

益生菌对神经系统疾病作用的研究进展

王娜娜, 霍贵成, 李 春, 陆婧婧, 李艾黎*

(东北农业大学食品学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘 要: 人体肠道内菌群数量巨大且种类丰富, 参与机体的多项生理过程, 研究显示肠道菌群能够通过肠道菌群-肠-脑轴来调节机体大脑的发育与行为。益生菌是一类对人体有益的活性微生物, 可以通过调节人体肠道微生态平衡从而对人体产生有益作用。临床医学研究表明, 益生菌对自闭症谱系障碍、阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症和多发性硬化等神经系统疾病具有良好的防治作用。本文总结了近几年来国内外关于益生菌对神经系统疾病作用机制的研究进展, 以期益生菌对此类疾病的干预治疗提供新思路。

关键词: 益生菌; 肠道菌群; 神经系统疾病; 机制

Recent Progress in Research on Probiotics Effect on Nervous System Diseases

WANG Nana, HUO Guicheng, LI Chun, LU Jingjing, LI Aili*

(School of Food Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: The gut microbiome in humans consists of a vast and diverse population of microbes that is involved in many physiological processes. Many studies have demonstrated that the gut microbiome regulates the development and behavior of human brain through the microbiota-gut-brain axis. Probiotics are a group of live microorganisms that are beneficial to the human body by regulating the micro-ecological balance in the human intestinal tract. Clinical studies have shown that probiotics are highly effective in the prevention and treatment of autism spectrum disorders, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression and multiple sclerosis and other neurological diseases. In this article, recent progress understanding in the mechanism of action of probiotics on nervous system diseases in China and abroad is reviewed in order to provide a new idea for the intervention and treatment of diseases using probiotics.

Keywords: probiotics; gut microbiome; nervous system diseases; mechanism

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180507-110

中图分类号: Q939.99

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2019) 11-0338-05

引文格式:

王娜娜, 霍贵成, 李春, 等. 益生菌对神经系统疾病作用的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(11): 338-342. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180507-110. <http://www.spkx.net.cn>

WANG Nana, HUO Guicheng, LI Chun, et al. Recent progress in research on probiotics effect on nervous system diseases[J]. Food Science, 2019, 40(11): 338-342. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20180507-110. <http://www.spkx.net.cn>

人体肠道内含有超过人体细胞数目10 倍的微生物, 据研究发现, 肠道菌群及其代谢物在人体免疫、代谢、内分泌等方面发挥着重要的作用。近年来, 越来越多的研究证明肠道菌群的变化与神经系统疾病密切相关, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、自闭症等。肠道菌群与大脑两者之间通过肠道菌群-肠-脑轴来进行相互调

控, 肠道菌群失调可以通过迷走神经、神经免疫系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经递质或微生物代谢产物调控大脑功能, 进而引发各种神经系统疾病。因此通过改善肠道微生物的组成及功能, 很可能对神经系统疾病的防治提供新的途径与思路。益生菌作为一类能够定植于宿主肠道并对机体产生有益作用的活性微生物, 在生物工

收稿日期: 2018-05-07

基金项目: 黑龙江应用技术与开发计划项目 (GA16B201); 黑龙江省自然科学基金项目 (C2018022);

“十三五”国家重点研发计划项目 (2018YFD0502404)

第一作者简介: 王娜娜 (1993—) (ORCID: 0000-0001-8885-6417), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品微生物。

E-mail: nanawang1017@163.com

*通信作者简介: 李艾黎 (1978—) (ORCID: 0000-0002-2558-8475), 女, 副教授, 博士, 研究方向为食品发酵及乳品加工。

E-mail: aili-mail@163.com

程、医学、食品等领域也越来越受到重视。本文就益生菌对神经系统疾病作用的研究进展进行综述。

1 益生菌与神经系统相关疾病

神经系统主要由中枢神经系统和周围神经系统组成,与肠道菌群相关的神经系统疾病包括自闭症、抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等,益生菌能够改善此类疾病的症状。在过去20年,关于肠道菌群与肠易激综合征等功能性胃肠疾病的研究较多,但近几年来,随着肠道菌群-肠-脑轴的研究越来越深入,人们逐渐认识到肠道菌群对脑肠轴信号传递具有主导作用^[1-3]。肠道菌群-肠-脑轴是一个双向信息交流的通讯网络,包括中枢神经系统、自主神经系统的交感神经和副交感神经分支、肠神经系统、神经内分泌和神经免疫通路以及肠道微生物(图1)^[4]。肠道菌群通过肠道菌群-肠-脑轴对大脑功能和行为进行调控,因此,沿着神经、激素和免疫途径的双向通信网络,大脑能够影响胃肠道的分泌、感觉和运动功能;相反,由内脏产生的信号也能够影响中枢神经系统的调控功能^[1]。目前有多项研究已证实益生菌可以改善自闭症、抑郁症等神经系统相关疾病的症状,Kazemi等通过一项随机临床实验证实补充益生菌(瑞士乳杆菌R0052和长双歧杆菌R0175)的重度抑郁患者与补充安慰剂和益生元组相比抑郁症状得到明显改善,主要机制包括调节神经递质和炎症;与补充安慰剂组患者相比,补充益生菌组的血清犬尿氨酸/色氨酸比值显著降低^[5]。益生菌在人体代谢过程中合成多种营养成分供人体吸收,也可以产生多种代谢产物或分泌一些神经活性物质,影响大脑功能。

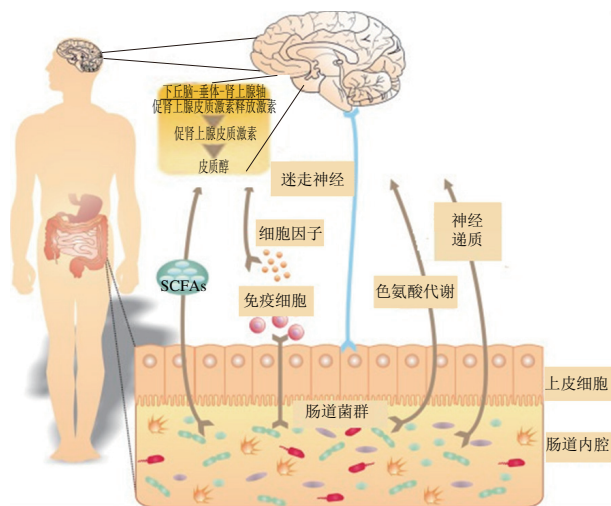


图1 肠道菌群-肠-脑轴^[4]

Fig. 1 Microbiota-gut-brain axis^[4]

2 益生菌防治神经系统疾病的作用机制

2.1 迷走神经

迷走神经是介导自主神经副交感神经活动的主要神经。迷走神经传入感觉神经元将信息从胃肠道传递到孤束核,然后投射到丘脑、下丘脑、蓝斑、杏仁核和导水管周围灰质^[4]。许多临床研究显示迷走神经的传入神经通路是介导肠道微生物对大脑功能和行为的影响基础。Bravo等在常规小鼠临床前研究中,发现鼠李糖乳杆菌可降低小鼠体内皮质酮水平以及应激产生的焦虑和抑郁行为,然而,这些效应在切断迷走神经的小鼠中并不明显,其食用鼠李糖乳杆菌后不再表现出抗焦虑与抗抑郁的现象^[6]。

2.2 神经免疫系统

早期肠道细菌定植影响免疫系统的正常发育和成熟,在整个生命周期中,肠道菌群能够调节先天和适应性免疫反应。最近有报告证明,小胶质细胞作为中枢神经系统的组织巨噬细胞,受到肠道微生物的影响,并在中枢神经系统疾病中起着重要作用。Erny等观察到宿主肠道菌群对小胶质细胞内稳态具有重要的调节作用,实验发现,由于无菌小鼠先天性免疫应答受损,在消灭寄主微生物时严重改变了小胶质细胞的特性。而且微生物区系的有限性也导致小胶质的细胞缺陷。相反,具有复杂微生物区系的再殖化部分可以恢复小胶质细胞的生理特征,研究发现短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)、微生物发酵产物能够调节小胶质细胞的稳态,因此,在无菌条件下,缺乏SCFA受体FFAR2的小鼠表现出小胶质细胞缺陷^[7]。以上结果可以看出宿主肠道菌群对小胶质细胞的成熟和功能具有重要的调节作用,并且在一定程度上,小胶质细胞的损伤能够通过复杂的微生物群体得到改善。因此,这项研究对明确改善许多神经退行性疾病和精神疾病的病理或生理过程具有重要的意义。

2.3 神经递质

肠道细菌可以分泌一些神经活性物质,这些物质有可能会影响大脑功能和心理健康^[8]。5-羟色胺作为一种抑制性神经递质,能够调节人类神经活动,产生令人愉悦的情绪,当人体内5-羟色胺水平较低时便会引发抑郁^[9]。色氨酸为合成5-羟色胺的前体物质,因此,可以通过提高色氨酸合成的益生菌数量来促进5-羟色胺的合成。乳杆菌和双歧杆菌能够分泌γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA), GABA也是一种抑制性神经递质,能较好地缓解精神压力、调节情绪^[10]。

2.4 微生物代谢产物

益生菌通过在人体内代谢可以产生多种代谢产物,如SCFA、色氨酸、胞外多糖等,从而影响人体代谢,从而影响大脑神经系统,引发疾病。SCFA由肠道中的复合

碳水化合物微生物发酵而成^[11]。SCFAs包括丁酸、乙酸和丙酸,许多研究已经证明丁酸具有抗抑郁作用。它能够跨越血脑屏障,并具有多种神经保护能力,具有明显的认知和抗抑郁作用^[12]。Moretti等研究发现大鼠全身注射丁酸后应激行为降低,抗抑郁作用增强,进一步证实了丁酸的抗抑郁作用^[13]。Perry等认为SCFAs直接影响黏膜免疫系统,进而改变下丘脑-垂体-肾上腺轴,并且可能通过这些机制改变中枢神经信息的传递^[14]。胞外多糖能够作为细胞间的识别因子,影响神经系统功能等。

3 益生菌在防治神经系统疾病方面的应用

目前已有多项研究报道显示肠道菌群与神经系统疾病密切相关,此类疾病患者常伴随着肠道菌群失调的现象,随着对肠道菌群-肠-脑轴的不断深入研究,发现机体可通过摄入益生菌以改善肠道微生物组成,从而对自闭症谱系障碍、阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统疾病具有明显的预防与缓解作用。

3.1 自闭症谱系障碍

自闭症谱系障碍是一种严重的神经发育障碍性疾病,其特征是社交障碍,并存在重复或刻板的行为,目前关于其病因和发病机制仍然知之甚少。自闭症谱系障碍患者除行为异常外,在医学上还观察到一些并发症,例如癫痫发作、焦虑、睡眠不足和代谢障碍^[15]。Molloy等针对137名自闭症儿童进行研究,发现24%的儿童至少患有一种胃肠道症状,主要症状为腹泻或便秘^[16]。Nikolov等采用不依赖于培养、荧光原位杂交以及寡核苷酸探针针对自闭症谱系障碍患者的肠道菌群的优势菌进行检测,并与两个对照组(健康兄弟姐妹和非亲缘健康儿童)进行了比较,发现自闭症谱系障碍患者粪便菌群中的溶组织梭菌高于健康儿童^[17]。Finegold等采用焦磷酸测序技术对33例自闭症儿童的粪便菌群进行检测,发现严重自闭症儿童的粪便中脱硫弧菌和普通拟杆菌的数量显著增加^[18]。Hsiao等研究发现脆弱拟杆菌纠正母体免疫激活小鼠的肠道通透性,改变微生物组成,并改善与自闭症谱系障碍有关的行为,包括交流、行为刻板以及焦虑等^[19]。研究发现补充罗伊氏乳杆菌的小鼠同样表现出胃肠道通透性和行为表现的改善^[20]。

3.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种以记忆丧失、对日常生活和行为产生障碍的慢性、进行性、中枢神经退行性疾病。目前,阿尔茨海默病被认为是老年人中最常见的痴呆形式^[21]。阿尔茨海默病除了表现出痴呆的症状外,在病理学上,可以根据脑 β 淀粉样蛋白异常沉积或下游神经元变性或损伤来作为诊断阿尔茨海默病的标记物^[22]。Harach等在研究中发现肠道菌群参与脑 β 淀粉样变性的发

展,肠道微生物可以生成淀粉样蛋白,与对照阿尔茨海默病小鼠相比,无菌阿尔茨海默病小鼠脑中 β 淀粉样蛋白病变数量显著降低;对粪便样本细菌的16S rRNA基因测序显示,常规饲养的阿尔茨海默病小鼠肠道微生物群落与健康的野生型小鼠相比发生了显著的变化^[23]。Akbari等评估了益生菌在阿尔茨海默病患者中的作用,将60例阿尔茨海默病患者随机分为两组:实验组患者每日饮用含嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、双歧双歧杆菌和发酵乳杆菌的牛奶,对照组给予相同质量的普通牛奶,结果发现补充益生菌组患者的学习记忆能力明显高于对照组^[24]。Tillisch等进行了一项随机对照临床实验,以评估益生菌在调节大脑活动方面的作用,发现补充含益生菌(动物双歧杆菌、嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌)的发酵乳制品女性大脑中参与感觉、情感(如躯体感觉皮层、导水管周围灰质和脑岛)的特定脑区域活动明显降低,这些发现支持了益生菌能够激活参与中枢神经控制情绪和感觉的大脑特定区域的假设^[25]。由于被研究患者性别不同以及患者其他方面存在一定程度的个体差异,益生菌在防治阿尔茨海默病中的作用仍然需要更深入的实验验证。

3.3 帕金森病

帕金森病是常见于中老年的神经系统变性疾病之一,可以从运动特征和非运动特征两个方面分析,运动综合征主要表现在运动障碍、震颤、僵硬和姿势不稳等方面,非运动特征包括自主神经和认知功能障碍。帕金森病的病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡,从而投射到纹状体多巴胺含量减少,并出现路易小体沉积^[26]。研究表明多达80%的帕金森病患者出现胃肠功能障碍的情况,尤其是便秘,且该情况发生在运动症状出现之前^[27-28]。特发性便秘是帕金森病的最大危险因素之一^[28]。肠神经系统的神经退行性改变与胃肠道转运时间延长和便秘有关^[29]。Scheperjans等采用焦磷酸测序法对细菌16S rRNA基因V1~V3区域进行测序,通过对比72例帕金森病患者和72例正常人的粪便微生物,发现帕金森病患者粪便中普雷沃氏菌科的丰度平均降低77.6%;肠杆菌科的相对丰度与帕金森患者的平衡不稳定性与步态困难严重程度呈正相关,这些发现表明肠道菌群在帕金森病患者中发生变化并与运动表型有关^[30]。Barichella等让120位帕金森病患者分别服用含益生元、益生菌的发酵乳和安慰剂,发现服用含有益生菌和益生元的发酵乳的帕金森便秘患者完整排便的发生频率均显著高于对照组,益生菌明显改善帕金森病患者便秘的症状^[31]。

3.4 抑郁症

抑郁症是一种严重的情感障碍性疾病,严重抑郁症是引起患者自杀的主要原因之一,大约60%的自杀者患有抑郁症或其他情绪障碍^[32]。抑郁症主要表现为持久的情绪低落、对日常令人愉快的事情失去兴趣,重则表现

出严重的自杀倾向^[33]。Wang Yan等认为肠道菌群的变化可以通过炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经递质的信号传递来影响中枢神经系统的生化特性,从而诱发焦虑、抑郁等行为^[34]。肠道菌群的变化会影响人体免疫系统发育不完善,使机体长期处于炎症状态,小胶质细胞功能下降,促炎细胞因子水平升高,抗炎细胞因子水平下降^[26]。Goshen等验证脑内促炎细胞因子白细胞介素-1水平升高会影响抑郁症的各个方面,包括行为症状、肾上腺皮质激活和神经发生减少,此外,5-羟色胺、GABA作为抑制性神经递质,可以参与调节机体情绪,当其水平下降时,便会引发机体抑郁^[35]。最近Zheng等发现,重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)患者的肠道微生物组 β -多样性与健康对照组显著不同,在MDD患者肠道中放线菌数量较多,而拟杆菌数量相对较少,拟杆菌数量的减少与抑郁症的发生有关^[36]。目前,很多实验已经证明益生菌能够抑制应激所导致的抑郁:口服鼠李糖乳杆菌和瑞士乳杆菌可以通过使皮质酮水平恢复正常,以改善母体分离诱导的抑郁症^[37];瑞士乳杆菌和长双歧杆菌通过减少促炎细胞因子数量和恢复肠道屏障完整性来共同改善心肌梗后抑郁^[6];在大鼠强迫游泳实验和母体分离模型实验中发现,婴儿双歧杆菌可以通过促炎细胞因子的减弱、色氨酸代谢以及中枢神经系统神经递质的调节以减轻大鼠应激诱导的抑郁行为^[38-39]。以上现象表明肠道菌群的变化可能会诱发机体抑郁等行为,未来益生菌可能会成为防治抑郁症的手段之一,这些证据将会为治疗抑郁等情感障碍疾病提供潜在的新途径。

3.5 多发性硬化症

MS是一种慢性、炎症性中枢神经系统疾病,导致脱髓鞘和神经变性。由脱髓鞘病变引起的MS症状可出现全身症状,例如疲惫、麻木、平衡或协调丧失、眩晕、视力减退、头晕、疼痛、膀胱和肠功能障碍以及抑郁症^[40]。随着对脑-肠轴的研究越来越深入, Joscelyn等认为肠道菌群可能是中枢神经系统炎症脱髓鞘疾病的炎症介导因子,尤其是多发性硬化^[41]。研究发现复发缓解型MS(relapsing-remitting MS, RRMS)患者与正常人具有不同数量的厚壁菌、拟杆菌和变形菌,厚壁菌数量明显减少,而其他产生丁酸盐的菌(*Butyricimonas*)数量也同样减少,丁酸盐具有抗炎特性,因此MS患者中此类物质的减少可能导致疾病的发生^[42]。Tremlett等同样在儿童MS患者的肠道菌群中发现与感染和炎症相关的志贺菌属、埃希氏菌属和梭菌属均增多,而真杆菌属和棒状杆菌属减少^[43]。目前,实验证实益生菌作为自身免疫调节剂,对MS具有一定的干预作用:实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,

EAE)为研究MS的动物模型, Kwon等对EAE诱导前的小鼠进行口服3周IRT5(5种益生菌的混合物)处理,持续至实验结束,结果发现IRT5能够明显抑制EAE的发病率^[44];另外,有研究者用IRT5益生菌治疗正在诱导EAE的小鼠,发现可以延迟疾病的发生,IRT5益生菌通过抑制促炎细胞-辅助性T细胞(helper T cell, Th)1和Th17极化,同时诱导抗炎细胞因子白细胞介素-10生成^[45]。MS患者肠道内某些分类群(如乳杆菌属)与健康对照者相比呈现减少的趋势, Tankou等发现服用益生菌vsl 3可增加MS患者肠道内乳杆菌属、双歧杆菌属、链球菌属的丰度^[46]。益生菌组合可调节MS患者肠道菌群组成,抑制炎症反应,改善患者的症状。

4 结 语

综上所述,肠道菌群与神经系统疾病有着紧密的联系,肠道菌群可通过直接或间接的途径影响啮齿动物的大脑发育与行为,对机体健康产生重要的影响。随着对肠道菌群-肠-脑轴研究的不断深入,发现益生菌可通过迷走神经、神经免疫系统、神经递质、微生物代谢产物等途径调节肠道菌群组成,从而缓解神经性疾病。临床实验已经证实通过益生菌、益生元以及粪菌移植治疗可以调节肠道菌群组成,有效改善啮齿动物的抑郁症、自闭症等神经性疾病,目前,已知可用于防治神经性疾病的益生菌种类较为匮乏,大部分属于乳酸菌属;其次,肠道菌群的复杂性以及研究方法上的困难性使得对于肠道菌群的临床研究较少,其参与机体代谢以及相互作用的机制尚未明确。因此,研究开发新的具有益生功能的微生物具有重要的意义,未来微生态治疗改善肠道菌群将成为防治神经性疾病的新措施。

参考文献:

- [1] SAMPSON T R, MAZMANIAN S K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome[J]. Cell Host & Microbe, 2015, 17(5): 565-576. DOI:10.1016/j.chom.2015.04.011.
- [2] CRYAN J F, DINAN T G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2012, 13(10): 701-712. DOI:10.1038/nrn3346.
- [3] AZIZ Q, THOMPSON D G. Brain-gut axis in health and disease[J]. Gastroenterology, 1998, 114(3): 559-578. DOI:10.1016/S0016-5085(98)70540-2.
- [4] KENNEDY P J, MURPHY A B, CRYAN J F, et al. Microbiome in brain function and mental health[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 57: 289-301.
- [5] KAZEMI A, NOORBALA A A, AZAM K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial[J]. Clinical Nutrition, 2019, 38(2): 522-528. DOI:10.1016/j.clnu.2018.04.010.

- [6] 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[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(38): 16050-16055. DOI:10.1073/pnas.1102999108.
- [7] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nature Neuroscience, 2015, 18(7): 965-977. DOI:10.1038/nn.4030.
- [8] DINAN T G, STANTON C, CRYAN J F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic[J]. Biological Psychiatry, 2013, 74(10): 720-726. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- [9] LYTE M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics[J]. BioEssays, 2011, 33(8): 574-581. DOI:10.1002/bies.201100024.
- [10] BARRETT E, ROSS R P, O'TOOLE P W, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. Journal of Applied Microbiology, 2012, 113(2): 411-417. DOI:10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
- [11] MAC FARLANE S, MACFARLANE G T. Regulation of short-chain fatty acid production[J]. Proceedings of the Nutrition Society, 2003, 62(1): 67-72. DOI:10.1079/PNS20020207.
- [12] HAN A, SUNG Y B, CHUNG S Y, et al. Possible additional antidepressant-like mechanism of sodium butyrate: targeting the hippocampus[J]. Neuropharmacology, 2014, 81(6): 292-302. DOI:10.1016/j.neuropharm.2014.02.017.
- [13] MORETTI M, VALVASSORI S S, VARELA R B, et al. Behavioral and neurochemical effects of sodium butyrate in an animal model of mania[J]. Behavioural Pharmacology, 2011, 22(8): 766-772. DOI:10.1097/FBP.0b013e3283440f1b.
- [14] PERRY R J, PENG L, BARRY N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β cell axis promoting metabolic syndrome[J]. Nature, 2016, 534: 213-217. DOI:10.1038/nature18309.
- [15] VUONG H E, HSIAO E Y. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder[J]. Biological Psychiatry, 2016, 81(5): 411-423. DOI:10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
- [16] MOLLOY C A, MANNINGCOURTNEY P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders[J]. Autism the International Journal of Research & Practice, 2003, 7(2): 165-171. DOI:10.1177/1362361303007002004.
- [17] NIKOLOV R N, BEARSS K E, LETTINGA J, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders[J]. Journal of Autism & Developmental Disorders, 2009, 39(3): 405-413. DOI:10.1007/s10803-008-0637-8.
- [18] FINEGOLD S M, DOWD S E, GONTCHAROVA V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children[J]. Anaerobe, 2010, 16(4): 444-453. DOI:10.1016/j.anaerobe.2010.06.008.
- [19] HSIAO E Y, MCBRIDE S W, HSIEN S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463. DOI:10.1016/j.cell.2013.11.024.
- [20] BUFFINGTON S A, DI P G, AUCTION T A, et al. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring[J]. Cell, 2016, 165(7): 1762-1775. DOI:10.1016/j.cell.2016.06.001.
- [21] CESARE M, ROSARIA S. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence[J]. Pharmacological Research, 2017, 129: 329-336. DOI:10.1016/j.phrs.2017.12.009.
- [22] HARADA R, OKAMURA N, FURUMOTO S, et al. Comparison of the binding characteristics of [18F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology[J]. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, 2013, 40(1): 125-132. DOI:10.1007/s00259-012-2261-2.
- [23] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, et al. Reduction of A β amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 41802. DOI:10.1038/srep41802.
- [24] AKBARI E, ASEMI S, DANESHVAR R K, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2016, 8: 256. DOI:10.3389/fnagi.2016.00256.
- [25] 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. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.043.
- [26] 王文建, 郑跃杰. 肠道菌群与中枢神经系统相互作用及相关疾病[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(2): 240-245. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201602029.
- [27] SAVICA R, CARLIN J M, GROSSARDT B R, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study[J]. Neurology, 2009, 73(21): 1752-1758. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181c34af5.
- [28] NOYCE A J, BESTWICK J P, SILVEIRA-MORIYAMA L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for parkinson disease[J]. Annals of Neurology, 2012, 72(6): 893-901. DOI:10.1002/ana.23687.
- [29] QUIGLEY E M. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Neurology, 1996, 42(4): 245-250. DOI:10.1055/s-2008-1040981.
- [30] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A B, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Movement Disorders, 2015, 30(3): 350-358. DOI:10.1002/mds.26069.
- [31] 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): 1274-1280. DOI:10.1212/WNL.0000000000003127.
- [32] LIN P, LI Q T. Can gut flora changes be new biomarkers for depression?[J]. Frontiers in Laboratory Medicine, 2017, 1(3): 129-134. DOI:10.1016/j.flm.2017.08.002.
- [33] 马燕, 郭莉娜, 刘漪沁. 肠道菌群与抑郁症发生的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 324-327. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.02.042.
- [34] WANG Yan, KASPER L H. The role of microbiome in central nervous system disorders[J]. Brain Behavior & Immunity, 2014, 38(5): 1-12. DOI:10.1016/j.bbi.2013.12.015.
- [35] GOSHEN I, KREISEL T, BEN-MENACHEM-ZIDON O, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression[J]. Molecular Psychiatry, 2008, 13(7): 717-728. DOI:10.1038/sj.mp.4002055.
- [36] 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]. Molecular Psychiatry, 2016, 21(6): 786-796. DOI:10.1038/mp.2016.44.
- [37] GAREAU M G, JURY J, MACQUEEN G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. Gut, 2007, 56(11): 1522-1528. DOI:10.1136/gut.2006.117176.
- [38] DESBONNET L, GARRETT L, CLARKE G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. Journal of Psychiatric Research, 2008, 43(2): 164-174. DOI:10.1016/j.jpsychires.2008.03.009.
- [39] DESBONNET L, GARRETT L, CLARKE G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression[J]. Neuroscience, 2010, 170(4): 1179-1188. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.
- [40] MIELCARZ D W, KASPER L H. The gut microbiome in multiple sclerosis[J]. Current Treatment Options in Neurology, 2015, 17(4): 344. DOI:10.1007/s11940-015-0344-7.
- [41] JOSCELYN J, KASPER L H. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination[J]. Multiple Sclerosis, 2014, 20(12): 1553-1559. DOI:10.1177/1352458514541579.
- [42] MIELCARZ D W, KASPER L H. The gut microbiome in multiple sclerosis[J]. Current Treatment Options in Neurology, 2015, 17(4): 18.
- [43] TREMLETT H, FADROSH D W, FARUQI A A, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study[J]. European Journal of Neurology, 2016, 23(8): 1308-1321. DOI:10.1111/ene.13026.
- [44] KWON H K, KIM G C, KIM Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response[J]. Clinical Immunology, 2013, 146(3): 217-227.
- [45] 孙哲, 郭力, 孔鹏. 多发性硬化及EAE动物模型相关信号通路研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(1): 58-62. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2016.01.016.
- [46] TANKOU S K, REGEV K, HEALY B C, et al. Investigation of probiotics in multiple sclerosis[J]. Multiple Sclerosis, 2018, 24(1): 58-63. DOI:10.1177/1352458517737390.