

# 帕金森病与肠道菌群关系的研究进展

刘晨曦 许二赫 毛薇 陈彪

【关键词】 帕金森病; 益生元; 肠道菌群; 益生菌; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.007

**Progress of relationship between Parkinson disease and gut microbiota** LIU Chen-xi, XU Er-he, MAO Wei, et al. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Geriatrics, National Clinical Research Center for Geriatrics Disorders, Beijing 100053, China

【Key words】 Parkinson disease; Prebiotics; Gut microbiota; Probiotics; Review

神经变性疾病大多以特定蛋白的异常聚集为特点, 而异常蛋白聚集的成因一直没有被阐明<sup>[1]</sup>。不仅如此, 在不同神经变性疾病中, 异常蛋白沉积往往有其特征性的发展顺序。与这种病理上的蔓延同步, 疾病的表型从最轻微的前驱症状到典型症状, 再发展到晚期多脑区功能受累。以阿尔茨海默病和帕金森病(PD)为例, 在脑中, 前者的异常蛋白A $\beta$ 遵循“从上到下”的发展顺序, 而其tau蛋白以及后者的 $\alpha$ -突触核蛋白则“由下而上”地发展<sup>[2]</sup>。动物实验发现,

在特定脑区注射的异常蛋白可在脑中播散至距离较远的其他区域<sup>[2-3]</sup>, 这种现象被描述为“朊蛋白样”的传播, 是神经变性疾病发展的重要机制。也就是说, 疾病的发展在空间上是有序的, 如同多米诺骨牌, 一旦启动就会循着一定的顺序扩散开去。这样一来, 找到多米诺骨牌的起点就变得十分重要。这种有序的空间模式的起点在哪里, 疾病又是通过什么机制启动的, 回答这些问题对认识神经变性疾病, 乃至找到有效的治疗方案都十分关键。

## 1 结构基础: 肠道菌群和脑的联系

在哺乳动物中, 脑和肠道看似相距较远, 却均起源于早期胚胎的神经嵴<sup>[4]</sup>。共同的胚胎起源提示这两个器官之间存在内在联系。近年研究发现, 在胚胎发育早已完善的成年人中, 脑和肠道之间亦存在密切的双向联系。肠道中存在的大量共生菌也参与两者间的沟通。肠道菌群、肠神经系统及中枢神经

**基金项目:** 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项(2017YFC1310202); 北京市医院管理局“使命”计划专项经费资助项目(SML20150803); 北京市科学技术委员会资助项目(Z161100000216140, Z171100000117013)

**作者单位:** 100053 首都医科大学宣武医院神经内科 北京市老年病医疗研究中心 国家老年疾病临床医学研究中心

**通讯作者:** 许二赫 Email: xuerhe@163.com; 陈彪 Email: pbchan90@gmail.com

- [40] Esteves AR, G-Fernandes M, Santos D, et al. The Upshot of LRRK2 Inhibition to Parkinson's Disease Paradigm[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3): 1 804-1 820.
- [41] Lin X, Parisiadou L, Gu XL, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant alpha-synuclein[J]. Neuron, 2009, 64(6): 807-827.
- [42] Law BM, Spain VA, Leinster VH, et al. A direct interaction between leucine-rich repeat kinase 2 and specific beta-tubulin isoforms regulates tubulin acetylation[J]. J Biol Chem, 2014, 289(2): 895-908.
- [43] Reed NA, Cai D, Blasius TL, et al. Microtubule acetylation promotes kinesin-1 binding and transport[J]. Curr Biol, 2006, 16(21): 2 166-2 172.
- [44] Meixner A, Boldt K, Van Troys M, et al. A QUICK screen for Lrrk2 interaction partners-leucine-rich repeat kinase 2 is involved in actin cytoskeleton dynamics[J]. Mol Cell Proteomics, 2011, 10(1): M110 001172.
- [45] Parisiadou L, Cai H. LRRK2 function on actin and microtubule dynamics in Parkinson disease[J]. Commun Integr Biol, 2010, 3(5): 396-400.
- [46] Jaleel M, Nichols RJ, Deak M, et al. LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity[J]. Biochem J, 2007, 405(2): 307-317.
- [47] Parisiadou L, Xie C, Cho HJ, et al. Phosphorylation of ezrin/radixin/moesin proteins by LRRK2 promotes the rearrangement of actin cytoskeleton in neuronal morphogenesis[J]. J Neurosci, 2009, 29(44): 13 971-13 980.
- [48] Caesar M, Felk S, Aasly JO, et al. Changes in actin dynamics and F-actin structure both in synaptoneurosome of LRRK2(R1441G) mutant mice and in primary human fibroblasts of LRRK2(G2019S) mutation carriers[J]. Neuroscience, 2015, 284: 311-324.

(收稿日期: 2017-11-06)

系统密切联系的模式合称为“脑-肠-微生物轴”<sup>[5]</sup>。

脑作为机体的高级中枢,对外周的各种神经活动发挥调控作用。它接收关于机体内环境、情绪、压力等的信息,整合后通过特定核团下传,调控机体的消化吸收功能。肠道内表面积比机体体表面积大100倍,此处大量物质交换产生的信息经由内分泌、神经和免疫途径传递至脑,从而改变机体的认知、情感状态。肠神经系统有2亿多个神经元,被称作“第二大脑”。在从胃肠道到脑的信息传递中,神经途径占据最主要的地位<sup>[6]</sup>。迷走神经是最长、分布最广的一对脑神经。胃肠腔渗透压、糖含量、黏膜损伤、细菌产物等信息即由迷走神经传递至中枢神经系统<sup>[7]</sup>。

肠道菌群包含 $10^{14}$ 数量级的微生物<sup>[8]</sup>。早年人们对它的认识局限于它可平衡肠道的生态系统,限制病原菌繁殖。但后来的研究表明,肠道中定植的菌群在辅助消化、产生维生素K、B族维生素等人体必需的代谢产物,甚至在免疫建立和神经发育中都有重要作用<sup>[9]</sup>。具有无菌肠道的实验鼠代谢率较对照鼠下降、肠神经系统的结构和功能发生变化、免疫细胞的功能减退,且海马神经元的发育受到影响,造成其空间和物体辨识能力下降<sup>[10-11]</sup>。

实际上,哺乳动物出生前的肠道是无菌的,分娩是肠道菌群出现的起点。分娩方式及出生后短期内的喂养方式都会对早期肠道内的菌群类型产生影响<sup>[12]</sup>。在一生的过程中,肠道菌群的种类会随人的饮食结构而变化,以适应机体的各种需要<sup>[13]</sup>。甚至在肠道不同位置菌群构成也有所不同,以提供不同类型肠上皮代谢所需<sup>[14]</sup>。可见,肠道菌群不仅可以作用于机体,影响神经系统的发育和功能,其本身也具有一定的适应性,可根据机体内环境的变化而逐渐调整为适宜这种环境的组成结构。

## 2 肠道是PD的起源

PD的病理特征是 $\alpha$ -突触核蛋白的沉积。Braak等<sup>[15]</sup>2003年根据死亡患者尸检结果及其生前临床症状总结了PD颅内进展的6个阶段。其中,迷走神经背侧核的受累最早,是PD颅内病理改变的第一阶段。

尸检结果表明,几乎每一例PD患者都有肠神经系统的 $\alpha$ -突触核蛋白沉积<sup>[16]</sup>。而临床观察也发现,便秘、腹胀等胃肠道症状均可在运动症状前很多年出现,且在PD患者中占有很高的比例<sup>[17-18]</sup>。那么,迷走神经背核上游的肠神经系统是不是PD病理学改变真正的起点呢?

Hawkes等<sup>[19]</sup>2007年提出“双重打击”假说,认为有一种亲神经性的病原体从鼻腔和胃两条途径穿越黏膜上皮,进入MEISSNER丛,跨突触传播进入迷

走神经的副交感神经节前神经元,继而沿延髓-脑桥-中脑-黑质途径进入脑内。后来的一系列研究表明,这种亲神经病原体确实存在,就是 $\alpha$ -突触核蛋白本身<sup>[20]</sup>。它具有朊蛋白样的特性,可以实现跨突触传播。

也就是说,异常聚积的 $\alpha$ -突触核蛋白在鼻腔和胃先行形成,再沿迷走神经向上传播,依序侵犯脑组织,从而导致PD从前驱期到终末期的一系列表现。尽管当时两人认为鼻腔和胃都是PD病原的起始点,但后续的很多研究表明,经迷走神经上传的胃肠道途径更有可能是疾病的第一站。

2016年意大利的一项研究关注于无神经科疾病、无锥体外系症状和因肠道病变实施结肠活检的人群。研究者对结肠标本进行 $\alpha$ -突触核蛋白染色,同时对患者进行PD前驱期症状的筛查。这些症状包括熟知的快动眼睡眠期行为障碍、白日嗜睡和自主神经功能异常等。结果发现,在这些神经科意义上的健康人群中不仅有PD前驱期症状及异常病理的出现,且前驱期症状的发生率与结肠 $\alpha$ -突触核蛋白的沉积呈正相关。这说明肠道的特征性病理改变是PD发病的早期预警指标,它极有可能是PD颅内病理改变的上游表现<sup>[21]</sup>。相信未来的大型队列研究会提供更有力的证据。

2015年一项丹麦的研究显示,接受了迷走神经干切断术的人群发生PD的风险相较普通人群降低了15%。而在接受高选择性迷走神经切断术(只切断支配胃底和胃体的迷走神经而保留其他分支)的人群中则没有此效应<sup>[22]</sup>。2017年4月发表在Neurology上的一项更大样本量的瑞典研究显示与之相似的结果,接受迷走神经干切断术的人群,尤其是在PD诊断前5年以上接受手术者,较普通人群有更低的PD发病率<sup>[23]</sup>。

以上研究结果都说明肠道很可能是PD的起源。

## 3 肠道菌群是PD真正的起点

由第一部分可见,肠道菌群通过迷走神经的信息传递对中枢神经系统具有十分重要的影响。那么既然PD起源于肠道,肠道菌群是始作俑者的猜想就逐渐占据了重要地位。近年的研究表明,肠道菌群紊乱有可能是PD的起因,至少在疾病的发展中扮演了重要角色。

芬兰的研究者对菌群16S rRNA进行焦磷酸测序,发现PD患者肠道菌群的构成与健康人群不同。其中普氏菌属较对照组大幅下降,而肠杆菌科的丰度则有所升高。更具说服力的是,后者的相对丰度与患者姿势不稳及步态障碍的严重程度呈正相关<sup>[24]</sup>。同期美国学者的一项研究对比了PD患者和健康人群

的乙状结肠黏膜活检标本及粪便的菌群构成, 同样发现两组人群的菌群构成有明显差异, 并试图从炎症反应角度对这种差异做出解释。研究者通过功能评估将菌群分为“抗炎”和“促炎”作用两组, 发现“抗炎”菌在对照组的粪便中具有更高的丰度, 而“促炎”菌群在 PD 患者的肠黏膜中丰度更高。在与临床症状的相关性上, 研究者发现 PD 的病程与促炎菌群的丰度呈正相关, 而与抗炎菌群呈负相关<sup>[25]</sup>。根据这种现象可以大胆假设, 肠道菌群的构成有可能随着疾病进展而逐渐紊乱, 这种紊乱促进了肠道局部的炎症反应, 造成肠道的某种改变, 进而经迷走神经传递至中枢神经系统; 中枢神经系统的异常信号再反过来作用于肠道, 引起进一步的菌群改变。但该研究在 PD 严重程度和菌群类别之间却并未发现相关性。

2016 年发表在 Cell 杂志的一篇文章支持了“肠道菌群通过炎症反应使 PD 恶化”的观点<sup>[26]</sup>。这项研究以过表达  $\alpha$ -突触核蛋白的 PD 模型小鼠为研究对象, 发现 PD 模型鼠相比野生鼠有显著的运动障碍及颅内  $\alpha$ -突触核蛋白沉积。而进行肠道无菌处理后, 上述两方面的改变均显著减轻。这证实了肠道菌群在 PD 病理进展及行为学症状的形成中发挥作用。不仅如此, PD 模型鼠颅内的炎症改变显著强于野生鼠; 而肠道无菌的 PD 模型鼠炎症改变明显弱于正常有菌的 PD 鼠。这说明肠道菌群在 PD 发展过程中的助推作用确实是通过炎症反应实现的。

既往研究表明, 炎症反应引起的氧化应激是颅内  $\alpha$ -突触核蛋白形成的机制<sup>[27]</sup>。据此推断, 在外周组织中肠道菌群亦可以通过炎症反应引起肠神经系统的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集, 继而启动 PD 的病理进程, 通过上述“朊蛋白样”途径引起颅内病理改变。此假说得到许多研究者的重视, 但为何表现为肠壁炎症改变的炎症肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 并未出现肠神经系统  $\alpha$ -突触核蛋白沉积, 仍是一个尚未阐明的问题<sup>[28]</sup>。在此方面有待更多的基础研究揭晓答案。

上述发表于 Cell 的研究中另一个实验更加引人深思: 在 PD 模型鼠中移植 PD 患者的肠道菌群, 发现其运动障碍显著加重。然而在野生型小鼠中移植患者菌群却并没有导致运动障碍的发生。这是不是说明肠道菌群在 PD 中并不能扮演“独裁”的角色, 而是必须在基因易感性的基础上发挥作用呢? 基因与环境双重因素是许多疾病发生的共同机制, 上述结果提示 PD 的发病也遵循这样的规律, 符合目前对疾病的认知; 而更透彻的认识需要进一步探究。

#### 4 治疗新思路: 通过干预肠道菌群改善 PD 症状

既然肠道菌群可能是疾病起始和进展的原因所在; 那么, 自然想到能否通过调整菌群结构来改善 PD 的症状。

目前关于使用菌群干预的办法治疗中枢神经系统相关疾病已有不少报道。动物实验方面, 研究者发现为期 2~9 周的双歧杆菌或乳酸杆菌治疗可显著减少小鼠的焦虑抑郁行为、降低脑中炎症细胞因子浓度。而这种治疗后改善在迷走神经切除的小鼠中观察不到<sup>[29]</sup>。这印证了前述的“肠道菌群通过迷走神经与中枢神经系统建立联系”的说法。

临床试验主要是以益生菌和益生元作为改善肠道菌群的手段。其中前者的概念是“适量应用时对宿主健康有益的活微生物”<sup>[30]</sup>。而后者是指“通过在肠道中的选择性代谢作用而对宿主有益的不可消化的食物成分”, 它们可以改变肠道菌群结构、促进肠道中益生菌生长<sup>[31]</sup>。如不被人体消化的纤维素等食物成分。研究发现 4 周的含益生菌发酵乳 (FMPP) 治疗可改变健康女性感觉皮层及情感相关高级皮层的电活动<sup>[32]</sup>, 在膳食中补充多糖益生元可提高健康成人的认知水平, 改善其情感状态<sup>[33]</sup>。

由此可见, 肠道菌群结构的改善在机体情绪、情感甚至认知方面都可起到积极作用。而在 PD 患者中, 改善肠道菌群又能带来怎样的益处呢?

笔者以“PD”“肠道菌群”“益生菌”“益生元”“治疗”“干预”等关键词检索, 发现通过上述 (益生菌、益生元) 手段干预肠道菌群来缓解 PD 症状、延缓疾病进展的报道寥寥。大多数针对胃肠道菌群的干预手段集中在使用抗生素进行幽门螺旋杆菌或小肠细菌的根除治疗。其依据是幽门螺旋杆菌 (Hp) 感染和小肠细菌过度生长 (SIBO) 在 PD 患者中的发生率显著高于健康对照, 而这两者都会影响多巴胺类药物在胃肠道的吸收, 从而引起患者运动症状的波动。研究表明, 根除治疗后患者的症状波动可以得到明显改善<sup>[34]</sup>。

有研究者尝试运用益生菌和益生元改善 PD 患者的肠道菌群结构, 但只观察了其便秘症状的改善, 却并未关注运动症状<sup>[35]</sup>。笔者认为, 若要基于“肠道菌群是 PD 发病起源”的假设探索新的治疗方法, 那么对于干预菌群后运动症状变化的观察不可或缺。显然, 这方面的研究还是远远不够的, 尚需要进行更多的探索。

#### 参 考 文 献

- [1] Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(7).
- [2] Goedert M. NEURODEGENERATION. Alzheimer's and

- Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A $\beta$ , tau, and  $\alpha$ -synuclein[J]. *Science*, 2015, 349(6 248): 1 255-555.
- [ 3 ] Hansen C, Angot E, Bergström AL, et al.  $\alpha$ -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2): 715-725.
- [ 4 ] Lake JJ, Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(1): G1-G24.
- [ 5 ] Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(5): 306-314.
- [ 6 ] Lyte M, Cryan JF. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*[M]. New York: Springer, 2014.
- [ 7 ] Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 36-49.
- [ 8 ] Tsai F, Coyle WJ. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora?[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(4): 307-313.
- [ 9 ] Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 75-86.
- [ 10 ] Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107-118.
- [ 11 ] Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, et al. Ly6C(hi) Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(9): 1 945-1 956.
- [ 12 ] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7 402): 222-227.
- [ 13 ] Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1: 4 578-4 585.
- [ 14 ] Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine[J]. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22: 283-307.
- [ 15 ] Braak H, Del TK, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.
- [ 16 ] Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(6): 689-702.
- [ 17 ] Braak H, Rüb U, Gai WP, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003, 110(5): 517-536.
- [ 18 ] Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 69(4): 333-341.
- [ 19 ] Hawkes CH, Del TK, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(6): 599-614.
- [ 20 ] Frost B, Diamond MI. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(3): 155-159.
- [ 21 ] Kim JS, Park IS, Park HE, et al.  $\alpha$ -Synuclein in the colon and premotor markers of Parkinson disease in neurologically normal subjects[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(1): 171-179.
- [ 22 ] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4): 522-529.
- [ 23 ] Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study[J]. *Neurology*, 2017, 88(21): 1 996-2 002.
- [ 24 ] 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.
- [ 25 ] 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.
- [ 26 ] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1 469-1 480; e12.
- [ 27 ] Shults CW. Lewy bodies[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6): 1 661-1 668.
- [ 28 ] Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 709-715.
- [ 29 ] 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.
- [ 30 ] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [ 31 ] Arena MP, Caggianiello G, Fiocco D, et al. Barley  $\beta$ -glucans-containing food enhances probiotic performances of beneficial bacteria[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(2): 3 025-3 039.
- [ 32 ] Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1 394-1 401; e1-e4.
- [ 33 ] Talbott S, Talbott J. Effect of BETA 1, 3/1, 6 GLUCAN on Upper Respiratory Tract Infection Symptoms and Mood State in Marathon Athletes[J]. *J Sports Sci Med*, 2009, 8(4): 509-515.
- [ 34 ] Çamcı, Oğuz. Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(2): 147-150.
- [ 35 ] Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT[J]. *Neurology*, 2016, 87(12): 1 274-1 280.

(收稿日期: 2017-08-09)