

. 综 述 .

肠道菌群调节中枢神经系统的机制研究进展

邓亚星 王颢润 陈 果 江红霞 综述 周 杰 审校

【关键词】 中枢神经系统;肠道菌群;微生物-肠-脑轴

【文章编号】 1009-153X(2022)12-1024-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651

数亿计的肠道微生物定植于人体胃肠道形成肠道微生物群。肠道菌群是肠道微生物的主要组成部分,其定植最先受到母体遗传和分娩的影响。在人体随后的生长发育过程中,肠道菌群种属逐渐趋于丰富多样,而且随着饮食习惯和环境因素的变化而逐渐改变^[1]。肠道菌群时刻与机体进行着信息交换,参与机体的生长发育和衰老过程,具有调节人体新陈代谢、肠道炎症及功能稳态等功能。随着对肠道菌群功能认识的深入,研究发现肠道菌群可以通过微生物-肠-脑轴^[2]对中枢神经系统(central nervous system, CNS)进行“远程调控”,进而影响神经发育,包括神经发生、突触修剪和小胶质细胞成熟等过程;同时,肠道菌群与精神障碍、帕金森病(Parkinson disease, PD)、阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)等 CNS 疾病也有密切联系,可以调节其发生与发展,但具体机制尚未清楚。本文就肠道菌群影响 CNS 发育和相关疾病的机制研究进展进行综述。

1 微生物-肠-脑轴

微生物-肠-脑轴由肠道微生物、肠道屏障、肠神经系统、血脑屏障以及 CNS 等结构组成,包含了肠道系统与 CNS 之间的所有神经传导、内分泌和免疫信号。尽管微生物-肠-脑的确切作用机制还未完全阐明,但现有动物模型和临床实验表明,其对肠道系统的功能稳态、CNS 的发生发育以及 CNS 疾病的发生、发展有重要影响。微生物-肠-脑轴通过神经-内分

泌、免疫、代谢等机制将胃肠道系统和 CNS 联系起来并实现其双向调节作用。在微生物-肠-脑轴信号作用下,肠道菌群可以通过代谢、自主神经系统、神经内分泌、神经免疫等途径作用于 CNS,调控神经发生、发育和相关疾病的发生、发展。研究发现,肠道菌群的组成与大脑活动及认知功能存在相关性^[3-6],而肠道菌群紊乱常伴随着多种 CNS 疾病的产生并影响其发展。同时,CNS 也可以通过微生物-肠-脑轴影响肠道系统的稳态:CNS 可以刺激自主神经活动和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA),促进去甲肾上腺素和促肾上腺皮质激素的释放或直接通过免疫机制释放促炎因子和细胞因子,引起肠道炎症反应,导致肠道屏障通透性增加和肠道菌群紊乱,进而影响肠道功能。

2 肠道菌群影响 CNS 发育和 CNS 疾病的机制

2.1 代谢途径 肠道菌群定植影响机体代谢,菌群产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)等神经活性代谢物影响神经发育和神经功能^[7]。小胶质细胞具有标记、修剪并清除突触,促进神经回路建立等功能,可指导神经元分化。肠道梭状芽孢杆菌和类杆菌产生的 SCFAs 可以通过血脑屏障直接进入 CNS,调节大脑功能基因的表现遗传,SCFAs 缺乏将导致小胶质细胞的成熟和功能障碍,从而影响 CNS 免疫系统发育。研究表明,与普通小鼠相比,无菌(germ free, GF)小鼠表现出小胶质细胞整体缺陷^[8],包括小胶质细胞基因表达缺陷、表型不成熟和固有免疫功能受损等,而对 GF 小鼠补充 SCFAs 可减少异常小胶质细胞的产生。另外,肠源性色氨酸代谢物可以通过胎盘与胎儿体内芳基羟受体(aromatic hydrocarbon receptors, AHR)结合,进而显著影响胎儿 CNS 发育^[7-9]。

肠道菌群代谢产物也可以调控 CNS 疾病的发生、发展。PD 病人早期存在的肠道炎症使肠道屏障

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.12.024

基金项目:四川省科技厅应用基础研究项目(2018JY0404);全国医学专业学位研究生教育指导委员会研究课题(B3-YX20190302-14);四川省大学生创新创业训练计划项目(02/01120495)

作者单位:646000 四川泸州,西南医科大学临床医学院(邓亚星、陈 果、江红霞);646000 四川泸州,西南医科大学附属医院神经外科/四川省神经外科临床医学研究中心(王颢润、周 杰)

通讯作者:周 杰, E-mail: zj000718@yeah.net

通透性增加,进而导致其功能缺陷,促进了肠道菌群及其代谢产物的转移,进而引发氧化应激反应和 CNS 炎症,导致 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)产生异常而引发 PD。依赖肠源性 SCFAs 的神经元蛋白清除机制的破坏,也会影响 α -Syn 的代谢而成为 PD 潜在病因^[10]。同时,肠源性 SCFAs 也可以影响生长激素受体分泌信号,进而调节大脑神经肽释放,影响情绪以及压力反应等。在自身免疫性脑脊髓炎小鼠多发性硬化模型中,小胶质细胞衍生的生长转化因子 α 通过星形胶质细胞 ErbB1 受体发挥作用,限制星形胶质细胞致病活性和自身免疫性脑脊髓炎的发展;相反,小胶质细胞血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-B 触发星形胶质细胞 FLT-1 信号,使自身免疫性脑脊髓炎恶化^[11]。膳食色氨酸代谢物可激活小胶质细胞,调控生长转化因子 α 和 VEGF-B 的表达,调节星形胶质细胞的促炎和神经毒性活动并影响自身免疫性脑脊髓炎发展。

2.2 神经-内分泌途径 肠道菌群与 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等神经内分泌活性物质的合成紧密相关,并在 CNS 发育和突触形成过程中发挥作用。孢子形成梭菌等肠道细菌可使色氨酸羟化酶表达上调,促进 5-HT 的合成。另外,次级胆汁酸也可以介导肠道菌群对宿主 5-HT 合成产生影响。在 CNS 中,5-HT 通过肠道炎症反应和自主神经传入活动而影响肠-脑轴信号,调节神经元分化、迁移以及轴突生长、髓鞘形成和突触形成,进而影响大脑皮层神经元成熟,促进大脑皮质发育并调节情绪及认知等生理过程。动物和临床试验发现,选择性 5-HT 再摄取抑制剂可减少大脑 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的产生。这表明增加机体 5-HT 水平可有效减少 A β 斑块的形成,从而降低 AD 风险;而 GF 小鼠血清及大脑 5-HT 浓度降低可能是导致其认知功能障碍的重要原因之一^[12]。

GABA 可以由乳酸杆菌、双歧杆菌等菌株在谷氨酸脱羧酶作用下使谷氨酸脱羧基产生,是人类 CNS 的多功能神经递质,可产生神经抑制性作用^[13],并调节神经递质分泌,建立或重组突触^[14]。GABA 代谢障碍可能导致认知功能障碍。肠道菌群紊乱时,乳酸杆菌和双歧杆菌等菌属减少,肠道内 GABA 表达下调,导致 CNS 中 GABA 减少而诱发 AD。对 AD 病人死后研究发现其额叶、颞叶和顶叶皮层 GABA 水平降低也证实了这一点^[15]。

BDNF 可以预防神经元损伤和死亡,改善神经元的病理状态,促进受损神经元的轴突再生。在没有肠道细菌的情况下,GF 小鼠 HPAA 发育异常,海马区 BDNF 表达下调,导致应激反应改变,可引起严重的神经炎症和焦虑样行为。BDNF 表达显著降低的 GF 小鼠伴有认知功能障碍;而 AD 病人大脑和血清 BDNF 水平也显著降低。这些证据提示肠道菌群可能通过调节 BDNF 的表达来影响宿主认知,最终诱发 AD。

2.3 自主神经通路 迷走神经(vagus nerve, VN)是自主神经系统中副交感神经的主要组成部分,肠道菌群可通过刺激 VN 将肠道炎症信号传递给 CNS。激活 VN 具有明显的抗炎作用,可以减轻肠道菌群引起的过度炎症反应。Mao 等^[16]发现鼠李糖乳杆菌和脆弱类杆菌都能激活肠传入神经元,降低因应激反应升高的皮质醇水平并诱导 CNS 的 GABA 受体表达的改变,减少小鼠焦虑样行为;补充双歧杆菌可以逆转小鼠慢性结肠炎引起的焦虑样行为;但这些效应在切除 VN 的小鼠身上并不存在。研究表明,肠道菌群可以调节肠道外源性交感神经:菌群耗竭将导致神经转录因子 c-Fos 表达上调,而定植在 GF 小鼠体内的细菌可抑制 c-Fos 在肠道交感神经节中的表达,进而影响 CNS 发育^[17]。

2.4 免疫途径 肠道菌群可以通过炎症小体、I 型干扰素(Interferon- I, IFN- I)、核因子 κ B(nuclear factor kappa- B, NF- κ B)等免疫相关信号通路影响 CNS。炎症小体是由上游 NOD 样受体蛋白(NOD-like receptor protein, NLRP)、凋亡相关斑点样蛋白和效应因子 caspase-1 组成的免疫复合物。NLRP1、NLRP3、NLRP6 等多种蛋白模式受体在炎症激活中产生作用。炎症小体激活使前 caspase-1 的自动裂解产生成熟的 caspase-1,催化活化白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18 等促炎因子表达,介导 CNS 炎症^[18],产生抑郁和焦虑样行为。肠道菌群在炎症小体的激活过程中有重要调控作用。例如,肠源性 SCFAs 可以通过与 GPR43 和 GPR109A 结合来激活肠道上皮细胞中的 NLRP3 炎症小体,进而影响 CNS。研究表明,GF 小鼠缺乏共生细菌会导致 caspase-1 组装过程遭到破坏;同时,经抗生素处理的小鼠炎症因子 IL-18 表达下调^[19],由于缺乏 caspase-1 以及炎症小体活性降低,其抑郁症状和焦虑样行为将得到改善^[20]。另外,移植 NLRP3KO 小鼠的肠道菌群可通过 circHIPK2 途径调节星形胶质细胞功能,抑制其抑郁症状^[21]。

IFN- I 包括 IFN- α 、IFN- β 等亚型,在 CNS 星形胶质细胞中,IFN-I 信号可通过 AHR 和细胞因子信号转导抑制因子 2 对 CNS 炎症进行调控。小鼠模型研究发现,嗜酸乳杆菌等肠道菌群可以诱导树突状细胞产生 TLR2 依赖性 IFN- β ,这种外源性 IFN- I 可在血脑屏障受损时进入 CNS 调控小胶质细胞和星形胶质细胞,改变大脑认知和行为功能。同时,肠道菌群可以通过 IFN-I/AHR 轴影响 CNS 炎症,实现对多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)进展的调控^[7]。肠源性 SCFAs 与 IFN- I 结合成为 AHR 激动剂,通过 AHR 介导机制对 CNS 炎症的转录程序进行调节,限制 CNS 炎症并改善自身免疫性脑脊髓炎。在 MS 病人中,AHR 激动剂的循环水平降低,这提示饮食、代谢或肠道菌群提供的 AHR 激动剂缺陷可能是 MS 发病的原因之一。肠道菌群紊乱激活先天免疫系统,经 NF- κ B 信号传导而影响 CNS。经抗生素处理的小鼠肠道菌群发生改变,其海马区 BDNF 表达下调,进而激活 NF- κ B 通路,最终导致严重的神经炎症和焦虑样行为^[22]。同样,在小鼠结肠炎模型中,肠道菌群紊乱引起小肠和海马区 NF- κ B 表达上调,将导致其记忆功能障碍^[23]。

此外,肠道菌群作为免疫系统中 $\gamma\delta$ T 细胞和 Treg 细胞等淋巴细胞的有效调节因子,可通过免疫细胞发挥其 CNS 调控功能。大脑中动脉栓塞小鼠模型实验发现,肠道细菌定植可以活化小胶质细胞,使 $\gamma\delta$ T 细胞表达 IL-17 等促炎因子^[24],激活炎症反应而加重缺血性脑损伤。Treg 细胞具有分泌抗炎细胞因子 IL-10 并抑制缺血后 CNS 炎症而起到神经保护的作用^[25]。高水平肠道细菌脂多糖会破坏血脑屏障完整性并直接穿过血脑屏障进入 CNS 调节 Treg 细胞反应,影响免疫调节而引发 CNS 炎性病变。

总之,越来越多的证据表明,肠道菌群参与人体多种病理生理过程,对机体健康具有重要作用。在微生物-肠-脑轴信号调控下,不同肠道菌群种属将产生协同或拮抗作用,共同实现对 CNS 发育和 CNS 疾病的调控。研究肠道菌群与 CNS 之间的关系,将有助于我们进一步理解 CNS 疾病,并为其治疗方案提供新的思路 and 理论依据。但目前对于肠道菌群和 CNS 相互作用的具体机制还不清楚,仅从有限的临床试验和动物模型中得出初步结论。肠道菌群通过何种具体机制影响 CNS 发育及相关疾病? CNS 疾病又对肠道及肠道菌群带来了哪些影响? 补充肠道益生菌、益生元等方式能否作为 CNS 疾病的有效治疗方法? 这些问题都有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26(1): 26050.
- [2] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, *et al.* The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [3] Callaghan BL, Fields A, Gee DG, *et al.* Mind and gut: associations between mood and gastrointestinal distress in children exposed to adversity [J]. *Dev Psychopathol*, 2020, 32(1): 309-328.
- [4] Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, *et al.* Infant gut microbiome associated with cognitive development [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(2): 148-159.
- [5] Gao X, Cao Q, Cheng Y, *et al.* Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(13): 2960-2969.
- [6] Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress and the gut-brain axis: regulation by the microbiome [J]. *Neurobiol Stress*, 2017, 7: 124-136.
- [7] Rothhammer V, Mascalfroni ID, Bunse L, *et al.* Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 586-597.
- [8] 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.
- [9] Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, *et al.* The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development [J]. *Science*, 2016, 351: 1296-1302.
- [10] Zheng P, Zeng B, Zhou C, *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 786-796.
- [11] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, *et al.* Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites [J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 724-728.
- [12] 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.
- [13] Tritsch NX, Granger AJ, Sabatini BL. Mechanisms and

functions of GABA co-release[J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(3): 139-145.

[14] Duan ZRS, Che A, Chu P, *et al.* GABAergic restriction of network dynamics regulates interneuron survival in the developing cortex [J]. Neuron, 2020, 105(1): 75-92.

[15] Solas M, Puerta E, Ramirez MJ. Treatment options in Alzheimer's disease: the GABA story [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(34): 4960-4971.

[16] Mao YK, Kasper DL, Wang B, *et al.* Bacteroides fragilis polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1465.

[17] Muller PA, Schneeberger M, Matheis F, *et al.* Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit [J]. Nature, 2020, 583(7816): 441-446.

[18] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 229-265.

[19] Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, *et al.* Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling [J]. Cell, 2015, 163(6): 1428-1443.

[20] Wong ML, Insera A, Lewis MD, *et al.* Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6): 797-805.

[21] Zhang Y, Huang R, Cheng M, *et al.* Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2 [J]. Microbiome, 2019, 7(1): 116.

[22] Jang HM, Lee HJ, Jang SE, *et al.* Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice [J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(5): 1386-1397.

[23] Jang SE, Lim SM, Jeong JJ, *et al.* Gastrointestinal inflammation by gut microbiota disturbance induces memory impairment in mice [J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(2): 369-379.

[24] Singh V, Sadler R, Heindl S, *et al.* The gut microbiome primes a cerebroprotective immune response after stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(8): 1293-1298.

[25] Liesz A, Hu X, Kleinschnitz C, *et al.* Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies [J]. Stroke, 2015, 46(5): 1422-1430.

(2021-01-05 收稿, 2021-03-02 修回)

(上接第 982 页)

【参考文献】

[1] Nabors MW, Pait TG, Byrd EB, *et al.* Updated assessment and current classification of spinal meningeal cysts [J]. J Neurosurg, 1988, 68(3): 366-377.

[2] 中华医学会神经外科学分会. 骶管囊肿诊治专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(4): 325-329.

[3] Klepinowski T, Orbik W, Sagan L. Global incidence of spinal perineural Tarlov's cysts and their morphological characteristics: a meta-analysis of 13,266 subjects [J]. Surg Radiol Anat, 2021, 43(6): 855-863.

[4] 文泽贤, 储卫华, 叶信珍, 等. 显微填塞治疗症状性骶管囊肿的长期疗效[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017, 22(4): 172-175.

[5] 程 诚, 尚爱加, 唐 红, 等. 显微切除并脂肪填塞治疗骶管囊肿的临床应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(5): 350-351.

[6] 朱含硕, 沈 霖, 陈 正, 等. 漏口内口封堵并带蒂肌瓣填塞治疗症状性骶管囊肿的疗效分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(5): 274-276.

[7] 林国中, 吴 超, 司 雨, 等. 微通道治疗症状性骶管囊肿的临床效果[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(1): 70-74.

[8] 郑兆聪, 魏梁锋, 薛 亮, 等. 显微镜下神经根袖套成形术治疗 Tarlov 囊肿的疗效分析[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(10): 1008-1013.

[9] 陶惠人, 王全平, 李心奎, 等. 骶管内蛛网膜囊肿的外科治疗[J]. 中华骨科杂志, 2000, 22(1): 20-23.

[10] Lucantoni C, Than KD, Wang AC, *et al.* Tarlov cysts: a controversial lesion of the sacral spine [J]? Neurosurg Focus, 2011, 31(6): E14.

[11] Yoshioka F, Shimokawa S, Masuoka J, *et al.* Elimination of the check-valve mechanism of the sacral Tarlov cyst using a rotation flap technique in a pediatric patient: technical note[J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(5): 1741-1745.

(2022-09-01 收稿, 2022-11-06 修回)