

肠道微生物与脑-肠轴的相互作用机制研究进展

王逸云 王南萍 唐也 余师师 沙鸥 张秉强

【摘要】 脑和肠通过双向神经,内分泌和免疫通讯形成脑-肠轴,二者之间相互影响。肠道微生物的种类、数量紊乱可以影响肠神经系统(ENS)和中枢神经系统(CNS),脑代谢性疾病及精神障碍也可导致肠道微生态失衡,从而表明存在微生物-脑-肠轴。微生物-脑-肠轴的提出为研究及治疗中枢神经系统疾病及功能性胃肠病打开了新的思路。

【关键词】 肠道微生物; 脑-肠轴; 迷走神经; 免疫; 胃肠功能紊乱; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.019

Interaction mechanism between gut microbiota and brain-gut axis WANG Yi-yun, WANG Nan-ping, TANG Ye, et al. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China

【Key words】 Gut microbiota; Brain-gut axis; Vagal nerve; Immune; Gastrointestinal disorders; Review

人体内存在着一个复杂的、动态平衡的微生物群体,其中最重要的是分布于胃肠道的微生物菌群,其与人类健康的生理、免疫和代谢过程明显相关。然而研究证实其对神经发育和精神健康存在潜在的影响。肠道微生物群能够通过“微生物-脑-肠轴”影响脑生理代谢和个体行为改变,故现建议将肠道微生物群作为某些神经精神疾病发展的关键触发因素。微生物-脑-肠轴在代谢性疾病、精神性疾病、功能性胃肠病等疾病中均有作用,所涉及的途径包括神经信号通路、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、免疫应答反应、胃肠激素、细菌代谢产物等。本文总结了肠道微生物与脑-肠轴相互作用机制的最新研究进展,旨在为后期研究神经精神疾病与胃肠功能紊乱的联系及制定新的预防治疗措施提供思路。

1 微生物-脑-肠轴

脑-肠轴是一种将脑和肠道之间的神经、激素和免疫信号整合在一起的通讯系统,肠道微生物群及其代谢物可通过上述通路参与神经系统功能调节从而影响神经系统相关疾病的发病进程。同样神经系统也可通过上述通路影响肠道微生物的组成及数量。由于肠道微生物群体与宿主之间的复杂关系,故提出了一个新概念:微生物-脑-肠轴^[1]。这种通讯系统是双向的,使大脑能够影响胃肠功能(如运动、分泌和粘蛋白的产生)以及免疫功能^[2](包括调

节黏膜免疫系统的细胞产生细胞因子^[3])。同样压力或抑郁等情绪因素也可通过脑-肠轴影响慢性胃肠疾病的自然病程,如炎症性肠病^[4](其中最常见的是克罗恩病和溃疡性结肠炎)和肠易激综合征(IBS)^[2]。微生物-脑-肠轴的紊乱与抑郁、焦虑、IBS、炎症性肠病和CNS疾病等相关。

2 肠道微生物与脑-肠轴的相互作用

2.1 神经通路

胃肠道是由CNS、自主神经系统和ENS共同控制的器官。CNS与胃肠道可通过上述神经系统相互影响,其中任何层次的神经控制失调都会影响大脑和肠道的功能。肠道菌群可以通过神经通路影响大脑功能。动物研究证据表明肠道微生物可以激活迷走神经,而这种激活在介导对大脑功能代谢的影响以及动物随后的行为改变中起着关键的作用。小鼠口服亚临床剂量的空肠弯曲杆菌后导致的致焦虑作用与迷走神经节双侧神经元和脑干激活的内脏感觉核中的c-fos基因表达显著增加相关^[5]。当小鼠膈下迷走神经切断后,接种鼠伤寒沙门氏菌后表现为下丘脑室旁核(PVN)中的c-fos基因表达明显降低^[5]。此外,有研究显示益生菌可通过迷走神经介导其行为效应。长期服用鼠李糖乳杆菌(JB-1)可促进小鼠的探索行为,这与脑区γ-氨基丁酸(GABA)系统特异性改变有关,而这种效应取决于迷走神经的完整性^[6]。在低级结肠炎小鼠模型中,长双歧杆菌NCC3001可通过激活迷走神经使小鼠焦虑样行为正常化^[7]。Bercik等^[9]最近的研究显示,将供体小

作者单位: 400000 重庆医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者: 张秉强 Email: zhbqing@163.com

鼠的粪便移植至受体小鼠后,受体小鼠表现出与供体小鼠相似的行为表型。然而,该研究中受体小鼠诱导的行为改变不受迷走神经切断术和自主神经系统抑制的影响,这表明除外神经通路,肠道微生物还可以通过其他机制与大脑进行交流。

2.2 神经内分泌通路 大脑中的生化改变会导致肠道生理发生变化,下丘脑-垂体-肾上腺皮质(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴是发生这种变化的主要途径之一。在环境或心理压力刺激下,宿主 HPA 轴激活刺激机体释放多种激素共同影响多器官系统,使宿主适应环境。例如,通过 HPA 轴激活应激反应影响肠的通透性、运动性和黏液生成过程,从而导致肠道微生物群改变。反过来,肠道微生物群也可通过影响 HPA 轴来影响认知及行为功能。

2004 年, Sudo 等^[10]首次报告肠道微生物群与 HPA 轴相关。在压力实验中,无菌小鼠与正常小鼠相比皮质类固醇激素和肾上腺激素水平增高。双歧杆菌的肠道定植可以减弱 HPA 轴反应,其抑制作用发生在生命的早期,表明原始的微生物暴露是抑制 HPA 轴神经调节所必需的^[11]。HPA 轴在生命的初期尚未发育成熟,需要在产后继续发育,而这段时间正好和肠道菌群开始定植的时间重合。在大鼠母婴分离模型研究中,母婴分离后幼儿大鼠压力应激升高会导致肠道菌群组成和多样性的长期变化,这可能导致大鼠后来出现异常压力反应以及与压力相关的异常行为。而在早期应激时期予以乳酸杆菌属益生菌治疗证明可以正常化大鼠基础皮质醇水平,这也从侧面验证了之前研究结果。此外,肠道微生物可通过影响多种神经递质的释放来影响中枢神经系统导致行为和认知变化,包括去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)和多巴胺(DA)^[12]。综上所述,微生物与脑-肠轴的相互作用可能与神经内分泌通路有关,其具体机制还需进一步研究。

2.3 免疫通讯 免疫系统,包括适应性免疫和先天性免疫,是微生物-脑-肠轴的重要组成部分。有研究证实,免疫系统介导了细菌、胃肠道和 CNS 之间的沟通^[13], CNS 及外周免疫细胞通路已被认为是微生物调节脑功能和行为的重要机制^[14-15]。

小胶质细胞是大脑中最丰富的免疫细胞,在 CNS 系统免疫功能中发挥重要作用,包括吞噬作用、抗原提呈、细胞因子的产生和激活炎症反应^[16-18]。微生物群可影响小胶质细胞的成熟和功能。与正常小鼠相比,无菌小鼠在皮质、胼胝体、海马、嗅球、小脑灰质、小脑白质等部位中不成熟小胶质细胞的数量明显增加,同样的现象也发生在正常小鼠的抗生

素治疗后^[19]。此外,微生物也可影响星形胶质细胞及 CNS 中的先天性和适应性免疫细胞(包括血管周围巨噬细胞, CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞以及肥大细胞)。总体看来,微生物群可直接影响 CNS 免疫功能。

另一方面,微生物和肠黏膜细胞还可以调节免疫分子活化,如促炎因子 IL-8、IL-1 及抗炎因子 IL-10、TGF- β 来影响中枢神经系统。肠内节丝状菌可促进小鼠小肠中产 IL-17 的 T 辅助细胞的发展^[20]。脆弱拟杆菌可通过多糖 A(PSA)^[21-22]的荚膜表达诱导小鼠结肠中产 IL-10 的调节性 T 细胞增多。雌性大鼠喂食奥氮平后,检测到肠道厚壁菌门数量增加和其他细菌种类减少,以及大鼠全身炎症反应标志物 IL-6、IL-8、TNF- α 和 IL-1 β 明显升高。综上所述,微生物-脑-肠轴与免疫系统之间存在明显联系。

2.4 微生物代谢产物 微生物还可以通过代谢产生化学物质与肠内外的受体结合来影响宿主的神经生理变化。Bravo 等^[6]发现喂养鼠 JB-1 的小鼠表现出较少的焦虑和抑郁样行为,且脑中控制特定行为区域中 GABA A $\alpha 2$ mRNA 含量发生变化。短链脂肪酸(SCFAs)由大肠肠道微生物发酵膳食纤维所产生,主要包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐^[22]。Pryde 等^[23]发现 SCFAs 混合物可通过增加跨上皮电阻和降低细胞旁通透性来调节肠屏障功能。在短暂性局灶性脑缺血的大鼠模型中,腹腔注射丁酸钠减弱了血脑屏障的破坏。在动物模型中,SCFAs 可以改善具有神经退行性疾病的动物的神经发育和认知功能。其他微生物来源的分子,如神经活化分子、5-羟色胺、褪黑激素、组胺和乙酰胆碱也在微生物群-脑-肠轴上具有作用^[24]。肠道菌群代谢产物也可进入血液循环作用于全身,但其对宿主的潜在效应目前尚未明确。然而,病原体相关分子模式和危险信号相关分子模式的激活在肠道菌群对 CNS 的刺激过程中起有重要作用,主要包括脂多糖(LPS)和肽聚糖,可分别激活 Toll 样受体 4(TLR4)和核苷酸结合寡聚域样受体(NLRs)家族中的 NOD1 或 NOD2^[25-26]。LPS 可通过激活 NOD1 从肠道进入血液中,影响骨髓中性粒细胞生长以增强机体抵抗细菌感染的能力。此外 LPS 还可携带肠道菌群发出的信号穿透黏膜屏障,一方面可直接进入血液循环作用于 CNS; 另一方面可通过激活肠黏膜免疫系统产生相关细胞因子,通过上述通路(激活外源性传入神经元)到达臂旁核以影响 CNS。

3 展望

大脑与肠道之间的互动关系包括神经联系、代谢产物、激素及免疫调节等方面,任何组件的变化可能导致两个系统的功能变化。肠道微生物的正常生

态平衡对维护这种关系起着重要的作用。越来越多的研究表明肠道微生物通过微生物-脑-肠轴影响ENS和CNS, 其对我们后期研究神经精神疾病与胃肠功能紊乱的联系及新的预防治疗措施提供思路。然而现有研究对其相关机制的研究仅局限于体外试验和动物试验, 且对相关机制的形成目前暂无统一认识。本文对最新的相关研究进行回顾, 为后期阐明微生物-脑-肠轴作用机制提供依据。

参 考 文 献

- [1] Zhu X, Han Y, Du J, et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53 829-53 838.
- [2] Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 453-466.
- [3] Tracey KJ. Reflex control of immunity [J]. *Nature Rev Immunol*, 2009, 9: 418-428.
- [4] Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications [J]. *Gut*, 2005, 54(10): 1 481-1 491.
- [5] Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 115-133.
- [6] 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): 16 050-16 055.
- [7] 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): 1 132-1 139.
- [8] Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxietylike behavior and alters central nervous system biochemistry in mice [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 2 102-2 112.
- [9] Bienenstock J, Kunze W. The Microbiome-Gut-Brain Axis and the Consequences of Infection and Dysbiosis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 3: 32-39.
- [10] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263-275.
- [11] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701-712.
- [12] Barrett E, Ross RP, O' Toole PW, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine [J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113(2): 411-417.
- [13] Colpitts SL, Kasper LH. Influence of the Gut Microbiome on Autoimmunity in the Central Nervous System [J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 596-604.
- [14] Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation [J]. *Neurobiol Stress*, 2016, 4: 23-33.
- [15] Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 319-356.
- [16] Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 367-402.
- [17] Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis [J]. *Science*, 2016, 353(6 301): aad8 670.
- [18] Nayak D, Zinselmeyer BH, Corps KN, et al. In vivo dynamics of innate immune sentinels in the CNS [J]. *Intravital*, 2012, 1(2): 95-106.
- [19] Erny D, Hrabě 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.
- [20] Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: tales of separation and assimilation [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 44: 1-8.
- [21] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota [J]. *Science*, 2011, 332(6 032): 974-977.
- [22] Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(27): 12 204-12 209.
- [23] Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2002, 217(2): 133-139.
- [24] Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7): 3 047-3 052.
- [25] Vatanen T, Kostic AD, d' Hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS mmunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1 551.
- [26] Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1): 90-97.

(收稿日期: 2017-10-13)