

肠道微生物与神经发育及疾病的关系

党赫铭,高春燕,贺金娥,许钰翎

[摘要] 近年来肠道微生物在防治神经系统疾病中的作用逐渐引起关注。研究发现,中枢神经系统和肠道之间存在双向通信,即“微生物群-脑-肠轴”。“微生物群-脑-肠轴”是指肠道微生物群通过特殊的信号传导途径影响大脑神经元功能,从而影响大脑的生理、行为和认知功能。因此,益生菌在神经发育及防治神经系统疾病中具有潜在价值。然而,更深入的研究还需了解肠道共生菌的组成、剂量、服用时机及安全性,同时还应考虑患者对共生菌的耐受性。

[关键词] 肠道益生菌;微生物群-脑-肠轴;神经发育及疾病

[中图分类号] R741;R37

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2019)02-0127-03

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.02.016

Gut microbes, neural development and the relationship with disease

DANG Heming, GAO Chunyan, HE Jine, XU Yuling

(Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi 716000, China)

[Abstract] In recent years, the role of gut microbes in prevention and treatment of diseases of the nervous system gradually caused the attention of people, many studies have found that two-way communication between the central nervous system and gut, the so-called “Microbiome - brain - gut axis”. “Microbiome - brain - gut axis” refers to the brain and the gut microbiota, the relationship between the microbiota and how neurons function, so as to affect the brain's physiological, behavioral and cognitive function, and in the aspect of prevention and treatment of neurodevelopmental disorders (especially in children). Probiotics in neural development have potential value in prevention and treatment of diseases of the nervous system, however, further studies need to further understand the formula of the symbiotic bacteria, dosage and timing, patients should also be considered at the same time of symbiotic bacteria tolerance and the safety of its own.

[Key words] Intestinal probiotics; Microbiome-brain-gut axis; Neural development and disease

“微生物群-脑-肠轴”可能有5条通信线路,包括肠道-大脑的神经网络、下丘脑-垂体-肾上腺轴神经内分泌轴、肠道免疫系统、肠道细菌合成的神经递质和神经调节物质、肠黏膜屏障和血脑屏障在内的屏障路径^[1-2]。虽然微生物群-脑-肠轴的确切机制尚未被人们完全理解和认识,但动物实验和临床研究表明,肠道微生物群可以通过产生激素、免疫因子和代谢物,对行为和认知功能发挥重要作用^[3-4]。这也表明,改变肠道微生物群可能改善甚至治疗脑部疾病。

1 肠道微生物群的建立

肠道微生物群包含了数以万亿计的细菌,大约1 000个物种,远远超过了人类基因组中的基因数目。因此,肠道菌群被定义为“被遗忘的器官”^[5]。

肠道细菌就像一个工厂,为宿主的生命活动产生基本的分子,如维生素、短链脂肪酸、氨基酸及其衍生物,最重要的是神经递质。此外,它们还参与了胆碱、胆酸、多胺和各种脂质的代谢。胎盘和羊水中存在细菌的存在,因此在阴道分娩过程中,婴儿接触到

的微生物主要与母亲的阴道和排泄物有关^[6-8];经剖腹产出生的新生儿微生物菌群的定植主要来自母亲的皮肤^[9]。胎儿分娩方式、喂养方式、母亲饮食、环境和抗生素的使用均会对新生儿肠道菌群的构成产生重大影响,并影响其今后的发育。

2 肠-脑之间的信号传递途径

大量研究表明,肠道微生物会影响人类大脑的发育和功能^[10]。肠道微生物通过一个交换监管信号整合,双向沟通胃肠道和中枢神经系统,即“肠-脑轴”^[11-12]。在这种关系中,肠道微生物群发挥关键作用。“肠-脑轴”的启动可通过直接或间接刺激神经,激素和免疫途径的方式得以实现^[13-14]。

2.1 神经途径 肠道可以通过两种神经解剖学途径与大脑进行互动。一种是在脊髓中由自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)和迷走神经(vagus nerve, VN)直接在肠道和大脑之间进行信息交换;另一种是肠和脑之间的双向沟通,通过肠道内的肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)和脊髓内ANS和VN的双向交流。肠道微生物可以直接激活ENS,使整个肠道的微绒毛通过迷走神经传输

到大脑。鼠李糖乳杆菌对肠道微生物群的调节刺激 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的转录受体和诱导行为、心理反应的现象明显依赖于迷走神经完整性^[13]。迷走神经切除术预防了用益生菌治疗疾病所产生的焦虑和抑郁等不良反应,切除小鼠迷走神经后,完全抑制了 γ -氨基丁酸A型受体(γ -aminobutyric acid A receptor, GABAA)基因在海马体和杏仁核中的表达的修饰。但事实上,抗生素破坏肠道微生物正常构成后,也会增加小鼠海马体中脑源性神经生长因子(brain-derived neurogenesis, BDNF)的表达,这并没有依赖VN的完整性^[15]。这些发现构成了肠道菌群和中枢神经系统之间错综复杂的关系,暗示了神经-肠道之间的多种或大部分无法解释的行为。

2.2 激素途径 肠道菌群通过肠神经、肠色素细胞和全身环流向大脑传递信号,因此对多种神经递质有深刻影响,如单胺、五羟色胺、GABA和BDNF^[16-18],此外还有维生素、短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)、血清素、多巴胺和去甲肾上腺素等进入肠道,在吸收和通过特殊的系统后,其中一些分子甚至可以穿过血脑屏障,到达大脑,使其能够发挥活跃的功能。在各种代谢物中,SCFA是复杂多糖发酵的终产物,它涉及体内代谢平衡、感染和炎症、宿主-微生物群相互作用等。

2.3 免疫途径 肠道菌群是宿主免疫系统发展的基础,这似乎是肠道菌群和免疫系统之间的一个关键沟通途径。肠道菌群产生与微生物相关的分子模式和代谢物,这些分子可以刺激免疫细胞的功能,最终影响神经生理和行为^[19]。肠道菌群诱导宿主免疫系统的成熟,并调节先天免疫系统和适应性免疫系统,以防止病毒的入侵或免疫介导的疾病的发生。肠道菌群通过改善肠道黏膜上皮细胞的紧固性,从而保护肠道屏障,降低肠道的渗透性;事实上,受损的肠壁会导致肠道细菌易位到肠系膜淋巴组织,引发免疫和抑制反应,激活VN和脊椎神经细胞。在这种情况下,细胞因子和VN系统反过来影响中枢神经系统的活性,改变其功能^[20]。最近的研究显示,通过对自闭症谱系障碍儿童产生的一种炎症细胞因子的研究发现,炎症系统的激活有赖于规律的炎症应答,这有可能是胃肠道通透性和神经性损伤之间的新联系^[21]。

3 肠道菌在儿童疾病中的作用

到目前为止,在益生菌防治儿科神经疾病方面尚无明确的指导方针及证据。大部分的研究都是基于先前的动物实验,而只有少数人关注成年受试者,更少涉及儿童。对22个患有ASD的儿童(4~10

岁)进行队列研究发现,口服2月嗜酸乳杆菌可提高注意力和完成他人制定的任务,但没有对其他人的情绪或目光接触做出行为反应^[22]。另一研究,对75名婴儿进行了13年的随机试验,在出生后前6个月给40个受试者乳酸菌和其他35个受试者安慰剂。在13岁的时候,安慰剂组的35名儿童中,有6个被诊断为患有自闭症或注意力缺陷多动症,但在口服益生菌组中却没有。

在一项前瞻性研究中,研究了益生菌对神经系统疾病的预防作用,以检验益生菌在预防念珠菌病晚期脓毒症的作用^[23]。总共有249早产儿被分成3组:一组补充了罗伊氏乳杆菌,另一组补充了鼠李糖乳杆菌,对照组没有给任何菌群。所有的婴儿都接受了6周的治疗。在1岁时使用Hammersmith婴儿神经学检查对以上婴幼儿进行神经系统评估,结果显示对照组的得分明显高于益生菌组。念珠菌病晚期脓毒症在对照组比益生菌组更为常见,因此,益生菌可能通过减少念珠菌的胃肠道定植和侵入性感染,保护婴儿免受由于脓毒症而引起的神经损伤。

4 未来面临的争议和挑战

将益生菌作为常规的添加剂治疗神经性疾病引发了一些问题:①由于神经性疾病的种类多,因此,应确定每种特殊神经疾病最合适的单一菌株或微生物混合物^[24];②益生菌的成分、剂量和最佳治疗时间尚未完全确定;③益生菌治疗的目标人群的识别,包括患者的最佳年龄和疾病的阶段;④商业上益生菌配方中只含有少量的有益菌,通常少于10种,其多样性不能很好的模拟我们高度变化的肠道微生物群;⑤作为肠道细菌重要组成部分的专性厌氧菌在现有产品中没有充分的表现^[25];⑥提供污染的益生菌可造成死亡,使人们对某些产品的质量存在高度质疑;⑦每种菌株和商业化产品应用于特定人群、年龄等的存活能力和有效性;⑧大多数关于益生菌的研究都受到一些限制或混淆因素的影响;⑨一旦致病性微生物病菌入侵,益生菌的作用就不能发挥^[26];⑩儿童对益生菌的耐受性和安全性。虽然已经有很多案例证明益生菌的安全性,但人们更关注的是危险性^[27]。据报道有2例新生儿乳酸菌败血症的病例,尽管罕见,但以前也曾有过类似病例报道^[28];还有一名6岁儿童经益生菌治疗后,导致脑瘫、智力发育迟缓和癫痫发作^[29]。虽然神经性疾病的患者应用益生菌治疗后发生益生菌性败血症的几率很低,但不能排除患有严重神经系统疾病的患者有更大患益生菌性败血症危险性的可能。

(下转封三)

5 结论

肠道微生物可通过神经通路或代谢物影响人们的生活、认知和行为。研究肠道微生物群的作用机制及中枢神经系统的信号如何塑造微生物生态系统;对益生菌治疗特定疾病时菌株类型、剂量和时间,以及对其安全性和耐受性进行更深层次的评估;这些都将揭示未来的发展方向,为应用微生物群治疗社会普遍疾病,如神经发育、精神病和神经紊乱,尤其应用于新生儿及婴幼儿等早期时间窗内,将大大降低其今后神经系统疾病的发生率,减轻了家庭、医疗及社会的负担。因此,肠道微生物应用于防治神经系统疾病将成为未来医学界研究的热点。

【参考文献】

[1] Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, et al. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality [J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 70.

[2] 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.

[3] Jašarević E, Howerton CL, Howard CD, et al. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(9): 3265-3276.

[4] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.

[5] O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(7): 688-693.

[6] Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? [J]. *Res Microbiol*, 2008, 159(3): 187-193.

[7] Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(237): 237ra65.

[8] Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23129.

[9] O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, et al. Early-life adversity and brain development: is the microbiome a missing piece of the puzzle? [J]. *Neuroscience*, 2017, 342: 37-54.

[10] Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, et al. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(5): 984-995.

[11] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938.

[12] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203-209.

[13] Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis [J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(5): 632-644.

[14] Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder [J]. *Neuroscience*, 2016, 324: 131-139.

[15] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice [J]. *Gastroenterology*, 141(2): 599-609. e1-e3.

[16] Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, et al. Cognitive impairment by antibiotic induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 140-155.

[17] Reigstad CS, Salomonson CE, Rainey JF 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromain cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395-1403.

[18] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.

[19] Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut microbiota: the brain peacekeeper [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 345.

[20] Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2): 201-212.

[21] Saresella M, Piancone F, Marventano I, et al. Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 125-133.

[22] Pärty A, Kalliomäki M, Wacklin P, et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(66): 823-828.

[23] Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome [J]. *J Perinatol*, 2011, 31(1): 63-69.

[24] Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(36): 7885-7895.

[25] Frye RE, Slattery J, MacFabe DF, et al. Approaches to studying and manipulating the enteric microbiome to improve autism symptoms [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 26878.

[26] Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1050.

[27] Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2): S129-S134.

[28] Dani C, Coviello CC, Corsini II, et al. *Lactobacillus* sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review [J]. *AJP Rep*, 2016, 6(1): e25-e29.

[29] Szajewska H. What are the indications for using probiotics in children? [J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(4): 398-403.