



电子、语音版

·综述·

## 肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的研究进展

刘倩<sup>1,2</sup>, 胡天芹<sup>2</sup>, 王成斌<sup>2</sup>, 赵文娟<sup>1</sup>

1. 天津市环湖医院神经内科/天津脑血管病及神经变性病重点实验室, 天津 300060
2. 新疆和田地区人民医院神经内科, 新疆 和田 800848

**摘要:**目前有关肠道菌群与类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的相关性已得到证实,肠道菌群与阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统退行性病变的相关性研究也逐步深入。然而,肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的相关性研究仍处于起步阶段,其影响神经系统自身免疫性疾病的机制尚未完全阐明。该文通过查阅近年来关于肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的文献,阐述了肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的相互作用,以及通过靶向肠道菌群的方法辅助治疗神经系统自身免疫性疾病的研究现状。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(3): 81-89]

**关键词:**神经系统自身免疫性疾病;肠道菌群;炎症

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.03.013

### Research advances in gut microbiota and autoimmune diseases of the nervous system

LIU Qian<sup>1,2</sup>, HU Tianqin<sup>2</sup>, WANG Chengbin<sup>2</sup>, ZHAO Wenjuan<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital / Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Disease, Tianjin 300060, China

2. Department of Neurology, Hotan Regional People's Hospital, Hotan, Xinjiang 800848, China

Corresponding author: ZHAO Wenjuan, Email: wenjuanzhsci@126.com

**Abstract:** At present, studies have confirmed the association of gut microbiota with the autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, and in-depth studies are being conducted to investigate the association between gut microbiota and the neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. However, the research on the association between gut microbiota and autoimmune diseases of the nervous system is still in its preliminary stage, and the mechanism of its influence on autoimmune diseases of the nervous system remains unclear. By reviewing related articles on gut microbiota and autoimmune diseases of the nervous system in recent years, this article elaborates on the interaction between gut microbiota and autoimmune diseases of the nervous system and the current research status of the treatment of autoimmune diseases of the nervous system by targeting gut microbiota.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(3): 81-89]

**Keywords:** autoimmune diseases of the nervous system; gut microbiota; inflammation

肠道菌群是指肠道中存在的数量庞大的微生物,这些微生物依靠肠道生活,同时帮助宿主完成多种生理生化功能。肠道内除了大量细菌之外,还寄生着大量的古

菌、酵母、单细胞真核生物、寄生虫和病毒<sup>[1]</sup>。研究显示,估算 70 kg 的正常男性体内结肠部位肠道细菌数量约为  $3.8 \times 10^{13}$  个,而人体细胞总数约为  $3.0 \times 10^{13}$  个<sup>[2]</sup>。而从基

**基金项目:**天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-052B);天津市教育委员会自然科学基金项目(2023KJ061);新疆维吾尔自治区卫生健康委科技项目(WJWY202417)。

**收稿日期:**2023-12-02;**修回日期:**2024-05-21

**作者简介:**刘倩,女,博士,副主任医师,研究方向为脑血管病、神经免疫疾病的诊断及治疗。

**通信作者:**赵文娟,女,博士,急诊科副主任,主任医师,硕士生导师,研究方向为脑血管病、神经免疫疾病的诊治。Email:wenjuanzh@126.com。

因的角度看,人体内有“两个基因组”,一个是从父母那里遗传来的人基因组,编码大约 25 000 个基因,叫做“第一基因组”;另一个则是人体内共生微生物的遗传信息的总和,即“微生物组”,也可称为“元基因组/宏基因组(metagenome)”,其所编码的基因有 100 万以上<sup>[3]</sup>。因此,第二基因组的基因容量是第一基因组的至少 100 倍,其对人体健康的作用和影响是不可忽视的。肠道菌群组成在宿主成年后保持相对稳定,与人体形成共生关系,而由于某些因素造成共生平衡被打破,则可能导致疾病的发生<sup>[4]</sup>。大量的研究表明,肠道菌群失调可能导致肥胖、衰老、代谢综合征、心血管疾病、糖尿病甚至肿瘤,同时还可能通过代谢、内分泌、免疫等途径影响神经系统早期发育,导致神经系统疾病的发生<sup>[5-7]</sup>。本文对肠道菌群在神经系统自身免疫性疾病中发挥的作用进行了综述。

### 1 肠道菌群对神经免疫系统的影响

目前认为肠道菌群由 1 000 多种细菌构成,并且肠道微生物丰度与多种疾病的发生密切相关。多项证据表明,由肠道菌群可以通过多种途径将信号分子或者代谢产物传递到大脑,参与神经系统与菌群成员之间的精细的调控网络<sup>[8]</sup>,协调各种生理过程,这种紧密的连接被称为“肠道菌群—肠—脑轴”。近年来研究发现,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体参与了多种神经系统疾病的发病过程,肠道菌群可以激活 NLRP3 炎性小体,进而调节肠—脑轴,甚至提出了“肠道菌群—肠—NLRP3 炎性小体—脑轴”的概念<sup>[9]</sup>。

肠道菌群通过肠—脑轴在神经系统发育过程中发挥着非常重要的作用。在一项研究中,婴儿 2 岁时的认知功能与 1 岁时的微生物群组成相关<sup>[10]</sup>,微生物的菌群多样性与婴儿辅助运动区和顶叶的功能连接存在相关性,且这种功能连接与 2 岁婴儿的认知功能呈正相关<sup>[11]</sup>。而关于无菌小鼠模型的研究发现,肠道菌群的组成与神经元发育、髓鞘形成、神经再生、小胶质细胞活化等神经系统发育的基本过程密切相关。有研究发现,无菌小鼠容易表现出焦虑样行为和社交功能缺陷与发育畸形(异常增生肥大)的杏仁核和海马有关<sup>[12-13]</sup>,而肠道菌群可以调节海马神经元的形成对小鼠社交行为产生积极作用<sup>[14-15]</sup>。

肠道菌群还通过影响神经免疫细胞的发育和功能。有研究发现,无菌小鼠和肠道菌群紊乱的小鼠均表现出小胶质细胞的整体缺陷,并且发现细菌代谢产物短链脂肪酸是发挥此功能的重要物质<sup>[16-17]</sup>。肠—脑轴通过一系列特定的机制,使得细菌代谢物和激素能够直接或间接地作用于中枢神经系统(central nervous system, CNS)内的驻留细胞和过程。这些微妙的相互作用,不仅影响着 CNS 内星形胶质细胞的功能状态,更可能进一步触发神经免疫异常的病理生理级联反应<sup>[18]</sup>。

肠—脑轴还影响着血脑屏障的完整性,对神经系统产生影响。研究发现,无菌幼年小鼠与正常菌群幼年小鼠相比,血脑屏障通透性增加,紧密连接蛋白 occludin 和 claudin-5 表达减少,并维持至成年。而无菌成年小鼠暴露于无致病性肠道菌群时可降低血脑屏障的通透性,并上调紧密连接蛋白表达<sup>[7, 19]</sup>。流行病学研究发现,儿童期接触抗生素会增加发生免疫性疾病的风险,在妊娠晚期或者产后早期低剂量的青霉素对肠道菌群会产生持久的影响,并增加额叶皮质炎症细胞因子的表达,降低血脑屏障的完整性<sup>[20]</sup>。综上所述,维持肠道菌群的多样性和肠道稳态对神经系统的发育非常重要。

### 2 肠道菌群影响神经系统的主要途径

目前认为,肠道菌群主要通过直接途径(如迷走神经)和间接途径(如神经递质途径、代谢产生短链脂肪酸和分解膳食产生重要氨基酸、分泌细胞因子)调节肠—脑轴及神经系统。肠道通过肠道微生物接收信息,通过自身的肠神经(自主神经系统分支)和迷走传入神经系统直接传入大脑<sup>[21-22]</sup>。迷走神经途径是肠道菌群对 CNS 产生影响的主要作用途径。研究发现,罗伊氏乳杆菌可以通过腹侧被盖区迷走神经依赖的方式恢复影响社交活动的神经突触的可塑性,进而选择性减轻孤独症谱系障碍动物模型的社会缺陷<sup>[23]</sup>。另外,微生物内分泌途径是宿主和肠道菌群通过产生的神经活性化合物作为一种递质调节肠—脑轴的重要途径。肠道内的微生物群能够对具有神经活性的食物成分本身作出反应,或从食物摄取的底物中形成神经化学物质,这些化学物质不仅可以与肠神经系统成分上的受体相互作用,还可以直接从肠道进入门静脉循环,随血液循环至大脑而发挥作用<sup>[24]</sup>。

胃肠道内的许多细菌可以产生大量的多巴胺、乙酰胆碱、组胺、血清素等多种信号物质,通过肠神经系统或循环系统进入大脑发挥促进神经激素类物质形成、调节糖脂代谢和大脑情绪活动的作用<sup>[25]</sup>。肠道微生物还可以分泌生长抑素、孕激素、去甲肾上腺素等多种神经激素,并与宿主的神经激素具有同源性,参与调节多种神经生理学行为<sup>[26]</sup>。肠道微生物还可以通过分解代谢产生短链脂肪酸和精胺、腐胺、亚精胺等氨基酸类物质,被肠上皮细胞和肠道内分泌细胞上的受体识别,影响神经免疫调节<sup>[27]</sup>和个体应激反应<sup>[28]</sup>。最后,肠道菌群在宿主固有免疫和获得性免疫系统的发生发展中均起到重要的作用。研究表明,大肠杆菌诱导巨噬细胞产生大量的促炎因子,促使巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[29]</sup>,而这种炎症反应可能导致全身炎症反应和组织损伤<sup>[30]</sup>。肠道菌群失调会引起肠道黏膜屏障功能减低,肠道内淋巴细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)与微生物相关的分子生物模式(microbes associated molecular patterns, MAMP)结合,促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化和刺激促炎细胞因子释放入血液循环

系统,通过血脑屏障进入脑,导致神经系统疾病的发生。因此,肠道菌群通过多种途径影响神经系统的发育,进而造成神经系统退行性疾病及自身免疫性疾病易感性增加,导致神经系统自身免疫性疾病的发生。

### 3 肠道菌群对神经系统自身免疫性疾病的影响

神经系统自身免疫性疾病是以自身免疫细胞或免疫分子攻击神经系统为主的自身免疫性疾病,可发生在CNS、周围神经系统及神经—肌肉接头处,导致神经元或轴索不同程度的损伤、髓鞘脱失、神经—肌肉接头破坏等病理改变。在CNS以多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)为代表,在周围神经系统以吉兰—巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)为代表,神经—肌肉接头病变以重症肌无力(myasthenia gravis, MG)为代表。下面我们就分别阐述肠道菌群对神经系统自身免疫性疾病的影响,具体见表1。

#### 3.1 肠道菌群对MS的影响

MS是一种较常见的CNS慢性自身免疫性脱髓鞘病,其主要特征是髓鞘降解和轴突脱失,其发病机制与遗传、环境等多种因素相关,而肠道菌群被认为是MS的重要影响因素<sup>[31]</sup>。有研究者将不同MS类型的菌群多样性、肠型对比分析发现,相比复发缓解型MS患者,拟杆菌2型的肠型在继发进展型MS患者中比例更高<sup>[32]</sup>,表明肠道菌群的变化与MS疾病严重程度有相关性<sup>[33]</sup>。Asghari等<sup>[34]</sup>的临床研究发现,补充布拉氏酵母菌可能使MS患者的炎症标志物、氧化应激指标、疼痛、疲劳和生活质量得到改善。另外一项研究发现,MS患者肠道中缺乏能够代谢膳食植物雌激素的细菌,植物雌激素饮食或补充植物雌激素代谢的肠道细菌对MS患者具有潜在的治疗作用<sup>[35]</sup>。

实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型是MS经典的动物模型。研究发现,将MS患者的肠道菌群移植到EAE模型中,可使动物模型造模成功率明显升高,而且相比移植正常肠道微生物组的动物模型,移植MS患者肠道微生物的动物模型免疫细胞产生白细胞介素(interleukin, IL)-10水平降低,进一步研究发现,除了肠道特异性分叶丝状杆菌促进辅助性T(T helper, Th)细胞17分化加重EAE动物模型疾病严重程度,某些肠道菌群(如Akkermansia菌)可能促进免疫细胞产生IL-10,发挥神经保护作用<sup>[36]</sup>。这些变化可能会影响到树突状细胞成熟、干扰素信号、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的相关基因的改变<sup>[37]</sup>。研究发现,肠道共生菌可以产生多种代谢物促进调节性T(regulatory T, Treg)细胞的分化。比如人脆弱拟杆菌的代谢产物多聚糖A可以通过依赖TLR2的CD39信号通路,促进CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Treg细胞发挥神

经保护作用<sup>[38]</sup>。而短链脂肪酸作为肠道菌群的主要代谢产物,已被证实可以促进Treg细胞分泌抗炎因子发挥抑制CNS炎症的作用<sup>[39]</sup>。

有研究发现,很多改变肠道菌群的方法,均对MS的治疗产生积极的作用。研究发现,何首乌等传统中草药增加了MS患者肠道菌群的多样性和丰度,抑制Th17细胞,恢复小肠淋巴样组织和腹股沟淋巴结的Treg细胞,调节Treg应答,而接受处理的粪便移植的EAE小鼠可表现出神经功能的改善<sup>[40-41]</sup>。柚皮素补充剂、氧化苦参碱等化学药物可丰富EAE小鼠的肠道微生物群,进行粪便移植后发现,可通过肠道微生物群对EAE动物模型发挥免疫调节作用<sup>[42-43]</sup>。来自鸡蛋黄的免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)Y补充剂作为有潜力的营养补充剂和膳食补充剂,在MS临床试验中显示了积极的结果,包括减轻症状和改变免疫反应等,将IgY疗法与其他干预措施结合起来,研究肠道菌群变化与临床结果之间的相关性,可能成为改善MS治疗的潜在途径<sup>[44]</sup>。肠道菌群还参与疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)药物的治疗作用和不良反应,通过不良反应相关的菌群的变化,可监测药物的安全性和耐受性,指导临床用药<sup>[45]</sup>。综上,肠道菌群可能从多条通路影响MS的疾病进程,有望成为MS新的治疗靶点。

#### 3.2 肠道菌群对NMOSD的影响

NMOSD是由视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)的概念发展而来,是一种由自身免疫所介导的、主要累及视神经和脊髓的CNS炎性病变。目前认为主要是T淋巴细胞介导的对水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)产生体液免疫的脱髓鞘病变<sup>[46]</sup>。虽然NMOSD被认为主要是一种体液免疫性疾病,但是NMOSD抗体中存在T细胞依赖的免疫球蛋白亚类,且研究发现,AQP4特异性T细胞识别的特异性表面抗原与产气荚膜梭菌表面抗原存在高度的同源性及交叉反应<sup>[47]</sup>,而在MS模型中并未发现这种高度同源性<sup>[48]</sup>。传染病也被认为是与NMOSD发病或复发相关的可能环境因素,其中一些疾病在亚洲和拉丁美洲比欧洲和北美更常见,同时这些地理位置的人群NMOSD发病率也较高,考虑可能与特殊菌群的感染引起肠道菌群变化,导致NMOSD易感性增加有关<sup>[49]</sup>。

Cree等<sup>[50]</sup>对50例AQP4阳性的NMOSD患者的研究结果显示,NMOSD患者产气荚膜梭菌的丰度明显增加,是和NMOSD相关性最高的菌群。一项针对中国人NMOSD的研究发现,AQP4阳性和AQP4阴性的NMOSD患者链球菌明显增多,并与疾病严重程度呈正相关,而免疫抑制剂可使链球菌减少,提示链球菌可能在NMOSD的发病机制中发挥重要作用<sup>[51]</sup>。有研究发现,NMOSD患者肠道罗斯伯里菌、柔嫩梭菌、奇异菌、韦永氏球菌和嗜血杆菌等丰度显著降低<sup>[51]</sup>,放线菌和鞘氨醇单胞菌丰度明



显著增高<sup>[52]</sup>,且与疾病年复发率存在负相关关系。

肠道菌群代谢产物也是NMOSD发病的重要影响因素。NMOSD患者的粪便中短链脂肪酸含量显著减少,乙酸盐和丁酸盐与疾病严重程度呈显著负相关<sup>[53]</sup>。短链脂肪酸的减少,影响小胶质细胞的功能和血脑屏障通透性,而短链脂肪酸的增加可增加Treg数量,起到神经保护的作用,丁酸还具有促进髓鞘再生的作用,丁酸盐含量的下降导致炎症,引起脱髓鞘反应<sup>[54]</sup>。短链脂肪酸是G蛋白偶联受体43唯一的配体,结合之后可起到调节肠外免疫应答的作用。将NMOSD患者粪便移植入无菌小鼠后,在定植菌中发现多种梭状芽孢杆菌,进一步研究发现,这些梭状芽孢杆菌既可以促进Treg增殖,发挥抑炎作用,又可以促进Th17增殖发挥,发挥促炎作用<sup>[55-56]</sup>。因此,推测肠道菌群在NMOSD的发病机制中发挥双重作用,但具体机制尚需进一步研究证实。

### 3.3 肠道菌群对AE的影响

AE泛指一类机体免疫系统对神经元抗原成分产生异常免疫反应所致的大脑炎性疾病。目前,AE患病比例占有所有脑炎的10%~20%,以抗N-甲基-D-天[门]冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎最常见,约占AE患者的80%<sup>[57]</sup>。抗NMDAR脑炎的病理机制是机体产生了针对NMDAR的NR1亚基的特异性IgG抗体。其靶抗原位于神经元细胞表面,主要通过体液免疫机制引起相对可逆的神经元功能障碍<sup>[58]</sup>。

Herken等<sup>[59]</sup>研究发现,抗NMDAR脑炎急性期患者粪便中梭菌属(*Clostridium*)、颤杆菌属(*Oscillibacter*)、普氏菌属(*Prevotella*)数量与正常菌群相比显著增加。Berzero等<sup>[60]</sup>的研究发现,抗NMDAR脑炎患者生物群落的整体物种丰度升高,亚组分析显示微生物群差异显著,一些共生菌如*Prevotella-6*、双歧杆菌、*Faecalibacterium*和其他产短链脂肪酸的菌群减少,急性期梭杆菌属增加,复发患者中链球菌属和副杆菌属增加。另外一项研究发现,AE患者中明显降低的有粪杆菌、毛螺菌、瘤胃球菌等菌属,AE与*Akkermansia*丰度呈正相关,与梭菌门、厚壁菌门和瘤胃菌科丰度呈负相关,且经菌群移植的小鼠有更严重的认知障碍和免疫反应<sup>[61]</sup>。此外,抗NMDA脑炎粪便移植小鼠肠固有层的T细胞改变,导致Th17增加,提示抗NMDAR脑炎的肠道菌群参与Th17免疫应答,肠道菌群有望成为抗NMDAR脑炎新的治疗靶点。但是,目前肠道菌群在AE中发病机制相关研究尚少,对于肠道菌群与AE之间是否存在相关性还需进一步的研究证实。

### 3.4 肠道菌群对GBS的影响

GBS是自身免疫介导的周围神经炎症性疾病,与自身免疫性抗神经节苷脂抗体攻击周围神经相关<sup>[62]</sup>。研究发现,1/4的GBS被认为和空肠弯曲菌感染有关<sup>[63]</sup>。食源性致病性空肠弯曲杆菌是引起细菌性肠炎的主要原因之

一。根据弯曲杆菌菌株和宿主免疫状态的不同,患者可能出现不同的临床症状,而GBS被认为是弯曲杆菌,特别是*C.jejuni*感染的后遗症<sup>[64]</sup>。GBS被认为是空肠弯曲菌感染严重导致全身炎症反应的表现,其致病机制可能为空肠弯曲菌脂寡糖首先通过Toll样受体4(Toll-like-receptor, TLR-4)信号通路触发先天免疫系统,造成自身免疫耐受降低,进而引发全身免疫反应<sup>[65]</sup>。

研究发现,空肠弯曲杆菌表面的脂寡糖外核可以对宿主神经节苷脂类物质GM1a、GD1a、GQ1b进行分子模拟,进而引起交叉性抗体反应,导致神经损伤<sup>[66]</sup>。将GBS患者的粪便移植入C57/BL小鼠动物模型发现,其可以引起肠道微生物群落的变化,造成空肠弯曲菌定植增强,抗神经节苷脂抗体水平升高,加重动物模型周围神经髓鞘及轴突损伤程度,其机制可能是通过Treg反应性,降低Th1/Th17比例,增强Th2分化,加重肠道及全身炎症反应<sup>[67]</sup>。以上研究表明,肠道菌群在GBS的发生过程中发挥了非常重要的作用,抑制空肠弯曲杆菌及其触发的免疫反应是GBS治疗的重点内容。有研究发现,副干酪乳杆菌L9移植到ENA动物模型体内,可动态调节血清CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞平衡,降低血清IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ 表达水平,改善坐骨神经脱髓鞘和炎症浸润,降低神经系统评分<sup>[68]</sup>。LP灌胃诱导肠黏膜恢复,使occludin和ZO-1上调,而IL-1、TNF- $\alpha$ 和Reg3 $\gamma$ 下调。

### 3.5 肠道菌群对MG的影响

MG是影响神经-肌肉接头突触后膜的自身免疫性疾病,典型临床表现为骨骼肌群波动性和疲劳性无力,与胸腺瘤密切相关<sup>[69]</sup>。由乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibody, AChR-Ab)、抗肌肉特异性酪氨酸激酶抗体(muscle-specific kinase antibody, MuSK-Ab)、抗低密度脂蛋白受体相关蛋白4抗体(lipoprotein receptor-related protein 4 antibody, LRP4-Ab)等自身抗体介导、细胞免疫辅助、补体参与的自身免疫过程<sup>[70]</sup>。

有研究发现,MG患者菌群丰度和多样性指数明显降低,包括氨基酸代谢在内的30种代谢产物水平也存在显著差异。对MG患者根据病情严重程度进行分组比较发现,菌群丰度和多样性与疾病严重程度呈负相关,其中毛螺菌科、赤鲜菌科、拟杆菌科与疾病严重程度指标(定量MG评分和呼吸危象史)明显相关。随后研究者将MG患者和健康患者粪便植入无菌小鼠后发现,MG患者粪便移植的小鼠运动功能明显降低,血清炎症因子水平明显增高<sup>[71]</sup>。有研究发现,MG患者菌群总体多样性和结构没有明显变化,但是 $\delta$ -变形菌纲和栖粪杆菌属丰度显著降低<sup>[72]</sup>。一项研究发现,遗传预测的黏胶球形菌门、黏胶球形菌纲、食物谷菌目、柔膜菌纲和栖粪杆菌属的增加与MG的高风险相关。放线菌门、 $\gamma$ -变形菌纲、脱硫弧菌科、消化球菌科、family XIII科的增加与MG风险较低相

关<sup>[73]</sup>。因此,推测肠道菌群的构成或某种肠道菌群可以影响MG患者的疾病严重程度及并发症,其具体机制需要进一步研究证实。

4 神经自身免疫性疾病中肠道菌群为靶点的治疗

自从肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的关系被发现以来,学者们在不断探索以肠道菌群为靶点的治疗方法对治疗神经系统自身免疫性疾病的可行性及有效性,目前主要的治疗策略包括抗菌药物、膳食调整、益生菌和粪菌移植治疗。具体见表1。

4.1 抗菌药物

抗菌药物可以降低肠道中的有害菌群,对风湿性关节炎等自身免疫病治疗的有效性已得到证实,但是抗菌药物在神经系统自身免疫性疾病中的应用较少。动物模型研究发现,抗生素处理的EAE小鼠与正常菌群小鼠相比,CNS脱髓鞘和炎性细胞浸润水平均明显降低,疾病严重程度较轻<sup>[74]</sup>。EAE小鼠口服广谱抗生素可减少促炎细胞因子,增加IL-10和IL-13水平,促进产生IL-10的Treg增殖,进而调节机体免疫耐受,减轻神经功能损伤<sup>[75]</sup>。

抗生素治疗的GBS动物模型小鼠可以缩短空肠弯曲菌清除时间,明显改善神经功能损伤程度<sup>[76]</sup>。抗生素治疗虽然可以改善疾病状态,但是由于同时也影响有益菌群产生不良反应,限制了其在临床中的应用,而将抗生素与益生菌联用可弥补单纯抗生素治疗的缺陷。一项研究将诺氟沙星与丁酸梭菌同时应用于EAE小鼠动物模型发现,两药联用较单一治疗对EAE小鼠的神经保护作用更加明显,并且其可以增加肠道紧密连接蛋白,降低肠道通

透性,并可能通过MAPK通路发挥作用<sup>[77]</sup>。因此,对抗生素的使用需谨慎防止其不良反应,但与益生菌联用可能弥补这种缺陷。不过仍需临床研究进一步加以证实。

4.2 饮食调整

研究表明,膳食的营养价值部分受到个体肠道菌群组成的影响,而食物也会影响肠道菌群的组成<sup>[78]</sup>。以高脂高糖低纤维为特点的西方饮食方式容易导致肠道微生态紊乱,降低肠道免疫力,加重EAE小鼠炎性反应及神经功能损伤<sup>[79]</sup>。而以不饱和脂肪酸为主的“地中海饮食”则可以减少氧化应激,减轻髓鞘损伤,改善EAE症状<sup>[80-81]</sup>。模仿“西方饮食”的高盐饮食,会促进Th17向CNS的浸润,减低对肠道屏障有保护作用的乳酸菌的水平,导致EAE小鼠神经功能损伤加重<sup>[82]</sup>。采用限制卡路里的“模拟禁食”(包含极低热量和低蛋白的饮食)<sup>[83]</sup>和“间歇禁食”(每隔1d喂食小鼠)<sup>[84]</sup>的方法可改善EAE小鼠神经功能损伤程度,并增加了肠道拟杆菌科、乳酸菌科丰度,其机制可能与复杂的代谢、激素和内分泌反应有关。而富含维生素D的饮食可以促进IL-10分泌,改善MS患者的临床症状也早已被证实<sup>[85]</sup>。有研究发现,适度饮酒可以降低EAE小鼠的小胶质细胞增殖分化,减轻神经功能损伤,且对雄性小鼠作用更加明显<sup>[86]</sup>。所以饮食调整对于MS患者减轻炎症、改善症状是有益的,但关于饮食与其他神经自身免疫性疾病的关系研究尚少。

4.3 益生菌

益生菌是指活的微生物,其可以为人体提供营养,减少病原菌,促进有益共生菌生长,参与维持肠道健康<sup>[87]</sup>。

表1 神经系统自身免疫性疾病肠道菌群变化及治疗进展

疾病名称	物种	影响疾病的菌群	最新治疗进展	参考文献
MS	人	数量减少: <i>Lachnospiraceae</i> 、 <i>Bacteroides</i> 、 <i>Faecalibacterium</i> 、 <i>Prevotella</i> 、 <i>Butyr- icimonas</i> 、 <i>Paraprevotella</i> 、 <i>Haemophilus</i> 数量增加: <i>Bifidobacterium</i> 、 <i>Streptococcus</i> 、 <i>Methanobrevibacter</i> 、 <i>Akkermansia</i>	益生菌、何首乌、柚皮素补充剂、氧化苦参碱、IgY补充剂、 抗生素、地中海饮食、间歇禁食、富含VitD的饮食、蠕虫、 粪菌移植	32-45, 74-75, 78-86, 89-93, 97
	小鼠	数量减少: <i>Bacteroid</i> 、 <i>Lactobacillus</i> 数量增加: <i>Streptococcus</i> 、 <i>Firmicutes</i> 、 <i>Tenericutes</i> 、 <i>Cyanobacteria</i>		
NMOSD	人	数量减少: <i>Clostridium</i> 、 <i>Parabacteroides</i> 、 <i>Oxalobacter</i> 数量增加: <i>Streptococcus</i> 、 <i>Alistipes</i> 、 <i>Haemophilus</i> 、 <i>Veillonella</i>		48-56
抗NMDAR 脑炎	人	数量减少: <i>Faecalibacterium</i> 、 <i>Roseburia</i> 、 <i>Lachnospira</i> 、 <i>Ruminococcus</i> 、 <i>Coproco- cus</i> 、 <i>Dialister</i> 、 <i>Collinsella</i> 、 <i>Anaerostipes</i> 数量增加: <i>Bacteroides</i> 、 <i>Enterococcus</i> 、 <i>Escherichia</i> 、 <i>Veillonella</i> 、 <i>Streptococcus</i> 、 <i>Dorea</i> 、 <i>Scardovia</i> 、 <i>Clostridium</i>		59-61
GBS	人	数量增加: <i>Campylobacter jejuni</i>	副干酪乳杆菌L9、抗生素	63-68, 75, 94-95
MG	人	数量减少: <i>Firmicutes</i> 、 <i>Bifidobacteriaceae</i> 、 <i>Verrucomicrobiaceae</i> 、 <i>Flavobacteriace- ae</i> 、 <i>Clostridium</i> 、 <i>Eubacterium</i> 、 <i>Lachnospiraceae</i> 、 <i>Ruminococcaceae</i> 数量增加: <i>Desulfovibrionaceae</i> 、 <i>Acidaminococcaceae</i> 、 <i>Pasteurellaceae</i> 、 <i>Proteobac- teria</i> 、 <i>Bacteroidetes</i> 、 <i>Tricspiraceae</i>	益生菌	69-73, 96
	小鼠	数量减少: <i>Rumataceae</i>		

注: MS=多发性硬化; NMOSD=视神经脊髓炎谱系疾病; NMDAR=N-甲基-D-天[门]冬氨酸受体; GBS=吉兰—巴雷综合征; MG=重症肌无力; Ig=免疫球蛋白; VitD=维生素D。

某些益生菌产生的代谢产物(如短链脂肪酸和维生素D)不仅为宿主提供营养,还参与肠道微生物和免疫系统的调节,维持肠道稳态<sup>[88]</sup>。研究发现,益生菌可以抑制EAE小鼠Th1/Th17的极化,并促进IL10和Treg的产生,发挥神经保护作用<sup>[89]</sup>。有研究发现,由乳酸菌属、双歧杆菌属和链球菌属不同菌株组成的商业益生菌,可以剂量依赖的方式减轻树突细胞分化和炎症浸润程度,保护EAE小鼠神经功能<sup>[90]</sup>。小样本的临床研究也发现,益生菌可以改善MS患者的肠道微生态多样性,减少病灶数目及临床发作<sup>[91-92]</sup>。除了益生菌,一项关于寄生虫的临床研究发现,蠕虫可以减少MS患者在磁共振上显示的病灶数量,虽然经过9个月的随访,MS患者的神经功能没有明显改善,但是蠕虫组较安慰剂组的Tregs数量显著增加,表明蠕虫治疗MS的潜力<sup>[93]</sup>。益生菌在GBS动物模型中,可以抑制小肠上皮细胞空肠弯曲杆菌的定植和入侵<sup>[94]</sup>。临床研究发现,一例接受益生菌治疗的GBS患者,周围神经损伤程度得到明显改善<sup>[95]</sup>。双歧杆菌和乳酸菌可以增加MG大鼠模型肠道菌群多样性,改善临床症状评分,而症状改善与大鼠抗AChR抗体水平下降、大鼠淋巴结和脾脏TGF- $\beta$ 和FoxP3表达上调、骨髓源性树突状细胞TLR2表达上调有关<sup>[96]</sup>。因此,益生菌对神经系统免疫疾病减轻神经功能损伤,改善临床症状大有益处。

#### 4.4 粪菌移植

菌群移植是健康受试者的粪便样本移植入患病患者的体内,发挥治疗疾病的作用。菌群移植是艰难梭菌感染最有效的治疗方法。菌群移植在代谢综合征、炎症性肠病、非酒精性脂肪肝等疾病中均得到了有益的结果。但是与神经系统自身免疫性疾病的关系研究尚少,结果均来源病例报告或者小样本数据,其治疗获益有待于观察。Makkawi等<sup>[97]</sup>报道了一例伴有艰难梭菌感染的继发进展型MS患者接受菌群移植治疗后10年随访,该患者神经功能症状均处于稳定状态。有研究发现,一种非编码RNA(miR-30d)在未治疗的MS患者疾病高峰期的粪便中高度富集,从未治疗的MS患者粪便提取miR-30d,给EAE小鼠灌胃后可观察到Treg的增加,其作用机制可能是miR-30d对 $\beta$ -半乳糖苷酶表达的调控,增加了肠道中阿克曼菌的丰度,而增加的阿克曼菌反过来调节Treg的功能,进而减轻EAE小鼠神经功能损伤。这一研究提出了miRNA-微生物轴的机制基础,并提示患病者的粪便中可能富集了具有治疗作用的miRNAs<sup>[98]</sup>。这一研究为MS患者的粪菌移植治疗打开了新的思路。

#### 5 总结与展望

大量研究表明,肠道菌群对大脑维持正常发育至关重要。临床研究和动物实验也表明,肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的发生发展密切相关。然而,目前肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的研究仍处于起步阶

段,临床上以小样本单中心研究为主,缺乏大数据的积累,基础研究中肠道菌群影响神经系统自身免疫性疾病的具体机制尚未完全阐明,缺乏对特定菌群功能与某一免疫疾病、免疫表型、潜在免疫机制的深入探索。另外,肠道菌群容易受到地域、种族、性别、营养、疾病状态等很多其他因素的影响,给临床和基础研究均带来一定的困难,目前代谢组学、转录组学及蛋白组学等多组学研究与宏基因组学相结合的方法日益发展,我们在大量积累临床数据的同时,需运用多组学研究的方法深入挖掘肠道菌群影响神经自身免疫性疾病的具体机制,探索特定菌株及其遗传代谢信息与某一疾病的特定阶段和并发症的关联,有助于帮助临床医生研发针对神经系统自身免疫性疾病的个体化治疗方案,让更多的患者从中获益。

#### 参 考 文 献

- [1] CRYAN JF, O'RIORDAN KJ, COWAN CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [2] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [3] DE LA FUENTE-NUNEZ C, MENEGUETTI BT, FRANCO OL, et al. Neuromicrobiology: how microbes influence the brain[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(2): 141-150.
- [4] YOUSEFI B, BABAEIZAD A, BANIHASHHEMIAN SZ, et al. Gastrointestinal tract, microbiota and multiple sclerosis (MS) and the link between gut microbiota and CNS[J]. *Curr Microbiol*, 2022, 80(1): 38.
- [5] LADAKIS DC, BHARGAVA P. The role of gut dysbiosis and potential approaches to target the gut microbiota in multiple sclerosis[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(2): 117-132.
- [6] SAMARA A, CANTONI C, PICCIO L, et al. Obesity, gut microbiota, and multiple sclerosis: unraveling the connection[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, 76: 104768.
- [7] DIAZ - MARUGAN L, KANTSJÓ JB, RUTSCH A, et al. Microbiota, diet, and the gut-brain axis in multiple sclerosis and stroke[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(11): e2250229.
- [8] MARTIN CR, OSADCHYI V, KALANI A, et al. The brain-gut-microbiome axis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6(2): 133-148.
- [9] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, CALDERONE V, et al. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications?[J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 191: 101806.
- [10] CARLSON AL, XIA K, AZCARATE-PERIL MA, et al. Infant gut microbiome associated with cognitive development[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(2): 148-159.
- [11] GAO W, SALZWEDEL AP, CARLSON AL, et al. Gut microbiome and brain functional connectivity in infants: a preliminary study focusing on the amygdala[J].



- Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(5): 1641-1651.
- [12] LUCZYNSKI P, WHELAN SO, O'SULLIVAN C, et al. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus [J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 44(9): 2654-2666.
  - [13] STILLING RM, MOLONEY GM, RYAN FJ, et al. Social interaction-induced activation of RNA splicing in the amygdala of microbiome-deficient mice[J]. *Elife*, 2018, 7: e33070.
  - [14] OGBONNAYA ES, CLARKE G, SHANAHAN F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(4): e7-e9.
  - [15] BRONZINI M, MAGLIONE A, ROSSO R, et al. Feeding the gut microbiome: impact on multiple sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1176016.
  - [16] ERNY D, HRABÉ DE ANGELIS AL, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
  - [17] PENG HR, QIU JQ, ZHOU QM, et al. Intestinal epithelial dopamine receptor signaling drives sex - specific disease exacerbation in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *Immunity*, 2023, 56(12): 2773-2789.e8.
  - [18] ZIBLER J, ROTHHAMMER V, LINNERBAUER M. Gut-brain interactions and their impact on astrocytes in the context of multiple sclerosis and beyond[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 497.
  - [19] ALTIERI C, SPERANZA B, CORBO MR, et al. Gut-microbiota, and multiple sclerosis: background, evidence, and perspectives [J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 942.
  - [20] LECLERCQ S, MIAN FM, STANISZ AM, et al. Low - dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15062.
  - [21] SAMPSON TR, MAZMANIAN SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 565-576.
  - [22] YADAV SK, ITO K, DHIB -JALBUT S. Interaction of the gut microbiome and immunity in multiple sclerosis: impact of diet and immune therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14756.
  - [23] SGRITTA M, DOOLING SW, BUFFINGTON SA, et al. Mechanisms underlying microbial - mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder[J]. *Neuron*, 2019, 101(2): 246-259.e6.
  - [24] LYTE M. Microbial endocrinology: Host - microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 381-389.
  - [25] BENAVIDEZ KM, IRURI -TUCKER A, STEINICHE T, et al. Primate microbial endocrinology: an uncharted frontier[J]. *Am J Primatol*, 2019, 81(10/11): e23053.
  - [26] ASANO Y, HIRAMOTO T, NISHINO R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(11): G1288-G1295.
  - [27] MALINOVA TS, DIJKSTRA CD, DE VRIES HE. Serotonin: a mediator of the gut - brain axis in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2018, 24(9): 1144-1150.
  - [28] NEEDHAM BD, TANG WY, WU WL. Searching for the gut microbial contributing factors to social behavior in rodent models of autism spectrum disorder[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(5): 474-499.
  - [29] CHEN S, LU ZQ, WANG FQ, et al. Cathelicidin-WA polarizes *E. coli* K88-induced M1 macrophage to M2-like macrophage in RAW264.7 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 52-59.
  - [30] LUO FL, SUN XM, QU Z, et al. Salmonella typhimurium - induced M1 macrophage polarization is dependent on the bacterial O antigen[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2016, 32(2): 22.
  - [31] MIRZA A, FORBES JD, ZHU F, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: a systematic review[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 37: 101427.
  - [32] REYNDERS T, DEVOLDER L, VALLES-COLOMER M, et al. Gut microbiome variation is associated to multiple sclerosis phenotypic subtypes[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(4): 406-419.
  - [33] KUJAWA D, LACZMANSKI L, BUDREWICZ S, et al. Targeting gut microbiota: new therapeutic opportunities in multiple sclerosis[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2274126.
  - [34] ASGHARI KM, DOLATKHAH N, AYROMLOU H, et al. The effect of probiotic supplementation on the clinical and para - clinical findings of multiple sclerosis: a randomized clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18577.
  - [35] LEHMAN PC, GHIMIRE S, PRICE JD, et al. Diet-microbiome-immune interplay in multiple sclerosis: understanding the impact of phytoestrogen metabolizing gut bacteria[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(11): e2250236.
  - [36] HASHEMI B, ABDOLLAHI M, ABBASPOUR -AGHDAM S, et al. The effect of probiotics on immune responses and their therapeutic application: a new treatment option for multiple sclerosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114195.
  - [37] KADOWAKI A, QUINTANA FJ. The gut-CNS axis in multiple sclerosis[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(8): 622-634.
  - [38] WANG Y, BEGUM -HAQUE S, TELESFORD KM, et al. A commensal bacterial product elicits and modulates migratory capacity of CD39(+) CD4 T regulatory subsets in the suppression of neuroinflammation[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(4): 552-561.
  - [39] PRADO C, ESPINOZA A, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ JE, et al. GPR43 stimulation on TCR $\alpha\beta^+$  intraepithelial colonic lymphocytes inhibits the recruitment of encephalitogenic T-cells into the central nervous system and attenuates the development of autoimmunity[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 135.
  - [40] ZHOU J, WANG JH, LI XB, et al. Efficacy of Heshouwu (Radix Polygoni Multiflora) on gut microbiota in mice with autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(4): 676-685.
  - [41] WANG J, HE LY, WANG SY, et al. Therapeutic effect of the total saponin from *Panax Japonicus* on experimental

- autoimmune encephalomyelitis by attenuating inflammation and regulating gut microbiota in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116681.
- [42] LIU ZJ, SUN MY, JIN CL, et al. Naringenin confers protection against experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating the gut-brain axis: a multiomics analysis[J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 122: 109448.
- [43] ZHANG ML, LI WX, WANG XY, et al. Oxymatrine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by rebalancing the homeostasis of gut microbiota and reducing blood-brain barrier disruption[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 12: 1095053.
- [44] PARASCHIV AC, VACARAS V, NISTOR C, et al. Dysbiosis in multiple sclerosis: can immunoglobulin Y supplements help?[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2024, 33(1): 115-122.
- [45] FERRI C, CASTELLAZZI M, MERLI N, et al. Gut microbiota changes during dimethyl fumarate treatment in patients with multiple sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2720.
- [46] TAN CT, MAO ZF, QIU W, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Neurology*, 2016, 86(5): 491-492.
- [47] KOUNTOURAS J, DERETZI G, GAVALAS E, et al. Aquaporin 4, *Helicobacter pylori* and potential implications for neuromyelitis optica[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 263(1/2): 162-163.
- [48] MARKOVIC-PLESE S, HEMMER B, ZHAO YD, et al. High level of cross-reactivity in influenza virus hemagglutinin-specific CD4<sup>+</sup> T-cell response: implications for the initiation of autoimmune response in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 169(1/2): 31-38.
- [49] CARNERO CONTENTTI E, CORREALE J. Association between infections, the microbiome, vaccination, and neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Mult Scler*, 2023, 29(4/5): 492-501.
- [50] CREE BAC, SPENCER CM, VARRIN-DOYER M, et al. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(3): 443-447.
- [51] ZHANG J, XU YF, WU L, et al. Characteristic of gut microbiota in southeastern Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44: 102217.
- [52] CHENG X, ZHOU LY, LI ZB, et al. Gut microbiome and bile acid metabolism induced the activation of CXCR5<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T follicular helper cells to participate in neuromyelitis optica spectrum disorder recurrence[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 827865.
- [53] GONG JL, QIU W, ZENG Q, et al. Lack of short-chain fatty acids and overgrowth of opportunistic pathogens define dysbiosis of neuromyelitis optica spectrum disorders: a Chinese pilot study [J]. *Mult Scler*, 2019, 25(9): 1316-1325.
- [54] YAO SQ, YANG XY, CEN LP, et al. The role of gut microbiota in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3179.
- [55] ATARASHI K, TANOUE T, OSHIMA K, et al. T<sub>reg</sub> induction by a rationally selected mixture of clostridia strains from the human microbiota[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236.
- [56] ZAMVIL SS, SPENCER CM, BARANZINI SE, et al. The gut microbiome in neuromyelitis optica[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 92-101.
- [57] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91-98.
- [58] DALMAU J, ARMANGUÉ T, PLANAGUMÀ J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057.
- [59] HERKEN J, BANG C, RÜHLEMANN MC, et al. Normal gut microbiome in NMDA receptor encephalitis[J]. *Neuro Immunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6): e632.
- [60] BERZERO G, PSIMARAS D, WEISS N, et al. Gut microbiome alterations in anti-NMDA receptor encephalitis: caveats for result interpretation[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(1): 153-154.
- [61] RAGAVAN ML, HEMALATHA S. The functional roles of short chain fatty acids as postbiotics in human gut: future perspectives [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2024, 33(2): 275-285.
- [62] WILLISON HJ, JACOBS BC, VAN DOORN PA. Guillain-Barré syndrome[J]. *Lancet*, 2016, 388(10045): 717-727.
- [63] HUGHES RAC. Guillain-Barré syndrome: looking back and forward[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2): 111-112.
- [64] ESAN OB, PERERA R, MCCARTHY N, et al. Incidence, risk factors, and health service burden of sequelae of *Campylobacter* and non-typhoidal *Salmonella* infections in England, 2000-2015: a retrospective cohort study using linked electronic health records[J]. *J Infect*, 2020, 81(2): 221-230.
- [65] JUNG S, ZIMMER S, LÜNEBERG E, et al. Lipooligosaccharide of *Campylobacter jejuni* prevents myelin-specific enteral tolerance to autoimmune neuritis: a potential mechanism in Guillain-Barre syndrome? [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 381(1/2): 175-178.
- [66] VAN DOORN PA, JACOBS BC. Neuronal endocytosis of anti-ganglioside antibodies: implications for Guillain-Barré syndrome [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 6): 1622-1625.
- [67] BROOKS PT, BRAKEL KA, BELL JA, et al. Transplanted human fecal microbiota enhanced Guillain Barré syndrome autoantibody responses after *Campylobacter jejuni* infection in C57BL/6 mice[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 92.
- [68] MENG YT, QIU XJ, TANG ZX, et al. *Lactobacillus paracasei* L9 affects disease progression in experimental autoimmune neuritis by regulating intestinal flora structure and arginine metabolism[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 122.
- [69] GILHUS NE, TZARTOS S, EVOLI A, et al. Myasthenia gravis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 30.
- [70] MIRANDA S, REID DK, JOHN CS. Myasthenia gravis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(13): e25.



- [71] ZHENG P, LI YF, WU J, et al. Perturbed microbial ecology in myasthenia gravis: evidence from the gut microbiome and fecal metabolome[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(18): 1901441.
- [72] TOTZECK A, RAMAKRISHNAN E, SCHLAG M, et al. Gut bacterial microbiota in patients with myasthenia gravis: results from the MYBIOM study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 17562864211035657.
- [73] SHI JY, YI M, XIE SY, et al. Mendelian randomization study revealed a gut microbiota - neuromuscular junction axis in myasthenia gravis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2473.
- [74] BERER K, MUES M, KOUTROLOS M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination[J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 538-541.
- [75] OCHOA - REPÁRAZ J, MIELCARZ DW, DITRIO LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6041-6050.
- [76] O'LOUGHLIN JL, SAMUELSON DR, BRAUNDMEIER - FLEMING AG, et al. The intestinal microbiota influences *Campylobacter jejuni* colonization and extraintestinal dissemination in mice[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(14): 4642-4650.
- [77] CHEN H, MA XM, LIU YY, et al. Gut microbiota interventions with *Clostridium butyricum* and norfloxacin modulate immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1662.
- [78] BUSNELLI M, MANZINI S, SIRTORI CR, et al. Effects of vegetable proteins on hypercholesterolemia and gut microbiota modulation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1249.
- [79] TIMMERMAN S, BOGIE FJF, VANMIERLO T, et al. High fat diet exacerbates neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis by activation of the renin angiotensin system [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9(2): 209-217.
- [80] DUPREE JL, FEINSTEIN DL. Influence of diet on axonal damage in the EAE mouse model of multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 322: 9-14.
- [81] CONDE C, ESCRIBANO BM, LUQUE E, et al. The protective effect of extra-virgin olive oil in the experimental model of multiple sclerosis in the rat[J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(1): 37-48.
- [82] WILCK N, MATUS MG, KEARNEY SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates  $T_H17$  axis and disease[J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585-589.
- [83] CHOI IY, PICCIO L, CHILDRESS P, et al. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(10): 2136-2146.
- [84] CIGNARELLA F, CANTONI C, GHEZZI L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1222-1235.e6.
- [85] SINTZEL MB, RAMETTA M, REDER AT. Vitamin D and multiple sclerosis: a comprehensive review[J]. *Neurol Ther*, 2018, 7(1): 59-85.
- [86] CASLIN B, MAGUIRE C, KARMAKAR A, et al. Alcohol shifts gut microbial networks and ameliorates a murine model of neuroinflammation in a sex-specific pattern[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(51): 25808-25815.
- [87] ARORA M, BALDI A. Regulatory categories of probiotics across the globe: a review representing existing and recommended categorization[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2015, 33 Suppl: 2-10.
- [88] YADAV H, LEE JH, LLOYD J, et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate - induced GLP - 1 hormone secretion[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25088-25097.
- [89] KWON HK, KIM GC, KIM Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response [J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(3): 217-227.
- [90] CALVO-BARREIRO L, EIXARCH H, PONCE-ALONSO M, et al. A commercial probiotic induces tolerogenic and reduces pathogenic responses in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 906.
- [91] TANKOU SK, REGEV K, HEALY BC, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(6): 1147-1161.
- [92] KOUCHAKI E, TAMTAJI OR, SALAMI M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double - blind, placebo - controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5): 1245-1249.
- [93] TANASESCU R, TENCH CR, CONSTANTINESCU CS, et al. Hookworm treatment for relapsing multiple sclerosis: a randomized double - blinded placebo - controlled trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(9): 1089-1098.
- [94] WINE E, GAREAU MG, JOHNSON-HENRY K, et al. Strain-specific probiotic (*Lactobacillus helveticus*) inhibition of *Campylobacter jejuni* invasion of human intestinal epithelial cells [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2009, 300(1): 146-152.
- [95] SAXENA A. Probiotics as a potential alternative for relieving peripheral neuropathies: a case for Guillain-Barré syndrome[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1497.
- [96] RINALDI E, CONSONNI A, CORDIGLIERI C, et al. Therapeutic effect of *Bifidobacterium* administration on experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2949.
- [97] MAKKAWI S, CAMARA - LEMARROY C, METZ L. Fecal microbiota transplantation associated with 10 years of stability in a patient with SPMS[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(4): e459.
- [98] LIU SR, REZENDE RM, MOREIRA TG, et al. Oral administration of miR-30d from feces of MS patients suppresses MS - like symptoms in mice by expanding Akkermansia muciniphila[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26(6): 779-794.e8.

责任编辑:龚学民