

缺血性脑卒中与肠道菌群的相关性研究进展

詹莹 安红伟

摘要 缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)又称脑梗死,具有高发生率、高致残率、高病死率以及高复发率的特点,是威胁中国居民健康主要的疾病。肠道菌群是人类的“第二基因组”,可以影响机体的代谢吸收能力、抗感染能力,同时对导致IS的危险因素高血压、高血糖的调节和动脉粥样斑块的形成均起到重要作用。本文就IS与肠道菌群的相关性研究进展做一综述。

关键词 缺血性脑卒中 肠道菌群 危险因素

中图分类号 R741

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.005

脑卒中是由于各种原因所引起的脑血管病变而导致局灶性神经功能缺损或者中枢神经系统损伤的一类脑血管疾病,包括缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中两类^[1]。其中IS的发生率显著高于出血性脑卒中,大约占脑卒中总发生率的80%^[2]。IS是由多种危险因素共同作用而成,最主要的是高血压、糖尿病和动脉粥样硬化,它会给家庭和社会带来沉重的负担。肠道菌群指的是人体的肠道内所寄居的微生物,具有15000~36000个细菌种类,它能够通过对宿主的代谢活动进行调节,并且可以调控肠道的免疫屏障以及生物屏障,从而维护宿主的健康。肠道菌群的数量以及种类受环境、饮食、遗传等许多因素的影响。肠道菌群和它周围肠道环境统称为肠道微生态系统,在正常情况下,能够维持机体的内环境稳态。但是当机体失去稳态时,就会发生各种疾病,特别是中枢神经系统的疾病^[3]。本文旨在对IS与肠道菌群的相关性研究进展做一综述。

一、缺血性脑卒中的流行病学与危险因素

2013年全球疾病负担(GBD)结果显示,尽管年龄标准化的发生率、患病率、病死率以及残疾程度显著下降,但是所有国家的脑卒中患者的绝对数量都显著增加^[4]。这主要是由于人口增长和老龄化的作用。近年来,全球的发达国家IS的发生率不断地降低,而我国却依然呈现上升的趋势。Wang等^[5]对全国31个省的155个城乡中心共计480687名20岁以

上的成年人进行调查统计,得出年龄标准化患病率、发生率以及病死率分别为1114.8/10万人年、246.8/10万人年和114.8/10万人年,并且缺血性脑卒中的发生率显著高于出血性脑卒中。除此之外,该研究团队还发现,中国北部和中部地区的脑卒中发生率高。

IS是由多种环境及遗传因素共同导致的一类复杂的疾病,长期的国内外研究证明,IS发病的危险因素包括两大类,即不可干预的危险因素(性别、年龄、遗传因素、家族史、种族等)以及可干预的危险因素(高血压、血糖异常、高脂血症、心房颤动、高同型半胱氨酸、不良生活习惯等)。对可干预的危险因素特别是危害最大的高血压、糖尿病通过干预进行控制,从而降低脑卒中的发生率和病死率。肠道微生态系统失调能够改变肠道的内环境,影响肠道吸收、代谢的功能,从而导致肠道菌群直接或者间接地影响IS的危险因素。

二、肠道菌群概述

肠道菌群是人类肠道内正常的微生物,它有着数量大、种类多并且功能强的特点,广泛地参与多种人体的生理活动,对人类的健康影响巨大。近年来,有研究显示,肠道菌群的数量和人体的体细胞数量相差不大,大概是 4×10^{13} ^[6]。肠道菌群可以分为3大类,即有益菌即益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌等)、中性菌(大肠杆菌、肠球菌等)以及有害菌(葡萄球菌、变形杆菌等)^[7]。肠道菌群对机体健康具有一定的保护作用。肠道内的益生菌不仅对肠道内不易被消化的物质起到分解作用,促进肠蠕动,还能够通过产生某些代谢产物,参与机体的代谢。此外,还能够促进肠道屏障形成以及提高人体的免疫力。近年来各项研究表明,肠道菌群不仅是人体生命必需组成的部分,正常的肠道菌群还能够对大脑的发育起到调节作用。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760413);广西壮族自治区柳州市应用技术与开发计划项目(2016G020213)

作者单位:530001 南宁,广西中医药大学(詹莹);545001 柳州市中医院神经内科(安红伟)

通讯作者:安红伟,教授,硕士生导师,电子信箱:15007727808@163.com

因此,肠道菌群与人类的健康以及疾病的发生、发展关系密切。

三、肠道菌群与缺血性脑卒中的相关性

肠道菌群通过迷走神经途径、免疫系统途径、神经内分泌途径、神经递质途径、前额叶皮质髓鞘形成途径对脑功能产生影响^[8]。Bravo等^[9]在对切断迷走神经的小鼠进行观察研究后,发现并没有出现神经递质的异常以及行为的改变,这表明迷走神经途径是肠道和大脑相互沟通的调节途径,而益生菌能够利用这一途径对大脑皮质 GABA 受体的表达进行调节。肠道菌群不仅可以影响免疫系统的发育,还能够使免疫系统功能发生改变。Clarke等^[10]研究发现经过脂多糖刺激的小鼠,其 TNF- α 的含量比正常小鼠显著降低。Benakis等^[11]通过对 fMCAo 模型进行研究,发现抗生素所导致肠道菌群失调能够使脑梗死体积减少,使神经功能的缺损症状得到改善。他们认为这其中的原因是小肠 IL-17 + $\gamma\delta$ T 细胞的减少以及 Treg 细胞的增多使得 IL-17 + $\gamma\delta$ T 细胞向脑膜的渗透也减少。这些炎性因子都可以在 IS 的发生、发展中起到一定的作用。最近有研究发现,在脑卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者中能够观察到微生物多样性发生变化,其中拟杆菌属、普氏菌属以及粪肠球菌属明显减少^[12]。Singh等^[13]研究了急性脑卒中对肠道菌群的影响,发现在严重脑卒中3天后,物种的多样性显著降低,厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门中特定细菌属有所改变,这是脑卒中后微生物群失调的一个重要特征。此外,游超等^[14]通过对脑梗死患者及健康人粪便样本所提取的细菌 DNA 进行 16S rRNA 测序分析发现,与对照组比较,脑梗死患者的肠道菌群发生显著的改变,肠道中机会致病菌(杆状菌科、链球菌科和韦荣球菌科等)明显增加,而常驻菌(如拟杆菌属和普氏菌属等)明显减少,4周后其肠道菌群结构开始趋向于对照组但伴随菌群多样性的显著下降。此外,在 IS 的发生、发展过程中,肠道菌群还可以通过对其危险因素产生影响,从而引起 IS 的产生。

1. 肠道菌群与高血压:长时间的高血压会导致动脉内皮细胞的损伤,使动脉的管壁通透性增加,导致其内的凝血作用增强,形成血栓,从而诱发 IS。近年来,有许多研究均表明高血压与肠道菌群关系密切。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群主要的代谢产物,肠道菌群对宿主的影响可以解释为 SCFAs 的产生,包括有益的 SCFAs(乙酸盐,丙

酸盐和丁酸盐)以及非有益的乳酸盐,这些 SCFAs 作用于细胞表面受体(GPR43、GPR41 和 Olfr78),通过对能量代谢、血管舒缩以及血管收缩素的影响,从而对机体的血压进行调节^[15]。Holmes等^[16]通过对亚洲的黄种人群以及欧洲的白种人群进行研究,得出 SCFAs 和血压的水平具有明显的相关性。Khalesi等^[17]通过益生菌对血压所产生的影响进行系统性评价以及 Meta 分析,得出益生菌有利于降低血压,相比于对照组,益生菌组的收缩压降低了 3.56mmHg (1mmHg = 0.133kPa),舒张压降低了 2.38mmHg。Yang等^[18]通过对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)血压以及肠道菌群之间的关系进行研究,发现 SHR 的厚壁菌门和拟杆菌门的比值(*Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, F/B)是血压正常大鼠的 5 倍;该研究团队还通过研究分析高血压人群的肠道菌群,发现具有肠道菌群的失调及其多样性和丰富度的降低。Santisteban等^[19]通过对 SHR 大鼠进行研究发现,SHR 大鼠的血压升高与肠道的病理学有关,包括增加了肠道的通透性和减少紧密结合蛋白;此外,该研究团队还观察到,在高血压患者中,交感神经-肠道活动增加。

2. 肠道菌群与糖尿病:血糖增高能够促进氧化,产生氧自由基,抑制内皮细胞 DNA 的合成,导致血管内皮损伤,使得血小板汇集在血管内,从而使血管内的粥样硬化斑块加速形成,使得脑组织的供血、供氧不足。此外,长时间的血糖增高使脑血管产生弥漫性病损,尤其是微血管的损害,导致脑血管储备以及侧支循环的代偿能力显著下降,血流灌注减少,从而加重 IS。2 型糖尿病的主要发病机制是胰岛素抵抗,而肠道菌群的结构以及功能发生变化会导致肥胖,产生胰岛素的抵抗,从而引起 2 型糖尿病^[20]。Yadav等^[21]研究发现,益生菌 VSL#3 能够通过诱导丁酸和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)来预防小鼠的肥胖以及糖尿病,它们通过产生丁酸盐,改善肠道的通透性以及内毒素血症,从而使机体的葡萄糖耐受量得到增加,增加胰岛素抵抗,降低血糖。De Vadder等^[22]研究证明了短链脂肪酸(SCFAs)丙酸盐和丁酸盐是由肠道菌群通过可溶性纤维发酵而产生的,通过互补机制来激活肠道糖原衍生(IGN),丁酸通过 cAMP 依赖性机制激活 IGN 基因表达,而丙酸本身作为 IGN 的底物,通过涉及脂肪酸受体 FFAR3 的肠-大脑神经回路激活 IGN 基因表达。Vrieze等^[23]通过将健康人的粪便移植给患有胰岛素抵抗的代谢综合征的患者,

6 周后观察发现受体的胰岛素敏感度随着产丁酸盐肠道微生物群的水平增加而增加。Membrez 等^[24]利用不同剂量的诺氟沙星和氨苄西林来造模,观察不同的小鼠模型对胰岛素抵抗发现,利用抗生素的小鼠血糖得到控制,空肠内的 TNF- α 降低,这表明诺氟沙星和氨苄西林能够改变肠道微生物群,从而降低炎症的水平,改善口服葡萄糖耐量。Sun 等^[25]在糖尿病小鼠中进行的一项研究发现,对双侧颈总动脉闭塞后缺血/再灌注引起的脑损伤的小鼠给予丁酸梭菌能够降低其神经元的损伤并且可以改善认知功能。

3. 肠道菌群与动脉粥样硬化:动脉粥样硬化是脑血管疾病重要的危险因素,颈内动脉发生粥样硬化之后,能够导致血管腔的狭窄以及闭塞,因此脑组织局部的血流量会出现显著地减少,从而促使脑组织出现缺血缺氧;而肠道菌群以及它的代谢产物在动脉粥样硬化的形成和动脉粥样硬化的相关疾病中有着十分重要的作用^[26]。一方面,肠道菌群可以通过糖尿病、肥胖等对动脉粥样硬化的形成产生间接的影响;另一方面,肠道菌群还可以直接影响动脉粥样硬化。近年来许多研究表明,肠道菌群与动脉粥样硬化的关系可能是由于其代谢所产生的氧化三甲胺(TMAO),而抑制 TMAO,可以使动脉粥样硬化的风险降低。Wang 等^[27]研究发现,使用无菌小鼠的研究证实了通过肠道菌群能够将磷脂酰胆碱的摄入与 TMAO 的生成相联系,肠道菌群在生成 TMAO 中起到了关键性的作用。Liu 等^[28]研究表明在接受胆碱以及产生 TMAO 的肠道菌群的小鼠中,能够观察到巨噬细胞中的胆固醇升高以及泡沫细胞增加,而在去除肠道菌群之后再利用胆碱喂养的小鼠中,可以观察到动脉粥样硬化形成呈现下降的趋势。此外,Koren 等^[29]通过对比人颈动脉粥样硬化斑块中细菌以及肠道菌群的组成,得出同一位患者的动脉粥样硬化斑块与肠道菌群中同时有几种细菌存在,这就显示动脉粥样硬化斑块中所检测出的细菌很大程度上是来自于肠道菌群。

4. 肠道菌群与肥胖及高脂血症:肠道微生物的多样性降低与肥胖存在相关性,肥胖患者肠道中的厚壁菌门丰度增加而拟杆菌门丰度减少。肠道菌群可以调控能量的摄入,肠道菌群的失调会抑制能量的代谢以及诱发慢性炎症,从而导致肥胖的发生。Chang 等^[30]研究发现,喂食高脂饮食小鼠的变形菌门水平以及硬壁菌门/拟杆菌门比例都增加;此外,该研究团队还发现,将喂食高脂饲料以及对照饲料小鼠的粪便分别移植给喂食高脂饮食的无菌小鼠,与后者的受体

小鼠比较,前者的受体小鼠体质量、肝脏重量以及脂肪组织重量都明显增加。除肥胖以外,肠道菌群还与血脂的异常有关,肠道菌群可以通过以下方式来调节血脂:产生胆固醇氧化酶,促进胆固醇降解,以此来对体内胆固醇水平进行调节;抑制肝脏脂肪合成酶活性,使胆固醇在血液以及肝脏中重新分布;影响胆汁肝肠循环。Rebolledo 等通过对 30 例高胆固醇血症患者以及 27 例正常胆固醇血症者进行禁食后全血脂质和粪便细菌群落分布分析,发现与对照组比较,血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇浓度显著增高,此外,高胆固醇血症患者细菌群落的多样性和丰富性较低。

综上所述,随着人们的生活水平不断地提高,人类平均寿命也在不断增加,但 IS 仍然对人类的生命健康产生极大的威胁。因此,做好 IS 的预防和治疗仍旧是临床和科研工作中的重点,极需对其进一步的深入研究。近年来,有许多研究均表明肠道菌群与 IS 的发生、发展关系密切。主要表现在肠道菌群与高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等发生 IS 的危险因素之间具有极大的相关性。虽然目前在这方面的研究还处于起步阶段,但是目前许多研究均表明肠道菌群有望成为 IS 预防和治疗的新方向。

参考文献

- 1 Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, et al. Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility [J]. *Brain*, 2017, 140 (8): 2079 - 2092
- 2 Elgendy IY, Mahmoud AN, Mansoor H, et al. Evolution of acute ischemic stroke therapy from lysis to thrombectomy: similar or different to acute myocardial infarction? [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222 (11): 441 - 447
- 3 张华玲, 谭周进, 蔡光先, 等. 肠道菌群失调调控技术研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23 (11): 1033 - 1035
- 4 Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990 - 2013: The GBD 2013 study [J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45 (3): 161 - 176
- 5 Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population - based survey of 480687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135 (8): 759 - 771
- 6 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, 164 (3): 337 - 340
- 7 Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome [J]. *Gut*, 2013, 62 (1): 146 - 158
- 8 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38: 1 - 12
- 9 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in

- a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (38): 16050 - 16055
- 10 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 [J]. *Mol Psychiatr*, 2013, 18 (6): 666 - 673
 - 11 Benakis C, Brea D, Caballero S, *et al.* Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal γ δ T cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (5): 516 - 523
 - 12 Yin J, Liao SX, He Y, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine - N - oxide level in patients with large - artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (11): e002699
 - 13 Singh V, Roth S, Llovera G, *et al.* Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. *J Neurosci*, 2016, 36 (28): 7428 - 7440
 - 14 游超, 曾秀丽, 高徐璇, 等. 脑梗死患者肠道菌群紊乱与恢复研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44 (3): 149 - 154
 - 15 Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertension*, 2015, 24 (5): 403 - 409
 - 16 Holmes E, Loo RL, Stamlor J, *et al.* Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure [J]. *Nature*, 2008, 453 (7193): 396 - 400
 - 17 Khalesi S, Sun J, Buys N, *et al.* Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta - analysis of randomized, controlled trials [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (4): 897 - 903
 - 18 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (6): 1331 - 1340
 - 19 Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, *et al.* Hypertension - linked pathophysiological alterations in the gut [J]. *Circulat Res*, 2017, 120 (2): 312 - 323
 - 20 Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, *et al.* The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 108
 - 21 Yadav H, Lee JH, Lloyd J, *et al.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate - induced GLP - 1 hormone secretion [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (35): 25088 - 25097
 - 22 De Vadder F, Kovatcheva datchary P, Goncalves D, *et al.* Microbiota - generated metabolites promote metabolic benefits via gut - brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156 (1 - 2): 84 - 96
 - 23 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 913 - 916
 - 24 Membrez M, Blancher F, Jaquet M, *et al.* Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice [J]. *FASEB J*, 2008, 22 (7): 2416 - 2426
 - 25 Sun J, Wang F, Ling Z, *et al.* Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota [J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 180 - 188
 - 26 Li DY, Tang WHW. Gut microbiota and atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19 (10): 39
 - 27 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472 (7341): 57 - 63
 - 28 Liu TX, Niu HT, Zhang SY. Intestinal microbiota metabolism and atherosclerosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (20): 2805 - 2811
 - 29 Koren O, Spor A, Felin J, *et al.* Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (Suppl 1): 4592 - 4598
 - 30 Chang CJ, Lin CS, Lu CC, *et al.* Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 (4): 7489 (收稿日期: 2018 - 06 - 11)
(修回日期: 2018 - 07 - 16)

(上接第 15 页)

- 14 Wei L, Huang Y, Zhao R, *et al.* Detection of promoter methylation status of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in tissue and plasma from Chinese patients with different hepatic diseases [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18 (1): 79 - 87
- 15 Gao ZH, Bai DS, Jiang GQ, *et al.* Review of preoperative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7 (1): 40 - 43
- 16 Lindemann C, Hackmann O, Delic S, *et al.* SOCS3 promoter methylation is mutually exclusive to EGFR amplification in gliomas and promotes glioma cell invasion through STAT3 and FAK activation [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122 (2): 241 - 251
- 17 Jiang BG, Wang N, Huang J, *et al.* Tumor SOCS3 methylation status predicts the treatment response to TACE and prognosis in HCC patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (17): 28621 - 28627
- 18 Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29 (2): 221 - 232
- 19 张升涛, 刘斌, 常琦, 等. 肝门部胆管癌中 CD133 的表达及 RNA 干扰抑制对胆管癌细胞增殖的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29 (11): 1206 - 1209
- 20 Qin H, Bukley JA, Li X, *et al.* Inhibition of the JAK/STAT pathway protects against α - synuclein - induced neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration [J]. *Neurosci*, 2016, 36 (38): 5144 - 5199
- 21 Sriraksa R, Limpiboon T. TRAIL in combination with subtoxic 5 - FU effectively inhibit cell proliferation and induce apoptosis in cholangiocarcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 (16): 6991 - 6996
- 22 Zhu HQ, Han C, Lu DD, *et al.* miR - 17 - 92 cluster promotes cholangiocarcinoma growth: evidence for PTEN as downstream target and IL - 6/Stat3 as upstream activator [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 184 (10): 2828 - 2839
- 23 Zhou QX, Jiang XM, Wang ZD, *et al.* Enhanced expression of suppressor of cytokine signaling 3 inhibits the IL - 6 - induced epithelial - to - mesenchymal transition and cholangiocarcinoma cell metastasis [J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (4): 105 - 115
- 24 Kim MH, Kim MS, Kim W, *et al.* Suppressor of cytokine signaling (SOCS) genes are silenced by DNA hypermethylation and histone deacetylation and regulate response to radiotherapy in cervical cancer cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): 1 - 14 (收稿日期: 2018 - 07 - 14)
(修回日期: 2018 - 07 - 20)