

肠道菌群与脑科学

吴巧凤, 尹海燕, 徐广银, 余曙光, 唐勇

背景资料

肠道菌群是寄居在人体肠道内微生物群落的总称,是近年来微生物学、医学、基因学等领域最引人关注的研究焦点之一。肠道菌群可以调节机体的情绪、认知、疼痛、睡眠等,是多种神经系统疾病发生和发展的关键调节者。

吴巧凤, 尹海燕, 余曙光, 唐勇, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室 四川省成都市 610075

徐广银, 苏州大学神经科学研究所 江苏省苏州市 215123

唐勇, 研究员, 主要从事肠道菌群与脑重大疾病发生机制研究

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81373737, 81373735; 973计划, No. 2015CB554504; 四川省青年科技创新研究团队, No. 2015TD0010; 四川省属高校科研创新团队, No. 16TD0015.

作者贡献分布: 所有作者对此稿件的贡献均等。

通讯作者: 唐勇, 研究员, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室. tangyong@cdutcm.edu.cn
电话: 028-61800107

收稿日期: 2017-04-03
修回日期: 2017-05-05
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-07-18

Intestinal flora and brain science

Qiao-Feng Wu, Hai-Yan Yin, Guang-Yin Xu, Shu-Guang Yu, Yong Tang

Qiao-Feng Wu, Hai-Yan Yin, Shu-Guang Yu, Yong Tang, Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Guang-Yin Xu, Institute of Neuroscience, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737 and No. 81373735; National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2015CB554504; Sichuan Provincial Innovative Research Team Program, No. 2015TD0010; and Fund for Innovative Research Team in University of Sichuan

Province, No. 16TD0015.

Correspondence to: Yong Tang, Professor, Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. tangyong@cdutcm.edu.cn

Received: 2017-04-03
Revised: 2017-05-05
Accepted: 2017-05-17
Published online: 2017-07-18

Abstract

Nowadays, more and more attention has been paid to the role of intestinal flora in maintaining the normal function of the body. Recent studies demonstrate that intestinal bacteria can regulate the body's emotion, cognition, pain and sleep. In addition, many nervous system diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, anxiety, depression and autism are closely related to gut microbes. However, the mechanism on how the intestinal flora exerts its role in various diseases is not very clear. In this paper, we will discuss the relationship between intestinal flora and the brain, the mechanism of action and the existing problems.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Brain; Intestinal microecology; Nervous system disease

Wu QF, Yin HY, Xu GY, Yu SG, Tang Y. Intestinal flora and brain science. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(20): 1832-1839 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1832>

同行评议者

秦阳华, 主治医师, 上海长海医院实验诊断科; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学

摘要

肠道菌群在维持机体正常功能中的作用已经越来越受到重视, 最近研究发现, 肠道菌群可以调节机体的情绪、认知、疼痛和睡眠等, 并与阿尔茨海默病、帕金森、焦虑抑郁和孤独症等多种疾病密切相关, 也是多种神经系统疾病发生和发展的关键调节者, 相关领域的研究如火如荼, 取得的成绩斐然。但是, 如何解析肠道菌群在各个疾病中的作用机制, 其最关键的环节等问题还没有很好的得到回答, 此外, 相关研究成果与其他领域研究结果之间的融合和互补也需要进一步探索。本文对肠道菌群与脑的相互关系、作用机制以及目前存在的问题进行了述评。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 脑; 肠道微生态; 神经系统疾病

核心提要: 肠道菌群与阿尔茨海默病、帕金森、焦虑抑郁、孤独症等多种疾病密切相关, 也是多种神经系统疾病发生和发展的关键调节因素。本文对肠道菌群与脑的相互关系、作用机制以及目前存在的问题以及作者的思考等进行了述评。

吴巧凤, 尹海燕, 徐广银, 余曙光, 唐勇. 肠道菌群与脑科学. 世界华人消化杂志 2017; 25(20): 1832-1839 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i20/1832.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i20.1832>

0 引言

肠道菌群是寄居于宿主肠道内并与宿主共生的多种微生物群落的总称, 参与维持宿主的肠道微生态平衡。大量研究证据指出, 肠道菌群参与对宿主的神经-内分泌-免疫网络的调节, 并通过神经内分泌和自主神经实现脑和肠之间的信号传递(即脑-肠互动), 进而影响宿主的行为或情绪。当肠道微生态的平衡状态被有害刺激打破后, 将引发局部或全身的炎症反应。已有研究证实, 炎症性肠病、肠易激综合征等肠道疾病和抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森等精神、神经变性疾病的发生均存在肠道菌群的异常改变。因此, 研究肠道菌群的变化对于评估人体的健康状况、深入研究疾病的发病机制、寻找新的治疗靶点和药物等至关重要。在近年来大量的肠道菌群与疾病的相关研

究中不难发现, 有关神经退行性疾病以及神经心理等方面的疾病与菌群之间的关系已经成为新的研究热点, 并将成为未来脑科学发展的一个重要方向和阵地, 本文就肠道菌群与脑科学之间近年来的进展和存在的问题作一述评。

1 肠道菌群与脑发育

肠道菌群与大脑之间的关系可以追溯到脑发育。胎儿出生后, 环境中的微生物在胎儿肠道内定植并且在大脑的发育过程中起着非常重要的作用^[1]。肠道菌群参与多种维生素和脂肪酸的合成, 并可调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、突触素、突触后密度蛋白(postsynaptic density protein 95, PSD-95)等多种影响大脑发育及大脑可塑性的营养因子或蛋白质^[2,3]。在无菌动物研究中发现, 肠道菌群对神经系统正常发育尤为必要, 缺少肠道菌群神经系统功能难以发育成熟。Sudo等^[4]发现与对照组小鼠相比, 无菌小鼠大脑皮层和海马中BDNF的表达量明显降低。瑞典研究人员发现无菌小鼠与SPF小鼠相比更容易表现出活动增加和焦虑行为减少, 而无菌小鼠体内的去甲肾上腺素、多巴胺和终脑纹状体的5-HT含量都显著增高; 当无菌小鼠具有正常肠道微生物菌群时, 则表现与SPF小鼠一致的活动和焦虑行为, 表明微生物定植过程激发了参与行为活动和焦虑的神经细胞相应的信号机制, 即胃肠道菌群的定植一定程度上影响了大脑的发育^[5]。此外, Heijtz等^[3]的研究结果显示与SPF小鼠相比, 无菌小鼠大脑前额皮质多个亚区域中突触可塑性相关基因的mRNA表达量明显降低, 伴随这些变化的是其下丘脑、杏仁核等区域中的突触素、PSD-95的表达也明显降低。Bercik等^[5]给肠道慢性炎症小鼠喂食长双歧杆菌后, 小鼠海马区BDNF的mRNA水平平均恢复正常。Gareau等^[6]发现*C. rodentium*感染改变了小鼠的肠道微生物; 而在感染前使用益生菌干预能够恢复感染导致的肠道微生物构成的变化并改善其认知行为。Mayer^[7]通过MRI扫描大脑结构并比较肠道内细菌的类型, 发现肠道主导细菌类型不同的人在大脑区域间的连接也是不同的, 推测肠道细菌可能在生理生长的同时帮助塑造大脑的结构, 并且在成年时可能影响情绪、行为、感觉。上述研究均表明, 肠道正常微生物作为重要的

■ 研发前沿

本文综述了肠道菌群在多种脑部疾病中所起的作用, 提出需要重视特异性通路和机制、重视菌群与人体的相互作用关系、技术平台的开发, 同时注意借鉴传统中医药的有益理论和临床实践。

■ 相关报道

肠道菌群与人体健康关系是目前的大热领域, 2013年被“Science”评为十大科学进展之一。2016年, *Nature*、*Science*和*Cell*也纷纷发表肠道微生物组方面的重磅研究文章。

环境因素影响大脑的发育和功能。

2 肠道菌群与脑部疾病

以往经验提示, 在脑部等神经性疾病中常常先发生或伴随发生胃肠道功能失调, 而目前的证据显示, 肠道菌群紊乱与多种疾病的发生发展和病理过程有着极为密切的联系。

2.1 肠道菌群与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)患者和AD模型小鼠除了存在中枢神经系统慢性炎症、脑内神经递质5-羟色胺、神经营养因子等表达下降之外, 其肠道菌群也是紊乱的。研究发现^[8], 阿尔茨海默病模型小鼠(淀粉样前体蛋白APP转基因小鼠)具有不同的肠道细菌组成, AD转基因雄性大鼠的肠道绒毛数量、肌层厚度、绒毛长度与宽度、腺管长度以及细胞核长度均明显低于正常对照组。最近研究表明^[9], 与对照组相比, 无菌小鼠脑中 β -淀粉样蛋白斑块数量明显减少; 被移植APP转基因小鼠肠道菌群的无菌小鼠 β -淀粉样蛋白水平升高。而分别将健康小鼠和阿尔兹海默症模型小鼠的肠道细菌转移到无菌小鼠中后, 发现被转移患病小鼠来源肠道细菌的小鼠大脑中出现更多的 β -淀粉样蛋白斑块。提示肠道菌群与阿尔兹海默病等认知功能障碍疾病密切相关, 其机制可能与肠道菌群失调产生的内毒素所诱发的炎症反应有关, 同时, 也与海马和大脑皮质BDNF的降低有关。而食用蔬菜有助于缓解轻度认知障碍和老年痴呆的症状。服用双歧杆菌、乳杆菌调节肠道菌群微生态也可提高认知能力, 其机制在于口服益生菌可促进肠道菌群产生更多的外源性聚胺聚胺不仅可抑制炎症因子的产生, 还具有抗诱变和抗氧化的作用^[10]。

2.2 肠道菌群与帕金森病 在帕金森病的早期阶段, 可在肠道神经元和整个肠道中发现Lewy小体——疾病谱标志蛋白之一。帕金森病患者肠道内炎症前体细胞因子(如肿瘤坏死因子 α 、干扰素、白介素6和白介素1 β 等)和胶质细胞标记物(如Sox-10)等可以引起血脑屏障功能受损, 从而引发帕金森病。最近研究人员使用一种可过度表达 α -突触核蛋白的转基因小鼠对肠道菌群与帕金森病的关系做了进一步研究。发现生活在无菌环境中的转基因小鼠的行动明显好于正常环境中的小鼠, 但当分别将健康人和帕金森患者的肠道微生物移植到无菌

小鼠后, 移植帕金森患者肠道菌群的小鼠开始出现疾病的症状, 包括运动障碍、 α -突触核蛋白聚集和炎症, 而移植健康人肠道菌群的小鼠则并没有出现这些症状, 从而证实了肠道菌群在帕金森病中起了非常关键的作用。而其中重要的原因可能是出现帕金森症状的无菌小鼠其粪便中有较高水平的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), 因此, 研究人员推测, SCFAs的水平失衡会导致大脑炎症。由此可导致神经细胞的损伤和死亡, 出现帕金森的症状^[11,12]。

2.3 肠道菌群与焦虑抑郁情绪 肠道菌群可以影响宿主的情绪行为, 一旦肠道菌群的多样性被破坏, 就可能引起情绪行为的异常, 如焦虑障碍和抑郁障碍, 其主要表现即下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴的异常。有研究表明, 与正常大鼠相比, 无菌大鼠有认知水平的缺陷, 且在轻微的应激刺激后, 促肾上腺皮质激素和皮质酮显著上升, 给予双歧杆菌处理后, 应激反应得到逆转, 表明胃肠道菌群在应激反应中至关重要。此外, 植入SPF级NIH Swiss小鼠的粪便后无菌BALB/c小鼠的探究行为和海马BDNF的水平增加, 而给无菌级NIH Swiss小鼠植入SPF级BALB/c小鼠的粪便后, 其探究行为明显减少, 说明小鼠的焦虑样行为随肠道微生态种类的变化而变化^[13]; caspase-1基因敲除能明显减少小鼠焦虑和抑郁样行为, 从而预防慢性束缚应激引起的焦虑和抑郁样行为, 这与其肠道毛螺旋菌科的丰度改变有关^[14]; 给予T muris诱导的慢性胃肠道炎症模型长双歧杆菌治疗后, 实验动物的焦虑样行为减少, BDNF mRNA水平升高^[15]; 给予乳酸杆菌干预能显著减少应激模型的小鼠的焦虑和抑郁样行为^[16], 还能够降低慢性束缚应激模型大鼠和高氨血症模型大鼠的焦虑程度, 提高其认知能力^[17,18]; 尚有研究发现, 柠檬酸杆菌感染诱导的炎症性肠病模型小鼠在感染早期(7-8 h后)出现焦虑样行为的显著增加^[15]; 由此可见, 肠道菌群多样性变化是焦虑等情绪异常的重要病理环节。在患有肠易激综合征的小鼠, 给予瑞士乳杆菌和双歧杆菌等益生菌干预后, 大鼠的焦虑行为有所减少, 情绪有所改善; 同样, 使用鼠鞭虫感染大鼠后表现出焦虑增加, 血清中的犬尿氨酸/色氨酸比例增加, 证实肠道菌群可以影响焦虑、情绪、认

知和疼痛, 提示肠道菌群可能是通过脑肠轴发挥作用。

2.4 肠道菌群与孤独症 越来越多的研究表明, 肠道微生物与孤独症谱系病(autism spectrum disorder, ASD)有直接或间接联系。ASD患者普遍出现炎症性肠病和其他胃肠道疾病, 黏膜微生物的损伤和变化也在孤独症儿童中被大量报道^[19]。Meta分析也证实胃肠道症状与ASD合并存在; 在各种ASD动物模型也有类似发现。在小鼠试验中, 剖腹产的小鼠比自然顺产的小鼠更为焦虑并能观察到抑郁症状, 而他们的肠道菌群完全不一样。剖腹产的小鼠, 在生产过程中无法获得母鼠阴道中的细菌进而定殖在他们体内, 有可能影响终身的精神健康。此外, 母亲如在孕期遭受严重感染, 孩子则有患孤独症的巨大风险; 还有母乳喂养的婴儿的肠道菌群更有利于大脑发育。这可能与胰岛素样生长因子IGF的生成有关, 而IGF与婴儿脑细胞的正常生长和发育相关联, 这也是ASD的一种生物标志^[20]。母乳中的寡聚糖益生元促进了婴儿肠道有益菌群的生长。早在2013年, 国际著名期刊*Cell*上就报道, 在一些有孤独症症状的小鼠肠道内, 脆弱拟杆菌比正常小鼠低很多, 向这些小鼠喂食脆弱拟杆菌可以改善肠道通透性和肠道菌群的组成, 缓解小鼠社交障碍, 改善刻板、焦虑或敏感样行为。更进一步的研究发现, 在有孤独症状的小鼠血清中发现了高达46倍的4-乙基苯酚硫酸盐(4-ethylphenylsulphate, 4EPS)。把4EPS注入正常小鼠体内后, 这些原本正常的小鼠出现孤独症症状^[21]。可见, 肠道菌群与ASD之间的关系相当密切。

3 肠道菌群影响脑部疾病的机制

肠道和大脑之间有很多通路, 包括免疫、体液和神经等。细胞、免疫等因子或信号可能影响我们的情绪和食欲, 并促使我们摄入最有利于细菌生长的特定营养物质。神经系统可通过直接或间接作用调节免疫和肠道细菌之间的相互作用。直接作用是从上皮细胞释放各种信号分子到肠腔(包括去甲肾上腺素), 作用于腔内细菌。间接作用是通过微生物环境压力诱导实现调节功能, 包括胃肠道蠕动和肠道及黏膜分泌的改变。此外, 也有研究认为肠道菌群—脑的改变可能对非肠道相关性人脑功能失调起

到作用。不过, 近来越来越多的观点认为, 肠道微生物可作为第四条通路将肠道与包括大脑在内的远隔器官联系起来, 除了可调节肠免疫系统细胞因子的产生, 也可释放脂多糖和肽聚糖等信号分子, 直接作用于中枢神经系统^[22-26]。

3.1 通过免疫系统 肠道是人体最大的免疫器官, 肠相关淋巴组织是机体免疫系统的重要组成部分, 是机体免疫系统的第一道防线。大量研究已证实肠道菌群除了可影响宿主的消化功能外, 还可影响其他生理功能, 尤其是对机体免疫功能的影响^[27-30]。首先, 肠道菌群可以通过竞争营养物质、调节宿主的免疫反应来抵御外来病原菌及体内潜在致病菌的定植^[31,32]。其次, 肠道菌群可影响免疫系统如肠相关淋巴组织的发育。例如, 无菌小鼠肠相关淋巴组织中孤立淋巴滤泡不能发育成熟, 且其肠上皮内分泌IgA及CD8 α β 的淋巴细胞数量减少。再次, 由肠道菌群诱导产生或由Toll样受体免疫应答所释放的细胞因子是免疫途径中的关键因素。这些细胞因子通过自由扩散或经血脑屏障转运功能到达脑内相关功能区, 对CNS产生一系列影响。此外, 肠道菌群对免疫细胞的生长发育也有重要影响^[33-36]。Atarashi等^[4]的实验结果显示, 无菌小鼠结肠固有层调节性T细胞的数量明显减少, 说明外周诱导性调节T细胞的发育依赖于肠道菌群的存在。另一项研究发现抗生素处理过的无菌小鼠其辅助性T淋巴细胞17(T helper 17, Th17)的数量明显减少, 而梭状芽孢杆菌中的分节丝状菌可诱导Th17细胞的生成及分化。同时, Ivanov等^[37]给无菌小鼠定植单个菌种后可使无菌小鼠的免疫系统形成完整的T细胞及B细胞抗原受体。可见, 肠道菌群除了影响免疫系统的发育及结构外, 还可改变免疫系统的功能, 如炎症因子或抗炎因子的合成及分泌等。

3.2 影响血脑屏障 已有研究^[38,39]表明, 某些肠道微生物的缺乏会使血脑屏障的通透性增加, 导致正常情况下不能穿过血脑屏障的物质进入脑实质, 并引起神经元形态和数量的变化。给成年无菌和SPF小鼠注射伊文思蓝染料并进行大脑荧光显微镜成像检测, 结果染料仅存在于SPF小鼠的脑血管中, 而无菌小鼠脑血管和实质中都检测到了染料的存在; 给无菌小鼠定植SPF小鼠肠道菌群并进行相同检测, 发现染料仅存在于脑血管中或渗入脑实质减少。给

■创新盘点

本文条理清晰, 语言通俗易懂, 既方便相关领域的研究者了解最新进展, 又有利于初学者快速了解该领域的发展历程和现状, 对未来的分析和思考也对读者有较好的启发意义。

应用要点

本文有助于临床工作者、科研人员快速把握肠道菌群与脑科学研究中的现状和存在问题, 思考可解决的途径等。

成年无菌小鼠注射抗N-甲基-D-天冬氨酸受体反应性抗体会使其海马CA1区神经元细胞皱缩、数量减少, 而在对照小鼠没有引起任何变化^[40]。对胚胎小鼠中的血脑屏障发育进行研究也发现, 在有正常肠道微生物群母体中长大的胚胎小鼠会发育出一个完整的, 不让标记抗体通过的血脑屏障。在无菌环境中的小鼠则发育出“渗漏的”, 能让标记抗体进入的血脑屏障, 提示血脑屏障的完整性和通透性的波动取决于细菌的组成和多元性。瑞典研究人员将胚胎期的无菌小鼠和携带有正常肠道菌群的无病原体小鼠进行比较, 前者血脑屏障通透性增加。且这一现象在无菌小鼠出生后及成年时期仍存在, 并和内皮组织密切相关的紧密连接蛋白Occludin及Claudin-5的低表达有联系^[40]。由此推断, 肠道微生物群与血脑屏障的相互作用在胚胎期即开始并作用于整个生命周期中。

3.3 通过迷走神经 肠道菌群在脑-肠的双向调节和肠道与中枢神经系统活动的整合过程中占有重要地位, 这也是菌群-肠-脑轴概念形成的重要基础。研究表明, 肠道菌群产生的共生代谢产物(如ATP、LPS、GABA等)可驱动慢性炎症, 进而影响大脑功能, 如应激反应和睡眠结构等^[41,42]。肠道微生物群释放的化学信号会顺着迷走神经传递, 从消化系统一路传导至大脑; 这些信号可能影响我们的情绪和食欲, 并促使我们摄入最有利于细菌生长的特定营养物质。

3.4 代谢系统调节通路 肠道菌群代谢产物会对脑-肠轴及机体免疫系统产生调节作用^[43-45]。以SCFAs为例, SCFAs是细菌对外源食物中碳水化合物发酵而产生, 是结肠细菌发酵的主要产物, 可调节肠道菌群、维持体液和电解质的平衡以及为宿主提供能量等^[46]。SCFAs可以通过调节血脑屏障通透性, 调节血液循环影响大脑功能, 进而维持中枢神经系统内环境稳定, 影响大脑发育及行为。在AD患者中, 当产短链脂肪酸的细菌减少时, 炎症反应加强, 并引起胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗是AD的重要特征和风险因子。在孤独症患者中, SCFAs的重要作用已被证实^[24,33]。此外, 研究人员发现, 短链脂肪酸会作为信使物质通过血液循环到达大脑, 帮助小胶质细胞快速有效地应对炎症反应, 这说明短链脂肪酸很可能是肠道细菌与大脑中的小胶质细胞间存在持续信息流的原因。而给予成年无菌鼠饲以正常鼠肠排泄物或细菌来源

的短链脂肪酸, 可降低血脑屏障的通透性, 说明肠道菌群作用可能是细菌控制屏障完整性的部分机制^[33]。

4 问题与思考

基于上述分析可知, 肠道菌群与脑之间的关系非常密切, 尽管相关研究已经成为近年来的热点, 但笔者提出一些问题及思考。

目前的研究多集中在现象研究, 比如多以发现菌群变化引起脑部功能的改变, 或发现疾病引起肠道菌群的变化等现象, 而对机制的探讨和研究则集中在“脑-肠轴”或“脑-肠互动”等方面^[47,48], 但是众所周知, 多种疾病均可引起脑肠互动的变化, 所以是否存在“特定疾病-特殊菌群-特殊通路/机制”仍需进一步研究。

应进一步深入研究肠道菌群与宿主之间的交互作用。比如, 肠道菌群与宿主存在共代谢, 这些代谢物的改变应更引起重视。短链脂肪酸就是肠道菌群与宿主之间共代谢的产物, 他又可引起机体免疫、炎症等多种反应^[49,50]。除了短链脂肪酸, 其他代谢物或代谢途径是否参与了这一过程还需深入研究。

相关的技术和平台建设问题亟待发展。这方面, 上海交通大学贾伟教授等有关“肠道菌群宿主代谢物组的分析平台的建立及应用”的经验值得借鉴, 该研究较全面地提供了肠道菌群在不同肠段区域的基线信息, 以及肠道菌群与其宿主共代谢的代谢物信息, 从而为理解不同肠段肠道菌的生理功能及其和宿主共代谢之间的关系提供了重要的依据。同样, 是否可以建立不同脑部疾病相关肠道菌群变化数据库以便为后续研究者提供基线信息等也是非常重要的工作。

中医药等传统理论及长期的临床经验不应被忽视。最近有关粪便移植治疗帕金森、孤独症、肥胖、糖尿病等的相关研究为临床相关疾病的治疗提供了新的希望。而中医早在晋代葛洪的《肘后备急方》中就有运用粪汁治病的记载: “饮粪汁一升, 即活。”粪汁新鲜者葛洪谓之黄龙汤, 陈久者历代医家谓之金汁(粪清用棉纸过滤后贮藏一年以上的粪汁)。并且中医认为金汁入心、胃、小肠, 因此在临床运用方面既可以治疗温热暑疫, 还可以缓解意识不清、发狂等症状。此外, 在祖国医学的养生康复理论中, “五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自

生”、“六腑化谷, 津液布扬, 各如其常, 故以长久”、“若要衍生, 肠胃常清”等论述比比皆是, 这些均提示在祖国医学期长期的临床实践中, 肠道功能对意识、精神状态以及认知功能等均有重要作用, 并早已被运用, 相关的临床经验和理论值得深入挖掘。

5 结论

随着宏基因组学、代谢组学、蛋白组学的不断发展, 以及表观遗传学、蛋白修饰组学等新兴领域技术的介入, 越来越多的研究证实肠道菌群在人体健康中发挥重要作用, 使人们逐渐认识到机体的生理代谢不仅受其自身基因的控制, 同时受到肠道菌群的调控, 这为未来学科的发展和对疾病的认识都带来了新的契机。从目前的研究看, 肠道菌群可通过神经、内分泌、免疫等多途径与脑-肠轴进行信息交流和互动。但是, 如何解析肠道菌群在各个疾病中的作用机制, 其最关键的环节等问题还没有很好的得到回答, 这使得相关领域的研究横跨免疫学、微生物学和神经科学等学科, 涉及的研究技术也是多方面的, 因此非常有必要加强多学科的合作与融合。此外, 相关研究成果与其他领域研究结果之间的融合和互补也需要进一步探索。而中医药领域长期积累的宝贵临床经验和丰富的理论基础也应引起足够的重视, 在今后的研究中可以多多加以借鉴。最后, 脑科学计划是未来国内外重点研究的领域, 相信肠道菌群与脑科学之间的研究会成为其中非常重要和非常耀眼的新兴领域。

6 参考文献

- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203-209 [PMID: 25830558]
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-379 [PMID: 23400224 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.497]
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3047-3052 [PMID: 21282636 DOI: 10.1073/pnas.1010529108]
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in

- mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Malinowski P, Jackson W, Blennerhassett P, Neufeld KA, Lu J, Khan WI, Corthesy-Theulaz I, Cherbut C, Bergonzelli GE, Collins SM. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 2102-2112.e1 [PMID: 20600016 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.063]
- Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, Macqueen G, Sherman PM. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60: 307-317 [PMID: 20966022 DOI: 10.1136/gut.2009.202515]
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]
- Shen L, Liu L, Ji HF. Alzheimer's Disease Histological and Behavioral Manifestations in Transgenic Mice Correlate with Specific Gut Microbiome State. *J Alzheimers Dis* 2017; 56: 385-390 [PMID: 27911317 DOI: 10.3233/JAD-160884]
- Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fâk F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017; 7: 41802 [PMID: 28176819 DOI: 10.1038/srep41802]
- Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response. *Mitochondrion* 2014; 16: 7-17 [PMID: 23981537 DOI: 10.1016/j.mito.2013.08.006]
- Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 773-780 [PMID: 27653288 DOI: 10.1097/WCO.0000000000000389]
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; 167: 1469-1480.e12 [PMID: 27912057 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018]
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-609.e3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
- Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, Kentish S, Xie P, Morrison M, Wesselingh SL, Rogers GB, Licinio J. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 797-805 [PMID: 27090302 DOI: 10.1038/mp.2016.46]
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Malinowski P, Jackson W,

■名词解释

脑-肠轴: 神经系统与胃肠道之间在起源与功能上, 有较为密切的关系, 两者信息传递物质的产生、释放和作用等方面都具有有一些共同点, 并具有双向的反射回路, 脑与胃肠道组织之间的这种广泛联系被称为脑-肠轴。

同行评价

文章对所需要研究的问题界定明确, 定义准确, 引用有据, 文章也体现了作者科学的态度, 实事求是, 客观论述. 文章具有较强的临床意义和应用价值.

- 16 Blennerhassett P, Neufeld KA, Lu J, Khan WI, Cortesey-Theulaz I, Cherbut C, Bergonzelli GE, Collins SM. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 2102-2112.e1 [PMID: 20600016 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.063]
- 17 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. 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 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 18 Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci* 2014; 57: 327-335 [PMID: 24554471 DOI: 10.1007/s11427-014-4615-4]
- 19 Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin F. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015; 310: 561-577 [PMID: 26408987 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033]
- 20 Luna RA, Oezguen N, Balderas M, Venkatachalam A, Runge JK, Versalovic J, Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Savidge T, Williams KC. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 3: 218-230 [PMID: 28275689 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008]
- 21 Riikonen R. Treatment of autistic spectrum disorder with insulin-like growth factors. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 816-823 [PMID: 27562096 DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.08.005]
- 22 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]
- 23 Günther C, Josenhans C, Wehkamp J. Crosstalk between microbiota, pathogens and the innate immune responses. *Int J Med Microbiol* 2016; 306: 257-265 [PMID: 26996809 DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.03.003]
- 24 Erny D, Prinz M. Microbiology: Gut microbes augment neurodegeneration. *Nature* 2017; 544: 304-305 [PMID: 28405021 DOI: 10.1038/nature21910]
- 25 Braun J. Tightening the Case for Gut Microbiota in Autism-Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 131-132 [PMID: 28275677 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.010]
- 26 Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 249-264 [PMID: 28042926 DOI: 10.12932/AP0803]
- 27 Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 305879 [PMID: 20150966 DOI: 10.1155/2010/305879]
- 28 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
- 29 Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, Wiersinga WJ. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol* 2013; 21: 221-229 [PMID: 23454077 DOI: 10.1016/j.tim.2013.02.001]
- 30 Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol Res* 2013; 69: 87-113 [PMID: 22989504 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.002]
- 31 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011; 331: 337-341 [PMID: 21205640 DOI: 10.1126/science.1198469]
- 32 Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 321-335 [PMID: 23618829 DOI: 10.1038/nri3430]
- 33 Stecher B. The Roles of Inflammation, Nutrient Availability and the Commensal Microbiota in Enteric Pathogen Infection. *Microbiol Spectr* 2015; 3: MBP-0008-2014 [PMID: 26185088 DOI: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014]
- 34 Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* 2017; 46: 562-576 [PMID: 28423337 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008]
- 35 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-141 [PMID: 24679531 DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011]
- 36 Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship. *Immunology* 2016; 147: 1-10 [PMID: 26439191 DOI: 10.1111/imm.12538]
- 37 Agace WW, McCoy KD. Regionalized Development and Maintenance of the Intestinal Adaptive Immune Landscape. *Immunity* 2017; 46: 532-548 [PMID: 28423335 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.004]
- 38 Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-498 [PMID: 19836068 DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033]
- 39 Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 392 [PMID: 26528128 DOI: 10.3389/fncel.2015.00392]
- 40 Al-Asmakh M, Hedin L. Microbiota and the control of blood-tissue barriers. *Tissue Barriers* 2015; 3: e1039691 [PMID: 26451344 DOI: 10.1080/21688370.2015]
- 41 Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, Korecka A, Bakocevic N,

- Ng LG, Kundu P, Gulyás B, Halldin C, Hultenby K, Nilsson H, Hebert H, Volpe BT, Diamond B, Pettersson S. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158 [PMID: 25411471 DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759]
- 41 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 208-221 [PMID: 23360102 DOI: 10.1111/nmo.12076]
- 42 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 43 Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ, Subbarao P, Turvey SE, Sears MR, Scott JA, Wishart DS, Kozyrskyj AL; CHILD Study Investigators. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Front Nutr* 2017; 4: 11 [PMID: 28443284 DOI: 10.3389/fnut.2017.00011]
- 44 Lei E, Vacy K, Boon WC. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. *Neurochem Int* 2016; 95: 75-84 [PMID: 26939763 DOI: 10.1016/j.neuint.2016.02.014]
- 45 Sun Y, O'Riordan MX. Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain Fatty acids. *Adv Appl Microbiol* 2013; 85: 93-118 [PMID: 23942149 DOI: 10.1016/B978-0-12-407672-3.00003-4]
- 46 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 47 Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther* 2015; 37: 984-995 [PMID: 26046241 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002]
- 48 Fang X. Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci* 2016; 126: 771-776 [PMID: 26381230 DOI: 10.3109/00207454.2015.1096271]
- 49 Russo R, Cristiano C, Avagliano C, De Caro C, La Rana G, Raso GM, Canani RB, Meli R, Calignano A. Gut-brain axis: Role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases. *Curr Med Chem* 2017 Feb 16. [Epub ahead of print] [PMID: 28215162 DOI: 10.2174/0929867324666170216113756]
- 50 Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut Microbes* 2017 Feb 28. [Epub ahead of print] [PMID: 28332901 DOI: 10.1080/19490976.2017.1299311]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

