评述

肠道微生物菌群调节中枢神经系统发育及相关疾病的研究进展

刘家奇^{1,2†}, 武琥琮^{1,2†}, 任文凯^{2,3}, 印遇龙⁴, 张东^{1,2*}, 朱国强^{1,2*}

1. 扬州大学兽医学院, 扬州 225009;

2. 江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 教育部农业与农产品安全国际合作联合实验室, 扬州 225009;

3. 华南农业大学动物科学学院亚热带动物营养与饲料研究所, 广东省动物营养控制重点实验室, 广州 510642;

4. 中国科学院亚热带农业生态研究所, 长沙 410125

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: zdd8911@163.com; yzgzhu@yzu.edu.cn

收稿日期: 2019-07-25; 接受日期: 2019-08-24; 网络版发表日期: 2020-03-04

广西创新驱动发展专项(批准号: 桂科AA18118050)、国家自然科学基金(批准号: 31672579, 31873010, 31270171, 31072136, 31502075, 30771603)和江苏高校优势学科建设工程项目资助

摘要 人和动物的健康发展与定植在肠道内大量微生物的平衡密切相关且终身相伴. 因此, 机体与肠道微生物之间关联性功效的探究正日益受到人们的重视并被不断深入. 肠道内共生微生物调节宿主的营养吸收和代谢、调控宿主免疫系统的形成和发展, 与免疫系统共同维持宿主体内平衡. 大量的研究数据表明, 肠道微生物与中枢神经系统存在互作关系, 并且形成双向通信系统, 称之为脑-肠轴. 肠道微生物可以通过调节神经系统来改变行为, 甚至影响神经系统疾病的发生和发展、调节血脑屏障渗透性及脑内炎症反应等. 本文从肠道微生物对脑部发育、功能、中枢神经系统相关疾病的影响等方面进行阐述.

关键词 肠道微生物, 中枢神经系统, 脑-肠轴

定植在宿主肠道内的上万亿肠道微生物经过数百万年的演化在肠道内呈现出多样性的特点, 且与机体形成稳定的共生关系, 具有参与营养物质的消化吸收、保持肠道屏障的完整、调节体内代谢和免疫系统等多方面功能. 因此, 肠道菌群是人和动物体的一个“器官”^[1], 也被称为“第二大脑”. 随着肠道微生物影响人和动物健康与疾病研究的深入, 人们开始关注肠道微生物与中枢神经系统疾病间的互作. 早在20世纪80

年代, 不断有学者提出“脑-肠轴”概念^[2]. 在“脑-肠轴”这一系统中, 肠道微生物可以通过多种方式促进其与大脑之间的信号交流(其中包括迷走神经、肠激素信号传导、免疫系统及微生物代谢产物等), 调节脑部复杂的神经活动, 进而影响神经系统发育、脑行为和脑神经类相关疾病. 人们发现, 肠道微生物对保持人和动物的健康发挥越来越重要的作用^[3]. 目前已有多项研究证实脑-肠轴之间的紧密关系, 如Collins和Ber-

引用格式: 刘家奇, 武琥琮, 任文凯, 等. 肠道微生物菌群调节中枢神经系统发育及相关疾病的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 329–337
Liu J Q, Wu H C, Ren W K, et al. Regulation of development of central nervous system and related diseases by gut microflora (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 329–337, doi: 10.1360/SSV-2019-0111

cik^[4]在探索迷走神经参与双歧杆菌的抗焦虑作用过程中发现, 完整的迷走神经有助于双歧杆菌发挥抗焦虑的作用. 多位学者的研究表明, 改变人和动物体内肠道菌群分布会显著影响宿主的行为活动, 并改变脑部的生理代谢. 肠道微生物菌群的失调不仅引起各种胃肠道疾病, 也会影响宿主大脑功能, 从而影响情绪、中枢神经系统感知和行为, 甚至加剧中枢神经系统疾病程度^[5]. 因此, 维持健康肠道微生物生态环境的平衡有助于机体免疫调控, 促进脑部的健康发育和缓解中枢神经系统相关疾病.

本文简要介绍了肠道微生物的组成和功能, 并重点阐述了肠道微生物对脑部发育、神经系统免疫调节及缓解脑部疾病的最新研究进展, 旨在阐明肠道微生物与脑部健康的重要关系, 为探究肠道微生物的平衡稳态及利用肠道微生物影响或调节中枢神经系统相关疾病的研究提供理论支持.

1 肠道微生物的组成和功能

动物体肠道内蕴藏着数万亿计的微生物, 构成了复杂的肠道微生物区系, 并与宿主协同互动, 密切参与多种生命活动, 影响宿主的生理状态. 随着宏基因组学的发展, 可检测到肠道微生物基因谱系相比人类基因组有近150倍的独特基因. 学者根据系统发育将肠道菌群主要分成6个主要菌门: 厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)和梭杆菌门(Fusobacteria), 主要优势菌群为拟杆菌门和厚壁菌门^[6-12]. 研究显示, 不同年龄、体重、性别和地域直接影响机体肠道菌群的种类和比例^[8].

机体与肠道微生物菌群互作和平衡的调节是保证机体生理稳态和健康的基础, 而肠道微生态平衡失调(种类、数量、分布等)可导致机体发生疾病. 已知肠道微生物可以合成人体有益的维生素, 可通过微生物制剂调节肠道微生物以保持其平衡^[13], 其代谢产物在宿主体内代谢以及免疫反应等方面也发挥着重要作用. 同时, 肠道微生物与肠道黏膜的交流互动促进了肠道免疫系统的形成和发展、肠道黏膜血管生成和营养物质的消化吸收.

2 肠道微生物影响大脑的功能

肠道微生物菌群参与动物体内多种生理代谢活动, 并发挥至关重要的作用. 而当宿主受到外界不良刺激影响时(如环境、饮食、抗生素药物等), 肠道微生物菌群紊乱并进一步影响大脑的功能、行为及脑部相关疾病. 饮食不当也会影响宿主神经系统的感知(认知能力下降)、情绪(抑郁和焦虑)、行为及脑部障碍疾病等. 通常情况下, 患有胃肠道疾病的患者出现慢性焦虑和抑郁症的可能性较大^[14].

在肠道微生物和大脑交流互作的过程中, 中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)、交感神经和副交感神经以及神经内分泌和神经免疫细胞都参与其中^[15]. 肠道微生物可以通过以下3个途径与大脑进行通讯信息交流(图1): (i) 其代谢物可以由ENS到CNS, 从而直接激活迷走神经; (ii) 肠道微生物的代谢物可以穿过肠道屏障进入血液循环系统, 并通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)进入中枢神经系统来调节其功能; (iii) 微生物相关分子模式(microbial-associated molecular patterns, MAMPs), 如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)和微生物群产生的代谢物可向免疫系统发出信号, 促使免疫细胞释放细胞因子从而直接影响神经系统(图1)^[16]. 其中, 发挥主要作用的代谢产物包括短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸代谢物、神经系统激动递质(如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA))、色氨酸前体及其代谢物、5-羟色胺和儿茶酚胺等信号分子, 它们通过参与宿主的信号传递和交流来影响宿主的生理代谢, 并调节免疫反应^[17-21].

在“脑-肠轴”双向交流中, 肠道微生物如何参与大脑发育和行为? 如何通过调节免疫系统来影响神经系统?

2.1 肠道微生物调节大脑的发育和行为

中枢神经系统神经元之间的主要连接在出生前即已经形成, 而人类大脑在生命最初的20年中连接性和胶质发生了巨大变化. 大鼠出生时, 大脑中90%的细胞是神经元, 而在出生后的第2周和第3周内, 脑内主要增加的是非神经元细胞, 随着年龄的增长, 主要是神经突起的生长使大脑逐渐发育, 而人们在这一生长阶段的

图 1 连接肠道微生物与中枢神经系统的途径^[16]
Figure 1 Pathways linking the microbiome and CNS^[16]

大鼠肠道内检测到的菌群种类不尽相同, 初步认为肠道菌群参与脑部发育^[22]. 由于肠道微生物能够影响宿主发育, 当早期新生儿肠道菌群受影响时, 会严重影响新生儿的身体健康和行为^[23]. 考虑到肠道中数量庞大的细菌和菌群系统, 肠道微生物通过产生神经类代谢产物来调节机体免疫, 其中包括调节中枢神经系统的发育, 而中枢神经系统的发育涉及BBB的形成及其完整性、神经发生、小胶质细胞成熟和分化、髓鞘形成和神经营养因子的表达等. 因此, 肠道微生物能通过调节中枢神经系统发育而影响宿主的行为.

无菌小鼠是目前被认为探究肠道微生物功能的最佳动物模型, 其有助于突出肠道微生物在大脑发育早期影响宿主行为活动时所发挥的作用^[16,24]. 许多学者对无菌小鼠不同脑区中的多种神经递质及其受体的变化进行了描述. 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种重要的可塑性相关蛋白, 其能够促进神经元生长、发育、生存和学习, 在记忆和情绪调节中发挥着重要的作用. Bercik等人^[25]利用抗生素处理小鼠后发现, 肠道微生物的改变会影响小鼠脑内海马BDNF表达从而影响小鼠的探索行为, 将无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小

鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内后, 无菌小鼠的行为发生了改变, 并且发现结肠细菌的组成也与大脑BDNF水平和行为的变化相关. Diaz Heijtz等人^[26]检测脑内BDNF含量时发现, 无菌小鼠相对于正常对照小鼠, 其脑部皮质和杏仁核的BDNF表达含量较低. 在其他相关研究中也同样发现, 肠道微生物菌群的变化会影响BDNF表达^[17,27], 这些研究数据均证明, 肠道微生物与神经元的生长发育和脑部行为紧密相关. 研究学者们也发现了肠道微生物与髓鞘化之间的互作关系, Hoban等人^[28]利用转录组学对正常小鼠(置于含有微生物的环境中)、无菌小鼠(置于无菌隔离器中)及断奶后无菌小鼠(置于含有微生物的环境中)进行测试, 在供应相同的饲料和饮水, 饲养10周后, 其脑部结果显示, 肠道微生物对于脑内髓鞘的形成十分重要. 前额叶皮层在情绪、学习中发挥重要作用, 它参与下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节, 并有助于记忆存储、行为的灵活性和集中注意力, 基于无菌小鼠前额叶皮层中的肥大神经信号可能是髓鞘形成增加的基础, 人们推测, 肠道微生物是通过影响前额叶皮层的肥大神经信号而调节髓鞘的形成. Braniste等人^[29]发现, 肠道微生物影响胚胎小鼠和成年小鼠血脑屏障的通透性, 并检测到无菌胎鼠闭合蛋白(occludin)表达降低, 血脑屏障通透性增加; 而将SPF小鼠的肠道微生物移植到无菌胎鼠体内后, 发现无菌胎鼠前额叶和纹状体的闭合蛋白以及海马和纹状体的紧密连接蛋白-5(claudin-5)的表达显著增高, 增强了血脑屏障的完整性; 同时利用伊文氏蓝检测发现, 染料从脑血管通过血脑屏障的含量降低. 上述结果表明, 正常小鼠肠道菌群促进了小鼠脑内血脑屏障发育完整.

肠道微生物的代谢物能够调节成年小鼠血脑屏障的生理活动, 如丙酸能够改变血脑屏障中的细胞活性^[30]. 最近报道了起源于卵黄囊祖细胞的小胶质细胞在受到损伤后可以利用骨髓衍生的巨噬细胞加以补充, 而这两种细胞在早期发育过程中均会受肠道微生物信号的影响^[31,32]. 肠道微生物群在小胶质细胞发育和成熟过程中起重要作用^[31,33], 在没有微生物群的情况下, 小鼠小胶质细胞的发育出现变化, 表现在其形态学特征和基因表达谱处于发育停滞且维持于未成熟的状态^[31,34]. 值得注意的是, 源自无菌小鼠的小胶质细胞对病毒感染和MAMPs的免疫应答存在局限性, 但这种缺陷性的免疫应答反应可以通过补加SCFAs来逆

转^[31], SCFAs包括乙酸、丙酸和丁酸等。研究表明, SCFAs具有调节机体各方面生理功能的作用, 包括减少食物摄取、改善葡萄糖耐量, 调节淋巴细胞和中性粒细胞的功能以及激活肠上皮细胞信号通路, 促进CNS内的巨噬细胞即小胶质细胞的成熟等。肠道菌产生的SCFAs可以作为肠-脑互作交流的神经活性物质, 提高血脑屏障中内皮细胞上的单羧酸转运蛋白(mono-carboxylate transporters, MCTs)的表达从而通过BBB发挥调节CNS的作用^[35,36]。其他肠道菌神经递质的代谢产物还有很多种, 如肠道中的嗜乳酸杆菌和双歧杆菌合成的神经活性物质GABA等^[37], 其可促进肠道与中枢神经系统的相互交流。上述研究均证明, 肠道微生物可以通过调节神经系统来影响大脑的发育。

肠道微生物可以显著影响宿主的行为活动。研究者通过移植肠道微生物或者添加益生菌来改变宿主菌群的分布和组成, 并进一步观察宿主行为变化。感染鼠鞭虫的小鼠出现焦虑行为时, 血清促炎因子水平升高, 海马体中BDNF转录水平降低, 而在感染前将迷走神经切断并不能改变焦虑行为, 但使用益生菌能够恢复海马体中BDNF的转录水平, 使得动物行为有所恢复^[38]。在一项关于鼠李糖乳杆菌调节小鼠肠道菌群的研究中发现, 鼠李糖乳杆菌可以有效缓解小鼠焦虑和抑郁相关行为, 降低在应激情况下升高的血清皮质酮水平, 且服用鼠李糖乳杆菌改变了大脑内部分感受器的表达, 其中包括 γ -氨基丁酸A(γ -aminobutyric A, GABA)感受器, 这些感受器已被证明可以参与调节焦虑和抑郁行为^[39,40]。褪黑素能够调节人体节律变化, 最近的研究表明, 褪黑素可以通过调节小鼠肠道内乳酸菌群丰度及其代谢产物来缓解小鼠断奶所带来的压力^[41]。对于脑部疾病帕金森综合征, 肠道菌群的变化可能是患病的原因之一^[42]。肠道沙门氏菌亚种——伤寒沙门氏杆菌感染宿主会引起炎症反应, 通过IL-1 β (interleukin-1 β)调节迷走神经引起厌食反应。缺失伤寒沙门氏杆菌的致病效应因子SlrP可以阻止伤寒杆菌的侵袭和感染, 从而降低厌食症的发病率^[43,44]。自闭症患者往往伴有胃肠道症状, 检测其粪便时发现, SCFAs的浓度变化显著。而抑郁症患者的肠道菌群与健康人不同, 革兰氏阳性菌和阴性菌数量发生了变化, 其中包括乳链球菌、巨型乳杆菌、梭菌数增加, 而普氏菌、粪肠球菌和拟杆菌均有减少^[45]。综上所述, 肠道微生物及其代谢物与神经递质及神经元的传送、小胶质细

胞活动密切相关, 并且肠道菌群及其代谢物可通过调节脑部功能来调控宿主的行为。

2.2 肠道微生物参与中枢神经系统的免疫调节

人和动物在出生后, 约有1000种复杂的微生物群落定植在胃肠道内, 影响着宿主体内代谢、免疫反应、活动和生理节律等生理活动。与此同时, 胃肠道通过吸收营养、诱导黏膜和系统免疫反应来维持健康的肠道微生物菌群。最近相关研究很好地阐述了在维持胃肠道平衡过程中, 微生物、肠神经和免疫细胞分子间的互作至关重要。例如, 肝脏作为独特的免疫器官, 拥有丰富的天然免疫细胞, 可通过调节肠道微生物来改善肝脏炎症和减小自身免疫疾病的发病风险^[46]。

大脑中重要的免疫细胞——小胶质细胞为CNS中一道重要的免疫防线, 在脑部发挥重要的免疫作用。小胶质细胞能够不停地清除CNS中损坏的神经、斑块及感染性物质。很多研究表明, 小胶质细胞的激活在很多神经疾病发病机制中发挥重要作用, 肠道微生物分解色氨酸时分泌的副产物能够通过影响小胶质细胞来抑制脑部炎症^[47]。

肠道微生物可以活化自身反应性T细胞以侵入CNS中, 在局部发挥自身抗原组织的免疫应答。相对于自身免疫, 大脑中枢神经系统自身免疫疾病可能是因为T细胞识别脑自身抗原导致的。在大多数个体中, 上述的脑部自身反应性T细胞在正常情况下为无害的“沉睡者”, 但在病理条件下, 可以被激活并发挥其致病潜力^[48]。鉴于以前的中枢神经系统免于免疫监视, 免疫细胞无法通过脑部来监视入侵的有害物质或肿瘤细胞等观点, 人们一般认为, 大脑对外来有害物质的入侵缺乏识别和清除能力。目前的研究表明, 虽然大部分血液成分和细胞被血脑屏障阻止进入中枢神经系统, 但是还有一部分淋巴细胞可以进入中枢神经系统, 其中包括在微生物感染期间活化的T细胞^[49]。在自身反应性T细胞和肠道菌群相互作用后, 自身免疫性T细胞在肠道中被活化, 这种发现在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)作为脑自身免疫的实验性模型中得到验证。Goverman等人^[50]构建了含有高比例T细胞和髓鞘特异性抗原受体的小鼠, 在正常环境(开放型鼠房)饲养的小鼠相对于在洁净环境(无菌洁净鼠房)下的小鼠, 自发性EAE产

生的概率高,表明致病微生物会引发疾病.在短期口服卡那霉素、黏菌素和万古霉素后,观察肠道微生物的作用发现,抗生素作用于肠道菌群后,可以降低促炎细胞因子、增加抗炎细胞因子、降低肠系膜淋巴结中Th17的水平和EAE的诱导.随后研究确定了共生的脆弱拟杆菌是一种具有保护作用的微生物,可通过诱导荚膜多糖A脱落来增加肠道调节性T细胞(Treg)的数量,荚膜多糖A可通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)2途径激活Treg细胞来参与调节EAE发病过程.

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)被认为是器官特异性自身免疫疾病,炎症脱髓鞘是其特征性的病灶,即MS斑块.患者自身脑白质的免疫性淋巴细胞的激活引起MS斑块形成.MS发病时,肠道微生物群激活自身免疫T细胞,活化的T细胞可以穿过血脑屏障,在中枢神经系统中出现炎症细胞.上述研究结果均表明,肠道微生物可以参与大脑免疫反应和炎症反应的调节^[51,52].

3 肠道菌群调节大脑神经系统相关疾病

肠道微生物可以调节脑神经系统相关疾病,其中包括慢性退行性疾病,如阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)、抑郁症和亨廷顿病(Huntington disease, HD)等.

3.1 阿尔兹海默症

AD是一种常见的神经变性疾病,是导致老年痴呆的主要原因之一,主要表现为神经细胞外淀粉样蛋白异常沉积,其中神经细胞内tau蛋白过度磷酸化形成神经元纤维缠结,引发一系列的炎症反应,导致神经细胞凋亡或坏死,最终导致大脑发生不可逆损害^[53,54].研究聚焦在促进产生淀粉样蛋白的肠道微生物.在临床研究中,AD患者肠道中的直肠真杆菌和脆弱拟杆菌丰度较低,相较于大肠杆菌或志贺氏菌引起的大量促炎反应,这两种菌具有抗炎功能,补充乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌可改善AD患者的认知、感觉和情绪功能^[55].无菌AD小鼠和常规AD小鼠相比,前者神经细胞外淀粉样蛋白含量降低、降解酶含量增高且大脑淀粉样病变程度较轻,当将常规AD小鼠粪便移植到无菌AD小鼠后,无菌AD小鼠病情则会加重.许多肠道微生物自身可分泌淀粉样蛋白,如细菌中的卷曲菌毛蛋

白亚单位CsgA,具有一定的神经毒性并可诱发炎症反应,在神经细胞外淀粉样蛋白沉积过程中发挥重要作用.而肠道微生物的代谢产物SCFAs可穿过血脑屏障作用在小胶质细胞上,促进小胶质细胞成熟,当小胶质细胞活化后会引发一系列炎症反应,直接作用神经元,破坏血脑屏障最终造成大脑的严重损伤^[55-57].肠道微生物也参与人体的脂类代谢、糖类代谢等过程,高血脂和高血糖都会增加AD的患病风险.随着对AD研究的不断深入,肠道微生物扮演的角色越来越值得关注^[58].

3.2 帕金森综合征

PD患者的中脑黑质致密部多巴胺能神经元发生了变性、脱失、 α -突触核蛋白异常聚集并形成路易小体,PD患者通常伴有胃肠道功能障碍,约80%的PD患者出现便秘,而便秘与肠神经系统中的 α -突触核蛋白积聚和神经变性^[59]、局部炎症、氧化应激和肠道通透性增加相关^[60,61].临床检测发现,PD患者肠道微生物菌群结构发生了变化^[62].PD患者多有自噬功能受损的现象出现,而肠道微生物与自噬和蛋白酶体的功能关系密切^[63,64].PD患者的小肠内出现细菌生长过度,小肠内罗尔斯通菌属、普雷沃菌属含量升高,产生丁酸盐的劳特菌属、粪球菌属、罗氏菌属含量降低^[65,66].PD发病过程中,患者大脑内炎症因子TNF- α 与IL-6升高,小胶质细胞激活,造成神经元功能紊乱、细胞坏死^[67,68].在PD患者的结肠活组织检查中观察到促炎细胞因子的mRNA(messenger RNA)表达增加.这种慢性低度炎症可能是导致血脑屏障渗透性增加、免疫细胞活化和浸润并最终导致CNS神经炎症的诱因.最近研究表明,PD患者体内增加细菌内毒素特异性配体TLR4引起肠屏障破坏,并且结肠中的促炎基因表达升高.肠道微生物起始的信号部分由模式识别受体识别,例如TLR4^{-/-}敲除小鼠出现了不正常的肠动力并且降低了神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的数量(其具有抑制神经细胞的作用),这一现象与无菌小鼠和抗生素处理组相似.PD患者体内细菌内毒素特异性配体TLR4表达升高,这一过程可能导致PD中肠道和中枢神经的变性和炎症,同时也说明肠源性炎症在脑部疾病中发挥重要作用^[69].此外,与鱼藤酮处理的野生型动物相比,鱼藤酮处理的TLR4-敲除小鼠表现出程度较轻的

肠道炎症、肠道和运动功能障碍、脑神经炎症和神经变性^[69]。

3.3 其他脑神经系统相关疾病

HD患者主要以舞蹈样动作和进行性痴呆为临床特征, 体内具有清除羟自由基作用的吡啶丙酸, 而它是梭状芽胞杆菌的代谢产物, 表明肠道微生物可能参与了异常代谢通路^[70]。肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是以上下运动神经元损失和肌萎缩为特征的运动神经元疾病, 其影响大脑和脊髓神经元, 通常导致死亡。也有证据表明, ALS发病症状包括胃肠道的多系统紊乱。比较在发病时的G93A SOD1转基因小鼠ALS动物模型与野生型小鼠结肠紧密连接性发现, ALS小鼠的结肠紧密连接蛋白ZO-1表达水平降低, 肠道通透性增加, 并且在发病小鼠体内发现低丰度的大肠杆菌和布里弧菌原纤维分离物。同时发病小鼠肠屏障功能障碍促进了肠腔内毒素进入血液, 造成运动神经元对毒素的敏感性, 加重病情的恶化^[71]。因此, 肠道微生物及其代谢产物影响着中枢神经系统中神经细胞、血脑屏障渗透性及细胞炎症反应等过程。

4 展望

综上所述, 肠道微生物菌群与大脑功能及相关疾病有着密切的关系, 肠道微生物及其代谢物在脑-肠轴互动中发挥着至关重要的作用。目前, 肠道微生物介导影响脑部疾病(如AD, PD等)的发病成为科学研究的热点和前沿, 与此同时, 肠道微生物影响人和动物的行为、情绪等重大问题也获得了一些进展。其中还有许多问题值得深入探究, 如中枢神经系统疾病分泌何种激素参与调节肠道微生物菌群的分布和组成; 参与影响中枢神经系统疾病发展相关的特定肠道微生物的作用机制; 神经系统疾病中微生物组成及代谢产物变化与机体免疫系统的相互作用关系。

中枢神经系统疾病能破坏肠道微生物的平衡进而加重疾病的进展, 通过调节肠道微生物可缓解中枢神经系统疾病的发展, 增强宿主免疫力, 从而保证人类和动物的健康。因此深入研究中枢神经系统疾病与肠道微生物群相关的调节机制, 不仅对促进人类和动物健康具有重大意义, 还为预防中枢神经系统相关疾病提供了更为广阔的思路。

参考文献

- 1 Round J L, Mazmanian S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 313–323
- 2 Banks W A. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin. *Peptides*, 1980, 1: 347–351
- 3 Bailey M T, Coe C L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*, 1999, 35: 146–155
- 4 Collins S M, Bercik P. Gut microbiota: Intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10: 326–327
- 5 Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 52–62
- 6 Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006, 118: 511–521
- 7 Harmsen H J M, Wildeboer-Veloo A C M, Raangs G C, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30: 61–67
- 8 Yatsunenko T, Rey F E, Manary M J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486: 222–227
- 9 Koenig J E, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 4578–4585
- 10 Hooper L V, Midtvedt T, Gordon J I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22: 283–307
- 11 Gosalbes M J, Durbán A, Pignatelli M, et al. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota. *PLoS ONE*, 2011, 6: e17447
- 12 Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59–65

- 13 Wang T W, Teng K L, Liu G, et al. The functions and mechanisms of microecological agents in weaning piglet intestine (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 97–107 [王天威, 滕坤玲, 刘刚, 等. 微生态制剂对断奶仔猪肠道健康的影响及作用机制. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 97–107]
- 14 Collins S M. The intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. In: *International Review of Neurobiology*. Pittsburgh: Academic Press, 2016. 247–261
- 15 Greenwood-Van Meerveld B, Johnson A C, Grundy D. Gastrointestinal physiology and function. In: Greenwood-Van Meerveld B, ed. *Gastrointestinal Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*. New York: Springer, 2017. 1–16
- 16 Sampson T R, Mazmanian S K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 565–576
- 17 Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 666–673
- 18 Jenkins T A, Nguyen J C D, Polglaze K E, et al. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 2016, 8: 56
- 19 Wall R, Cryan J F, Ross R P, et al. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. In: Lyte M, Cryan J, eds. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Springer, 2014. 221–239
- 20 Kiraly D D, Walker D M, Calipari E S, et al. Alterations of the host microbiome affect behavioral responses to cocaine. *Sci Rep*, 2016, 6: 35455
- 21 Li X, Yang Q, Dierckens K, et al. RpoS and indole signaling control the virulence of *Vibrio anguillarum* towards gnotobiotic sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae. *PLoS ONE*, 2014, 9: e111801
- 22 Glantz L A, Gilmore J H, Hamer R M, et al. Synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the human prefrontal cortex from mid-gestation into early adulthood. *Neuroscience*, 2007, 149: 582–591
- 23 Cox L M, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 2014, 158: 705–721
- 24 Gareau M G. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. In: Lyte M, Cryan J, eds. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Springer, 2014. 357–371
- 25 Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, 141: 599–609.e3
- 26 Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 3047–3052
- 27 Gareau M G, Wine E, Rodrigues D M, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 2011, 60: 307–317
- 28 Hoban A E, Stilling R M, Ryan F J, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e774
- 29 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 263ra158
- 30 Van der Donckt C, Roth L, Vanhoutte G, et al. Fibrillin-1 impairment enhances blood-brain barrier permeability and xanthoma formation in brains of apolipoprotein E-deficient mice. *Neuroscience*, 2015, 295: 11–22
- 31 Erny D, Hrabě de Angelis A L, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 965–977
- 32 Khosravizadeh Z, Razavi S, Bahramian H, et al. The beneficial effect of encapsulated human adipose-derived stem cells in alginate hydrogel on neural differentiation. *J Biomed Mater Res*, 2014, 102: 749–755
- 33 Matcovitch-Natan O, Winter D R, Giladi A, et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, 2016, 353: aad8670
- 34 Miraglia M C, Costa Franco M M, Rodriguez A M, et al. Glial cell-elicited activation of brain microvasculature in response to *Brucella abortus* infection requires ASC inflammasome-dependent IL-1 β production. *J Immunol*, 2016, 196: 3794–3805
- 35 Mitchell R W, On N H, Del Bigio M R, et al. Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells. *J Neurochem*, 2011, 25: no
- 36 Vijay N, Morris M E. Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. *Curr Pharm Des*, 2014, 20: 1487–1498
- 37 Yunes R A, Poluektova E U, Dyachkova M S, et al. GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*

- strains from human microbiota. *Anaerobe*, 2016, 42: 197–204
- 38 Bercik P, Verdu E F, Foster J A, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology*, 2010, 139: 2102–2112.e1
- 39 McVey Neufeld K A, Kay S, Bienenstock J. Mouse strain affects behavioral and neuroendocrine stress responses following administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 or traditional antidepressant fluoxetine. *Front Neurosci*, 2018, 12: 294
- 40 Bravo J A, Forsythe P, Chew M V, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 16050–16055
- 41 Ren W, Wang P, Yan J, et al. Melatonin alleviates weanling stress in mice: Involvement of intestinal microbiota. *J Pineal Res*, 2018, 64: e12448
- 42 Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29: 773–780
- 43 Brain P H, Barrs V R, Martin P, et al. Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: Clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *J Feline Med Surg*, 2006, 8: 91–103
- 44 Rao S, Schieber A M P, O'Connor C P, et al. Pathogen-mediated inhibition of anorexia promotes host survival and transmission. *Cell*, 2017, 168: 503–516.e12
- 45 Luna R A, Foster J A. Gut brain axis: Diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Curr Opin Biotech*, 2015, 32: 35–41
- 46 Wu X, Tian Z. Gut-liver axis: Gut microbiota in shaping hepatic innate immunity. *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1191–1196
- 47 Rothhammer V, Borucki D M, Tjon E C, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*, 2018, 557: 724–728
- 48 Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol*, 1971, 1: 242–248
- 49 Ben-Nun A, Kaushansky N, Kawakami N, et al. From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: Impact on understanding pathogenesis and drug development. *J Autoimmun*, 2014, 54: 33–50
- 50 Goverman J, Woods A, Larson L, et al. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell*, 1993, 72: 551–560
- 51 Yokote H, Miyake S, Croxford J L, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol*, 2008, 173: 1714–1723
- 52 Ochoa-Repáraz J, Mielcarz D W, Ditrio L E, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2009, 183: 6041–6050
- 53 Di Maria E, Cammarata S, Parodi M I, et al. The H1 haplotype of the *tau* gene (MAPT) is associated with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19: 909–914
- 54 Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 1174–1191 [胡旭, 王涛, 金锋. 阿尔茨海默病与肠道微生物. *中国科学: 生命科学*: 2016, 46: 1174–1191]
- 55 Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 329–336
- 56 Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*, 2016, 74: 624–634
- 57 Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*, 2016, 59: 1006–1023
- 58 Jie Z, Xia H, Zhong S L, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*, 2017, 8: 845
- 59 Cersosimo M G, Benarroch E E. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 559–564
- 60 Forsyth C B, Shannon K M, Kordower J H, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 2011, 6: e28032
- 61 Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 42–48
- 62 Li W, Wu X, Hu X, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 1223–1233
- 63 Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, et al. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. In: Riederer P, Calne R D B, Horowski R, et al., eds. *Advances in Research on Neurodegeneration*. Vienna: Springer, 2000. 277–290
- 64 Nagatsu T and Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: Historical overview and future prospects. In: Gerlach M,

- Deckert J, Double K, et al., eds. *Neuropsychiatric Disorders An Integrative Approach*. Vienna: Springer, 2007. 113–120
- 65 Lee H J, Jung K W, Chung S J, et al. Relation of enteric α -synuclein to gastrointestinal dysfunction in patients with Parkinson's disease and in neurologically intact subjects. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24: 469–478
- 66 Lin A, Zheng W, He Y, et al. Gut microbiota in patients with Parkinson's disease in southern China. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 53: 82–88
- 67 Dufek M, Hamanová M, Lokaj J, et al. Serum inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15: 318–320
- 68 Herlofson K, Heijnen C J, Lange J, et al. Inflammation and fatigue in early, untreated Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138: 394–399
- 69 Perez-Pardo P, Dodiya H B, Engen P A, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: A translational study from men to mice. *Gut*, 2019, 68: 829–843
- 70 Kagan B L. Membrane pores in the pathogenesis of neurodegenerative disease. In: Teplow D B, ed. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. London: Academic Press, 2012. 295–325
- 71 Sasaki S, Warita H, Abe K, et al. Impairment of axonal transport in the axon hillock and the initial segment of anterior horn neurons in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Acta Neuropathol*, 2005, 110: 48–56

Regulation of development of central nervous system and related diseases by gut microflora

LIU JiaQi^{1,2}, WU HuCong^{1,2}, REN WenKai^{2,3}, YIN YuLong⁴, ZHANG Dong^{1,2} & ZHU GuoQiang^{1,2}

1 College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

2 Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-product Safety of the Ministry of Education, Jiangsu Co-innovation Center for important Animal infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou 225009, China;

3 Guangdong Provincial Key Laboratory of Animal Nutrition Control, Institute of Subtropical Animal Nutrition and Feed, College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;

4 Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China

Humans and animals have a close relationship with a large number of various types of microorganisms that colonize the gut and accompany the host throughout the life. An increasing amount of attention is being paid to the deeper exploration of the effect of this association. Symbiotic microorganisms in the gut regulate not only the absorption and metabolism of nutrients ingested by the host but also the formation and development of the host immune system. Many studies have reported that intestinal microorganisms interact with the central nervous system to form a two-way communication system, known as the brain-gut axis. Intestinal microorganisms can affect the occurrence and development of diseases of nervous system. Additionally, they regulate the permeability of the blood-brain barrier and inflammation in the brain by regulating the nervous system. In this mini-review, we describe the effects of intestinal microorganisms on the development and function of the brain and central nervous system-related diseases.

gut microorganisms, central nervous system, brain-gut axis

doi: 10.1360/SSV-2019-0111