

本文件报道于近期出版的一份《儿科学》杂志上，主要用于非营利性的教育目的。本文件包括翻译成 xxx 的摘录，摘自一篇名为《ASD 患者胃肠疾患的评价、诊断和治疗共识》的综述文章，并发表于美国儿科学会杂志《儿科学》上（2010 年 1 月第 1 期增刊，25 卷，1-18 页）。孤独症研究所（Autism Research Institute, ARI）对本文章进行了部分的资助。由于该报告的性质及其重要性，该文章的一部分被翻译成为数种语言。整篇出版为英语的文章的重印，请致信给：孤独症研究中心，美国加利福尼亚州圣地亚哥市 Adams 大道 4182 号，邮编：92116。

\*\*\*\*\*

机密文件——不得发布

{2009}

自闭症谱系  
障碍患者中  
胃肠道疾病  
的评估、诊断  
和治疗

## ASD 患者 GI 疾病共识报告摘要

由美国自闭症学会、自闭症研究所、“复活节海豹”慈善组织俄勒冈分会、西北自闭症基金会主办的一项自闭症论坛计划



**Harland Winter, 医学博士**  
麻省儿童总医院儿科炎性肠病组主任



**Tim Buie, 医学博士**  
哈佛大学医学院麻省总医院儿科胃肠病学家

## 两位共同主席撰写的共识报告前言

许多患有自闭症的儿童在医学评估和治疗方面面临着危险的缺陷。

自闭症患者在出现医学问题时经常得不到足够的医疗护理，主要是因为诊断和治疗程序方面没有统一的规范和可靠的标准。其结果是自闭症患者的医疗护理中出现不可接受的以及潜在危险的缺陷。

大多数患者胃肠疾病的自闭症儿童被转诊到精神科医生或行为治疗师那里。这是因为自闭症集合了许多症状，包括便秘、腹痛、攻击行为等，因此历史上将其当作行为问题。问题如果得不到**评估和诊断**，那么将会痛失治疗的机会。长期的胃肠道问题可能会发展成为非常严重的终身状况。

胃肠功能障碍在儿童期很常见，而 ASD 患儿发生胃肠功能障碍的风险比正常发育的儿童更高。但是，与正常发育的同龄儿童相比，大多数 ASD 患儿不能向他们的看护人表达任何可能反映胃肠功能障碍的疼痛或不适感，因为他们缺乏社交技能来进行这种表达。

本次胃肠病共识会议的总体目标是改善 ASD 患儿中胃肠道（GI）问题的医疗护理，然后是胃肠道疾病引起而可能加剧的行为的医疗护理。

一个多学科专家组回顾了医学文献，同意就 ASD 患者人群中胃肠问题的诊断评估和管理编写一份共识性建议。专家组的共识意见为：ASD 患者与非 ASD 患者一样，在胃肠道问题的诊断检查和治疗中应享有同样的彻底性以及诊疗标准。医务人员应认识到，ASD 患者的问题行为可能是其基础医学状况（包括一些胃肠道疾病）的主要或唯一的症状。对于这些患者，行为治疗和药物治疗的结合可能是最有益的。

## 共识报告摘要

自闭症谱系障碍（ASD）是常见的神经发育疾病，临床上有几种不同的类型。ASD 患者经常报告发生胃肠（GI）疾病及其相关症状，但有关这些状况的患病率和最佳处理则尚未完全清楚。认识和描述 ASD 中胃肠功能障碍的最核心困难是沟通困难，这一点为许多受影响者体会到。一个多学科专家组回顾了医学文献，希望就 ASD 患者人群中胃肠问题的诊断评估和管理编写一份有证据可循的建议。专家组的结论为目前无法作出循证的建议。专家组的共识意见为：ASD 患者与非 ASD 患者一样，在胃肠道问题的诊断检查和治疗中应享有同样的彻底性以及诊疗标准。医务人员应认识到，ASD 患者的问题行为可能是其基础医学状况（包括一些胃肠道疾病）的主要或唯一的症状。对于这些患者，行为治疗和药物治疗的结合可能是最有益的。将来的研究应首先致力于促进我们对 ASD 患者消化道疾病的了解及其管理。

## 参与医生

Dan Atkins, MD, The Children's Hospital, University of Colorado Denver, School of Medicine

Margaret L. Bauman, MD, The Autism Research Foundation & Learning & Development Disabilities Evaluation & Rehabilitation Services LADDERS

Arthur L. Beaudet, MD, Baylor College of Medicine

Timothy Buie, MD, Mass General Hospital for Children, Learning & Development Disabilities Evaluation & Rehabilitation Services (LADDERS)

Daniel B. Campbell, PhD, Vanderbilt University

Edward G. Carr, PhD, State University of New York Stonybrook

George J. Fuchs III, MD, UAMS College of Medicine & Arkansas Children's Hospital

Glenn T. Furuta, MD, The Children's Hospital, University of Colorado Denver, School of Medicine

Michael D. Gershon, MD, Columbia University Medical Center

Susan L. Hyman, MD, University of Rochester Medical Center

Pipop Jirapinyo, MD, Siriraj Hospital/Mahidol University, Thailand

Harumi Jyonouchi, MD, New Jersey Medical School, University of Medicine & Dentistry

Koorosh Kooros, MD, University of Rochester Medical Center

Rafail Kushak, MD, PhD, Mass General Hospital for Children & Harvard Medical School

Pat Levitt, PhD, Vanderbilt University

Joseph Levy, MD, New York University Medical Center

Susan E. Levy, MD, Children's Hospital of Philadelphia

Jeffery Lewis, MD, Children's Center for Digestive Health Care

Katherine F. Murray, BSN, RN, Mass General Hospital for Children

Marvin R. Natowicz, MD, PhD, Cleveland Clinic

Craig Newschaffer, PhD, Drexel University School of Public Health

Aderbal Sabra, MD, PhD, Universidade do Grande Rio, Ciencias da Saude, Escola de Medicina, Rio de Janeiro

Judy Van de Water, PhD, University of California Davis

Barry K. Wershil, MD, Northwestern University's Feinberg School of Medicine & Children's Memorial Hospital

Sharon Weston, MS, RD, LDN, Children's Hospital of Boston at Peabody

Agnes H. Whitaker, MD, Columbia University Medical Center

Harland Winter, MD, Harvard Medical School

Lonnie Zeltzer, MD, UCLA School of Medicine & Mattel Children's Hospital UCLA

## 共识说明

由于总体上缺乏高质量临床研究的数据，因此目前不可能作出循证的建议。但是，通过对现有证据的回顾，形成了一些专家意见，基于这些专家意见，专家组同意作出一些说明。专家们认为，在许多领域，证据往往局限于病例报告、观察性或描述性研究，以及对照不佳或无对照的研究。

专家组就以下说明达成共识：

**关键说明（说明1）：**具有胃肠道症状的 ASD 患者需要接受彻底的评估，如同具有同样症状或体征的非 ASD 儿童一样。应制定循证的方法来评估腹痛、便秘、慢性腹泻和胃食管反流病（GERD）。ASD 患者与其他患者一样，对胃肠道症状应进行彻底的诊断检查。没有证据显示 ASD 患者有特别的发病机理而需要不同的诊断方法。医学学会、医学中心已经制定了常见消化道症状的评估指南，这些指南已用于指导诊疗实践。9-12 几乎没有公开发表的文献阐述基于残障者（例如语言障碍）需要而对诊断性评估方法进行修改。指导评估和治疗需要有证据基础，但是在进行适当的研究之前，指南必须基于专家意见。

**大便失禁** — 不自觉的“大便失禁”，指发生于通常已学会自己上厕所的儿童。患有大便失禁的儿童经常有大便漏在内衣上。

**说明 2：**非 ASD 患者中常见的胃肠道状况在 ASD 患者中也能遇到。

在 ASD 患者中，胃肠道状况可能典型地或非典型地呈现为非胃肠道表现，包括行为改变和/或问题行为。与其他患者一样，ASD 患者的症状严重程度可以有很大的不同。

**双糖酶** — 一种糖苷水解酶，将双糖分解为单糖的酶。

ASD 患者中最常见的胃肠道症状和体征是慢性便秘、腹痛或不伴腹泻，以及由于便秘引起的大便失禁。ASD 患者中出现过的其他胃肠道异常包括 GERD、腹胀、双糖酶缺乏，以及胃肠道炎症等病理表现，以及肠道神经系统异常。



胃肠道疾病可表现为非胃肠道问题。有胃肠道症状的 ASD 患儿中 52% 有睡眠障碍和夜间惊醒（无胃肠道症状者为 7%， $p < 0.001$ ）。<sup>13</sup> 有反流性食管炎的 ASD 患儿更经常表现为不可解释的易激惹性（43%），多于无反流性食管炎的患儿（13%）。<sup>13</sup>

**食管炎** — 食管的炎症。

潜在胃肠道疾病的诊断性评估可根据可能的问题而不同（表 3）。乳糖不耐受在普通人群中常见，因此在 ASD 患者中也常见。为了明确诊断，在适当的临床情况下，可以在转诊到胃肠病专家之前，考虑补充乳糖酶或限制饮食的经验性试验。

**说明 3：**ASD 中胃肠道异常的患病率不完全清楚。

ASD 患儿中报告的消化道症状患病率为 9%-70% 或更高（表 4）。<sup>13,16-25</sup> 来自自闭症诊所的前瞻性描述报告描述了至少 70% 患者中的显著消化道症状，<sup>22</sup> 这数据可能反映了转诊引起的偏倚。相反，英国（UK）数据库的二次分析显示 ASD 患儿在 ASD 最初诊断时胃肠道症状的患病率与非 ASD 患儿无差异（9%）。<sup>16</sup>

表 3. ASD 患者中消化道症状和疾病的诊断性评估

症状	可能的合并消化道疾病	定义	应考虑的诊断性评估
睡眠紊乱	GERD	父母/监护人报告	1. 2.
自伤行为、发怒、攻击行为、对抗行为	便秘、GERD、胃炎、肠炎	父母/监护人报告	1. 2. 3. 诊断性试验
慢性腹泻	吸收障碍、消化不良	每日 3 次以上稀便，持续超过 2 周	1. 虫卵/寄生虫（贾第鞭毛虫或隐孢子虫）、难辨梭状芽孢杆菌 2. 虑 PEG 3350 3. 比活性）、EGD、结肠镜检查
排便费劲、大便变硬或大便次数减少	便秘	每周排硬便 2 次以下（Bristol 大便评分）	1. 顿 2.
可察觉的腹部不适：压住腹部、抱住腹部和哭闹、与进食有关的问题行为	便秘、GERD、肠炎、吸收障碍、消化不良		1. 诊断性试验 2. 3. 比活性) 4.
胀气和/或肿胀	便秘、乳糖不耐受、贾第鞭毛虫或隐孢子虫肠道感染		1. 2. 糖限制 3. 乳糖酶比活性))
以上任何一种或所有症状	FAP、IBS	FAP: 腹痛，但没有解剖、代谢、感染、炎症、肿瘤或其他病理情况的明确证据  IBS: FAP 伴有大便改变	1. 行为安抚 2. 以水果、纤维、充分的液体来加强饮食 3. 提高睡眠和大小便时间的规律性

EGD, 食管胃十二指肠镜检查; FAP, 功能性腹痛; GERD, 胃食管反流病; IBS, 肠易激综合征; PEG, 聚乙二醇

这些研究大多数存在一种或多种方法学的局限性，尤其是缺乏适当的（非相关性）对照组。尽管现有的证据在类型和质量上存在局限性，但是大多数数据与 ASD 相关消化道症状和疾病的高患病率可能性相一致。

说明 4: 尚未确定是否存在 ASD 患者特有的消化道紊乱（例如“自闭症性小肠结肠炎”）。

一些医疗服务提供者和研究人员认为某些消化道病变为 ASD 患者所特有。有人假设 ASD 中的消化道疾病可能存在着免疫或炎症介导的基础机制，为 ASD 特异性，这主要是基于在回肠结节性淋巴样增生（NLH）的发现和/或结肠镜检查时见到的慢性结肠炎。

**回肠** — 大多数高等脊椎动物（包括哺乳动物、爬行动物和鸟类）小肠的最后一段。在鱼类，小肠的分段不那么明确，因此可以用后肠或远端小肠来代替回肠的名称。

说明 5: ASD 患者中消化道渗透性异常的证据具有局限性。应进行前瞻性研究以确定异常渗透性在 ASD 的神经精神病学表现中的作用。

21 位 ASD 患儿中有 9 位（43%）有肠渗透性改变，而 40 位年龄匹配的对照儿童中没有发现这种改变。<sup>29</sup> 作者推测这种改变可能是食物源性肽通过受损肠粘膜增加的机制。各种有关 ASD 生物学机制的假说中都认为渗透性增加（或“肠渗漏”）具有重要作用，包括阿片类活动过度、肽酶活动减弱，以及免疫功能障碍。<sup>30</sup> 一些研究者报告，ASD 患儿中血清硫酸盐水平，并提出假说，认为这种不足与肠渗透性增加之间存在联系。<sup>13</sup>

现有文献尚未证实 ASD 患者中存在胃肠道渗透性异常。也未发现肠渗透性增加与消化道基础疾病或神经精神病学表现之间有相关性。迄今为止的研究都具有方法学限制，包括受试者人群样本小以及对照不佳；需要进行统计学效力强、有合适对照的前瞻性研究。

说明 6: 具有 ASD 和胃肠道症状者都有发生问题行为的风险。当胃肠道疾病患者出现异常行为表现时，可能需要复杂的诊断性评估。

有一篇新文献提出，具有 ASD 和胃肠道症状者发生问题行为的风险可能比没有胃肠道症状的 ASD 患者更高。<sup>31</sup> 问题行为是指反复发生的干扰个体功能的行为，这些行为的发生也经常影响到家庭和社区成员。对于 ASD 患者及其看护者来说，问题行为是决定他们两者生活质量的最重要的单个因素。<sup>32</sup> 在 ASD 患者中，声音和动作方面的行为，包括如自伤和攻击等问题行为，以及总体状态变化（例如：睡眠紊乱或烦躁），可能是腹痛或不适的行为表现（表 2）。<sup>14, 15</sup>

具有 ASD 和胃肠道症状者的评估可能是复杂的。睡眠紊乱和上述其他问题行为可能提示腹部不适。而腹部不适以及其他症状（便秘、胀气、肿胀、腹泻、腹部紧张）又可能是神经-肠道功能失调或 IBS 的表现。IBS 是一个排除性诊断，如果不进行侵入性检查则难以与其他状况鉴别。没有循证的指南可以用来指导评估。为此，初级医疗医师、精神科医生，心理学家、儿科医生和胃肠病医生可能必须一起工作以改善 ASD 患者消化道症状的评估和治疗。



表 2. 在 ASD 中可能标志腹痛或不适的行为\*

动作行为 <sup>+</sup>		声音行为	总体状态改变
做鬼脸	任何不寻常的姿势,可能表现为个别姿势或不同组合	频繁清嗓子、吞咽、痉挛等	睡眠紊乱
咬牙			
畏缩			
持续地吃/喝/吞咽 (“摄食”行为)			
口腔行为			
• 口、衬衫领子等)			
•			
腹部施压			
• 洗碗槽上			
•			
敲击行为	退缩 激动	延迟的模仿言语, 包括与疼痛或胃有关的	兴奋性增加 (对刺激的夸张反应)
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•	解释 自伤行为	可能说过的: “你的肚子疼吗?”	对于一般能得到合理回应的要求不服从 (对抗行为)
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•	解释 攻击行为	直接语言表达	*功能行为评估对于解释这些行为是有用的。 +动作行为也可能是身体其他部分出现疼痛或不适的标志。
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•	或增加	“肚子疼”、“哎哟”、“啊唷”、“疼”或“坏”	摘自 McAtee et al, 2004, 14 和 Carr & Owen-DeSchryver, 2007.15
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			

说明 7: 当 ASD 患者为问题行为寻求治疗时, 医护人员应考虑胃肠道症状 (尤其疼痛) 是一种背景事件的可能性——即, 可能是一种增加严重问题行为 (如自伤、攻击行为) 可能性的因素。突然和不可解释的行为变化可能是疼痛或不适的标志。可以对可能合并的医学状况在进行检查、诊断 (或排除) 和治疗时开始行为治疗, 但是行为治疗不能代替医学检查。应与领导医学检查的医护人员合作, 根据需要制定、实施和改变行为治疗计划。

ASD 管理的临床诊疗指南不包括潜在胃肠道问题的常规考虑。<sup>25</sup> 如前所述, 在 ASD 患者中, 胃肠道疾病相关症状 (尤其疼痛), 可能是问题行为的背景事件。<sup>33</sup> 在这里, 背景事件是指影响人对特定环境反应的任何胃肠道症状。例如, 与健康无疼痛的情况相比, 疼痛 (一个胃肠道背景事件) 的存在会使孩子对简单的日常作业和常规感到明显厌恶。结果, 这些作业和常规引起许多严重的问题行为, 因为儿童试图摆脱这种厌恶的情况。如果胃肠道状况得到成功治疗, 那么疼痛可能会减轻; 儿童将感觉情况不那么厌恶; 因此, 儿童将不再有问题行为的动机。





胃肠道症状和/或相关行为的存在，无论它们是否与问题行为有时间关系，都应作为医学检查的强烈而紧急的适应症。临床判断将决定医学检查应在行为和/或心理药物干预之前进行还是同时进行；但是后者不应代替医学检查。

认识到腹痛和不适能作为背景事件对于问题行为的治疗具有重要意义。<sup>15</sup>

**说明 8：**必须对看护者和医护人员进行教育，以传授如何认识 ASD 患者中胃肠道疾病的典型和不典型体征和症状。

ASD 患者中胃肠道疾病的临床表现可能不同于典型发育儿童。例如，在沟通技巧受损者中，行为改变可能使 GERD 的诊断变得复杂。专业医生注意到攻击和自伤行为可能是 ASD 患者中 GERD 的主要临床表现，但是这些症状经常被归咎于非医学原因。结果，这些表现可能不被认为是 GERD 的体征和症状，而得不到治疗，这一点很重要。应将胃肠道疾病的不典型表现告知看护者。医护人员在这方面意识较强，可能使受影响更严重患者的这些状况得到诊断和治疗。将行为加入 ASD 患者中胃肠道问题筛查中的作用需要进一步研究以评估。

**说明 9：**儿科医生及其他初级医疗提供者应警惕 ASD 患者中潜在的营养问题。如果看护者担心患者的饮食，或患者挑食或饮食受限，建议由熟悉 ASD 患者营养支持的营养师进行评估。

营养缺乏在 ASD 中已有报道，这并不奇怪，因为许多患者可选择的食物范围狭窄，和/或所谓的治疗饮食可能在营养上是不够的。在一项对 36 位 ASD 患儿的研究中，无论是否限制饮食，与蛋白质营养不良相一致的必需氨基酸缺乏的发生较年龄与性别匹配对照组更多。<sup>37</sup> 在饮食不受限或受限的 ASD 患儿中，钙和维生素 D 饮食摄入量低以及铁缺乏分别与骨发育受影响和睡眠紊乱有关。<sup>138,139</sup> 现在已有一般营养指导的资源，对家庭可能有帮助。<sup>40-42</sup>

**说明 10：**每个 ASD 患者的初级医疗营养评估应包括：

- 体重身高比 (Wt/Ht) 或体重指数 (BMI)
- 体重年龄比 (Wt/年龄)
- 身高年龄比 (Ht/年龄)
- 生长速度的任何明显变化 (按时间的百分比)

建议儿科医生常规监测人体测量数据，作为 ASD 患儿评估的一部分。营养状况异常 (营养消耗、发育迟缓) 或生长速度的变化都应使医生警惕生长不足，以及热量摄入不足或饮食中营养不良、吸收障碍，或消化不良的可能性。任何怀疑生长有问题的儿童都应转诊给营养师，最好是熟悉 ASD 患儿营养支持的营养师。

除营养不足以外，ASD 患儿还有肥胖的可能。在一项对 1992 年到 2003 年 3-18 岁 ASD 患儿的回顾性评估中，列出了操纵风险的流行率。据报道，12-19 岁超重和具有超重风险的比率达到 80%，而一般人群为 30.9%。<sup>43</sup>



说明 11: 非正式报告提示可能有一个亚组的 ASD 患者对饮食干预有效。但是在儿科医生及其他专业医生能推荐特异的饮食改变之前还需要更多的数据。

可以经验性采用饮食改变的方法，例如对有乳糖不耐受症状者从饮食中去除牛奶，像具有相同症状的其他儿科患者一样。有关特殊饮食在 ASD 患者治疗中价值的难以评估。许多饮食改变让人相信具有有益效果，但这种情况下可能具有更高的安慰剂效应。没有足够的对照组，就难以解释文献中的这些少量研究。

说明 12: 现有的研究数据不支持采用无酪蛋白饮食、无谷蛋白饮食，或无酪蛋白谷蛋白 (GFCF) 饮食作为 ASD 患者的初步治疗。

少数研究考查了无酪蛋白饮食、无谷蛋白饮食，或 GFCF 饮食对 ASD 患者行为的作用。迄今为止只发表了一项双盲安慰剂对照研究。<sup>45</sup> 这项 GFCF 和一般饮食的双盲交叉试验在 15 位 ASD 患儿中进行，12 周后，在 ASD 症状的严重程度、沟通、社会反应性和尿肽水平方面的检测都没有差异。<sup>45</sup> 然而，在知道结果后，9 位父母想要继续该饮食，并报告采用 GFCF 饮食时有主观的临床变化。研究的局限性包括样本量小以及样本异质性、依从性的疑问以及受试者可能违反饮食限制、缺乏直接观察结果测定。

父母需要信息来帮助在所选饮食的限制内制定均衡饮食计划。由于严格 GFCF 饮食实行起来实际上非常困难，因此需要附加研究来评估危险因素，以及确定哪些患者可能受益于这些饮食的可能标志。委员会强调父母和看护者应就目标测定达成一致。

说明 13: 在 ASD 患者中，应获得详细病史以确定变态反应原暴露与胃肠道和/或行为症状之间的关系。

据估计，在西方化社会中，25%到 65%的儿童有变态反应原致敏的证据，6%到 8%的婴儿和幼儿以及 4%的青少年和成年人有食物过敏。假设有变应性紊乱的 ASD 患儿比例与此相似。<sup>46 48</sup> 表 5 列出了免疫介导胃肠道食物变态反应相关的症状，以及建议的诊断方法。<sup>49</sup>

说明 14: 食物不良反应标准化定义有助于与患者/看护者讨论。这些定义也应用于 ASD 中食物不良反应的研究。

在评估过程中尽早与患者及其家庭确定所用的术语，并与他们一起回顾不同类型的食物不良反应，可以使医护人员减少可能的误会。这样，他们就能建立一个框架来讨论诊断是否为食物过敏、另一种食物不良反应，或某种其他与食物摄入无关的疾病。

有人作了一个逻辑图，按发生机制对食物诱发的反应进行分类，在这个逻辑图中，食物不良反应是食物摄入引起的任何不愉快反应的总称。

50 食物不良反应可能是毒性反应，也可能是非毒性反应。<sup>51</sup>



决定要一个孩子——这是非常重大的决定。这就是决定让你的心永远悬在外面。

~ Elizabeth Stone

在 ASD 患者中，应考虑厌恶食物的可能。厌恶可能是由于过去在摄入某种特定食物后发生不好的事情。对特定食物的厌恶可能泛化到更大的食物种类。比如吃了西红柿后不舒服的儿童；有这种体验的 ASD 患儿以后可能不吃所有红色的食物。在寻找患者拒吃某种特定食物的原因时，经常忽略这种食物不耐受性。

**说明 15:** 在 ASD 患者中，应采集详细病史（包括个人变态反应病史、饮食史和家族史）和体格检查以准确地确定可能合并的变态反应病。

完整的病史和体格检查总能为医生在评估可能合并变态反应病的患者时提供重要信息。父母和兄弟姐妹中有变态反应病史也是重要的危险因素，这样的患者发生变态反应的风险较高。变态反应原致敏的典型模式，经常被称为“过敏进行曲”，从出生后前 2 年开始对食物变态反应原过敏和/或湿疹，然后是对吸入性变应原过敏（表现为变态反应性鼻炎）、动物皮屑过敏，和/或变态反应原诱发的哮喘。随着年龄增长，许多儿童对牛奶、蛋、大豆和谷物的 IgE 介导反应逐渐消失，但大多数对花生、木本坚果、鱼类和贝类的过敏仍然存在。



因为变态反应性疾病常见，而 ASD 患者可能具有不典型的表现或难以用语言陈诉，因此看护者警惕地监测症状以寻找变态反应病的征象是很重要的。如果病史或体格检查提示变态反应病存在，那么患者应接受相应的变应性试验（例如：皮肤试验、变应原特异 IgE 水平测定、无过敏原饮食试验、食物诱发试验）和胃肠道评估（包括实验室检测和内窥镜检查，如果有指征的话），如同无 ASD 的患者一样。

**说明 16:** 在 ASD 患者的管理中，专家（变态反应专业医生、胃肠病医生、营养师和喂养治疗师）的参与可能是有益的。

在 ASD 患者中，简单胃肠道疾病（比如便秘或 GERD）的管理可以由儿科医生或其他初级医疗保健服务提供者开始和随诊。对标准治疗无效的患者在转诊给胃肠病医生可能是有益的。委员会强调只有在患者在对初级医疗保健服务提供者指导下的标准治疗无效时，才应转诊给专科医生。

同样，有变态反应病的 ASD 患者可以接受儿科医生或其他初级医疗保健服务提供者指导下的有效治疗。对于有多种变态反应或复杂变态反应病的患者，推荐变态反应专科医生的参与。与营养师一起工作已提供最佳营养是有帮助的，因为这些患者经常有特殊的食物选择和限制饮食，或接受从营养学角度应进行批判性评估的补充剂。当怀疑存在喂养相关疾病或患者难以喂养时，应向知识渊博的营养治疗师咨询。与其他领域的专家一起制定变态反应的治疗计划可以获得的可能收益不但包括变态反应病症状减轻，而且还包括药物副作用减少，在有些情况下还包括行为改善。

**说明 17:** ASD 患者中有报道存在免疫学异常。但是，免疫功能障碍和 ASD 之间的直接因果关系尚有待证明。

有研究提示免疫应答可能影响神经发育，明显的免疫学改变可能在一些 ASD 患者中起关键性的致病作用。

**单核细胞** —— 单核细胞是一种白细胞，人体免疫系统的一部分。单核细胞在免疫系统具有两个主要功能：（1）在正常状态下，补充定居巨噬细胞和树突状细胞，（2）对应炎症信号，单核细胞能很快移动（大约 8-12 小时）到组织中的感染部位，并分裂/分化为巨噬细胞和树突状细胞，以引起免疫应答。在染色涂片中，往往通过二叶的细胞核来辨认单核细胞。

表 5. 免疫介导胃肠道食物变态反应相关的症状，以及建议的诊断方法。

疾病	机制	症状	诊断方法
花粉-食物变态反应综合征（口服变态反应综合征）	IgE 介导	唇、上腭、舌或口咽部轻度瘙痒、麻刺感和/或血管性水肿；偶有咽喉部紧缩感；很少有全身性症状	病史以及相关食物蛋白 SPT 阳性反应（点刺试验）；±口服诱发试验生食阳性，熟食阴性
胃肠道“过敏反应”	IgE 介导	恶心、腹痛、痉挛、呕吐和/或腹泻快速发生；经常波及其他靶器官反应（例如皮肤，呼吸道）	病史和 SPT 反应或 RAST 结果阳性；±口服诱发试验
变态反应性嗜酸性食管炎	IgE 介导和/或细胞介导	GER 或过度咳嗽或呕吐、吞咽困难、间歇性腹痛、烦躁、睡眠紊乱，对传统抗反流药物无效	病史、SPT、内窥镜检查 and 活检、无过敏原饮食，以及诱发试验
变态反应性嗜酸性胃肠炎	IgE 介导和/或细胞介导	复发性腹痛、烦躁、早饱、间歇性呕吐、FTT 和/或体重减轻、外周血嗜酸性细胞增多（50%中）	病史、SPT、内窥镜检查 and 活检、无过敏原饮食，以及诱发试验
食物蛋白诱发的直肠结肠炎	细胞介导	肉眼血便或大便隐血；一般生长发育良好；通常出现于出生后最初几个月	SPT 反应阴性；出血可在去除食物蛋白后 72 小时内消失；±内窥镜检查 and 活检；诱发试验在 72 小时内诱发出血
食物蛋白诱发的小肠结肠炎	细胞介导	长时间上吐下泻（+带血）不常伴脱水；腹胀；FTT；呕吐一般在进食后 1-3 小时后发生	SPT 反应阴性；食物蛋白的去除使症状在 24-72 小时内消失；诱发试验在 1-2 小时内导致呕吐再发，~15%有低血压
食物蛋白诱发的肠病乳糜泻（谷蛋白敏感性肠病）	细胞介导	腹泻或脂肪泻、腹胀和胀气、体重减轻或 FTT、+ 恶心呕吐、口腔溃疡	在含谷蛋白饮食时进行内窥镜检查加十二指肠活检；IgA；组织转谷氨酰胺酶；抗内膜抗体。如果 IgA 不够，应测定 IgG 组织转谷氨酰胺酶

FTT, 发育停滞；GER, 胃食管反流；GI, 胃肠道；Ig, 免疫球蛋白；RAST, 放射过敏原吸附试验；SPT, 皮肤点刺试验。  
 摘自 Sampson, 2003.49

两方面的研究可能会有希望：a) 细胞因子产生失调，b) 伙伴的作用。一些实验室描述了 ASD 中肠道的炎性变化。<sup>58-60</sup> 一些研究提示循环淋巴细胞和单核细胞的激活可能导致细胞因子生产失调。<sup>61-65</sup> 这些作用可能神经发育或直接引起自闭行为（Ashwood 和 Wakefield 的综述）。<sup>66</sup> 其他研究观察到血浆和中枢神经系统中本身免疫系统生成细胞因子增加。已有报道在 ASD 患者家庭中自身免疫性疾病增加。这些报道中发现：  
 1) 自身免疫性疾病的家族史，

失调。大多数高等脊椎动物（包括哺乳动物、爬行动物和鸟类）小肠的最后一段。在鱼类，小肠的分段不那么明确，因此可以用后肠或远端小肠来代替回肠的名称。Magna feugueril dui eliquip sumsan ese conulpute doloboreet volobor si tat wiscill andipisi. Iqui tat ing estisit, sequat Ian exerat velismo

IG。大多数高等脊椎动物（包括哺乳动物、爬行动物和鸟类）小肠的最后一段。在鱼类，小肠的分段不那么明确，因此可以用后肠或远端小肠的名称。

细胞计数。计数和检查悬浮于液体中微观颗粒的一种技术。

小肠结肠炎。结肠和小肠的炎症。

嗜酸细胞。白细胞的一种，免疫系统的组成部分之一，在脊椎动物中负责对抗感染和寄生虫。

2) 抗脑抗体，这些发现提示，在一些 ASD 患者中，针对中枢神经系统的自身抗体可能与疾病的神经生物学有关。<sup>69-73</sup>

我们现在能准确地确定 ASD 患者的免疫状态。需要进行定义明确的研究，采用大样本以及年龄和地理上匹配的对照，进行广泛的免疫分析，以确定免疫功能障碍与临床症状的精确关系。

说明 18: 免疫应答在 ASD 患者胃肠道疾病发病机理中的作用值得进一步研究。

一些研究提示胃肠道炎症与 ASD 相关胃肠道症状之间的关系。胃肠道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。在 ASD 患儿中，免疫组织化学和流式细胞计数研究都一致显示肠粘膜中明显的淋巴细胞和嗜酸细胞全肠范围的浸润。<sup>58,60,78,79</sup> Torrente 与同事提出炎症反应中有自身免疫成分。这些研究提示，有些 ASD 患者有慢性炎症过程基础以及合并的胃肠道紊乱，以 NLH、小肠结肠炎以及免疫细胞沿整个胃肠道的粘膜浸润为特征。这些应被认为是初步发现，还需要证实。

说明 19: 肠微生物群落在 ASD 患者胃肠道疾病发病机理中的作用不是十分清楚。

肠微生物生态系统非常复杂，了解不多，但可能在健康和疾病方面起重要作用。但少量研究已试图精密地考查肠微生物群落与 ASD 的关系。将来的研究需要识别与定量分析微生物物种的分子学方法。如果确定一种相关性，那么可以引出新的治疗性试验。仔细选择研究受试者对于控制抗微生物药的暴露、饮食和其他因素很重要。

说明 20: 由于 ASD 患者的异质性以及有关 ASD 研究结果的许多不一致，明确确定将来研究受试者的表现型（生物学、临床和行为特征）至关重要。这将有助于阐明疾病的病理生理学和临床方面问题，指导针对性的评估和治疗。

一些因素使得研究结果难以推广。ASD 患者都具有共同的行为学诊断，尽管我们目前还不能为大多数 ASD 患者建立病因学诊断，但是我们已经知道这种行为学定义的状态的一些不常见或罕见原因。因此，被诊断为 ASD 的患者可能有不同的发病机理。所以，将来有关 ASD 的诊断、病理生理和治疗方面的研究应致力于尽可能详细描述受试者临床、行为、代谢、遗传和影像表现的特征。

说明 21: ASD 中胃肠道疾病的研究应包括所有受试者的遗传学检测。

将来考查 ASD 患者中胃肠道功能的研究应包括基因型特征。ASD 患者遗传学评估的指南已由美国医学遗传学学院发布 (PMID 18414214)。<sup>80</sup> 此时的推荐包括染色体微阵列分析、FMR1 基因突变分析（以评估 X 染色体易损综合征）、女性 MECP2 基因突变分析、选择性代谢检测，以及适当情况下临床相关候选基因的突变分析。

表 6. 应记住的关键信息

应记住的关键信息
• 家属报告有胃肠道症状的 ASD 患者应进行彻底的胃肠道评估
• 神经发育正常者中常见的所有胃肠道状况也都可在 ASD 患者中发生。
• ASD 患者沟通能力受损的特征可能导致胃肠机能紊乱的不寻常表现，包括睡眠紊乱和问题行为。
• 看护者和医疗卫生专业人员将警惕 ASD 患者中常见胃肠机能紊乱的不典型征象表现。
• 如果 ASD 患者饮食受限，那么专业人员的监督管理可能有助于确定和治疗营养不足。
• 行为学和生物医学方法结合有利于理解疼痛作为问题行为背景事件的作用、帮助诊断、解决残留疼痛症状以提高生活质量。
• 研究方案中应将遗传学分析作为数据采集的一部分。
• 目前还没有足够的证据来确立肠炎、肠渗透性增加、免疫学异常或食物变态反应在 ASD 中作为病因的作用。

说明 22: 有些定义明确的遗传综合征中 ASD 发病率很高，这时应考查特殊胃肠道症状的患病率和特征。

建议在 ASD 发病率高的定义明确的遗传病患者中研究胃肠道疾病。这些疾病罕见，包括 Rett、Smith-Lemli-Opitz 和 X 染色体易损综合征。关于这些及其他与 ASD 强相关的单基因或染色体疾病中的胃肠道功能障碍，有少量已发表的数据。

ASD 和单基因病患者中的胃肠道功能障碍可能是由某种特殊肠功能上突变基因的直接作用所引起。或者，胃肠道功能紊乱的基础可能是神经功能异常，而不是胃肠道内源性的基因引起的异常。目前还难以鉴别这些病理生理学类型。

说明 23: 治疗胃肠道症状的临床试验应包括保存脱氧核糖核酸 (DNA) 样本。

强烈鼓励研究者在研究方案中获得血样以保持 DNA。有一部分未知但可能比率很大的 ASD 患者病因可能是特定的突变。如果在一些受试者中确定了有因果关系的突变，并根据这个信息重新分析数据，那么研究的价值将大得多。



请将以下句子开头的致谢段落放在所发送文件的后面：“会议和共识报告者的支持由自闭症论坛提供。论坛在本次活动中的目标是为可能影响自闭症谱系障碍患者发展结果的合并医学状况确立最佳诊疗。”这只是第一段的一部分……见以上蓝色部分。

#### 参考文献

自闭症论坛计划在西北自闭症基金会的指导下，在自闭症研究所、美国自闭症学会和“复活节海豹”慈善组织奥勒冈分会的合作与支持下制定的。

1. Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common. *JAMA*. 2007;297(9):940.
2. Volkmar F, Cook EH Jr, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12 suppl):32S-54S.
3. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin SW, Tuchman RF, Volkmar FR. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55:468-479.
4. Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183-1215.
5. Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1162-1182.
6. Guyatt FH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello A, Schunemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;335:924-926.
7. BMJ Clinical Evidence: What is GRADE? <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/about-grade.jsp>. Accessed July 26, 2008.
8. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
9. Rudolph CD, Mazur U, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL, North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(suppl 2):S1-S31.
10. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 2005;115(3):812-815.
11. DiLorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT, AAP Subcommittee, NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;40:249-261.
12. Constipation Guidelines Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Sep;43(3):e1-13.
13. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(3):251-258.
14. McAtee M, Carr EG, Schulte C. A contextual assessment inventory for problem behavior: initial development. *J Positive Behav Intervent*. 2004;6:148-165.
15. Carr EG, Owen-DeSchryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(3):413-424.
16. Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002;325:419-421.
17. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population-based study. *BMJ*. 2002;324:393-396.
18. Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001;108(4):e58.
19. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posy DJ, Ritz L, Seahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):405-413.
20. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):165-171.
21. Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*. 2008;23:6-13.
22. Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S128-S136.
23. Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987-991.
24. Lightdale JR, Siegel B, Heyman MB. Gastrointestinal symptoms in autistic children. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2001;1:56-58.
25. Afzal N, Murch S, Thirrupathy K, Berger L, Fagbemi A, Heuschkel R. Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics*. 2003;112:939-942.
26. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-641.
27. Van den Brande P, Geboes K, Vantrappen G, Van den Eeckhout A, Vertessen S, Stevens EA, Ceuppens JL. Intestinal nodular lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency: local accumulation of B and CD8(+) lymphocytes. *J Clin Immunol*. 1988;8(4):296-306.
28. Iacono G, Ravello A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):361-366.
29. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1996;85:1076-1079.
30. Christion GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S162-S171.
31. Lord C, McGee JP, eds. *Educating Children with Autism*. Committee on Educational Interventions for Children With Autism, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
32. Carr EG, Horner RH, Turnbull AP, Marquis JG, Magito McLaughlin D, McAtee ML, Smith CE, Anderson Ryan K, Ruef MB, Doolabh A. *Positive Behavior Support for People With Developmental Disabilities: A Research Synthesis*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation; 1999. American Association on Mental Retardation Monograph
33. Carr EG, Smith CE. Biological setting events for self-injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1995;1(2):94-98.
34. Carr EG, Herbert MR. Integrating behavioral and biomedical approaches: a marriage made in heaven. *Autism Advocate*. 2008;50(1):46-52.
35. Carr EG, Smith CE, Giacini TA, Whelan BM, Pancari J. Menstrual discomfort as a biological setting event for severe problem behavior: assessment and intervention. *Am J Ment Retard*. 2003;108(2):117-133.
36. Carr EG, Blakeley-Smith A. Classroom intervention for illness-related problem behavior in children with developmental disabilities. *Behavior Modification*. 2006;30(6):901-924.
37. Arnold GL, Hyman SL, Mooney RA, Kirby RS. Plasma amino acids profiles in children with autism: potential risk of nutritional deficiencies. *J Autism Dev Disord*. 2003;33:449-454.

38. Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, Sharieff W, Zlotkin SH, Moldofsky H, Roberts SW. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol*. 2007;36(3):152-158.
39. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(5):848-856.
40. American Dietetic Association: Food Et Nutrition Information; Consumer Resources, <http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition.html>. Accessed April 18, 2009.
41. National Dairy Council: Nutrition Et Product Information, <http://www.nationaldairycouncil.org/nationaldairycouncil/nutrition>. Accessed April 18, 2009.
42. United States Department of Agriculture: Steps to a Healthier You. <http://www.mypyramid.gov>. Accessed April 18, 2009.
43. Curtin C, Bandini L6, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics*. 2005 Dec 21 ;5:48.
44. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291 (23) :2847-2850.
45. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(3): 413-420.
46. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*. 1999; 14(4):862-870.
47. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):381-387.
48. Scurlock AM, Lee LA, Burks AW. Food allergy in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(2):369-388.
49. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111 (2 suppl):S540-S547.
50. Anderson JA, Sogn DD, eds. *Adverse Reactions to Foods*. Washington, DC: US Government Printing House; 1984. AAAI-NIAID report, NIH publication 84-2442.
51. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy*. 1995;50(8):623-635.
52. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am*. 2006;90(1 ):97-127.
53. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111 (4 pt 1 ):829-835.
54. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149-156.
55. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-188.
56. McManus R, Kelleher D. Celiac disease-the villain unmasked? *N Engl J Med*. 2003;348(25):2573-2574.
57. Sampson HA. Food allergy, part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 pt 1 ):717-728.
58. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol*. 2003;23(6):504-517.
59. White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228:639-649.
60. Torrente F, Anthony A, Heuschkel RB, Thomson MA, Ashwood P, Murch SH. Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn's and *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):598-605.
61. Gupta S, Aggarwal S, Rathanavaran B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol*. 1998;85(1 ):106-109.
62. Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(2):76-84.
63. DeFelice ML, Ruchelli ED, Markowitz JE, Strogatz M, Reddy KP, Kadivar K, Mulberg AE, Brown KA. Intestinal cytokines in children with pervasive developmental disorders. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1777-1782.
64. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Reddy C, Zimmerman-Bier B. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr*. 2005;146(5):605-610.
65. Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology*. 2005;51 (2):77-85.
66. Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Neuroimmunol*. 2006;173(1-2):126-134.
67. Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology*. 2002 ;45(1) :1 -6.
68. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005 ;57 (1) :67-81.
69. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol*. 2006;80(1):1 -15.
70. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):151 -157.
71. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:92-103.
72. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van de Water J. Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:79-91.
73. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2009;23(1 ):64-74.
74. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1 (6):667-669.
75. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology*. 2008;29(2):226-231.
76. Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, Kharrazi M, Hansen RL, Ashwood P, Van de Water J. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):583-588.
77. Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):806-816.
78. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr*. 2001 ;138(3):366-372.
79. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):375-382,334.
80. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med*. 2008; 10(4):301 -305.
81. Campbell DB, Buie TM, Winter H, Bauman M, Sutcliffe JS, Perrin JM, Levitt P. Distinct genetic risk based on association of MET in families with co-occurring autism and gastrointestinal conditions. *Pediatrics*. 2009;123(3):1018-1024.



会标旁有文字——可能是关于每个组织的几句话



会标旁有文字——可能是关于每个组织的几句话



会标旁有文字——可能是关于每个组织的几句话



会标旁有文字——可能是关于每个组织的几句话

弹出内容将为读者指出何处可找到报告全文，以及网站链接——来自我们的文本