

肠道菌群与神经性疾病的研究进展

邹媛媛^{1*}, 郑钦日², 徐君铭^{1#}

¹昆明医科大学生物医学工程研究中心, 云南省干细胞和再生医学重点实验室, 云南 昆明

²马来西亚博特拉大学生物科学研究所益生菌与治疗研究实验室, 沙登, 雪兰莪, 马来西亚

收稿日期: 2021年12月26日; 录用日期: 2022年1月16日; 发布日期: 2022年1月29日

摘要

肠道菌群是驻留在肠粘膜中的多种微生物种群, 人类胃肠道中定植着数万亿的微生物(主要是细菌, 还有古细菌, 病毒和原生动物), 其数量是人体之最。肠道内大量的肠道菌群构成了肠道微生态循环系统, 在人体营养吸收、代谢改善、屏障保护等各种生理活动中发挥着重要作用, 此外肠道菌群失调将会对宿主各个系统产生不同程度的影响。最近研究发现肠道菌群与退行性神经疾病之间通过“脑肠轴”相互影响, 肠道菌群的失调会影响增加退行性疾病的患病风险, 同样退行性疾病的发生也会导致肠道菌群的改变。本文综述肠道菌群与神经性疾病的研究进展, 为神经性疾病的预防及治疗提供新的思路。

关键词

肠道菌群, 神经退行性疾病, 益生菌

Research Progress of Intestinal Flora and Neurological Diseases

Yuanyuan Zou^{1*}, Qinri Zheng², Junming Xu^{1#}

¹Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Medicine of Yunnan Province, Biomedical Engineering Research Center, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Probiotics and Therapeutic Research Laboratory, Institute of Biological Sciences, Putra University, Serdang, Selangor, Malaysia

Received: Dec. 26th, 2021; accepted: Jan. 16th, 2022; published: Jan. 29th, 2022

Abstract

The intestinal flora is a population of multiple microorganisms that reside in the intestinal muco-

*第一作者。

#通讯作者。

sa. The intestine is home to trillions of microorganisms (mainly bacteria, but also archaea, viruses, and protozoa), the number of which is the largest in the human body. A large number of intestinal flora constitute the intestinal microecological circulation system, which plays an important role in various physiological activities such as human nutrition absorption, metabolism improvement, barrier protection, etc. In addition, the imbalance of intestinal flora will have varying degrees of impact on various host systems. Recent studies have found that the intestinal flora and degenerative neurological diseases affect each other through the “brain gut axis”. The imbalance of the intestinal flora will increase the risk of degenerative diseases, and the occurrence of the same degenerative diseases will also lead to changes in the gut microbiota. This article reviews the research progress of intestinal flora and neurological diseases, which is expected to provide new ideas for disease prevention and treatment.

Keywords

Intestinal Flora, Neurodegenerative Diseases, Probiotics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肠道菌群是胃肠道多种肠道微生物的总称，其细菌数量是人体之最(占成人体内细菌数 95%) [1]，其基因组数量是人类基因组数量的 150 倍[2]。肠道菌群对维护人体健康起着不可或缺的作用，肠道菌群不仅能够促进各种营养物质的消化和吸收，还可以形成多种有益的化合物，同时也参与了肠道免疫系统的发育、肠上皮细胞的增殖与分化。此外，肠道菌群也可以通过“脑-肠”轴双向调节神经-免疫-内分泌途径，对神经退行性疾病有至关重要的影响[3] [4]。肠道菌群失调可以导致微生物群多样性降低，部分病原体占比发生改变[5]。此外，肠道菌群失调还可以改变血脑屏障，调节炎症信号通路，促进神经炎症(炎性细胞因子的产生)损伤神经元，通过下丘脑-垂体-肾上腺轴[hypothalamic-pituitary-adrenal (axis), HPA]的编程对应激相关疾病有重要影响[4] [6] [7]。本文综述了肠道菌群和神经性疾病的研究进展，为神经退行性疾病的治疗提供潜在的治疗策略。

正常情况下，肠道菌群与宿主间存在着复杂而微妙的动态平衡，微生物从宿主那里汲取养分为己所用，宿主借助微生物来降解一些自身不能分解利用的物质。肠道微生物与机体之间的平衡一旦被打破，菌群就会从能量吸收、内毒素血症、短链脂肪酸、胆碱、胆汁酸代谢和脑肠轴等多种途径影响宿主的健康。

2. 益生菌的作用

随着微生物群-肠-脑关系的进一步研究，最近的研究已经深入到将益生菌和神经元相关联[1]。益生菌按照世界卫生组织的标准就是一类通过定殖在人体内，改变宿主某一部位菌群组成的对宿主有益的活性微生物。益生菌只要施以适量数量时会对宿主的肠道微生物组有积极的影响，常用基于益生菌的补充剂治疗阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD) [4] [8]。有团队通过喂食 AD 果蝇模型益生菌，发现了乳酸杆菌益生菌潜在地逆转 AD 的作用。通过对比益生菌混合物与单个益生菌的治疗发现混合物能更好的抑制小鼠自身免疫性脑脊髓炎的发展，还可用于维持正常的肠上皮屏障功能，表明益生菌可以维持肠上皮屏障功能，抑制轻神经退行性疾病的进展[1] [8]。益生菌的作用机制包括下调 HPA 轴，促进 γ -氨基丁

酸生物合成, 增加胰蛋白 P 的产量, 这些都对缓解抑郁症有很大的帮助[3]。由此衍生了粪便菌群移植重塑肠道菌群的治疗方法, 通过将健康者的胃肠道内的功能菌群重新移植到肠道菌群失调患者胃肠道来重建具有正常功能的肠道菌群, 从而治疗肠道及肠道外的疾病[9]。

3. 阿尔茨海默症

随着年龄的增长, 肠道菌群正常结构或分布均发生了改变, 表现为条件性致病菌或病原菌的过度繁殖, 易产生病, 例如痴呆症。AD 是老年人痴呆最常见的形式, 其主要表现是认知功能障碍, 记忆力减退, 行为异常, 人格失常, 最后甚至出现痴呆症状, 其病理学表现为中枢神经元大量丢失、 β 淀粉样蛋白沉积形成老年斑、Tau 蛋白过度磷酸化形成神经纤维内缠结、皮质胆碱能神经元递质功能紊乱等[4] [10]。研究发现 β 淀粉样蛋白阳性的 AD 患者体内促炎细菌丰度升高而抗炎细菌丰度下降[11]。临床研究显示, AD 患者中幽门螺旋杆菌增加, Fimicutes 和双歧杆菌水平降低[4]。在 AD 果蝇模型中发现, 沃尔巴克氏菌的相对丰度最高(39%), 醋酸杆菌在 AD 中显著降低相对丰度由 91% 降至 51% [1]。也有研究报道, 在无菌的 APP 转基因小鼠脑内 β -淀粉样蛋白斑块数量较对照组明显减少, 将 AD 模型小鼠的肠道细菌种植到无菌小鼠体内, 发现被种植患病小鼠来源的肠道细菌的小鼠大脑中出现更多数量的斑块沉积。此外, 益生菌治疗可以改善 AD 和轻度认知障碍, 并减轻其炎症。例如瑞士乳杆菌 IDCC3801 降低了受试人体淀粉样前体蛋白- β 的水平, 并在大鼠模型中显著降低了 β 淀粉样蛋白的水平[4]。有研究团队基于粪便微生物移植群建立了肠道菌群与 AD 之间的病理联系, 发现肠道菌群是协同变化的, 只有益生菌混合物才能显著降低大脑淀粉样前体蛋白- β 水平, 而不是单一的抗菌药物[10]。也有团队提出肠道菌群和谷氨酸盐(d-形式谷氨酸)可能是痴呆症的新型治疗手段[11]。因此, 肠道菌群参与了 AD 的发生和发展, 保持健康的肠道菌群, 对降低 AD 患病风险可发挥至关重要的作用。

4. 抑郁症

抑郁症是一种复杂的多因素疾病, 涉及包括 HPA 轴, 炎症因子和氧化应激途径。主要特征是衰弱, 情绪低落, 属于中枢神经系统疾病, 终生发生率为 20% [3] [9] [12]。在抑郁样行为试验中, 无菌小鼠的血液中血清素浓度降低了 2.8 倍[13], HPA 轴被激活, 无菌小鼠比常规小鼠动静性小, 提示肠道菌群可能参与消除小鼠的抗抑郁作用; 把抑郁症患者的粪便微生物群移植到无菌小鼠时, 与从健康患者那接受粪便微生物移植群相比, 小鼠逐渐有抑郁样行为, 提示不良肠道菌群可能会促进抑郁样行为; 在恒河猴母子分离试验与小鼠早期压力试验, 均发现乳酸杆菌减少, 促炎因子增多而导致肠黏膜通透性增加; 研究团队最近发现仅存在于小肠固有层的 T 辅助 17 细胞足以增加小鼠对抑郁样行为的敏感性[3]。短链脂肪酸参与免疫调节, 具有穿越肠血和血脑屏障的能力对抑郁症最有效的 5-羟色胺再摄取抑制剂会通过短链脂肪酸受到肠道菌群的影响[9] [14]。5-氟尿嘧啶可以显著改变肠道微生物组的多样性和丰度, 并诱导代谢紊乱影响大鼠的抑郁行为[12]。益生菌杆状乳杆菌被发现可预防肠漏和 HPA 轴激活, 证实了益生菌治疗在严重抑郁症中的潜在有益作用[3]。世界卫生组织建议每天摄入色氨酸 4 mg/kg 对维持肠道菌群正常结构或分布有重要作用[14]。粪便微生物移植群旨在加强和补充肠道微生物组, 通过粪便微生物移植群用健康细菌重新填充肠道微生物组可能具有积极的神经, 免疫和代谢作用, 进而可能影响精神病适应症的轨迹[9] [13]。

5. 创伤后应激障碍综合征

创伤后应激障碍综合征(posttraumatic stress disorder, PTSD)是对严重的创伤暴露和侵入性记忆回想的适应不良反应, 其四个诊断标准为入侵、回避、认知和情绪的负面变化以及唤醒负面变化群中的症状[6] [7]

[15]。炎症标记物升高, HPA 轴失调, 皮质醇水平降低是 PTSD 最常见的三个生物学异常[16]。通过在特定的双歧杆菌物种中定植可以逆转压力过大对 HPA 轴的过度刺激, 表明压力改变了微生物群的组成[17]。有临床研究发现, 进行分枝杆菌疫苗的接种, 可提高抗炎水平, 降低 PTSD 症状[7]。随后在 PTSD 动物模型试验上发现, 当压力升高时硬毛门和拟杆菌门会随之增加, 大肠杆菌和假单胞菌等病原体的生长增加, Verrucomicrobia 比例与乳酸杆菌下降, 同时发现鼠李糖乳杆菌或长双歧杆菌可以改善焦虑和抑郁样行为[18]。另一项研究发现, 暴露于心理应激源下的小鼠表现出幽门螺杆菌种类的膨胀, 在 PTSD 患者中放线菌, 菌丝体和疣状微生物菌的相对丰度降低可能会导致 PTSD 的免疫调节降低[6]。越来越多的研究证明肠道菌群与 PTSD 之间存在高度联系, 同时对其发病机制的研究不断深入。

6. 多发性硬化症

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统的一种慢性的炎性脱髓鞘性神经退行性疾病, 是年轻人致残的主要原因之一[19] [20]。在大约 80%~85% 的 MS 患者中, 该疾病通常以复发缓解形式(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)开始, 接着转变为继发性进行性(secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS) [21]。有研究比较了 RRMS、SPMS 和健康对照肠道菌群, 发现 MS 中短链脂肪酸产生的细菌减少, SPMS 中 DNA 错配修复涉及的微生物基因增加[21]。与健康组对比, RRMS 患者的双歧杆菌, 假单胞菌, 支原体等细菌数量更高, 而 MS 患者的微生物种群不足(乳杆菌, 梭菌, 厌氧菌等), 表明 RRMS 患者的微生物种群的逐步恢复似乎可以减少炎症事件和免疫系统的活化。RRMS 患者的 *Prevotella* 水平降低与 T 辅助 17 细胞的扩增和疾病进展有关, 表明菌群通过调节肠内 T 辅助 17 细胞的扩增直接参与 MS 的发病机制[22]。研究表明, 富含脂肪和糖而缺乏纤维的现代生活方式影响的肠道微生物组, 可能在 RRMS 的发病机理(间接地促进了自身免疫性炎症性疾病的发展)中起着至关重要的作用[21]。肠道微生物群的组成可能通过调节免疫系统活性进而影响了 RRMS 的发生及发展。因此, 更深入地了解肠道微生物群在 RRMS 发生、发展中的机制, 有助于 RRMS 新的治疗靶点或新药的研究和开发。

7. 粪菌移植在治疗中枢神经系统疾病中的应用

肠道菌群参与肠-脑轴间的交互作用, 并构成菌群-肠-脑轴。肠道菌群可通过神经、免疫、内分泌及代谢产物等途径, 对宿主大脑和行为产生影响[23]。目前已有研究显示, 对 AD 模型动物进行粪菌移植后, 行为学及相关生物分子学都发生了变化[24]。也有研究发现甘露寡糖二酸可通过调节 AD 模型动物及患者肠道菌群组成, 减少外周苯丙氨酸和异亮氨酸产生, 从而降低脑内外周免疫细胞浸润及神经炎症激活反应, 改善认知功能[25]。此外, 粪菌移植在 PD 患者、肌萎缩性脊髓侧索硬化患者和 MS 患者上的干预取得了显著的效果[26] [27] [28]。粪菌移植可能成为治疗中枢神经系统疾病的新手段, 然而, 现有临床研究的证据级别严重不足以及移植供体的选择、移植样本的标准化处理、疗效周期, 以及起效时间等均有待研究。

8. 展望

神经退行性疾病一直是“卡脖子”的难题, 不论是从发病机理还是治疗方法现代研究都只了解了冰山一角。肠道菌群与神经性疾病的关联在理论与动物模型的验证给了我们新的希望, 虽然在人体临床试验上还未有实质性的突破, 但是各个疾病之间密切的关联让我们相信在未来一定会有治疗退行性疾病的新靶点和新切入点, 从而带给病人与医学新的期待。

参考文献

- [1] Tan, F.H.P., Liu, G., Lau, S.A., *et al.* (2020) Lactobacillus Probiotics Improved the Gut Microbiota Profile of a Dro-

- sophila Melanogaster Alzheimer's Disease Model and Alleviated Neurodegeneration in the Eye. *Beneficial Microbes*, **11**, 79-89. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0086>
- [2] Chang, C.H., Lin, C.H. and Lane, H.Y. (2020) D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 2676. <https://doi.org/10.3390/ijms21082676>
- [3] Medina-Rodriguez, E.M., Madorma, D., O'Connor, G., et al. (2020) Identification of a Signaling Mechanism by Which the Microbiome Regulates Th17 Cell-Mediated Depressive-Like Behaviors in Mice. *American Journal of Psychiatry*, **177**, 974-990. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19090960>
- [4] Kesika, P., Suganthy, N., Sivamaruthi, B.S., et al. (2021) Role of Gut-Brain Axis, Gut Microbial Composition, and Probiotic Intervention in Alzheimer's Disease. *Life Sciences*, **264**, Article ID: 118627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>
- [5] Sun, Z.Z., Li, X.Y., Wang, S., et al. (2020) Bidirectional Interactions between Curcumin and Gut Microbiota in Transgenic Mice with Alzheimer's Disease. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 3507-3515. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10461-x>
- [6] Hemmings, S.M.J., Malan-Müller, S., van den Heuvel, L.L., et al. (2017) The Microbiome in Posttraumatic Stress Disorder and Trauma-Exposed Controls: An Exploratory Study. *Psychosomatic Medicine*, **79**, 936-946. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000512>
- [7] Bersani, F.S., Mellon, S.H., Lindqvist, D., et al. (2020) Novel Pharmacological Targets for Combat PTSD-Metabolism, Inflammation, the Gut Microbiome, and Mitochondrial Dysfunction. *Military Medicine*, **185**, 311-318. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz260>
- [8] Gareau, M.G., Sherman, P.M. and Walker, W.A. (2010) Probiotics and the Gut Microbiota in Intestinal Health and Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 503-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.117>
- [9] Meyyappan, A.C., Forth, E., Wallace, C.J.K., et al. (2020) Effect of Fecal Microbiota Transplant on Symptoms of Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *BMC Psychiatry*, **20**, Article No. 299. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02654-5>
- [10] Dodiya, H.B., Frith, M., Sidebottom, A., et al. (2020) Synergistic Depletion of Gut Microbial Consortia, But Not Individual Antibiotics, Reduces Amyloidosis in APPPS1-21 Alzheimer's Transgenic Mice. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8183. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64797-5>
- [11] Domingues, R., et al. (2021) Therapies for Alzheimer's Disease: A Metabolic Perspective. *Molecular Genetics and Metabolism*, **132**, 162-172. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.011>
- [12] Zhang, F., Chen, H., Zhang, R., et al. (2020) 5-Fluorouracil Induced Dysregulation of the Microbiome-Gut-Brain Axis Manifesting as Depressive like Behaviors in Rats. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165884. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165884>
- [13] Peñalver, B.B., Maki, P.M., Dowty, S.M., et al. (2020) Precision Medicine in Perinatal Depression in Light of the Human Microbiome. *Psychopharmacology (Berl)*, **237**, 915-941. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05436-4>
- [14] Li, S., Hua, D., Wang, Q., et al. (2020) The Role of Bacteria and Its Derived Metabolites in Chronic Pain and Depression: Recent Findings and Research Progress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 26-41. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz061>
- [15] Kalin, N.H. (2021) Trauma, Resilience, Anxiety Disorders, and PTSD. *American Journal of Psychiatry*, **178**, 103-105. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20121738>
- [16] Leclercq, S., Forsythe, P. and Bienenstock, J. (2016) Posttraumatic Stress Disorder: Does the Gut Microbiome Hold the Key? *The Canadian Journal of Psychiatry*, **61**, 204-213. <https://doi.org/10.1177/0706743716635535>
- [17] Cryan, J.F. (2016) Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Evolving Concept in Psychiatry. *The Canadian Journal of Psychiatry*, **61**, 201-203. <https://doi.org/10.1177/0706743716635538>
- [18] Gautam, A., Kumar, R., Chakraborty, N., et al. (2018) Altered Fecal Microbiota Composition in All Male Aggressor-Exposed Rodent Model Simulating Features of Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Neuroscience Research*, **96**, 1311-1323. <https://doi.org/10.1002/jnr.24229>
- [19] Martínez-Larrosa, J., Matute-Blanch, C., Montalban, X., et al. (2020) Modelling Multiple Sclerosis Using Induced Pluripotent Stem Cells. *Journal of Neuroimmunology*, **349**, Article ID: 577425. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577425>
- [20] Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P., et al. (2019) The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplantation*, **28**, 1507-1527. <https://doi.org/10.1177/0963689719873890>
- [21] Takewaki, D., Suda, W., Sato, W., et al. (2020) Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of Multiple Sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 22402-22412. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011703117>

-
- [22] Ahmed, N., Ghannoum, M., Gallogly, M., *et al.* (2020) Influence of Gut Microbiome on Multiple Myeloma: Friend or Foe? *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000576. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000576>
- [23] Vuotto, C., Battistini, L., Caltagirone, C., *et al.* (2020) Gut Microbiota and Disorders of the Central Nervous System. *Neuroscientist*, **26**, 487-502. <https://doi.org/10.1177/1073858420918826>
- [24] Jiang, C.M., Li, G.N., Huang, P.R., *et al.* (2017) The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **58**, 1-15. <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>
- [25] Wang, X., Sun, G., Feng, T., *et al.* (2019) Sodium Oligomannate Therapeutically Remodels Gut Microbiota and Suppresses Gut Bacterial Amino Acids-Shaped Neuroinflammation to Inhibit Alzheimer's Disease Progression. *Cell Research*, **29**, 787-803. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>
- [26] 薛刘军, 欧洲, 王丽君, 等. 粪菌移植替代多巴胺能药物治疗帕金森病案例分析[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(5): 329-332.
- [27] Blacher, E., Bashiardes, S., Shapiro, H., *et al.* (2019) Potential Roles of Gut Microbiome and Metabolites in Modulating ALS in Mice. *Nature*, **572**, 474-480. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1443-5>
- [28] Borody, T., Leis, S., Campbell, J., *et al.* (2011) Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Multiple Sclerosis (MS). *American Journal of Gastroenterology*, **106**, S352. <https://doi.org/10.14309/00000434-201110002-00942>