

肠道微生物与常见中枢神经系统疾病相关性的研究进展

彭小萍 胡利 陈煜森 刘洲

【摘要】 肠道微生物不仅局限作用于胃肠道, 可以通过脑肠轴对大脑功能产生重要影响。肠道微生物结构与功能的改变与阿茨海默病、帕金森病、多发性硬化、脑卒中等一系列常见中枢神经系统疾病密切相关, 通过改善肠道微生物的微生态疗法有望成为预防和治疗中枢神经系统疾病的有效途径。现对近年来肠道微生物与常见中枢神经系统疾病的相关研究进展进行综述。

【关键词】 中枢神经系统疾病; 肠道微生物; 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.014

Research progress on gut microbiota and common central nervous system diseases PENG Xiao-ping, HU Li, CHEN Yu-sen, et al. Institute of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

【Key words】 Central nervous system diseases; Gut microbiota; Reviews

肠道微生物群数量超过人体自身细胞的10倍以上, 编码基因总数有300万个, 是人类基因组容量的150倍^[1]。肠道微生物通过调节营养物质的代谢, 在神经递质、神经营养因子的产生, 神经免疫功能、血脑屏障、髓鞘形成、神经发生以及小胶质细胞成熟等过程中起作用。研究发现, 肠道微生物对食欲、情绪、生物节律, 甚至一些神经精神疾病, 如焦虑、抑郁、自闭、精神分裂、多发性硬化(MS)及帕金森病(PD)、阿茨海默病(AD)的发生、发展具有重要影响。本文就近年来肠道微生物与常见的中枢神经系统疾病相关研究进展进行综述。

1 肠道微生物与神经退行性疾病

1.1 肠道微生物与AD AD是最常见的老年痴呆类型, 患者脑内异常的 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑和大量的神经元纤维缠结是AD特征性病理改变。AD病因至今不明, 一般认为神经递质、遗传因素和环境因素等参与了致病。最新研究发现肠道微生物及其代谢产物也参与了AD的发病, 抗生素干扰、病原体感染均可影响肠道微生物的组成, 从而影响AD的发生。

中枢神经系统A β 的产生和清除处于动态平

衡。很多肠道细菌能够分泌淀粉样蛋白, 如CsgA及Curli纤维, 它们的氨基酸序列与A β_{42} 不同, 但在结构及免疫源性上具有生物相似性, 都能与Toll样受体2(TLR2)结合, 上调IL-17A、IL-22炎症通路, 加重中枢神经系统淀粉样蛋白负荷, 导致A β 动态平衡被打破。肠道细菌中的蓝藻门细菌是肠道厌氧菌之一, 研究发现, 蓝藻或蓝绿藻细菌在应激、焦虑或是慢性肠道炎症性疾病的条件下将进一步诱导产生神经毒素 β -N-甲氨基-L-丙氨酸(BMAA), 能够引发脑中的神经元纤维缠结和A β 沉积, 导致AD发病^[2]。

抗生素干预治疗会对肠道细菌产生明显的影响, 是研究肠道微生物对宿主影响的主要手段之一。芝加哥大学的研究人员用广谱抗生素(甲硝唑+新霉素+氨苄西林+卡那霉素+万古霉素+多粘菌素)治疗14 d龄的AD小鼠6个月, 肠道微生物的组成和多样性降低, 小鼠的A β 斑块减少, 同时中枢神经系统的炎症小胶质细胞被激活, 但他们没有报道小鼠神经功能是否改变^[3]。然而哪些肠道细菌影响A β 的生成代谢, 以及通过什么机制尚不清楚, 有待进一步研究。

脂多糖(LPS)是由脂类和糖类组成, 是革兰氏阴性细菌细胞壁的主要成分。在正常肠道菌群中50%~70%为革兰氏阴性细菌。LPS又称内毒素, 一旦进入血液将引起全身严重炎症反应。有研究发现, AD患者中革兰氏阴性细菌LPS、大肠杆菌菌毛蛋白

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81400986); 广东省自然科学基金(2014A030313541)

作者单位: 524001 广东医科大学神经病学研究所

通讯作者: 陈煜森 Email: Chenyusen925@163.com

K99检出阳性率均显著增高,灰质及白质中,其表达含量亦显著升高,而且LPS与A β _{1-40/42}共沉积于淀粉样斑块中和血管周围^[4]。另外,LPS在A β 的聚集和AD的病程中发挥重要作用。LPS改变A β 蛋白的血脑屏障转运,通过增加血液向大脑的A β 流入及减少大脑向血液的A β 流出,导致A β 在大脑的产生增多。腹腔注射LPS,小鼠出现记忆功能障碍,脑内A β 也异常增多^[5]。肠道菌群失调也可导致肠上皮细胞紧密连接被破坏,导致血脑屏障通透性改变,进入血液中的LPS增多,促进AD的发生^[6]。由此可推测革兰氏阴性细菌与AD神经病理密切相关。

肠道细菌中革兰氏阳性的兼性厌氧和微需氧的短乳杆菌和齿双歧杆菌可以产生 γ -氨基丁酸(GABA),GABA是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,GABA减少与认知功能障碍相关。胃肠道GABA增加与脑内GABA增加具有相关性。有研究证实肠道菌群失调可导致短乳杆菌和齿双歧杆菌分泌胃肠道GABA减少,从而使脑内GABA含量下降,导致认知功能障碍^[7]。5-羟色胺(5-HT)在认知功能的调节中非常重要。肠道菌群还可通过调节色氨酸代谢,影响5-HT的合成,从而影响AD的病理过程^[8]。此外,海马内脑源性神经营养因子(BDNF)与宿主认知功能密切相关,肠道菌群失调会引起BDNF的表达减少,导致认知功能障碍,促进AD的发生发展^[9]。

AD的病理学改变与微生物及病原体感染相关。肠道菌群失调可增加宿主感染病原体的机会,如1型单纯疱疹病毒感染促进大脑Tau蛋白磷酸化^[10],增加AD发病风险。幽门螺杆菌感染通过释放促炎性细胞因子诱导氧化应激^[11],影响AD的病理生理学。

1.2 肠道微生物与PD PD是中老年人常见中枢神经系统变性疾病,又称“震颤麻痹”。PD脑内特征性改变为中脑黑质多巴胺(DA)能神经元的变性死亡。 α -突触核蛋白异常聚集是导致神经细胞死亡的原因之一,也被认为PD的一个生物标志。

PD患者普遍合并有胃肠道疾病,在PD运动症状出现的大约10年前就开始有便秘症状,提示PD与肠道菌群之间存在密切联系。目前有证据显示,PD的神经元变性过程可能开始于肠神经系统,通过迷走神经扩展到大脑。肠道微生物在这一过程中起着重要作用。对胃迷走神经切除术后治疗的患者进行调查,发现他们在迷走神经切断术后20年,PD发病风险降低一半,并且全切断效果优于选择性切断^[12],原因可能为切断迷走神经阻止了 α -突触核蛋白向脑干的迁移^[13]。 α -突触核蛋白的合成,也受肠道细菌的影响。有研究发现,大肠杆菌产生的细胞外的细菌淀粉样蛋白纤维可增加 α -突触核蛋白在大

脑和肠道的沉积^[14],可能的机制是淀粉样蛋白通过纵横式播种的方式触发 α -突触核蛋白的错误折叠和引起先天性免疫系统反应从而增强 α -突触核蛋白的炎性反应。

对PD患者的肠道菌群进行测序分析发现,PD患者的普雷沃氏菌科水平明显下降,肠杆菌科的水平与患者姿势不稳定和步态困难的严重程度呈正相关^[15],提示肠道菌群不仅与PD发病相关还与疾病的运动表型相关。另外有研究发现PD患者肠道微生物组成发生改变,产丁酸盐细菌如Blautia菌、粪球菌属和氏菌属有所减少^[16]。PD患者与健康对照组相比粪便短链脂肪酸浓度减少^[17],而短链脂肪酸是肠道细菌发酵产物,主要包括丁酸盐等。由此可见PD发病与肠道微生物密切相关。

合并有慢性便秘的PD患者接受10个月的抗生素治疗后,神经系统症状明显缓解^[18],可能的机制是抗生素治疗改变了肠道菌群,使PD患者的神经症状得以缓解。这为粪菌移植治疗PD提供了希望。PD与肠道微生物之间的关联性还未知,将来需要更多的研究来明确肠道微生物在PD发病中的作用机制。

2 肠道微生物与MS

MS是以中枢神经系统白质脱髓鞘病变为特点的自身免疫性疾病。迄今MS发病原因不明,遗传和环境可能在发病中发挥重要作用。MS患者体内针对中枢神经系统的自身反应性免疫细胞数量增多,提示MS发病与免疫机制相关。而肠道菌群与免疫系统功能密切相关,由此推测MS发病可能与自身免疫性疾病相关。因此,肠道菌群可能在MS易感性中发挥非常重要的作用。

髓鞘脱失、小胶质细胞活化、血脑屏障破坏及免疫功能紊乱是MS的主要病理表现。在无菌(Germ Free, GF)小鼠中发现,它们的大脑皮层的髓鞘更厚,髓鞘形成及发育相关基因明显上调^[19],全脑小胶质细胞减少,处于不成熟状态,先天免疫反应能力受损^[20],血脑屏障通透性增加^[21],但给予无特定病原体(Specific Pathogen Free, SPF)小鼠肠道细菌重新定植后,上述情况均被逆转。正常肠道菌群能够产生丁酸盐等代谢产物,或是给予丁酸盐处理后,GF小鼠小胶质细胞及血脑屏障发育不良的情况明显好转,说明肠道细菌的缺乏可能导致小胶质细胞和血脑屏障的发育不良。由此可见,肠道菌群影响髓鞘、小胶质细胞、血脑屏障及免疫系统的发育。

实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是MS的动物模型。Berer等^[23]研究了自发缓解型的转基因MS小鼠,在SPF环境饲养时,80%的小鼠会发病。然而在无菌条件下,缺乏肠道细菌的刺激,这种小鼠终生不

发病,但把共生菌定植到这些小鼠的肠道后,它们发病率也达80%以上,这个研究充分说明了肠道细菌在MS发病中的重要作用。无菌小鼠不发病的其中一个重要机制就是肠道细菌影响肠道的神经免疫功能,无菌小鼠肠道集合淋巴结、黏膜固有层Th17细胞分化减少,颈部淋巴结B细胞募集受损,髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)特异性IgG2a抗体生成减少,肠道及脊髓IFN- γ 减少、IL-17A水平降低,而调节性T细胞(Tregs)增加。

动物研究发现,无菌小鼠的炎性细胞因子如IL-17生成减少。但这些小鼠被胃肠道细菌中的分节丝状细菌(SFB)重新定植后,能够促进Th17细胞诱导激活,恢复它们对EAE的易感性^[24]。这项研究表明肠道微生物能够在中枢神经系统诱导免疫应答反应。对MS小鼠使用广谱抗生素治疗能极大地降低小鼠肠道细菌种类,使免疫耐受机制受损,增加肠相关淋巴结和外周淋巴结Tregs数量^[24],还可以诱导CD5⁺B细胞亚群,增加远端淋巴结如颈部淋巴结CD5⁺B细胞的数量^[25],降低小鼠对EAE的易感性,延迟EAE的开始和减轻疾病严重程度。

Farrokhi等^[22]发现了一种独特的胃肠道和口腔细菌源性含丝氨酸酯肽-脂质654,它由肠道细菌(主要是拟杆菌)产生并且可以发挥与人类和小鼠TLR2配体相似的作用。脂质654进入血液循环后可以影响全身免疫应答。该研究发现脂质654在MS血清中的表达明显高于健康人群及AD患者,提示拟杆菌的作用可能是人类自身免疫性疾病与胃肠道细菌关系的潜在机制。临床研究也发现,MS患者肠道菌群里,柔嫩梭菌^[26]、梭状芽孢杆菌群XIVa和IV^[27]、Butyricimonas明显减少^[28],而短杆菌、Akkermansia、铜绿假单胞菌、枝动菌属、嗜血杆菌、Blautia和Dorea属明显增加^[28-29]。非常值得注意的是分别在这3个研究中减少的柔嫩梭菌、梭状芽孢杆菌及Butyricimonas都是产丁酸的细菌,提示肠道产丁酸菌群缺乏可能是MS的一个重要促发因素,但它们的缺乏如何影响MS尚不清楚。

改善肠道菌群组成可能成为MS治疗的潜在方法。有研究发现,当给予乳酸乳球菌、乳酸片球菌、双歧杆菌等干预时,均可改善EAE小鼠的肠道炎症反应的严重程度,主要是通过诱导CD4⁺Tr1细胞活化、增加IL-10表达,降低EAE的严重程度^[30-31]。另有临床研究应用粪菌移植(FMT)治疗能逆转MS患者神经功能缺损^[32]。

3 肠道微生物与脑血管疾病

脑血管疾病是指各种原因导致的脑血管病变或血流障碍所引起的脑部疾病的总称。脑血管病的发

病率、病死率和病残率均较高。脑血管的危险因素主要包括高血压、高血糖、高血脂、肥胖、心脏病等。

肠道微生物可通过影响血压影响脑血管疾病的发生。Pluznick等^[33]发现,肠道微生物产生的丙酸盐通过调控短链脂肪酸受体Olf78和Gpr41,在调节血压方面发挥重要作用。另外有研究发现在长期血管紧张素II输注的大鼠模型中,肠道微生物多样性显著减少,除了厚壁菌门和拟杆菌门比率增加外,还伴随着产丁酸盐和乙酸盐细菌的减少,口服米诺环素后可减缓大鼠血压的升高,通过调节厚壁菌门和拟杆菌门比率,从而使高血压个体的肠道菌群再平衡^[34]。以上研究均提示肠道微生物生态失衡与高血压相关,纠正肠道菌群失调可能成为治疗高血压的一个新的策略。

肠道微生物还可通过影响血糖、血脂及其相关代谢综合征影响脑血管疾病的发生。动物研究发现肥胖自发突变的纯合子(ob/ob)小鼠使用抗生素治疗(诺氟沙星和氨苄西林)后表现出肠道微生物多样性减少,改善胰岛素抵抗、降低空腹血糖浓度和增加葡萄糖耐量^[35]。除了调节胰岛素敏感性,微生物菌群的存在与否也可以调节胆固醇代谢,与健康小鼠相比,GF小鼠进食减少,可以抵抗高脂饮食诱导的胰岛素抵抗,改变胆固醇的代谢^[36]。肠道细菌代谢产物初级胆汁酸和次级胆汁酸,通过激活法尼醇X受体影响宿主的代谢,是甘油三酯和血糖稳态的主要调节器^[37];通过激活G蛋白偶联胆汁酸受体可以增加褐色脂肪组织的代谢率^[38]。

肠道微生物代谢产物可增加心脑血管疾病的发病风险。肠道微生物代谢物氧化三甲胺(TMAO)可以通过增强细胞内Ca²⁺释放,增强人血小板细胞对多种受体激动剂的反应能力,增加体内血小板高敏感性和血栓形成的可能,促进脑中风和心脏病发作^[39]。

综上所述,宿主和肠道微生物之间的相互作用和关系错综复杂,中枢神经系统疾病的发生、发展与肠道微生物存在密切联系,但具体机制尚不明确。目前很多的研究表明不同的细菌种类与特定的神经系统疾病有关,但尚不清楚这些变化是疾病的发病原因,还是疾病发展的结果,未来需要更多的研究来进一步阐明,肠道微生物与宿主健康、疾病的关系,寻找可能的治疗靶点或方法。

参 考 文 献

- [1] Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(2): 151-167.
- [2] Cox PA, Davis DA, Mash DC, et al. Dietary exposure to an environmental toxin triggers neurofibrillary tangles and amyloid deposits in the brain[J]. Proc Biol Sci, 2016, 283(1): 823.
- [3] Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced

- perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30 028.
- [4] Zhan X, Stamova B, Jin LW, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2016, 87(22): 2 324-2 332.
- [5] Kahn MS, Kranjac D, Alonzo CA, et al. Prolonged elevation in hippocampal A β and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(1): 176-184.
- [6] Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(10): 1 006-1 023.
- [7] Solas M, Puerta E, Ramirez MJ. Treatment Options in Alzheimer's Disease: The GABA Story[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(34): 4 960-4 971.
- [8] Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(36): 14 968-14 973.
- [9] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. *Gut*, 2011, 60(3): 307-317.
- [10] Wozniak MA, Frost AL, Itzhaki RF. Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(2): 341-350.
- [11] Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, et al. Alzheimer's disease and *Helicobacter pylori* infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links[J]. *Med Hypotheses*, 2007, 68(2): 378-388.
- [12] Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4): 522-529.
- [13] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 805-820.
- [14] Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34 477.
- [15] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3): 350-358.
- [16] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1 351-1 360.
- [17] Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32: 66-72.
- [18] Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease[J]. *New Sci*, 2011, 209(2 796): 8-9.
- [19] Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e774.
- [20] Erny D, Hrabede 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.
- [21] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263): 263ra158.
- [22] Farrokhi V, Nemati R, Nichols FC, et al. Bacterial lipopeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis[J]. *Clin Transl Immunology*, 2013, 2(11): e8.
- [23] Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination[J]. *Nature*, 2011, 479(7 374): 538-541.
- [24] Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1: 4 615-4 622.
- [25] Ochoa-Repaz J, Mielcarz DW, Haque-Begum S, et al. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora[J]. *Gut Microbes*, 2010, 1(2): 103-108.
- [26] Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators[J]. *J Investig Med*, 2015, 63(5): 729-734.
- [27] Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0 137 429.
- [28] Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12 015.
- [29] Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28 484.
- [30] Ochoa-Repaz J, Kasper LH. The influence of gut-derived CD39 regulatory T cells in CNS demyelinating disease[J]. *Transl Res*, 2017, 179: 126-138.
- [31] Takata K, Kinoshita M, Okuno T, et al. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27 644.
- [32] Borody T. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS)[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: S352.
- [33] Li D, Kirsop J, Tang WH. Listening to Our Gut: Contribution of Gut Microbiota and Cardiovascular Risk in Diabetes Pathogenesis[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(9): 63.
- [34] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1 331-1 340.
- [35] Membrez M, Blancher F, Jaquet M, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice[J]. *FASEB J*, 2008, 22(7): 2 416-2 426.
- [36] Rabot S, Membrez M, Bruneau A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism[J]. *FASEB J*, 2010, 24(12): 4 948-4 959.
- [37] Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 213-224.
- [38] Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- [39] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.

(收稿日期: 2016-11-29)