



电子、语音版

·综述·

肠道菌群与中枢神经系统疾病相关性的研究进展

李泽¹, 胡文涛^{1,2}, 陈凌¹

1. 解放军总医院第一医学中心神经外科医学部, 北京 100853

2. 南开大学医学院, 天津 300350

摘要: 肠道菌群是近年来的研究热点, 其作为人体微生物最大的聚集地, 与宿主形成了共生平衡的微生态系统, 并通过参与直接作用、代谢产物、宿主免疫等途径, 影响着人类的健康。既往传统观念认为中枢神经系统可以作用于肠道, 影响肠道微生物群体, 但随着菌群测序技术的迅猛发展, 越来越多的研究表明肠道菌群还可以反作用于中枢神经系统, 与中枢神经系统疾病的发生、发展密切相关, 其对此类疾病的诊疗有着巨大的潜在价值。鉴于此, 该文重点概述肠道菌群与中枢神经系统疾病之间的关系, 及其可能存在的相互作用机制, 从而为进一步的研究提供参考。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 67-71]

关键词: 肠道菌群; 代谢产物; 中枢神经系统疾病

中图分类号: R745.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.014

Research advances in the association between intestinal flora and central nervous system diseases

LI Ze¹, HU Wen-Tao^{1,2}, CHEN Ling¹

1. Department of Neurosurgery, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China

2. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300350, China

Corresponding author: CHEN Ling, male, chief physician, PhD, engaged in neurologic tumor research. Email: chen_ling301@163.com.

Abstract: Intestinal flora has always been a research hotspot in recent years, and as the largest gathering place of microorganisms in the human body, intestinal flora forms a symbiotic and balanced microecosystem with the host and affects human health by participating in the pathways such as direct action, metabolites, and host immunity. Traditionally, it was believed that the central nervous system could act on the intestines and affect intestinal microflora; however, with the rapid development of flora sequencing technology, more and more studies have shown that intestinal flora can also act on the central nervous system and is closely associated with the development and progression of central nervous system diseases, thereby showing a great potential value in the diagnosis and treatment of such diseases. Therefore, this article reviews the association between intestinal flora and central nervous system diseases and the possible mechanisms of such interaction, so as to provide a reference for further research. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 67-71]

Keywords: intestinal flora; metabolite; central nervous system diseases

细菌经历了地球环境无数次巨大的变更并存活下来, 迄今为止已生存超过三十亿年, 其强大的生存能力可见一斑。人体中也存在着数十万亿甚至数百万亿的微生物个体, 其数量是细胞的数倍, 构成了人体重要的微生态

系统。人体中大部分微生物存在于肠道中, 基本由四门组成, 其中厚壁菌门(Firmicutes)占大部分^[1]。我们将这些位于肠道的巨大微生物群落称之为肠道菌群。

近期越来越多的研究表明, 肠道菌群不管是在人体

收稿日期: 2021-02-26; 修回日期: 2022-09-23

作者简介: 李泽(1989—), 男, 医师, 硕士研究生, 从事神经系统肿瘤(神经胶质瘤)的研究。

通信作者: 陈凌, 男, 主任医师, 博士研究生, 从事神经系统肿瘤研究。Email: chen_ling301@163.com。

新陈代谢、免疫防御、行为认知,还是在感染等病理过程中,都起到了重要的作用^[2-3],而在疾病方面,肠道菌群除了影响消化道^[4-6]外,也影响着其他系统,包括呼吸、血液及神经系统。本文通过综述肠道菌群与中枢神经系统疾病相关性的研究进展,旨在深入探讨肠道菌群参与相关疾病发生、发展的具体机制,为将来肠道菌群在中枢神经系统疾病的诊疗过程中发挥作用提供参考。

1 精神类疾病

精神类疾病的微生态研究一直是中枢神经系统疾病中的研究热点,已有研究证实无菌小鼠与普通小鼠相比,表现出明显的焦虑症状,而肠道菌群恢复后,它的焦虑症状也明显减轻。例如,在无菌组与普通对照组小鼠中,研究人员^[7]发现5-羟色胺,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以及血清素前体色氨酸等神经化学物质的差异。肠道菌群可能通过血液来影响中枢神经系统中神经递质的含量,最终影响功能。而肠-脑轴作为其机制的一种假说,已被众多研究证实。

下丘脑-垂体-肾上腺轴被认为是大脑与肠道联系的重要通路之一;通过该条通路,中枢信号可以发往肠道从而调节肠道活动,同时,肠道微生态的改变也可以反馈影响大脑活动^[8]。例如,小鼠肠道微生态改变可以影响大脑中 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的表达水平。Bravo等^[9]发现慢性鼠李糖乳杆菌JB-1处理可以诱导区域依赖性的GABA(B1b) mRNA以及GABA(A α 2) mRNA的改变,前者主要在扣带回和前肢区域表达增加,后者主要在海马体区域表达增加;同时,在鼠李糖乳杆菌JB-1处理后减少的小鼠焦虑和抑郁相关行为是迷走神经依赖的,说明迷走神经是脑肠轴通路的重要组成。同样, Bercik^[10]通过研究小鼠化学性结肠炎影响焦虑行为的机制,发现正常小鼠比离断迷走神经的小鼠表现出更加明显的焦虑相关的行为,也说明迷走神经是肠道逆行影响大脑行为活动的重要途径。

Kazemi等^[11]设计了益生菌与益生元对于严重抑郁症患者的心理结局影响的随机双盲法试验,并发现益生菌组患者的贝克抑郁量表(BDI)评分改善,这一结果已被多个临床试验证实^[12-13],此外,Kazemi的研究还得出益生菌患者组的血清色氨酸含量增高,这为肠道菌群作用机制的确定提供了证据,同时也提示针对肠道菌群的治疗或许可以成为一种新型的疾病治疗方法。

2 脑血管相关疾病

一项包括218个病例和187个对照的动脉粥样硬化大宗病例对照研究,证实了疾病组与对照组之间的肠道微生物存在很大差异^[14]。此外,在一项关于肠道菌群改变与未破裂动脉瘤发展的研究中,研究人员利用宏基因组系统发育分析方法发现与正常对照人群相比,未破裂动脉瘤组患者的肠道菌群存在菌群种属丰度差异,类似

的结果也出现在卒中患者中^[15]。Shikata发现在给予抗生素的大鼠上,人为诱导动脉瘤的概率降低,这也说明动脉瘤的发生发展与肠道微生物密切相关^[16]。在脑海绵状血管瘤(cerebral cavernous malformation, CCM)大鼠模型的研究中,发现细菌可增加Toll样受体4受体,此受体可加速CCM形成,而应用抗生素可预防CCM^[17]。但应用抗生素会杀死特定菌群,致使菌群多样性的降低,与之前的研究结果相反。因此,在诸如颅内动脉瘤、脑海绵状血管瘤等血管类疾病中,菌群的作用非单一性,很有可能是通过多方面的作用,共同影响疾病这一结果。

此外,有无症状的脑缺血患者表现出肠道菌群差异,也给后期的研究提供思考。因此,若在前人对未破裂动脉瘤患者的研究中,加入破裂动脉瘤病例,可能会有新的发现。

3 创伤性颅脑损伤

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是一类急性中枢神经系统疾病,致死致残率较高。据报道,与假手术动物组相比,颅脑创伤组小鼠在TBI 6 h后出现了肠道通透性增加现象,并伴随紧密连接蛋白(如ZO-1)的表达下降^[18]。此外,Treangen等^[19]发现在TBI发生24 h后,小鼠的肠道微生物组种属水平的组成与基线相比发生了显著的变化,并认为与应激状态下交感神经相关通路的作用有关。而Houlden等^[20]报道,在TBI后3 d的小鼠模型中,肠道部分菌群如消化球菌科(Peptococcaceae)和普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)的丰度发生相反的变化趋势,前者出现增加趋势而后者出现减少趋势。类似地,Nicholson等^[21]发现在TBI后7 d,厚壁菌门和拟杆菌门中多个菌属的丰度呈现相反的变化趋势。在TBI后不同时间点肠道屏障完整性的不同,被认为可能是肠道微生物的构成随着创伤后时间推移发生动态演变的原因之一^[22-23]。Randall的一项研究^[24]表明TBI患者数年后的肠道微生物构成依然与正常人群存在不同,表现为普雷沃氏菌属(Prevotella)以及拟杆菌属(Bacteroides)丰度下降,而瘤胃球菌属(Ruminococcus)增高。在以后的研究中,还需将研究对象从动物损伤模型向临床转化,同时关注TBI不同时期的肠道生理基础,以便有更加实用的发现,使TBI患者受益。

4 神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类以神经元逐渐丧失为特征性疾病,帕金森病(Parkinson's disease, PD)一直是研究热点。Chiang等^[25]总结了前人13项关于PD患者肠道菌群构成的研究,不同的研究共同结果是PD患者肠道菌群多样性降低,但在种、属,甚至是门级别中存在着差异。此外,一项大型横断面研究^[26]揭示了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染与PD患者运动障碍严重度的紧密联系,即HP感染的PD患者存在更差的运动功能。后续

的荟萃分析^[27]表明,进行过HP根治的PD患者,其运动功能障碍程度(UPDRS评分)明显降低。研究者认为在老年患者中,慢性HP感染可以增加神经毒素的分泌,也会破坏神经元,从而影响脑功能,使PD病情进一步恶化^[28]。也有人发现在PD小鼠中Toll样受体4信号的遗传缺失可以减弱其神经退行性变,这可能是与NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体有关,也有可能Toll样受体清除 α -突触核蛋白的功能有关^[29],也有人提出肠道微生物对全身炎症影响有关^[25]。总之,其致病机制尚无结论,且目前的研究尚未涉及微生物-免疫途径,这可能是未来研究的突破口。除此之外,PD的病程不同,临床表现形式、程度差异,其肠道菌群可能不同。因此,在入组患者中,是否可以严格把控各项变量成为难点,这可能也解释了前人的研究结果存在差异的原因。

5 胶质瘤

胶质瘤是颅内最常见的肿瘤,具有恶性程度高,进展快,复发率高,存活期短等特点^[30]。早在2014年就有关于肠道微生态和胶质瘤发生发展存在密切联系的报道^[31]。这也提示了中枢神经系统肿瘤,尤其是胶质瘤可能与人体微生物环境密切相关,但作为人体最大的菌群聚集地—肠道,至今尚无直接研究报道,证实两者的相关性。

目前大量的研究表明肠道微生物群体可通过调节改变全身免疫水平,影响远端器官肿瘤的发生、发展^[32],尤其是在肝癌、乳腺癌方面^[33-34]。Johansson等^[35]发现无菌小鼠(缺乏肠道菌群)表现出严重的免疫缺陷,证实了肠道菌群在机体免疫系统中的重要功能。Elinav等^[36]在小鼠模型的研究中发现,肠道微生物中普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)可以使小鼠体内固有免疫系统炎症小体严重缺失,继而加大募集淋巴细胞并分泌白细胞介素-6,最终促进结肠炎及结肠癌的发生发展。除此之外,肠道微生物的代谢产物也被认为具有参与调节免疫系统作用,尤其是近年来关注较多的短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA);一方面,SCFA可以活化固有免疫反应,如刺激产生炎症小体和白介素-18;另一方面,SCFA还可以影响适应性免疫反应,如促进B细胞IgA释放,影响各类T细胞的活性^[37]。

除此之外,多个研究发现肿瘤免疫疗法发挥抗肿瘤效用可能依赖于某些特定肠道微生物构成^[38-40]。这更加证实肠道菌群与肿瘤免疫之间密切的关系,还对肿瘤的治疗方法提供了极有价值的资料。尤其是对中枢神经系统肿瘤,包括胶质瘤。已有研究表明胶质瘤可以通过限制与免疫细胞的有效沟通、分泌免疫抑制因子和分子、表达诱导免疫细胞凋亡的分子来抑制大脑的免疫功能^[41]。在复发胶质瘤,发现肿瘤微环境中免疫细胞的数量、活性均下降,这些数据往往是评价免疫系统是否被抑制的重

要参考数据^[42-43]。改变肠道微生态特定的菌群多样性及丰度或能改善甚至逆转胶质瘤抑制性免疫微环境。一项小鼠胶质瘤模型的研究^[44],发现在抗生素治疗的这一组小鼠中,肿瘤的增长大于对照组,分析肠道微生物发现,其种类数量明显减少,种类分布也大有区别,如产碱杆菌科(Alcaligenaceae)、伯克氏菌科(Burkholderiaceae)丰度增加,而普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)、理研菌科(Rikenellaceae)等丰度则降低。进一步对免疫细胞(NK细胞)分析,发现其数量及功能的下降(包括在脑、骨髓、脾组织中),这一结果从侧面反映了肠道微生物与免疫反应密切相关,最终可以影响肿瘤的增长。至于它们通过何种途径作用,目前还没有明确的研究进行证实。但结果明确表明肠道菌群可以改善胶质瘤的免疫环境,遗憾的是目前关于中枢神经系统肿瘤的相关研究少之又少,且尚无关于人类的相关研究。

综上,肠道菌群与中枢神经系统疾病关系密切,其影响疾病的发生发展已为事实。目前针对肠道菌群作用机制方面仍无定论,但其对中枢神经系统疾病的潜在价值已被公认。今后仍需进一步深入研究,为这类疾病的诊疗提供潜在治疗策略。

参 考 文 献

- [1] LEY RE, LOZUPONE CA, HAMADY M, et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota[J]. Nat Rev Microbiol, 2008, 6(10): 776-788.
- [2] CRESCI GA, BAWDEN E. Gut microbiome: what we do and don't know[J]. Nutr Clin Pract, 2015, 30(6): 734-746.
- [3] DENNY JE, POWELL WL, SCHMIDT NW. Local and long-distance calling: conversations between the gut microbiota and intra- and extra-gastrointestinal tract infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 41.
- [4] HERRERA V, PARSONNET J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(11): 971-976.
- [5] FAITH JJ, GURUGE JL, CHARBONNEAU M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota[J]. Science, 2013, 341(6141): 1237439.
- [6] WEIR TL, MANTER DK, SHEFLIN AM, et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70803.
- [7] CLARKE G, GRENHAM S, SCULLY P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(6): 666-673.
- [8] MAYER EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(8): 453-466.
- [9] BRAVO JA, FORSYTHE P, CHEW MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proc Natl

- Acad Sci U S A, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [10] BERCIK P, PARK AJ, SINCLAIR D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(12): 1132-1139.
 - [11] KAZEMI A, NOORBALA AA, AZAM K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 522-528.
 - [12] PINTO-SANCHEZ MI, HALL GB, GHAJAR K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 448-459.e8.
 - [13] AKKASHEH G, KASHANI-POOR Z, TAJABADI-EBRAHIMI M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrition*, 2016, 32(3): 315-320.
 - [14] JIE ZY, XIA HH, ZHONG SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
 - [15] LI H, XU HC, LI YX, et al. Alterations of gut microbiota contribute to the progression of unruptured intracranial aneurysms[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3218.
 - [16] SHIKATA F, SHIMADA K, SATO H, et al. Potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm[J]. *Hypertension*, 2019, 73(2): 491-496.
 - [17] TANG AT, CHOI JP, KOTZIN JJ, et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations[J]. *Nature*, 2017, 545(7654): 305-310.
 - [18] BANSAL V, COSTANTINI T, KROLL L, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(8): 1353-1359.
 - [19] TREANGEN TJ, WAGNER J, BURNS MP, et al. Traumatic brain injury in mice induces acute bacterial dysbiosis within the fecal microbiome[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2757.
 - [20] HOULDEN A, GOLDRICK M, BROUGH D, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 10-20.
 - [21] NICHOLSON SE, WATTS LT, BURMEISTER DM, et al. Moderate traumatic brain injury alters the gastrointestinal microbiome in a time-dependent manner[J]. *Shock*, 2019, 52(2): 240-248.
 - [22] MA EL, SMITH AD, DESAI N, et al. Bidirectional brain-gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 56-69.
 - [23] PATTERSON TT, NICHOLSON S, WALLACE D, et al. Complex feed-forward and feedback mechanisms underlie the relationship between traumatic brain injury and the gut-microbiota-brain axis[J]. *Shock*, 2019, 52(3): 318-325.
 - [24] URBAN RJ, PYLES RB, STEWART CJ, et al. Altered fecal microbiome years after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(8): 1037-1051.
 - [25] CHIANG HL, LIN CH. Altered gut microbiome and intestinal pathology in Parkinson's disease[J]. *J Mov Disord*, 2019, 12(2): 67-83.
 - [26] TAN AH, MAHADEVA S, MARRAS C, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with worse severity of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(3): 221-225.
 - [27] DARDIOTIS E, TSOURIS Z, MENTIS AFA, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: meta-analyses including clinical severity [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 175: 16-24.
 - [28] ZENDEHDEL A, ROHAM M. Role of *Helicobacter pylori* infection in the manifestation of old age-related diseases[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(4): e1157.
 - [29] CAPUTI V, GIRON MC. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1689.
 - [30] LOUIS DN, OHGAKI H, WIESTLER OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
 - [31] XIE Q, MITTAL S, BERENS ME. Targeting adaptive glioblastoma: an overview of proliferation and invasion[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(12): 1575-1584.
 - [32] RAJAGOPALA SV, VASHEE S, OLDFIELD LM, et al. The human microbiome and cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2017, 10(4): 226-234.
 - [33] GOEDERT JJ, JONES G, HUA X, et al. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: a population-based case-control pilot study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(8): djv147.
 - [34] PARIDA S, SHARMA D. Microbial alterations and risk factors of breast cancer: connections and mechanistic insights[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1091.
 - [35] JOHANSSON MEV, JAKOBSSON HE, HOLMÉN-LARSSON J, et al. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(5): 582-592.
 - [36] ELINAV E, STROWIG T, KAU AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis[J]. *Cell*, 2011, 145(5): 745-757.
 - [37] ROOKS MC, GARRETT WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
 - [38] KROEMER G, ZITVOGEL L. Cancer immunotherapy in 2017: the breakthrough of the microbiota[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 87-88.
 - [39] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
 - [40] VÉTIZOU M, PITT JM, DAILLÈRE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.

- [41] HAN SJ, ZYGOURAKIS C, LIM M, et al. Immunotherapy for glioma: promises and challenges[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(3): 357-370.
- [42] KMIECIK J, GRAS NAVARRO A, POLI A, et al. Combining NK cells and mAb9.2.27 to combat NG2-dependent and anti-inflammatory signals in glioblastoma[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1): e27185.
- [43] GAROFALO S, D'ALESSANDRO G, CHECE G, et al. Enriched environment reduces glioma growth through immune and non-immune mechanisms in mice[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6623.
- [44] D'ALESSANDRO G, ANTONANGELI F, MARROCCO F, et al. Gut microbiota alterations affect glioma growth and innate immune cells involved in tumor immunosurveillance in mice[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(5): 705-711.

责任编辑:王荣兵