食疗法可以明显改善患儿的社交,语言和刻板行为,但是各个实验组之间并无显著差异。这说明疗效和时间并非简单的正相关关系。研究者表示产生这一现象的原因有待进一步的研究。

而 Christine 等^[19]的研究发现禁食疗法的频度越高,孤独症的症状改善就越多。但存在矛盾的是,这一研究同时也发现坚持禁食治疗 1 年的治疗效果较 0.5~1 年组和 2 年以上组反而下降。目前,关于禁食疗法的时间和频度目前并没有较为一致的结论,一部分研究的结论甚至存在矛盾。这一点也使得谷蛋白和酪蛋白禁食疗法难以应用于实践。

3.4 谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对孤独症患者生长发育的影响

由于酪蛋白可以帮助吸收矿物质元素的吸收,对生长发育有着重要的作用。而谷蛋白在各种谷物中广泛存在,可以提供多种必需氨基酸。在使用谷蛋白和酪蛋白禁食疗法进行孤独症治疗时,有可能会造成孤独症患儿相关营养素的缺乏,阻碍孤独症儿童的正常生长发育。因此父母和医生在选用这种治疗方法时存在顾虑。而一份来自台湾的

病例报告^[15]指出,在对一个孤独症患儿使用谷蛋白和酪蛋白禁食疗法的同时,研究者用谷蛋白/酪蛋白较少的米饭和豆奶代替了富含谷蛋白/酪蛋白的牛奶、面包和面条。经过一段时间的禁食治疗,这个患儿的人际交往能力(如目光接触,语言交流)有了明显改善;与此同时,患儿的体重和身高也有了较为明显的增长,变得与同龄的正常儿童发育情况趋近。这说明谷蛋白和酪蛋白禁食疗法可能促进孤独症儿童的生长和发育。这可能是因为禁食疗法改善患者的胃肠道情况,促进了营养吸收,从而促进孤独症患儿的生长发育。

但这份报告存在较大的局限性:这份报告只有一个研究对象,样本量过小,不具有代表性;同时,这一研究是一份双盲行为报告,研究对象血液中的谷蛋白/酪蛋白含量也未进行测试,并不能证明谷蛋白和酪蛋白禁食疗法和症状改善存在明确的关系,因此还需要进一步的研究加以证实该禁食疗法的疗效。

4 谷蛋白和酪蛋白禁食疗法的应用前景

由于西方的饮食习惯与中国的饮食习惯存在较大的差异,而饮食结构和营养需求也大相径庭。因此,西方相关研究的研究结果虽然具有一定的参考价值^[22],但是仍无法正确而全面地评估禁食疗法对中国孤独症患儿的作用及影响。然而,在国内谷蛋白和酪蛋白禁食疗法刚刚开始起步,相关的研究和报道相对不足,学界对于禁食疗法的疗效尚无明确的结论。这使得公众对禁食疗法的安全性存在质疑,极大地影响了禁食疗法在国内的推广和应用。

目前国外已有的研究资料表明,谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对于大部分孤独症患者的症状改善有帮助^[23]。同时,禁食疗法相对于其他的治疗方法(如行为训练,药物治疗)更加经济、安全和易行。使用无谷蛋白和无酪蛋白的食物(如豆奶,米饭等)去替代含有较多谷蛋白和酪蛋白的食物(如牛奶,面包等),这种饮食替代也符合中国人的饮食习惯,患儿相对容易接受,家长易于操作^[15]。

但是对于不同的孤独症患儿,谷蛋白和酪蛋白禁食疗法的效果参差不齐,仍有待于进一步的研究。不可否认,谷蛋白和酪蛋白禁食疗法可能对孤独症儿童的生长、发育有所影响。鉴于此,家长和医疗工作者需要在使用禁食疗法时要加强对儿童生长情况的监控,并及时给予替代饮食,减轻乃至消除谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对儿童生长发育可能存在的不良影响。

现阶段的研究表明,谷蛋白和酪蛋白禁食疗法对孤独症症状有较为明显的疗效,在实践中也取得了比较理想的效果。但是不能否认其对孤独症患儿的健康可能存在潜在的影响,有待于进一步的研究加以明确。谷蛋白和酪蛋白禁食疗法应用于临床实践时,应使用相应的代替品来维持正常的生长需求,并密切监视患者的营养情况,避免因营养缺乏影响孤独症患儿的生长发育。

参考文献

- [1] Hughes JR. A review of recent reports on autism; 1000 studies published in 2007[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2008, 13(3): 425-437.
- [2] Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2014, 63(2): 1-21.
- [3] 樊越波,揭晓峰,邹小兵. 孤独症患病率回顾[J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(4): 439-440.
- [4] Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2011, 68(11): 1095-1102.
- [5] Maria K, Makrygianni, Phil Reed. A meta-analytic review of the effectiveness of behavioural early intervention programs for children with Autistic Spectrum Disorders[J]. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2010, 4(4): 577-593.
- [6] Ma RL, Yuan Q, Rui J. Effect of acupuncture combined behavior intervention on children with autism [J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2006, 26(5): 419-422.
- [7] Zhang R, Zhang JS, Xu XJ, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation in children with autism and its impact on plasma levels of arginine-vasopressin and oxytocin; a prospective single-blinded controlled study[J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(4): 1136-1146.
- [8] Alanazi AS. The role of nutraceuticals in the management of autism[J]. *Saudi Pharm J*, 2013, 21(3): 233-243.
- [9] Sharp WG, Burrell TL, Jaquess DL. The Autism MEAL Plan; A parent-training curriculum to manage eating aversions and low intake among children with autism[J]. *Autism*, 2013, 18(6): 712.
- [10] Karoly Horvath, Anna Rabsztyan, et al. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder[J]. *The Journal of Pediatrics*, 1999, 135(5): 559-563.
- [11] Molloy CA, Manning-Courtney. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders[J]. *Autism*, 2003, 7(2): 165-171.
- [12] Bingham MON, Gibson GR, McCartney AL, et al. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2005, 54: 987-991.
- [13] Bolte ER. Autism and Clostridium tetani [J]. *Med Hypotheses*, 1998, 51(2): 133-134.
- [14] 张仁敏,周东蕊. PCR-DGGE 指纹图谱技术分析孤独症儿童肠道菌群结构[J]. *南京晓庄学报*, 2010, 6: 694-696.
- [15] Hsu CL, Lin CY, Chen CL, et al. The Effects of A Gluten and Casein-free Diet in Children with Autism; A Case Report[J]. *Chang Gung Med J*, 2009, 32: 459-465.
- [16] Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther* [J], 2013, 35(5): 578-583.
- [17] 静进,刘步云. 孤独症儿童饮食行为与营养问题[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(3): 171-173.
- [18] 陈正莉,莫巧宇. 营养相关因素与儿童孤独症关系的研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(5): 557-559.
- [19] Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder; based on parental report[J]. *Nutr Neurosci*, 2012, 15(2): 85-91.
- [20] Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. The Scan-Brit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders[J]. *Nutr Neurosci*, 2010, 13(2): 87-100.
- [21] 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.
- [22] Marcason W. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? [J]. *J Am Diet Assoc*, 2009, 109(3): 572.
- [23] Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy; case report and review of the literature[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(8): 975-982.

收稿日期: 2015-04-08

本刊网址: www.cjchc.net