

胃肠道菌群平衡对神经损伤的影响

林芳琪 张保焜 徐建广

摘要 神经损伤是一种严重的中枢神经系统(CNS)疾病,往往会导致患者的肢体功能障碍,不仅给患者本人带来身体和心理的双重伤害,还会给整个社会造成巨大的经济负担。因此,发现行之有效的治疗方法以促进神经损伤后神经功能的恢复至关重要。微生物-肠道-大脑轴是一种双向通信系统,可使 CNS 与肠道进行通信,对神经系统起到调控作用。该文将就胃肠道菌群生态失调对神经损伤的影响进行综述。

关键词 胃肠道菌群;生态失调;神经损伤;氧化应激;神经炎症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.05.011

人类微生物群包含超过 100 万亿个细胞,由多种细菌、真菌和病毒组成^[1],对人体的细胞代谢、消化、营养吸收以及免疫系统的发育和维持十分重要^[2]。鉴于这些生物体的庞大数量和遗传潜力,有关微生物组在人类健康和疾病中的作用问题已经成为当今医学研究的一大热点,而微生物也被应用于多种疾病的治疗^[3-5]。神经损伤是一种严重的神经系统损害,常可引起损伤局部组织发生结构破坏和微循环障碍,从而进一步加重损伤并引起周围神经细胞广泛坏死,最终造成机体运动、感觉和自主神经功能障碍,大大降低患者的生活质量^[6-7]。目前,全球范围内有数百万人遭受神经损伤带来的痛苦。据统计,2016 年中国脊髓损伤死亡率约为 0.31 人/百万人,与 2006 年相比增加了 64%^[8]。因此,目前亟待发现一种经济且有效的神经损伤治疗方法。

1 胃肠道菌群与神经系统的相互作用

1.1 胃肠道菌群对神经系统的影响

人体中 70%~80% 的免疫细胞存在于肠道相关淋巴组织(GALT)中。GALT 中的免疫细胞可持续与肠道细菌相互作用,并产生影响中枢神经系统(CNS)功能的细胞因子。肠道微生物还能产生短链脂肪酸和胆碱等神经活性代谢物和 γ -氨基丁酸、血清素、多巴胺和乙酰胆碱等神经递质,并作用于肠道和 CNS 内的神经元^[9]。

当正常的肠道细菌(即益生菌)耗尽或致病性细菌(即致病菌)占据主导地位时,胃肠道系统的生态失调就会出现。而这种生态失调与自闭症、疼痛、抑

郁、焦虑和中风等神经系统疾病发生或进展有关^[10-11]。

1.2 神经损伤后胃肠道菌群的变化

在神经损伤发生后,患者的生活方式往往也会发生突然且剧烈的改变,这很可能造成患者胃肠道菌群失调^[12]。同时,继发于脊髓损伤的自主神经功能障碍也会损害机体的免疫功能,可能增加临床抗生素应用以及抗感染治疗的需求^[13]。在此过程中,神经损伤首先导致胃肠道菌群失调,而肠道菌群失调反过来通过 GALT 作用加重脊髓损伤。此外,胃肠道菌群失调还会加剧椎管内的炎症并影响受损神经功能的恢复^[9]。

2 胃肠道菌群影响神经系统的机制

近年来,微生物-肠道-大脑轴(MGBA)是许多学者关注的一个研究热点。MGBA 是一种双向通信系统,可使 CNS 与肠道进行通信。胃肠道系统与 CNS 之间的交互作用主要通过 CNS 和迷走神经与胃肠道神经系统(ENS)的直接和间接作用来调节^[14]。

2.1 对自主神经系统的调节

MGBA 内的信号传递是多方面的,包括 ENS 和自主神经系统(ANS)迷走神经部分之间的直接和间接信号传递。ENS 的感觉和运动神经元直接支配迷走神经,从而允许 ENS 向 CNS 提供有关微生物群结构和功能的持续反馈^[15]。

此前有学者在无菌小鼠模型中引入微生物群,并在抗生素治疗的对照组小鼠中改变微生物群,发现肠道微生物群能直接影响血清素、色氨酸、犬尿氨酸、下丘脑水平加压素和催产素等多种神经调节剂

的水平,也可影响成年海马神经发生、早期发育过程中前额叶皮层的正常髓鞘形成以及肠神经元兴奋性和动作电位变化^[16-18]。

2.2 对神经炎症的调节

微生物群在免疫系统发育和神经炎症调节中具有重要作用,而神经炎症也与多种神经系统疾病发生发展过程有关。胃肠道菌群生态失调可导致血脑屏障破坏和 CNS 中小胶质细胞激活,并加重神经炎症,最终加重疾病负担。

神经炎症可造成血脑屏障严重破坏。炎症过程释放的细胞因子以主动运输、渗透扩散或响应外周信号等方式通过血脑屏障进入大脑。炎症细胞因子一旦进入大脑,就会造成血脑屏障完整性丧失,而治疗肠道生态失调可能逆转血脑屏障损伤并恢复其保护功能。Braniste 等^[19]通过构建小鼠模型发现,在肠道菌群生态失调时小鼠血脑屏障通透性增加,而在肠道菌群恢复平衡后其血脑屏障通透性降低。另一项研究则发现,血脑屏障通透性改变会导致细菌和细胞的代谢物甚至是细菌本身能够进入 CNS 并影响其功能^[20]。

虽然生态失调、小胶质细胞激活与疾病发展之间的直接联系尚不明确,但仍有大量研究表明三者存在相关性。Sun 等^[21]将健康小鼠的粪便秘植物用于治疗帕金森病(PD)模型小鼠,发现 PD 模型小鼠小胶质细胞活化减少和运动缺陷减少。Chu 等^[22]研究发现,口服多糖 A、脆弱拟杆菌代谢物可诱导白细胞介素(IL)-10 产生和 Treg 细胞活化,从而导致 IL-17 减少,并促进模型小鼠功能改善。Cristiano 等^[23]研究发现,IL-17 信号传导无效也与神经炎症减轻和神经认知活动增加有关。同样, Claesson 等^[24]通过长达 8 周的随机双盲试验研究了 77 名患者使用唾液乳杆菌 UCC4331、婴儿双歧杆菌 35624 等特定益生菌与安慰剂的情况。在使用安慰剂的情况下,上述患者的辅助性 T 细胞(Th)1 处于促炎状态;而在接受双歧杆菌治疗的情况下,患者的促炎状态和临床症状均得到改善,上述结果提示微生物群的特定变化不但可以减弱炎症信号,而且有助于改善临床治疗效果。

2.3 对氧化应激反应的调节

菌群失调会增强机体的氧化应激反应,并会加重神经系统的功能障碍。很多研究都发现,在神经系统症状出现之前,PD 患者的胃肠道功能紊乱往往已存在多年。Ostojic 等^[25]分析 PD 患者的微生

物组发现,其胃肠道内产生氢气(H₂)的细菌明显减少。而 Scheperjans^[26]则发现,因胃肠道内产 H₂ 细菌过度生长导致 H₂ 浓度较高的 PD 患者神经系统症状有所减轻。H₂ 作为机体的抗氧化剂,可减少羟基自由基。上述试验结果均表明,胃肠道菌群失调可能通过降低 H₂ 造成神经元破坏,进而导致活性氧自由基增加。Fu 等^[27]通过进一步研究发现,用 50% 的饱和 H₂ 口服溶液治疗 PD 大鼠模型能够预防或延迟其发生黑质纹状体变性。Wang 等^[28]将从对照组收集的粪便秘移植到淀粉样前体蛋白转基因无菌小鼠,发现这些小鼠的 CNS 中会出现显著的淀粉样斑块积聚。 β -淀粉样蛋白通常由大肠杆菌、肠道沙门氏菌、鼠伤寒沙门氏菌、枯草芽孢杆菌、结核分枝杆菌和金黄色葡萄球菌产生。而这种外源性 β -淀粉样蛋白进入 CNS 将会激活小胶质细胞,导致活性氧自由基的产生增加。

2.4 对亚硝化应激反应的调节

胃肠道菌群失调可通过几种不同的机制直接和间接造成亚硝化应激反应增强。生理水平的一氧化氮(NO)可在细胞增殖、分化和存活等神经保护活动中充当重要的细胞内信号,而高水平的 NO 则可与活性氧自由基相互作用并形成过氧亚硝酸盐。这种高活性分子能够对多种蛋白质进行翻译后修饰并抑制电子传递链。因此,活性氮分子可导致三磷酸腺苷(ATP)产生减少,最终导致线粒体断裂和细胞凋亡^[29]。

胃肠道菌群主要通过 3 种方式直接或间接影响 NO 产生:①细菌诱导的炎症可激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS)^[30];②链霉菌属、杆菌和诺卡菌属等可直接产生 NO^[31];③大肠杆菌和植物乳杆菌等可将硝酸盐和铵盐代谢为亚硝酸盐,亚硝酸盐又会被进一步代谢产生 NO。Scheperjans 等^[26]通过甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导构建 PD 小鼠模型并用 NO 合酶拮抗剂治疗,发现活性氧和活性氮形成均减少,黑质受损延迟,MPTP 介导的多巴胺神经元破坏受到抑制。

3 胃肠道菌群的调节方式及其对神经系统的影响

生态失调被定义为肠道微生物群落的持续失衡状态。从神经学的角度看,生态失调会导致 MGBA 失调,从而导致血脑屏障通透性增加,活性氧/活性氮增加以及神经元传导异常和神经炎症发生。因此,对生态失调进行干预可以预防许多神经系统疾病发生或减缓其进展。益生菌、益生元和饮食调整

都已被证明可以用于治疗肠道生态失调,并可能将其恢复到其受干扰前的状态。

3.1 饮食调整

胃肠道微生物群的组成取决于许多因素,其中最重要的因素之一是饮食。研究发现,富含不健康脂肪、蛋白质、盐和单糖的饮食,即所谓的西方饮食(WD),会导致厚壁菌和柯林斯氏菌水平升高及拟杆菌水平降低^[32]。微生物群组成的变化与肥胖、抑郁、焦虑和认知功能障碍的风险增加有关。Noble 等^[33]研究表明,食用 WD 仅 3 d 就会导致啮齿动物的空间记忆受损,而 WD 可通过调节微生物群导致肠道通透性增加、血脑屏障功能障碍和神经炎症发生。Burhani 等^[34]研究发现,WD 导致的拟杆菌减少与胆汁酸结合减少有关。这些未结合的胆汁酸在远端结肠带电,并能够对肠道内壁造成损伤。这种损伤可导致肠道通透性增加,可能与神经炎症增加有关。

相反,主要由水果、蔬菜、豆类和全谷物组成的地中海饮食(MD)等与微生物群组成变化、全身神经炎症减轻有关,可在神经精神疾病的发展中发挥重要作用^[35]。MD 由高水平的 ω -3 和 ω -6 多不饱和脂肪酸组成,这些多不饱和脂肪酸与降低抑郁症发展风险有关。Sandhu 等^[32]对日常饮食中含有大量 ω -3 和 ω -6 多不饱和脂肪酸的患者进行微生物群分析,发现双歧杆菌和乳酸杆菌的浓度增加。这种细菌种群的变化表明双歧杆菌和乳酸杆菌可能在神经精神疾病的发展中起主要作用,并可减轻抑郁症的症状。

3.2 益生元

益生元是不溶性的膳食纤维,可促进人体共生细菌生长和健康微生物群形成。研究表明,不溶性纤维的摄入量减少会导致微生物群生长异常,从而导致胃肠道菌群失调。低聚半乳糖(GOS)作为益生元的一种,是许多研究者关注的焦点。GOS 主要由肠道中的双歧杆菌和乳酸杆菌发酵产生。因此,GOS 可诱导这些细菌在肠道内定植^[32]。

Burokas 等^[36]对健康志愿者进行分析,发现 GOS 可导致血清皮质醇水平和警觉性降低,并产生负面影响。而 Yang 等^[37]则针对老年人进行研究,发现使用 GOS 治疗 10 周后,患者粪便分析显示炎症减轻。

目前认为,GOS 可以减轻手术引起的认知功能障碍。Kigerl 等^[38]在行腹部手术前用 GOS 预处理

小鼠 18 d 后发现,与对照组相比,经过 GOS 处理的小鼠海马中 IL-6 和 IL-4 等神经炎症因子减少,其认知障碍也减轻。对上述小鼠的胃肠道菌群进行分析则发现,GOS 治疗组小鼠双歧杆菌的数量增加。上述结果表明,用益生元对生态失调进行预处理,能够通过预防神经炎症对神经产生保护作用。

3.3 益生菌

益生菌是具有活性的微生物,食用后可为宿主提供许多益处,例如增强抗菌和抗病毒作用、减轻炎症和恢复健康的肠道菌群平衡。

已有研究发现,益生菌对大脑功能和行为可产生有益影响。在 Tillisch 等^[39]的一项研究中,健康女性被随机分配接受含有乳酸菌、嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌和乳酸乳球菌亚种等动物双歧杆菌亚种混合物的益生菌发酵乳制品(FMPP)。Takada 等^[40]在一项安慰剂对照研究中通过检测快速信息处理过程中的脑电图变化水平和皮质醇水平变化发现,用长双歧杆菌 1714 治疗的健康成人压力降低,且记忆力得到改善。而这些作用似乎是具有益生菌特异性的,如干酪乳杆菌 Shirota (LcS) 菌株可缓解小鼠模型和人体与压力相关的症状,但鼠李糖乳杆菌并不能产生类似治疗效果^[41-42]。而在 Kigerl 等^[38]的一项研究中,研究者对脊髓损伤小鼠从受伤当天开始予冻干益生菌合剂 VSL#3 治疗并持续到伤后 35 d,发现经过治疗的小鼠表现出神经病理学改变减少,运动恢复改善。此外,Falcão de Arruda 等^[42]于 2004 年研究发现,脑损伤患者接受益生菌治疗后,其在重症监护室治疗的时间和必须使用机械通气的时间缩短。Sofi 等^[43]研究发现,拟杆菌属、普氏菌属和双歧杆菌属对碳水化合物发酵成活性代谢物和短链脂肪酸至关重要。其体外试验发现,这些益生菌能通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)激酶、短链脂肪酸,在调节脂质和胆固醇代谢的过程中发挥至关重要的作用,从而降低退行性疾病的发病率。

4 结语

由于目前大多数研究都聚焦于慢性生态失调在慢性神经系统疾病发展中的作用,支持 MBGA 可限制急性神经损伤的证据较少。本文所提出的支持生态失调治疗在神经损伤中应用的证据仍存在一定争议。首先,大多数研究都是在动物模型中进行的,其人体应用效果尚不清楚;其次,神经损伤的病理生理机制过于复杂,涉及多个调节系统,并且可能存在个

体差异。然而,与生态治疗创伤或手术引起的急性神经损伤相关的研究仍有较大前景。由于神经损伤患病率高及预后较差,亟待开发能够有效限制和预防神经损伤进一步发展的疗法。通过饮食调整、添加益生元或益生菌治疗生态失调以限制神经损伤的发展,可能是一种低成本、高效益、无害的解决方案,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Ferreiro A, Crook N, Gasparrini AJ, et al. Multiscale evolutionary dynamics of host-associated microbiomes[J]. *Cell*, 2018, 172(6): 1216-1227.
- [2] Umbrello G, Esposito S. Microbiota and neurologic diseases; potential effects of probiotics[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 298.
- [3] Fong FLY, Kirjavainen PV, El-Nezami H. Immunomodulation of *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)-derived soluble factors on antigen-presenting cells of healthy blood donors[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22845.
- [4] Yang GY, Yu J, Su JH, et al. Oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates salmonella infantis-induced inflammation in a pig model via activation of the IL-22bp/IL-22/stat3 pathway[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 323.
- [5] Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 716-729.
- [6] Venkatesh K, Ghosh SK, Mullick M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(2): 125-151.
- [7] Chan BCF, Craven BC, Furlan JC. A scoping review on health economics in neurosurgery for acute spine trauma[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(5): E15.
- [8] Li B, Qi J, Cheng P, et al. Traumatic spinal cord injury mortality from 2006 to 2016 in China[J]. *J Spinal Cord Med*, 2020, 16: 1-6.
- [9] Kigerl KA, Hall JC, Wang L, et al. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(12): 2603-2620.
- [10] Winek K, Engel O, Koduah P, et al. Depletion of cultivatable gut microbiota by broad-spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1354-1363.
- [11] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.
- [12] Boekamp JR, Overholser JC, Schubert DS. Depression following a spinal cord injury [J]. *Int J Psychiatry Med*, 1996, 26(3): 329-349.
- [13] Evans CT, Rogers TJ, Chin A, et al. Antibiotic prescribing trends in the emergency department for veterans with spinal cord injury and disorder 2002-2007[J]. *J Spinal Cord Med*, 2013, 36(5): 492-498.
- [14] Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(11): 763-781.
- [15] Vergnolle N, Cirillo C. Neurons and glia in the enteric nervous system and epithelial barrier function[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2018, 33(4): 269-280.
- [16] Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(2): 322-332.
- [17] Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(4): e7-e9.
- [18] Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(4): e774.
- [19] 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.
- [20] Giannoni P, Claeysen S, Noe F, et al. Peripheral routes to neurodegeneration: passing through the blood-brain barrier [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 3.
- [21] Sun MF, Zhu YL, Zhou ZL, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 48-60.
- [22] Chu F, Shi M, Lang Y, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 8168717.
- [23] Cristiano C, Volpicelli F, Lippiello P, et al. Neutralization of IL-17 rescues amyloid- β -induced neuroinflammation and memory impairment[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18): 3544-3557.
- [24] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. *Nature*, 2012, 488(7410): 178-184.
- [25] Ostojic SM. Inadequate production of H₂ by gut microbiota and Parkinson disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(5): 286-288.
- [26] 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.
- [27] Fu Y, Ito M, Fujita Y, et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(2): 81-85.

- [28] Wang Y, Sherchan P, Huang L, et al. Multiple mechanisms underlying neuroprotection by secretory phospholipase A2 preconditioning in a surgically induced brain injury rat model [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 30-40.
- [29] Danehower S. Targeting gut dysbiosis as a means to enhance recovery from surgical brain injury [J]. *Surg Neurol Int*, 2021, 12: 210.
- [30] Oleskin AV, Shenderov BA. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2016, 27: 30971.
- [31] Tse JKY. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(7): 1438-1447.
- [32] Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry [J]. *Transl Res*, 2017, 179: 223-244.
- [33] Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment [J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 9.
- [34] Burhani MD, Rasenick MM. Fish oil and depression: the skinny on fats [J]. *J Integr Neurosci*, 2017, 16(s1): S115-S124.
- [35] Corpas FJ, Barroso JB. Nitro-oxidative stress vs oxidative or nitrosative stress in higher plants [J]. *New Phytol*, 2013, 199(3): 633-635.
- [36] Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(7): 472-487.
- [37] Yang XD, Wang LK, Wu HY, et al. Effects of prebiotic galacto-oligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 177.
- [38] Kigerl KA, Hall JC, Wang L, et al. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(12): 2603-2620.
- [39] Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1394-1401.
- [40] Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(7): 1027-1036.
- [41] Kelly JR, Allen AP, Temko A, et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 50-59.
- [42] Falcão de Arruda IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 106(3): 287-292.
- [43] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5): 1189-1196.

(收稿日期:2021-06-11)

(本文编辑:富饶)