

- 研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012: 9-10
- 13 许冰, 卢昌均. MPTP 诱导影响亚急性与慢性帕金森病模型小鼠黑质多巴胺能神经元[J]. 华夏医学, 2015, 28(1): 24-27
 - 14 Kin K, Yasuhara T, Kameda M, *et al.* Animal models for Parkinson's disease research: trends in the 2000s[J]. *Int J Mol Ences*, 2019, 20(21): 5402
 - 15 樊开阳, 朱丽娜, 张文利, 等. MPTP 诱导小鼠帕金森病亚急性模型和慢性模型比较[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 4-6
 - 16 罗玉敏, 冯娟, 赵海萍, 等. 神经系统疾病动物模型[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 81-85
 - 17 Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, *et al.* Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(12): 1301-1306
 - 18 李慧珍, 牛丕业, 陈丽, 等. 鱼藤酮致帕金森病的机制研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(9): 1130-1133
 - 19 Goldstein DS, Sullivan P, Cooney A, *et al.* Rotenone decreases intracellular aldehyde dehydrogenase activity: implications for the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(1): 14-25
 - 20 Greenamyre JT, Betarbet R, Sherer TB. The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9(Suppl 2): S59-S64
 - 21 Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, *et al.* Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation[J]. *Exp Neurol*, 2003, 179(1): 9-16
 - 22 Zhang XF, Thompson M, Xu YH. Multifactorial theory applied to the neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(5): 496-507
 - 23 姜楠, 周志俊. 百草枯致肺纤维化机制的研究进展[J]. 职业卫生与应急救援, 2006, 4: 180-182

(收稿日期: 2020-06-22)

(修回日期: 2020-07-03)

肠道菌群在脑卒中发病中的研究进展

田甜 卢英 李武 杜珊 米颜 程叶 张萌
牛晓晨 张格娟 常明则 史文珍 田晔

摘要 肠道菌群被认为是人体最主要的微生物组,与人体健康密切相关。肠道菌群的平衡紊乱与多种疾病的发生、发展有着紧密联系。近年来研究发现,肠道菌群的失调能够通过多种机制参与脑卒中疾病的发生、发展。本文从肠道菌群在脑卒中发生中的参与作用、发病机制、外部干预治疗手段进行综述,以期对脑卒中的临床治疗及药物靶点研究提供一个新的视野。

关键词 肠道菌群 脑卒中 外部干预治疗

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.007

人的肠道中生活着数以万亿计的微生物,称为肠道菌群,其中大多数的肠道菌群驻留在回肠和结肠中,被称为人类的新器官^[1]。这些微生物与其宿主之间的关系从出生开始就一直存在,并且以“互惠互利”的关系维持生命。在妊娠期间,即可从健康母亲的胎盘、早产儿的羊水和胎粪中发现细菌。许多因素均会影响宿主体内肠道微生物群的种类,例如宿主基

因型、地理、饮食、年龄、生活方式、怀孕、分娩方式、抗生素的使用、疾病状态等。研究显示,哺乳动物的微生物定植可调节和影响宿主的生理功能,肠道菌群失调与多种人类疾病有关,包括炎症肠病、肥胖症和心血管疾病等。近年来,人们逐渐认识到宿主肠道微生物能够影响中枢神经系统。在中枢神经系统中,突触发育、髓鞘形成、小胶质细胞活性、血-脑脊液屏障完整性等可能会受到微生物组信号的调节,肠道菌群可通过脑-肠轴机制参与某些中枢神经系统疾病的发病过程。

一、肠道菌群概述

肠道微生物数量庞大,种类繁多,其中包含的基因数量是人类基因组的100倍。肠道菌群按照特定的比例组合存在,各菌群之间相互制约、依存,在质和量上达成一种生态平衡,其中在门水平上占据优势的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660210);陕西省重点研发计划项目(2018SF-107,2020ZDLSF04-03);陕西省西安市科技计划项目[201805104YX12SF38(2)]

作者单位:710018 西北大学附属医院、西安市第三医院医学研究中心(田甜、卢英、李武、杜珊、米颜、程叶、张萌、牛晓晨、张格娟、常明则、史文珍、田晔);716000 延安大学医学院(田甜、卢英、杜珊、米颜、牛晓晨、田晔)

通讯作者:史文珍,电子信箱:shiwenzhen736@163.com;田晔,电子信箱:chhty@sina.com

是厚壁菌门和拟杆菌门,其次是变形菌门、放线菌门等^[2]。肠道细菌在维持能量、新陈代谢和免疫力的稳态功能和作用已经得到了广泛的分析。肠道菌群失调例如厚壁菌门和拟杆菌门的微生物群落比率的变化可用作生物学标志物来识别病理状况。肠道菌群已被发现不仅是免疫和代谢健康的重要组成部分,而且还会影响肠道和中枢神经系统的发育,例如肠道内共生细菌对于实验性小鼠大脑灰白质的正常形态发育和成熟是必要的^[3]。早期微生物组-肠-脑轴以性别依赖的方式调节海马5-羟色胺能系统。近年来,随着分子生物学技术的发展,研究者对肠道菌群的研究从常规的基于分离、培养的方法转向分子生态学研究方法,包括分子杂交技术法、DNA指纹图谱法、DNA测序法等。这些研究方法的发展使得对环境中的复杂微生物群落全面分析变得更加方便、快速、直观。

二、肠道菌群参与脑卒中发病

脑卒中是常见的脑血管疾病,具有发生率、致死致残率高的特点。其病因是由于脑部血管阻塞或者破裂而引起的脑组织损失,包括出血性和缺血性脑卒中两种^[4]。在中国,脑卒中的年病死率已经超过心脏病,成为死亡和致残的主要原因,多达50%的脑卒中患者会出现胃肠道并发症,包括吞咽困难、胃肠道出血、便秘和肠失禁等^[5]。目前研究发现,肠道菌群失调会损伤肠道屏障和血-脑脊液屏障,促进脑卒中并发症的发生,甚至影响脑卒中的预后。Spychala等研究表明,通过灌胃改变幼龄鼠体内的微生物群,使其与老龄鼠相似,再通过实验诱导缺血性脑卒中后会导致小鼠的病死率增加,小鼠行为测试的表现变差。相反,改变老龄鼠的肠道微生物群使之与幼龄鼠相似,可增加缺血性脑卒中后的存活率。目前研究公认的脑卒中发病机制包括能量耗竭、酸中毒、兴奋性氨基酸毒性作用、炎症细胞因子、细胞凋亡等。本文从肠道菌群角度出发,围绕其参与三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)、宿主代谢和炎症、免疫稳态进行阐述,以期对脑卒中发病机制找到新的解释。

1. 肠道菌群代谢物三甲胺-N-氧化物(TMAO):TMAO是一种代谢产物,主要来源于饮食中的胆碱、磷脂酰胆碱和左旋肉碱,在肠道菌群的作用下这些成分被代谢成三甲胺,三甲胺被含黄素单氧化酶(FMO)进一步氧化,在肝脏中产生TMAO。TMAO是一种新发现的心脑血管疾病危险因素,与动

脉粥样硬化密切相关^[6]。研究发现,血液中TMAO含量较高的测试者,5年内心血管疾病的发生率也较高。动脉粥样硬化是脑卒中的一个重要危险因素。研究表明,脑卒中患者中肠道菌群与正常人存在明显差异,在脑卒中和短暂性缺血发作患者中表现出更多的条件致病菌,例如肠杆菌属、巨型球菌属、脱硫弧菌属,而主要的共生或有益微生物属,如拟杆菌属、普氏菌属、费氏杆菌属等几乎是缺失的。同时研究发现,在患者血液中TMAO水平降低。该研究证实了肠道菌群的失调可能与TMAO水平变化相关,从而间接导致脑卒中的发生。尽管尚不清楚TMAO水平降低是发生在疾病前还是疾病后,是否与药物治疗相关。另外一项临床研究表明,TMAO水平还与血栓风险密切相关,实验通过受试者的血浆TMAO变化水平预测血栓形成(心脏病、脑卒中)的风险,结果表明,肠道微生物能够通过生成TMAO直接使血小板过度活化从而增强血栓形成潜力,影响脑卒中的发病,该研究还揭示了以前未被认识的特定膳食营养素、肠道微生物、血小板功能和血栓风险之间的机制联系^[7]。

2. 肠道菌群对代谢和炎症的影响:代谢和炎症在缺血性脑卒中中的作用已成为研究和临床实践中的主要关注点。Yamashiro等^[8]通过对41例缺血性脑卒中患者和40例对照受试者的粪便微生物浓度分析,评估临床生物学标志物与细菌计数和有机酸浓度之间的相关性,证实了缺血性脑卒中患者的肠道生态失调与宿主代谢和炎症有关。研究发现,缺血性脑卒中与乙酸的浓度降低和戊酸浓度增加有关。同时,乙酸浓度的变化与糖化血红蛋白和低密度脂蛋白胆固醇的水平呈负相关,而戊酸浓度的变化与高敏C反应蛋白水平和白细胞计数呈正相关。Winek等^[9]在通过连续抗生素治疗或用无特定病原菌的菌落定植发现,常见的微生物群可确保在实验性脑卒中小鼠模型中起到肠道保护作用,并防止在脑缺血后未给予抗生素保护的微生物群衰竭小鼠中发展为急性和严重结肠炎,即健康肠道菌群能防止炎症的发生,从而参与脑卒中的发病过程。

3. 肠道菌群对免疫稳态的影响:急性脑损伤能够引起肠道菌群的生态失调,反过来,肠道微生物群的变化也可以影响脑损伤后的神经炎症和功能。Benakis等^[10]研究发现,抗生素诱导的肠道菌群变化能够减少小鼠的缺血性脑损伤,并会影响到宿主的免疫系统,即肠道菌群失调会改变小肠的免疫稳态,通过改变树突状细胞活性导致调节性T细胞的增加和

IL-17 阳性 $\gamma\delta$ T 细胞的减少。肠道菌群的异常会抑制效应 T 细胞在脑卒中后从肠道向柔脑膜的转运。也有实验揭示了分段丝状细菌 (segmented filamentous bacteria, SFB, 已显示可促进 T 细胞极化) 的存在与 Treg 和 Th17 细胞比例之间的增殖特异性有关, 并且在无 SFB 的小鼠中诱导 Treg 扩增无效, 这些变化与脑卒中预后直接相关, 能够导致明显的脑梗死^[11]。Singh 等^[12] 研究了急性脑卒中、微生物群改变和脑损伤后免疫反应之间的机制发现, 脑卒中病变会导致肠道菌群失调, 进而通过免疫介导机制影响脑卒中的预后。该研究结果支持了一种新兴概念, 即肠道微生物群是引发脑损伤神经炎性反应的关键调节因子。另有研究表明, 拟杆菌门的过度生长和菌群种类的减少被认为是脑卒中后菌群失调的标志。因此笔者可以通过调节肠道菌群例如拟杆菌属来预测或治疗脑卒中神经炎性反应。

4. 肠道菌群对脑卒中其他因素的影响: 载脂蛋白 E 是一种对脂蛋白代谢很重要的多功能蛋白, 可作为脑梗死的生物学标志物^[13]。对健康受试者和脑卒中患者的粪便样本进行测序发现肠道微生态的相对结构和多样性存在显著差异, 在纲水平上, 患者中的 γ -变形菌纲丰度增加, 拟杆菌纲丰度降低, 这些变化降低了肠道内的食物消化效率, 从而影响到血清中的载脂蛋白 E 的代谢功能。

近年来有研究指出, 脑卒中后感染可能是由于源自宿主肠道菌群厌氧细菌的存在, 脑卒中中会促进肠道屏障的破坏和强烈的微生物群变化, 随后选择性细菌菌株从宿主肠道菌群向周围组织 (即肺) 的转移会诱发脑卒中后感染^[14]。

此外, 大量的证据表明肠道菌群的变化会引起一些常见引发脑卒中的前体病症的发生, 例如高血压是脑卒中的主要危险因素^[15]。而 Mushtaq 等^[16] 对 50 例诊断为 3 级高血压的患者和 30 名健康对照者收集的粪便样品分析发现, 在高血压个体患者中, 拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门为优势菌群, 在属水平上, 普氏菌属、巨型球菌属、大肠杆菌-志贺菌属等在患者中表现出更高的丰度, 然而拟杆菌属、费氏杆菌属等水平却被降低。脑海绵状血管瘤也是脑卒中的病因之一, 研究表明肠道微生物组和内皮细胞对革兰阴性菌的反应在脑海绵状血管瘤发病机制中发挥中心作用^[17]。

三、肠道菌群外部干预治疗脑卒中

针对肠道菌群变化影响脑卒中的研究发现, 外部干预肠道菌群治疗此类疾病表现出巨大的潜力, 例如

益生菌定植^[18,19]。益生菌是指一类对宿主有益, 定植于肠道, 能够改善宿主微生态平衡的活性微生物的总称。例如, 丁酸梭菌能够部分恢复脑缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 诱导的粪便微生物群多样性降低、粪便微生物群组成改变, 从而达到改善脑卒中预后的目的^[20]。某些药物也可通过影响肠道菌群改善缺血性脑卒中。例如, 多酚经过肠道菌群的加工进行生物转化才能获得在大脑中有活性的代谢产物, 充当穿越血-脑脊液屏障的神经递质, 从而对脑血管疾病进行调节。三七皂甙提取物预处理调节肠道菌群对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤具有显著的神经保护作用, 并且在无菌大鼠中其效率减弱^[21]。葛根和川穹组合可减轻肠道微生物群的生态失调和脑-肠道屏障的破坏, 是缺血性脑卒中的有效治疗方法^[22]。综上所述, 未来改变肠道菌群组成可能成为改善和治疗脑卒中的新手段^[23]。

四、展 望

肠道内有许多共生的微生物, 其组成和丰度失调会影响肠道神经系统和中枢神经系统。近年来, 许多研究已经证实肠道菌群失调与某些中枢神经系统疾病相关, 例如脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症和淀粉样蛋白外侧硬化症等。有关脑卒中与肠道菌群的研究发现, 肠道菌群能够通过影响 TMAO 水平、炎症、免疫稳态参与脑卒中的发病过程。了解肠道菌群失调对于脑卒中的影响, 有助于对脑卒中的发病机制有更全面的认识。

以微生物为靶标的干预措施, 例如抗生素、益生菌和粪便微生物群移植, 已被证明可以很好地影响宿主的健康。外部干预肠道菌群能够改变包括脑卒中在内的一些难治性疾病的结局, 表明肠道菌群在临床上极具治疗潜力, 从恢复肠道菌群稳态入手治疗脑卒中可能是一项重大突破口。

尽管这些发现令人兴奋, 但目前研究仍存在以下不足: (1) 许多研究表明, 不同的细菌种群与某些临床症状相关, 但大多数情况下尚不清楚这些差异是否引起疾病。(2) 突破性的进展不多, 多数研究仅从肠道菌群与疾病的相关性层面进行研究, 并未阐明其作用机制, 仍需要开展深入研究来确定肠道微生物群失调调节脑功能的机制。(3) 目前关于有效调节肠道菌群的化学药物没有开展研究。今后应进一步明确特定的肠道菌群与特定疾病的因果关系以及其详细的机制, 为临床通过操纵肠道菌群来预防或治疗与其失调相关的疾病提供理论支持。

参考文献

- 1 Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 127(4): 954 - 967
- 2 Shimizu Y. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(42): 4750 - 4758
- 3 Jing L, Sylvia S, Lei L, *et al.* Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0201829
- 4 韩丽珠, 王文静, 吴晓宇. 青年与老年缺血性脑卒中的临床特点对比研究[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(6): 779 - 782
- 5 傅玲琳, 谢梦华, 王翀, 等. 肠道菌群调控下的食物过敏机制研究进展[J]. *食品科学*, 2018, 39(17): 305 - 313
- 6 胡蓓. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺参与静脉血栓形成的初步研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018
- 7 Zhu W, Gregory JC, Org E, *et al.* Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111 - 124
- 8 Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, *et al.* Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171521
- 9 Winek K, Engel O, Koduah P, *et al.* Depletion of cultivatable gut microbiota by broad - spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1354 - 1363
- 10 Benakis C, Brea D, Caballero S, *et al.* Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal gammadelta T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516 - 523
- 11 Sadler R, Singh V, Benakis C, *et al.* Microbiota differences between commercial breeders impacts the post - stroke immune response[J]. *Brain Beha Immun*, 2017, 66: 23 - 30
- 12 Singh V, Roth S, Llovera G, *et al.* Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428 - 7440
- 13 Wang W, Li X, Yao X, *et al.* The characteristics analysis of intestinal microecology on cerebral infarction patients and its correlation with apolipoprotein E[J]. *Medicine*, 2018, 97(41): e12805
- 14 Wen SW, Wong CHY. An unexplored brain - gut microbiota axis in stroke[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(6): 601 - 606
- 15 Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(11): 690 - 699
- 16 Mushtaq N, Hussain S, Zhang S, *et al.* Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(2): 513 - 522
- 17 Tang AT, Choi JP, Kotzin JJ, *et al.* Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations[J]. *Nature*, 2017, 545(7654): 305 - 310
- 18 房景梅, 王启隆, 李琳. 肠道菌群与血管疾病的相关性及中药干预研究进展[J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2019, 21(6): 1127 - 1134
- 19 缪丽燕, 丁肖梁. 肠道菌群与精准药物治疗[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(5): 474 - 478
- 20 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
- 21 Li H, Xiao J, Li X, *et al.* Low cerebral exposure cannot hinder the neuroprotective effects of panax notoginsenosides [J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 46(1): 53 - 65
- 22 Chen R, Wu P, Cai Z, *et al.* Puerariae lobatae radix with chuanxiong rhizoma for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain - gut barriers [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 65: 101 - 114
- 23 Allen AP, Dinan TG, Clarke G, *et al.* A psychology of the human brain - gut - microbiome axis [J]. *Soc Persona Psychol Compass*, 2017, 11(4): e12309

(收稿日期: 2020 - 05 - 29)

(修回日期: 2020 - 06 - 19)

欢迎订阅 2021 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术期刊。本杂志为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。月刊。CN11 - 5453/R,ISSN1673 - 548X。

本杂志信息量大,装帧精美。每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。国内外公开发行人。邮发代号:2 - 590。编辑部电话:010 - 52328691,010 - 52328692,010 - 52328694。投稿网址:http://www.yxyjzz.cn。编辑部地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(邮编:100020)。