

肠道菌群介导的阿尔茨海默病炎症途径的研究进展

张倩 赵丰丽

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,是痴呆中最常见的类型。该疾病以记忆和认知能力的逐渐丧失为特征,严重威胁着人类健康和生活质量。近年来,神经炎症反应在AD中的作用受到日益关注和研究,被认为是AD的主要发病机制。而肠道菌群和大脑之间的双向交流也是近年来研究的重大发现。它可以通过肠-脑轴调节宿主大脑功能和行为,从而改变宿主患病风险,与神经退行性疾病密切相关。现有研究发现肠道菌群可以通过多种途径诱发机体炎症反应,进而导致AD的发生。本文对肠道菌群诱发炎症导致AD的研究进展进行综述,为深入认识肠道菌群对AD的影响及其调控提供新途径。

关键词 阿尔茨海默病 肠道菌群 肠-脑轴 炎症

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.005

相关研究报告显示,由于人口老龄化,到2050年,痴呆的人数预计将增至1.5亿^[1]。然而,目前尚无治疗或改变阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的方法。此外,由于AD发生率高,加上缺乏有效的药物和预后较差,给家庭和社会带来巨大的负担^[2]。目前许多研究已经证明肠道菌群与AD之间存在密切关系。然而,具体机制仍不明确。同时近年来,AD的炎症驱动假说也被越来越多的实验证实。神经炎症和全身炎症都是通过促进病理学和损伤神经元来加速AD进程的关键枢纽。既往研究表明,AD患者肠道菌群的组成较健康人发生了很大的变化^[3]。所以AD的发病可能始于肠道,并且与肠道微生物介导的炎症反应有着密切关系。因此通过饮食调整、改善肠道微生物的益生菌、重塑肠道菌群等方法调控肠道菌群介导的炎症反应,可能是值得进一步研究的治疗方法。

一、肠道菌群概述

人类肠道菌群是人体最大的微生物储存库,它们数以亿计、种类丰富,主要由细菌组成,其中99%为厌氧菌,也有真菌和病毒等其他成分组成^[4]。在稳态状态下,肠道菌群可以为宿主提供营养和能量,维持肠道上皮屏障的完整性和抵抗病原体,并在代谢和免疫系统中发挥作用。人类的肠道菌群受发育阶段、身体状况、环境、食物和疾病情况等因素影响,随着年

龄的增长也会发生改变^[5]。新生儿肠道菌群的建立是一个复杂的现象,肠道菌群的形成是从细胞膜破裂开始的。新生儿在出生时,突然浸入到一个丰富多样的细菌环境中,并迅速被最初主要来自母亲的菌群定殖^[6]。婴儿在生长阶段的环境中会遇到大量的细菌,到3岁时,肠道菌群会向着成人模式的多样性方向发展,其组成和功能与成人相似,并保持长期的相对稳定状态^[7]。肠道菌群是维持人体健康的必要元素,可以代谢一些具有神经活性的产物,在指导和促进大脑发育方面作用巨大,对中枢神经系统有着长期的影响^[8]。

肠-脑轴由胃肠系统与中枢神经系统之间的双向通信组成。它在神经、内分泌和免疫通路中发挥作用。虽然介导肠道-大脑相互作用的确切机制尚不完全清楚,但肠-脑轴的失调可能是AD脑破坏机制的源头。

二、炎症驱动AD的发病机制

血-脑脊液屏障(blood-brain barrier, BBB)是中枢神经系统重要的保护系统,严格控制大脑中分子的运输。肠道菌群的失衡可以分泌多种促炎性细胞因子,使肠屏障的通透性增加,从而破坏血-脑脊液屏障,导致不同细菌、病毒及大脑神经炎症反应的活性产物入侵,促进了神经炎症。由于肠道菌群的作用,AD的炎症感染假说开始慢慢地撼动主导了几十年的淀粉样级联假说。人们开始认为AD可能始于肠道,并与肠道菌群失衡密切相关。

三、肠道菌群通过多种途径驱动炎症导致AD

1. 代谢产物途径:许多研究表明,肠道微生物组

基金项目:山西省卫生健康委员会山西省医学重点科技项目(2020XM59)

作者单位:044000 山西省运城市中心医院神经内科

通信作者:赵丰丽,电子邮箱:zhaoflhh@163.com

成改变后会引起局部及全身炎症,导致胃肠道通透性增强,血-脑屏障功能受损,从而促进神经炎症,最终导致AD。Cattaneo等^[9]研究发现,在AD患者的肠道菌群中,促炎性菌丰度增加,抗炎性菌丰度减少,同时外周血中促炎性细胞因子IL-1 β 、NLRP3和CXCL2表达增加。肠道菌群可导致一系列生物活性信号分子的释放,这些代谢物质通过血液运输进入肠黏膜,也可以穿过BBB,引起神经炎症反应,最终导致神经退行性病变。5-羟色胺又名血清素,在色氨酸羟化酶作用下由色氨酸生成,在认知功能的调节中起着重要的作用,它可以减少大脑中老年斑的合成,因此增加细胞外5-羟色胺的水平可以降低AD的风险^[10]。

色氨酸是一种必需氨基酸,只能从食物中获得。肠道微生物能将色氨酸转化为吲哚及其衍生物等代谢物,吲哚可以维持肠屏障功能,调节肠上皮细胞的炎症^[11]。由于其抗炎和抗氧化作用,吲哚具有很强的神经保护作用,当肠道菌群紊乱时会导致血清素的合成障碍,可能影响AD的进程。Zheng等^[12]研究发现,AD与野生型小鼠粪便样品中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)含量存在显著差异,短链脂肪酸主要是肠道菌群从未消化的纤维和蛋白质中产生的代谢物,由于这些分子可作为G蛋白偶联受体激活剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,AD小鼠粪便中SCFAs的变化可能与AD的病理有关。SCFAs已被证明能抑制体外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的聚集^[13]。Zhang等^[14]比较了不同年龄野生型和AD小鼠的粪便微生物群和粪便SCFAs组成,结果表明,AD小鼠肠道菌群组成和多样性受到干扰,SCFAs水平下降。当产生SCFAs的细菌减少时,肠道内皮的完整性会受到损害,从而易发生炎症。除此之外,肠道菌群还能产生其他毒性分泌物,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、淀粉样蛋白和肠毒素等,这些产物会在宿主体内引起强烈的免疫和炎症反应,对神经系统和AD的发生、发展也会产生影响^[15]。

2. 小胶质细胞途径:AD患者脑内淀粉样蛋白沉积的后果之一是脑内免疫反应的激活。A β 沉积后激活小胶质细胞分泌多种细胞因子,表达多种抗原标志物,从而引起神经炎症反应,这种急性自限性的炎症反应可以清除A β ,有助于神经元保护^[16,17]。然而随着年龄的增长,大脑的免疫系统会发生一定的变化。小胶质细胞持续激活会释放多种炎症介质,导致慢性炎症反应,最终出现脑损伤和神经元死亡^[18]。整体

来看,炎症反应对AD的影响具有两面性,具体效应取决于炎症反应的强度与持续时间。此外,小胶质细胞的形态、成熟和功能也可以由肠道菌群的代谢产物调节,其可能通过影响小胶质细胞功能和增强神经炎症来影响AD的病理^[19]。近年来,人们越来越关注肠道微生物在AD发病机制和神经炎症变化诱导中的作用。近年来关于AD病因学的研究表明,人一生中肠道、口腔、鼻子等微生物群的失调可能导致全身炎症反应,并影响小胶质细胞的免疫反应。久而久之,就会形成神经元破坏的恶性循环。

3. 免疫激活途径:肠道菌群的改变可以促进LPS和淀粉样蛋白的释放,这可能有助于AD的发病,特别是在衰老期间,胃肠道上皮和血脑屏障变得更具渗透性。2016年,Volpi等^[20]报道,与对照组比较,AD患者大脑中的LPS水平显著升高。免疫荧光检测发现,LPS和A β _{1-40/42}在淀粉样斑块中共定位。此外,在AD患者的血清中也检测到较高浓度的LPS,伴随着较高的NOX2激活,这表明氧化和炎症反应增加^[21]。最近的研究揭示了A β 的抗菌特性作为先天免疫反应对抗致病菌。另一项研究表明,细菌淀粉样蛋白与A β 具有相同的分子拟态,导致A β 的错误折叠和聚集,并通过肠-脑轴进行播散和繁殖,然后激活小胶质细胞^[19]。小胶质细胞和星形胶质细胞都表达TLRs,尤其是TLR4的主要细胞类型。LPS的存在激活这两种细胞类型中的TLR4,从而在体外和体内诱导炎症反应。老年人肠道黏膜致密性降低,血-脑脊液屏障通透性增加,肠道菌群失调,促进大量细菌淀粉样蛋白和LPS进入循环系统和中枢神经系统,激活先天抵抗受体TLR和晚期糖基化终末产物。肠道菌群释放的多组分混合分泌物质和微生物代谢产物可能是神经退行性过程的触发因子,主要是通过破坏免疫系统功能,并在大脑中诱发慢性炎症^[22]。

四、基于肠道微生物的AD治疗

从肠-脑轴相互作用的研究来看,以肠道微生物为基础的治疗措施来调节人体正常生物群,从而抑制炎症反应,可能是治疗AD或改善其症状的一种新途径。多项研究表明,通过饮食调节肠道菌群在缓解AD症状方面发挥着重要作用。地中海饮食(Mediterranean diet, MD)包括大量食用水果、蔬菜、豆类和谷类,长期以来一直被描述为一种健康的饮食模式,更高的MD可以减缓AD的进展,并对AD提供1.5~3.5年的保护^[23]。长期高脂饮食可以改变肠道微生物生态,肠道菌群结构失调会在体内产生大量内毒素,增

加肠道通透性,导致全身炎症反应,从而增加 AD 的发生率^[24]。因此建议 AD 患者可多食用富含维生素类和含抗氧化成分的食物。益生菌疗法也是肠道微生物治疗方法之一,可以通过服用益生菌使肠道菌群恢复到正常状态,从而减轻认知障碍。研究发现,补充益生菌鼠李糖乳杆菌后,老年人的认知能力得到改善,这提示补充益生菌可能延缓认知的衰退^[25]。最新有趣的突破之一是甘露特钠胶囊(GV-971),一种从藻类中提取的寡甘露酸钠,在临床试验中已被证明能改善 AD 患者的认知表现。研究发现,GV-971 通过改变肠道菌群的组成,减少外周血中苯丙氨酸和异亮氨酸的积累,显著降低了小胶质细胞的激活和多种促炎性细胞因子的水平,抑制了神经炎症^[26]。粪菌移植可以增加肠道菌群的多样性并恢复肠道微生物群的功能,也是一种很有前途的干预策略^[22]。肠道菌群影响着人类的健康和疾病,开发新的治疗策略来改变肠道菌群对宿主产生有利影响是医学的新曙光。

五、展 望

AD 的发生与肠道菌群和炎症密切相关,毫无疑问,通过降低 AD 患者的炎症反应或淀粉样变性水平,试图将肠道菌群恢复到健康成人中的成分,将显著减缓神经退化的进程。许多 AD 动物模型的研究揭示了肠道菌群的变化为肠道菌群在 AD 发病机制中的作用提供了证据。然而,到目前为止,大部分的实验证据都来自相关研究,关于肠道菌群改变的研究仍需进行更加谨慎的评估和分析。肠道菌群介导的炎症途径可能是 AD 的触发因素,下一步还需开展深入研究来阐明这些免疫、神经内分泌和代谢途径的细节。未来预计这些途径将为该病的诊断和治疗提供新的策略。

参考文献

- 1 Kawase T, Nagasawa M, Ikeda H, *et al.* Gut microbiota of mice putatively modifies amino acid metabolism in the host brain[J]. *Br J Nutr*, 2017, 117(6): 775-783
- 2 Kim MS, Kim Y, Choi H, *et al.* Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model[J]. *Gut*, 2020, 69(2): 283-294
- 3 Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 329-336
- 4 Gilbert A, Blaser J, Caporaso G, *et al.* Current understanding of the human microbiome[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 392-400
- 5 Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1691-1702

- 6 Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review[J]. *Front Pediatr*, 2015, 3: 17
- 7 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota[J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836
- 8 Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, *et al.* The central nervous system and the gut microbiome[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 915-932
- 9 Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, *et al.* Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 60-68
- 10 柳淑青, 张丽娜, 原晨. 疏肝解郁胶囊治疗卒中后抑郁患者的临床疗效及其对去甲肾上腺素和 5-羟色胺水平的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(7): 1784-1788
- 11 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota[J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836
- 12 Zheng J, Zheng SJ, Cai WJ, *et al.* Stable isotope labeling combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for comprehensive analysis of short-chain fatty acids[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1070: 51-59
- 13 Ho L, Ono K, Tsuji M, *et al.* Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(1): 83-90
- 14 Zhang L, Wang Y, Xiayu X, *et al.* Altered gut microbiota in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(4): 1241-1257
- 15 梁程钰, 陈兆基, 崔蕾, 等. 阿尔茨海默病与肠道菌群相关性的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(5): 464-467
- 16 Shen L, Liu L, Ji HF. Alzheimer's disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(1): 385-390
- 17 GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 88-106
- 18 Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate receptors, tau protein and other risk factors[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2017, 15(1): 1-8
- 19 Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi BS, *et al.* Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118627
- 20 Volpi C, Mondanelli G, Pallotta MT, *et al.* Allosteric modulation of metabotropic glutamate receptor 4 activates IDO1-dependent, immunoregulatory signaling in dendritic cells[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 59-71
- 21 Kong Y, Ruan L, Qian L, *et al.* Norepinephrine promotes microglia to uptake and degrade amyloid beta peptide through upregulation of mouse formyl peptide receptor 2 and induction of insulin-degrading enzyme[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(35): 11848-11857

- 14 Viana SD, Valero J, Rodrigues - Santos P, *et al.* Regulation of striatal astrocytic receptor for advanced glycation end - products variants in an early stage of experimental Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2016, 138(4) : 598 - 609
- 15 Angelopoulou E, Paudel YN, Piperi C. miR - 124 and Parkinson's disease: a biomarker with therapeutic potential[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104515
- 16 Bianchi R, Kastrisianaki E, Giambanco I, *et al.* S100B protein stimulates microglia migration via RAGE - dependent up - regulation of chemokine expression and release[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(9) : 7214 - 7226
- 17 Sun L, Shen R, Agnihotri SK, *et al.* Lack of PINK1 alters glia innate immune responses and enhances inflammation - induced, nitric oxide - mediated neuron death[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1) : 383
- 18 Bianchi R, Giambanco I, Donato R. S100B/RAGE - dependent activation of microglia via NF - kappaB and AP - 1 co - regulation of COX - 2 expression by S100B, IL - 1beta and TNF - alpha[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(4) : 665 - 677
- 19 Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, *et al.* S100B protein in neurodegenerative disorders[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(3) : 409 - 424
- 20 Urvashi L, Shamsher S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2021, 19(2) : 265 - 277
- 21 Papuc' E, Rejdak K. Increased cerebrospinal fluid S100B and NSE reflect neuronal and glial damage in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 156
- 22 李雪莲, 朱飞奇, 陈俊斌, 等. S100B 蛋白与帕金森病情分级的相关性研究[J]. *海南医学*, 2014, 25(8) : 1099 - 1101
- 23 Wilhelm KR, Yanamandra K, Gruden MA, *et al.* Immune reactivity towards insulin, its amyloid and protein S100B in blood sera of Parkinson's disease patients[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(3) : 327 - 334
- 24 Sathe K, Maetzler W, Lang JD, *et al.* S100B is increased in Parkinson's disease and ablation protects against MPTP - induced toxicity through the RAGE and TNF - alpha pathway[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11) : 3336 - 3347
- 25 Christl J, Verhülndonk S, Pessanha F, *et al.* Association of cerebrospinal fluid S100B protein with core biomarkers and cognitive deficits in prodromal and mild Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4) : 1119 - 1127
- 26 Maarouf CL, Beach TG, Adler CH, *et al.* Quantitative appraisal of ventricular cerebrospinal fluid biomarkers in neuropathologically diagnosed Parkinson's disease cases lacking Alzheimer's disease pathology [J]. *Biomark Insights*, 2013, 8: 19 - 28
- 27 Gmitterová K, Gawinecka J, Llorens F, *et al.* Cerebrospinal fluid markers analysis in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270(4) : 461 - 470
- 28 Maarouf CL, Kokjohn TA, Walker DG, *et al.* Biochemical assessment of precuneus and posterior cingulate gyrus in the context of brain aging and Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8) : e105784
- 29 Fardell C, Zettergren A, Ran C, *et al.* S100B polymorphisms are associated with age of onset of Parkinson's disease[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1) : 42
- 30 Batassini C, Broetto N, Tortorelli LS, *et al.* Striatal injury with 6 - OHDA transiently increases cerebrospinal GFAP and S100B [J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 387028
- 31 Zhu YF, Wang WP, Zheng XF, *et al.* Characteristic response of striatal astrocytes to dopamine depletion[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(4) : 724 - 730
- 32 Morales I, Sanchez A, Rodriguez - Sabate C, *et al.* The astrocytic response to the dopaminergic denervation of the striatum[J]. *J Neurochem*, 2016, 139(1) : 81 - 95
- 33 Gil - Martínez AL, Cuenca L, Estrada C, *et al.* Unexpected exacerbation of neuroinflammatory response after a combined therapy in old Parkinsonian mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 451
- 34 Gil - Martínez AL, Cuenca L, Sánchez C, *et al.* Effect of NAC treatment and physical activity on neuroinflammation in subchronic Parkinsonism; is physical activity essential? [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1) : 328
- 35 Smajić S, Prada - Medina CA, Landoulsi Z, *et al.* Single - cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson - specific neuronal state[J]. *Brain*, 2022, 145(3) : 964 - 978
- 36 刘嘉琳, 郑芳, 龙彦, 等. 脑组织特异表达 hS100B 转基因小鼠帕金森样运动协调能力改变的初步分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(2) : 240 - 246

(收稿日期: 2022 - 04 - 08)

(修回日期: 2022 - 04 - 16)

(上接第 21 页)

- 22 Sochocka M, Donskow - Łysoniewska K, Diniz BS, *et al.* The gut microbiome alterations and inflammation - driven pathogenesis of Alzheimer's disease - a critical review[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3) : 1841 - 1851
- 23 Liu S, Gao J, Zhu M, *et al.* Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12) : 5026 - 5043
- 24 张竞男, 苑红, 马春丽, 等. 黄芪多糖通过调节肠道菌群抑制高脂饮食小鼠肠道炎症反应[J]. *食品与生物技术学报*, 2022, 41(4) : 19 - 24
- 25 Sanborn V, Azcarate - Peril MA, Updegraff J, *et al.* Randomized clinical trial examining the impact of lactobacillus rhamnosus GG probiotic supplementation on cognitive functioning in middle - aged and older adults[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2765 - 2777
- 26 Wang X, Sun G, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids - shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10) : 787 - 803

(收稿日期: 2022 - 05 - 12)

(修回日期: 2022 - 05 - 20)