

# 自闭症谱系障碍(ASD);以病原学为基础的综合治疗之策略管理

Dmitry Klokol<sup>1,2\*</sup>, Mike K.S. Chan<sup>1,2,3</sup>, Michelle B.F. Wong<sup>2,3</sup>, Dina Tullina<sup>2</sup>, Vladimir Chernykh<sup>1,2</sup>, Yee Kok Wah<sup>1,4</sup> and Jere Rivera-Dugenio<sup>5</sup>

<sup>1</sup>European Wellness Centers International, EU, APAC

<sup>2</sup>Stellar Biomolecular Research, Germany

<sup>3</sup>Fetal Cell Technologies International, Germany

<sup>4</sup>Center of Integrative Medicine, Malaysia

<sup>5</sup>Center of Integrative Medicine, Nevada, USA

## 摘要

自闭症与自闭症谱系障碍(ASD)是神经发育障碍所导致的病症,其特征为长期面对社交沟通问题并有局限性的重复行为。尽管自闭症谱系障碍患者人数逐年增加,但至今为止,人们对自闭症谱系障碍的病因与发病机制尚未有统一看法,至今亦无一广被接受的治疗方法。作者在此总结了与自闭症谱系障碍(ASD)患者病因相关的数据及大脑放射学的研究发现。并基于对发病机制的研究,提出整体综合治疗方案。此文献总结所建议的自闭症谱系障碍的辅助治疗方案,包括有:生物分子疗法、免疫疗法、物理治疗、语言疗法、营养补足与心理辅导。

## 简介

自闭症与整组自闭症谱系障碍(ASD)是神经发育障碍病症,其特征为长期面对社交沟通问题与局限性的重复行为。美国精神病学协会最近对ASD分类及诊断标准做了一番改变,包括去除一些现有的综合症或将其结合成“一维诊断”(one dimensional diagnosis)[1]。

自闭症, *Autismus*一词源自希腊语 *autós*(αὐτός, 即是“自我”的意思)。自闭症一词由瑞士心理医师尤金·布鲁勒(Eugen Bleuler)于1911年,试图以新角度描述精神分裂症时首次引用:“当外面世界的影响变成难以容忍的干扰时,自闭症患者开始对抗,并撤退回到其幻想世界。”其中一个自闭症的早期诊断标准由Kanner于1943年制定。其中内容包括:

- 1)严重缺乏人与人之间的情感接触
- 2)焦虑性、强迫性欲望,以维持相同的日常作息和环境。
- 3)对以精细运动技巧处理的物体极其迷恋
- 4)有重复和仪式性行为。
- 5)对言语或非言语的人际沟通技能感到困难。

汉斯-阿斯伯格(Hans Asperger)于一年后提出类似,但较温和的ASD标准。迄今的最新改变,美国精神医学协会撤消了阿斯伯格综合症(Asperger's syndrome)在疾病分类学上属于单独的实体疾病的说法,而将之纳入ASD组别[1-3]。

晚近, ASD三大特征:

- (1)社交障碍。
- (2)沟通交流障碍
- (3)局限性、重复性及刻板行为,将行为、兴趣及活动模式重新归为两大类:
  - 一)社交、与人交流方面持续面对障碍
  - 二)行为、兴趣及活动上的局限、重复及刻板[1,2]。

## ASD的病因与发病机制概观。

### 遗传与免疫力在自闭症发展中所扮演的角色。

在过去十年,世界各地均发现自闭症个案剧增的现象,尤其是在美国及中国。依据疾病控制与预防中心报告指出,在2014年,每68人中即有一名孩童受自闭症影响;在2016年更增加至每50人就有一个人患上自闭症(表1)。尽管自闭症的全球流行率已在近年剧增,但病因仍然未明。自闭症病因学正致力于研究遗传理论及环境影响因素在自闭症所扮演的角色[4]。

迄今,自闭症谱系障碍病因尚未有统一观点。依据目前观察,自闭症谱系障碍极可能是以复杂方式发生的多因素障碍;又或许有数种不同的自闭症谱系障碍子类型,其病因各不相同。例如,依据Lainhart等人于2002年的研究报告指出,20-30%的ASD病例属于特定回归型,发病前有正常的语言能力,沟通能力,但在1岁半到2岁期间,逐渐丧失语言及沟通能力。反之,大多数的ASD儿童都是广泛性发展延缓障碍型。[6]

一般相信基因遗传因素在自闭症谱系障碍扮演着重要角色,然而,基因遗传因素却无法解说ASD个案在近期剧增的原因。若一对同卵双胞胎,其中一名被诊断患有ASD,另一位则有30-40%的几率患上同样的障碍。

**Correspondence to:** Dmitry Klokol, Stellar Biomolecular Research, An der Welle 4, 60322 Frankfurt am Main, Germany, Tel: +60169687977; E-mail: dr.dmytro@sbi-europe.com

**Key words:** autism, ASD, stem cells, biomolecular therapy, peptide therapy, immunotherapy, fetal cell transplantation, cell therapy

**Received:** May 14, 2017; **Accepted:** June 29, 2017; **Published:** July 03, 2017

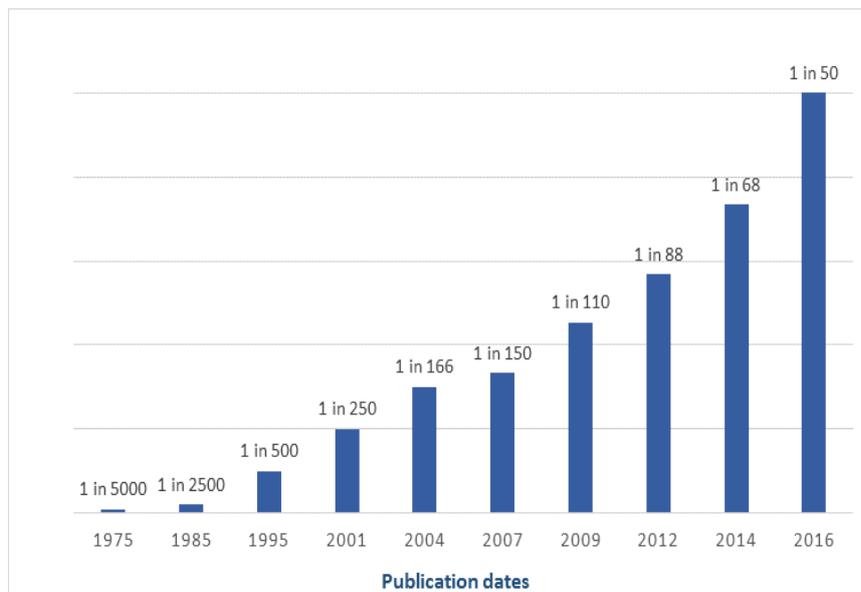


表1. 美国近三十年对ASD发生率的变化统计

依据其他数据来源,同卵双胞胎的发生几率是90%,异卵生双胞胎的发生几率则是10% [7-9]。一些研究则指出,ASD与怀孕期间曾经接触过的某种病毒(麻疹,腮腺炎,风疹,疱疹,梅毒,巨细胞病毒和弓虫症病毒)及化学物质(沙利度胺和丙戊酸)有关 [10-12]。肥皂及沐浴露中含有某些化学物质,特别是甲基异噻唑啉酮(methylisothiazolinone),会影响子宫内胎儿和儿童的早期神经发育。亦有研究证明ASD与某些疫苗成分有关联[11,12]。

近年,另一理论则提出自闭症谱系障碍与自体免疫功能障碍、氧化应激及线粒体功能障碍有关,此论点普遍度日益上升[13-15]。此理论是建立于自闭症谱系障碍患者观察有免疫抑制及氧化应激现象的相关数据。该现象的发生或许与围产期间及儿童早期发育期受活性病原体感染有关联。据研究,病毒感染及菌群失调现象也会破坏线粒体在细胞中的活性[16,17]。

### 成像研究和生物标志物在自闭症中所扮演的角色及与自闭症谱系障碍相关的症状学。

自闭症患者大脑的解剖结构变化的确切性质,仍未能完全理解。多项研究发现自闭症者在额叶、颞叶、小脑、皮质下杏仁核和海马体脑区存有发育上的差异。另有研究指出,不同的脑区域之间发生有连接中断,而不是特定位点受破坏[18-20]。

由于对自闭症与ASD的病因仍然缺乏统一观点,至今仍然未有,能够广被接受的治疗方法。

磁共振成像(MRI)研究则可提供有关ASD潜在的神经发育特征的直接信息。磁共振成像结构能显示ASD患者与非ASD患者大脑灰质与白质及其他脑区的区别。其中,发生率最高的发现是;自闭症儿童在2至4岁之间脑容量体积的增加。

ASD儿童早期脑发育主要是由于脑额叶和颞叶的体积增大,

再加上在10-15岁后,大脑的体积和容量增长则会减缓。自闭症患者的灰质皮层表面积加速扩张,或与脑白质的发育受损有关(图1)。

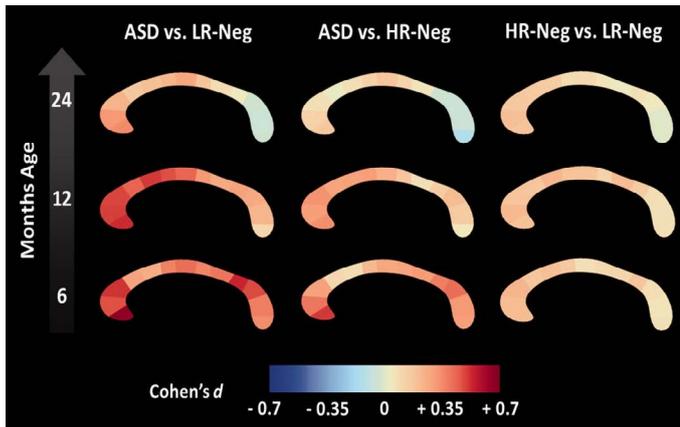
有关大脑扩大的病理机制仍未理解。额叶,颞叶,顶叶,杏仁核,海马,基底节及前扣带皮层这些区域,与伴有自闭症临床表型有关联。此外,布洛卡区(Broca's area)、韦尼克区

(Wernicke's area)、额叶、杏仁核与上颞沟亦发现异常现象,与语言发展和社会行为缺陷有关(图2)。对此,功能性磁共振成像(MRI)显示大脑区域伴有非典型脑功能[18,19]。

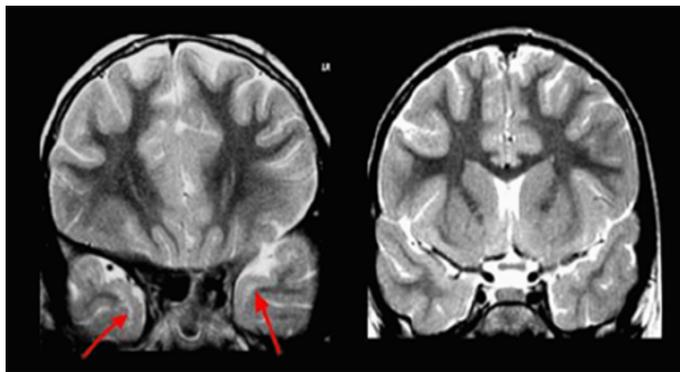
多项大脑成像研究已审查大脑皮质,如皮质形状和脑沟,并发现ASD儿童大脑中呈现非典型皮质折叠。ASD患者的额叶折叠处有明显增大现象。青少年与成人ASD患者的后脑双侧区域则出现有皮质折叠增加现象。然而,报告显示ASD儿童右额叶下和顶-枕叶皮层内侧;及ASD成人患者左缘上回均出现区域折叠减少现象[18,19]。

有趣的是,皮质厚度随着年龄增长而改变。Zielinski等人(Zielinski et al.)测量ASD患者的各个脑区域的皮质厚度,报告指出自3岁至40岁期间,有进行性皮质变薄现象。随年龄增长,ASD患者皮质变薄和表面积减少的现象。换言之,即是皮质在幼儿期的异常扩张,接下来就是青春期和成年期的快速变薄[20]。

ASD的症状主要在于社交沟通与互动方面的困难。其主要症状与社交问题有关(没有兴趣与其他孩童玩乐,对兄弟姐妹不友善);沟通问题(避免眼神接触、对环境缺乏认知);奇怪、重复性行为(盯着吊扇、拍打、排列玩具车等)。其他症状包括肌肉运动问题:精细运动障碍、协调不良及脚尖走路。



图一. 沃夫等人(Wolff et al)在进行ASD风险上升的前瞻性纵向研究发现, ASD患者在婴儿期均出现有胼胝体面积厚度增加的情况。扩散磁共振造影数据显示, 此类解剖学上的区别或因婴儿期的特定神经发育异常所引起。(转载自Wolff JJ. 2岁后的胼胝体形态变化与自闭症有关联。Brain (2015) 138 (7): 2046-2058).



图二. ASD患者的颞极异常特征。ASD孩童(左)与非ASD孩童(右)的大脑对照。

感官方面问题：无法自行沐浴及难以忍受音乐;自我伤害行为：撞击头部、咬自己、无危机感及不怕高。ASD儿童或会有听觉信息处理问题。因此, 会极度难以容忍音乐、噪音、触感、新体验或新环境。有时甚至因为无法分辨昼夜而数日不需睡眠。[1]。

许多整体治疗医师建议测量与免疫失调相关的生物标志物, 作为ASD临床评估的一部分。诊断实验室在近期已将检测 $\alpha$ -N-乙酰半乳糖胺酶 (Nagalase) 的活性纳入检查列表。

$\alpha$ -N-乙酰半乳糖胺酶是非特异性生物标志物, 是续发性免疫抑制病症的重要指标。[21,22] (图3)。

### 自闭症与ASD的整体治疗方案-----全新治疗前景

如前所述, 自闭症至今并无普遍已接受的治疗方法。然而, 了解所有有关ASD特征的最新进展后, 我们发现了更有效的自闭症新管理方法。常规方法强调教育、行为策略及针对沟通、社交技能、促进学习潜力及管理不适行为的辅助性治疗[3,5]。一般皆接受的药物并无法纠正自闭症的核心问题。

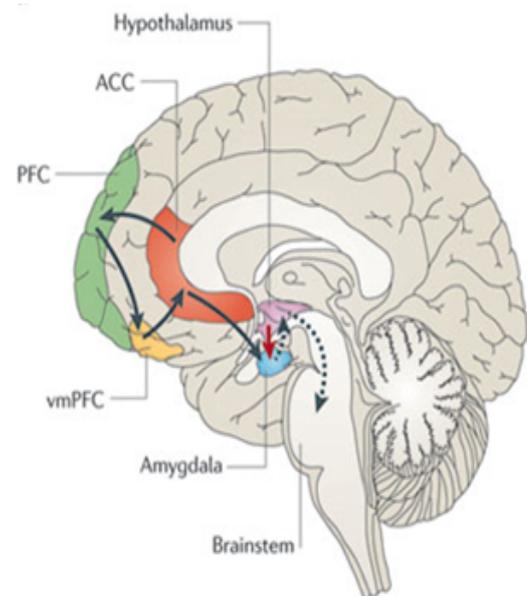
阿都哈林教授(Prof. Abdul Halim)在其近期著作《<<难治之症的希望—活细胞疗法>>》一书中道出：“治疗自闭症孩童需要付出许多心血、时间及经济资源。一般上采用“应用行为分析”治疗方式, 相关疗程培训孩童语言沟通的发展, 负面行为的触发原因及为何持续不减皆一一记录, 及透过适当的奖励。再透过适当的奖励改变行为, 或至少防止恶化。此种疗程或会非常密集, 常会纳入言语治疗。然而若不考虑儿童的生物参数和个别需求, 此种治疗并不完善。[23]。

如何能够充分满足ASD孩童的生物参数和需求？

自近十年以来, 已有超过800宗效果显著的活性先质干细胞疗法案例。根据最新的临床经验, 先质干细胞疗法(PSC)不仅能够改善ASD儿童的早期状况, 更能改善未能在早期阶段及时接受治疗的成年自闭症患者之症状[24, 25]。

在神经元生成期间, 神经祖细胞表达调节基因, 并将大脑各区域细分为隔室并且调节其大小。早期至中期的胚胎发育期间, 祖细胞生成神经元。神经元逐渐迁移至靶位点, 其中一些则会携带祖细胞所留传的转录因子[26,27]。

先质干细胞是器官特异性干细胞, 其结构与功能属于中枢神经系统的确切区域。医师们所面对的真正挑战是从核心角度了解自闭症患者在身体、生理、社会和心理上的干扰, 并能够找出每宗案例的特质。治疗的成功取决于细胞类型的正确处方。整个治疗过程属于动态性, 通常需要重新调整治疗方案以及重复施用活性先质细胞。典型的方案通常包含：胼胝体、杏仁核、



图三. ASD病情综合管理, 以生物分子疗法处理大脑的相关区域问题。

海马体、延髓白质、颞叶和额叶细胞作为基本方案，依据不同个案的特点，作出不同的调整[23,24]。

病患在接受先质干细胞治疗后，能在短期内独立调节自己的行为，并能在家中、学校和各社区不同情况下能够有适当行为。在一般医疗个案中，患者在接受治疗后，首两个星期在社交和语言发展方面展示有正面改变。2-3个月后，孩子们开始有眼神接触，增加专注力，对口头指示有反应，并渐渐发展至有意义的言语能力。ASD孩童变得更活跃，对四周环境表现更关注和更有兴趣。6个月后，能更流利地与他人沟通及更独立，更懂得自我管理[23]。

经反复治疗后，患者能够管理其焦虑、情绪、注意力缺陷、抑郁问题，且进一步发展社交能力。与此同时，先质干细胞疗法亦可控制ASD患者的癫痫、胃肠疾病、饮食失衡和睡眠模式受干扰等问题。

为求极致发挥先质干细胞疗法的功效，吾等推介了神经胜肽---中枢神经系统(CNS)细胞提取物，作为第二阶段的治疗方案。此神经胜肽在调节高级神经活动上扮演重要角色，其中包括条件与非条件性反射，以确保环境或社交情况发生改变时，行为适当。而高等心理功能，更是情绪、社交行为、言语及智力发展的重要媒介体。

经多年研究及全球的广泛实践证明，MF+(德国，SBI)的特定性中枢神经系统器官纳米胜肽，具有高超疗效。器官特定性胜肽纳米制剂与其制造技术，早在2004年，由MF3/MF+研发部门首次研发。MF3/MF+纳米细胞提取物，已有十年以上的全球应用史，证实其绝对安全、具高生物利用度并有卓越疗效。

2015年，德国SBI公司研发部完成新系列细胞提取胜肽制剂，以MF+™品牌生产，生产“密多细胞器™”。就密多细胞器™成分纯净度而言，胜肽含量高及临床功效卓越，已证实MF3/MF+密多细胞器已远远超越全球市场上的许多胜肽产品。

自闭症患者在接受先质干细胞治疗后，接下来在护养期间接受提取自中枢神经系统特定性细胞的MF+密多细胞器胜肽(德国SBI)治疗。受治者的焦虑状况显著减轻。行为方面亦有明显改善，中枢神经系统密多细胞器胜肽，能促进自闭症患者信心的提升及减少攻击性行为，改善沟通能力及社会适应性技能。另外，在治疗方案中加入 松果体细胞提取物(密多细胞器™松果体特定性胜肽)则有助改善ASD患者的睡眠障碍问题。

值得一提的是，经过4-6个月的治疗后，患者能够更轻易掌握会话能力，重复性动作也明显减少，而对生活惯例的行为也较能灵活适应。高级心理功能的改善与正面疗效包括：与同伴关系的改善、社交沟通或情感交流、语言发展的进步及言语沟通皆有改进。

粒细胞蛋白衍生巨噬细胞活化因子(GcMAF)，是我们所建议的ASD治疗方案的第三项组分。GcMAF Forte是全球唯一含高分子透明质酸与GcMAF结合使用的产品，其高分子量透明质酸含量，促令能缓慢释出巨噬细胞活化因子及在施用的一周后，血清浓度仍然保持高水平。

GcMAF Forte是对免疫、神经和内分泌系统产生重要影响的免疫增强剂。自闭症与ASD患者其内源性血浆GcMAF水平一般上较低[22,28]。

除了免疫失调外，自闭症患者常会出现血浆总IgG与总IgM水平较低。IgG与IgM水平的下降，相信是与其行为有关联。行为障碍情况越严重者，其血浆IgG与IgM水平越低[29]。

ASD症状的改善，应该会在同时接受先质干细胞疗法，中枢神经系统特定性胜肽与GcMAF后的首两个月内出现。两个月后，应观察ASD症状的改善。建议施用GcMAF Forte四个月作为一疗程。为ASD患者提供足够营养摄取、言语与职业治疗及心理辅导亦很重要。本文所描述的治疗方式如：电磁疗法、排毒、高压氧疗法、经颅电刺激、回旋加速疗法(cyclotronic)、离子共振等，应与其他整体治疗同时施用。

我公司在近期致力钻研量子医学技术，并将之纳入整体治疗方案。其中一项为美国内华达州所研发的RASHA形态形成协调系统(RASHA Morphogenetic Harmonizer System)。与尼科拉-塔斯拉(Nikola Tesla)、安东-派奥利(Antoine Priorie)及罗耶-莱夫博士(Dr.Royal Rife)所研发的卓越技术结合，形成整体综合量子自我保健系统。RASHA乃是以先进标量及Rife频率生成软体技术所监控。当以软件操作并激活后，通过双标量螺旋线圈传输选定频率(横波)，再以脉冲形式输入自定等离子体气管。等离子能将横波转化成纵波或标量波。此外，等离子亦可以创造相位共振波或时间-反转波[30]。

RASHA形态协调系统是具有3倍功能的系统。RASHA同时调节身体两大系统，即疾病的预防与管理(免疫系统)和上述所言疾病之受损细胞的再生(细胞再生系统)。然而，其主要目的乃是通过重编内含子(introns)的形态加密格[30]，来逆转内含子(或垃圾DNA)的突变。[30]。

## 总结

我们将在往后的文献，着重说明，在接受我公司的治疗方案后，ASD症状会完全逆转的案例研究统计报告。

由欧洲健康中心™国际机构(EW)在全球各地所制定并落实执行的ASD综合整体治疗方案，乃是在FCTI及SBI研发单位的协助支持下完成。[31]。

世上绝无一种能治百病的万灵药。EW国际机构相信以整体健康管理方式对治各种健康问题。为求能够成功地地为各种健康问题提供解救方案，吾等制定受人称道的医疗范例为强大工具，以令生物体可以自行调节。

## 致谢

本文诸作者谨此鸣谢其专业合作伙伴--全球最大先质干细胞供应商FCTI ([www.fetal-cells.com](http://www.fetal-cells.com))、SBI(恒星生物分子革新)研发团队([www.sbieurope.com](http://www.sbieurope.com))以及Lab RMS ([www.labrms.com](http://www.labrms.com))为此研究所作出的贡献。

## 参考文献

- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC, USA.
- Myers SM, Johnson CP (2007) American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 120: 1162-1182.
- National Professional Development Center on Autism Spectrum Disorders (2011) Evidence-Based Practices.
- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I (2004) The genetics of autism. *Pediatrics* 113: e472-486. [[Crossref](#)]
- Simpson RL (2005) Autism spectrum disorders: Interventions and treatments for children and youth. Thousand Oaks, CA: Corwin Press.
- Lainhart JE, Ozonoff S, Coon H, Krasny L, Dinh E, et al. (2002) Autism, regression, and the broader autism phenotype. *Am J Med Genet* 113: 231-237. [[Crossref](#)]
- Sarris M. Twins Study Finds Large Genetic Influence in Autism. Interactive Autism Network. Published on-line.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, et al. (2011) Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 68: 1095-1102. [[Crossref](#)]
- Ronald A, Happé F, Bolton P, Butcher LM, Price TS, et al. (2006) Genetic Heterogeneity Between the Three Components of the Autism Spectrum: A Twin Study. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 45: 691-699. [[Crossref](#)]
- Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujinami RS (2005) Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* 11: 1-10. [[Crossref](#)]
- Gerber JS, Offit PA (2009) Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clin Infect Dis* 48: 456-461. [[Crossref](#)]
- Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, et al. (2002) A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. *N Engl J Med* 347: 1477-1482. [[Crossref](#)]
- Goines P, Van de Water J (2010) The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* 23: 111-117. [[Crossref](#)]
- Ashwood P, Wills S, Van de Water J (2006) The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 80: 1-15. [[Crossref](#)]
- Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P (2009) Autoimmunity in autism. *Curr Opin Investig Drugs* 10: 463-473.
- Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N (2002) Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology* 46: 76-84. [[Crossref](#)]
- Gupta S, Aggarwal S, Rathanravan B, Lee T (1998) Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol* 85: 106-109. [[Crossref](#)]
- Courchesne E, Pierce K (2005) Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Cur Opin Neurobiol* 15: 225-230. [[Crossref](#)]
- Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, Howells H, Thiebaut de Schotten M, et al. (2016) Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain* 139: 616-630. [[Crossref](#)]
- Zielinski BA, Prigge MB, Nielsen JA, Froehlich AL, Abildskov TJ, et al. (2014) Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain* 137: 1799-1812. [[Crossref](#)]
- Cohly HH, Panja A (2005) Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol* 71: 317-341. [[Crossref](#)]
- Bradstreet JJ, Vogelaar E, Thyer L (2012) Initial Observations of Elevated Alpha-N-Acetylgalactosaminidase Activity Associated with Autism and Observed Reductions from GC Protein—Macrophage Activating Factor Injections. *Autism Insights* 2012: 431-438.
- Abdul Halim (2017) Hope for untreatable medical disorders. Live cell therapy explained. Leicester, UK, pp: 256.
- Molnar ME (2006) Stem cell transplantation. A textbook of Stem cell xenotransplantation. FCTI. Medical and engineering publishers. USA, pp: 632.
- Ichim TE, Solano F, Glenn E, Morales F, Smith L, et al. (2007) Stem cell therapy for autism. *J Transl Med* 5: 30. [[Crossref](#)]
- Rubenstein JL, Puelles L (1994) Homeobox gene expression during development of the vertebrate brain. *Curr Top Dev Biol* 29: 1-63. [[Crossref](#)]
- Shimamura K, Rubenstein JLR (1997) Regulation of patterning and differentiation in the embryonic vertebrate forebrain. In: Molecular and cellular approaches to neural development (Cowan WM, Jessell TM, Zipursky SL), pp. 356-390.
- Yonk LJ, Warren RP, Burger RA, Cole P, Odell JD, et al. (1990) CD4+ helper T cell depression in autism. *Immunol Lett* 25: 341-345. [[Crossref](#)]
- Heuer L, Ashwood P, Schauer J, Goines P, Krakowiak P, et al. (2008) Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism Res* 1: 275-283. [[Crossref](#)]
- Rivera-Dugenio J. Scalar Plasma Technology and Structured Marine Plasma Water as an Effective Reverse Aging Protocol.
- Klokol D, Chan MKS, Wong MBF (2017) European wellness – the evidenced rationale behind the biological medicine: ad astra per aspera. *J Pharm Biomed Sci* 07: 19-22.

**Copyright:** ©2017 Klokol D. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.