

肠道微生物群驱动炎症导致阿尔茨海默病的相关性研究进展

薛志远,徐平

摘要 近年来肠道微生物群体参与肠道和大脑之间的双向通信是脑科学最重要的发现之一。肠道微生物生态失衡、局部和全身炎症反应以及肠-脑轴的失调可能是痴呆和阿尔茨海默病(AD)脑破坏机制的源头。肠道内常驻微生物群可对宿主大脑及行为产生影响,甚至可以作为人体“第二大脑”,参与AD等神经退行性疾病过程。本文对肠道微生物群驱动炎症导致AD的发病机制研究进行归纳,为深入认识肠道微生物群对AD的影响及其调控机制提供新见解。

关键词 肠道微生物群;肠-脑轴;小胶质细胞;炎症;阿尔茨海默病

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.03.010

薛志远,徐平.肠道微生物群驱动炎症导致阿尔茨海默病的相关性研究进展[J].神经损伤与功能重建,2020,15(3):159-161.

最新研究表明人体肠道内存在约 3.0×10^{13} 细菌,与人体细胞数量相匹配甚至超过,这些微生物与宿主共生,形成“人类生物群系”^[1]。肠道微生物群落通常稳定,但其组成受许多因素的影响,包括肠道蠕动、pH值、自身代谢产物,甚至延伸到宿主的生活方式,如年龄、饮食、情绪及抗生素使用等^[2]。近年来,AD的炎症感染假说已开始轻轻地推动占据数十年的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)级联假说。AD发病可能始于肠道,并且与肠道微生物群驱动的炎症密切相关。个性化饮食或有益的微生物群、改变微生物群组成及其代谢产物等多种措施调控肠道微生物介导的炎症可能成为未来干预及治疗AD有希望的领域。

1 肠道微生物概述

Lederberg 和 McCray 于2001年首次提供了“微生物群”这一新的术语^[3]。其成员包括细菌、古细菌、病毒、噬菌体、真核生物和真核微生物。肠道微生物群组成具有多样性及复杂性,目前医学对肠道微生物群的生物学特征以及如何引发免疫和维持宿主健康知之甚少^[4]。肠道微生物群定植的身体部位包括口腔、鼻腔、皮肤、胃肠道及女性的阴道,其中胃肠道数量及种类最丰富,主要属于细菌厚壁菌门和拟杆菌门^[5]。婴儿肠道微生物群的定植始于出生,并与分娩方式有关。通过阴道分娩的婴儿肠道中乳酸杆菌和普氏菌占主导地位,并获得与母亲阴道相似的微生物群,而剖腹产分娩常获得与皮肤相关的微生物群如丙酸杆菌、葡萄球菌和棒状杆菌^[6]。据统计,72%经阴道分娩婴儿的微生物群类似于母亲阴道微生物群,在剖腹产的婴儿中,这个百分比降低到41%^[5]。在生命的第一年,肠道微生物群的组成取决于婴儿饮食,如配方奶喂养或母乳喂养,到大约2.5岁时,婴儿肠道微生物群的组成多样

性和功能与成人相似^[5]。在成年期,肠道微生物群似乎相对稳定,直到65岁,拟杆菌门和梭菌群数量增加^[6]。

2 炎症驱动AD的发病机制

AD是老年痴呆最常见的一种形式,是一个重大的公共卫生问题。在90年代早期,A β 级联假说一直是AD病理生理学的主要假设^[7]。然而目前,有学者认为A β 病变可能发生于认知衰退和AD诊断之前的10~20年,大脑中的A β 沉积不是AD发病的唯一罪魁祸首。A β 在大脑中沉积后可激活大脑先天免疫细胞如小胶质细胞等,导致中枢神经系统炎症反应,急性、自限性神经炎症反应导致A β 清除,对神经元保护有益^[8,9]。然而,在衰老过程中,持续性小胶质细胞激活导致慢性炎症反应,导致脑损伤和神经元死亡^[10,11]。此外,人体肠道、口腔、鼻腔微生物群的生态失衡可导致全身炎症反应并激活小胶质细胞发生免疫反应,反应性小胶质细胞增生活化可激活星形胶质细胞,进一步加重神经炎症和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障碍,神经元破坏进入恶性循环状态。随着年龄的增长,BBB防御功能减弱,病原体(病毒、细菌、真菌)、免疫细胞及其代谢产物将进入大脑^[12]。最新AD病因学研究表明,炎症介导的BBB衰变及未稳定的脑内皮质成熟可能依赖于肠道微生物群,因此,这支持肠道微生物驱动慢性炎症与AD等神经退行性或神经发育性疾病相关的假设^[13]。

最近,AD的炎症假说变得越来越重要。AD被认为是一种全身性疾病,中枢神经炎症及外周炎症反应均参与其中,大脑中的炎症反应过程可发生于老年斑出现多年前并起作用^[12,14]。研究证实A β 的产生与抗菌反应有关,A β 具有对抗真菌、细菌和病毒(如人疱疹病毒1型)的抗菌活性^[15,16]。这些研究揭

作者单位

遵义医科大学研究生院

贵州 遵义 563000

基金项目

国家自然科学基金

(No. 81660194);

贵州省科技厅贵州省

科技计划项目

(黔科合支撑[2019]

2796号);

遵义医学院神经病

学研究生工作站

(No. GZZ2017004)

收稿日期

2019-04-17

通讯作者

薛志远

1208196826@

qq.com

示AD的感染性假说和感染因子在神经炎症中的作用。目前,有学者提出一方面A β 是在每一次新感染(微生物从外周进入大脑)中产生的,或者是脑组织中潜伏感染的微生物再生。另外一方面衰老是免疫衰老,包括总体免疫应答下降、小胶质细胞纠正A β 清除及病原体吞噬作用的能力降低等,最终导致炎症反应从有益转变为有害(慢性炎症)^[10]。

3 肠道微生物群多途径驱动炎症 AD

3.1 小胶质细胞途径

小胶质细胞是大脑内常驻免疫细胞,对突触重塑及调节神经炎症至关重要,参与神经损伤及修复^[17]。然而影响小胶质细胞活性的众多因素和信号尚未完全阐明。小胶质细胞不仅响应大脑内的局部信号,还接受来自外周的输入,如胃肠道。最近研究表明,肠道微生物群可通过肠-脑通讯、肠道屏障及外周免疫反应、微生物群代谢产生神经活性物质等途径对小胶质细胞的发育成熟和功能至关重要^[18]。多年来,神经炎症被认为是AD的“晚期事件”,小胶质细胞激活是斑块形成的结果或伴随斑块在脑实质中沉积及神经退行性现象。A β 介导的小胶质细胞激活导致促细胞因子、趋化因子、补体蛋白、促神经毒性自由基持续释放,加重神经损伤^[19]。Titikor等^[20]研究发现,益生菌可抑制小胶质细胞过度激活,调节海马可塑性及线粒体功能,改善认知功能。同样,Syeda等^[21]发现喂食胭脂虫、大豆、奇异子油的AD模型小鼠肠道微生物群组成全面、均衡,大脑内小胶质细胞活化程度低,神经炎症和氧化应激反应轻,而其中的神经保护作用很可能通过调节肠道微生物菌群及小胶质细胞途径实现。因此,神经炎症在AD病理生理学过程中的作用确实被低估了,小胶质细胞的激活不仅仅是早期神经病理学早期后果,而是一种可能导致AD发病和进展的“早期事件”^[22]。肠道微生物群-小胶质细胞-炎症与AD之间潜在联系,但现有技术水平很难确定微生物群-小胶质细胞-炎症如何在AD不同阶段之间转化^[23]。

3.2 代谢产物途径

肠道微生物群含有高达95%的人类微生物细菌群,并通过细胞因子、免疫、激素与神经元信号形成双向通讯^[24-26]。肠道微生物群代谢产物可产生一系列神经活性分子,如血清素、犬尿氨酸、褪黑素、 γ -氨基丁酸、儿茶酚胺、组胺和乙酰胆碱等,这些神经活性分子能降低肠道屏障的紧密度,促进肠道微生物群的接触、聚集及神经炎症,损害BBB,最终导致神经变性^[27-29]。然而,肠道微生物对大脑功能的影响并非所有细菌代谢产物的简单总和,代谢产物穿透BBB的不同能力起着关键作用。其中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),包括丁酸盐、丙酸盐、醋酸盐,丁酸盐可影响肠道神经系统的胆碱能神经元,导致肠道运动性增加,而丙酸盐则相反。醋酸盐可以穿过BBB,向大脑发出饱足感,并调控小胶质细胞降低BBB的渗透性^[30]。最新研究发现,在AD果蝇肠道内醋酸盐含量丰富,但比例下调严重,这种失调可能通过影响SCFAs水平参与AD发病^[31]。丁酸盐是一种多功能分子,它的许多效应细胞能与G蛋白偶联受体(FFAR3、FFAR2)特异性结合^[32],影响多种基因和细胞蛋白的功能,具有

神经保护作用。丁酸盐是FFAR3的有效激动剂,而醋酸盐和丙酸盐是FFAR2的激动剂。Kilgore等^[33]发现在AD小鼠模型中,丁酸盐对改善学习和记忆有显著影响,干预丁酸盐后小鼠学习、记忆能力增强,甚至在AD晚期阶段。

3.3 免疫激活途径

A β 是任何聚集的、不溶的、富含脂蛋白的沉积物的总称,表现为原纤维轴的 β -褶皱片状结构。最新研究发现,肠道微生物和大脑A β 在高价结构、病原体相关分子组成及物理化学特征方面具有生物学相似性,尽管它们与人A β 1-42不共享氨基酸序列,但它们具有与A β 1-42相同的TLR1/TLR2受体识别系统,并且还强烈激活促炎细胞因子,特别是IL-17和IL-22的产生^[34]。Pourbadie等^[35]发现,干预小胶质细胞TLR2、TLR2受体可恢复A β 诱导的海马长时程增强损伤,并保护大鼠的突触功能,改善空间及记忆能力。肠道微生物组衍生的代谢产物构成了一大类非常强大的促炎性补体和先天免疫激活剂,具有诱导促炎细胞因子、激活补体和改变脑中免疫原性的巨大潜力。众所周知,细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)能诱导朊病毒A β 的致病性褶皱片构象,促进A β 纤维形成,海马区A β 长时程增强导致认知缺陷。A β 、LPS是晚期糖基化终产物和TLR受体的强激活剂,这些受体的共同激活扩大了炎症信号,成为AD持续慢性炎症的重要驱动力^[36]。

4 肠道微生物群与临床

近年来,肠道微生物在AD发病、进展及治疗中的作用已经出现,肠道微生物用于治疗中枢神经系统疾病存在可能。研究表明,粪便移植可改变大鼠脑结构及行为^[37],口服细菌疗法诱导肠道微生物群的改变参与炎症和神经可塑性过程,对神经功能有积极影响^[38]。大量摄入植物性食物、益生菌、大豆、坚果和 ω -3多不饱和脂肪酸,以及低摄入饱和脂肪、动物源性蛋白质和精制糖,可抑制炎症反应,降低AD的风险^[39]。肠道激素如生长素释放肽、瘦素、胰高血糖素样肽-1和胃抑制多肽可改善认知功能,在调节神经功能如学习和记忆中发挥作用^[40]。

5 总结

AD缺乏有效治疗的主要原因是发病机制的不完全了解,肠道微生物群通过小胶质细胞、短链脂肪酸、免疫激活等途径驱动神经炎症可能是AD的触发因素,但具体机制仍需进一步深究。本文为AD的发病机制提供新视角,未来,大脑、肠道微生物群和炎症之间的通信途径将被特别用于保护中枢神经系统健康及提供治疗AD新方法。

参考文献

- [1] Sundman MH, Chen NK, Subbian V, et al. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 31-44.
- [2] Manderino L, Carroll I, Azcarate-Peril MA, et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2017, 23: 1-6.

- [3] Prescott SL. History of Medicine: Origin of the Term Microbiome and why it Matters[J]. *Hum Microbiome J*, 2017, 4: 24-25.
- [4] Chen T, Yu WH, Izard J, et al. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information[J]. *Database (Oxford)*, 2010: baq013-baq013.
- [5] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota[J]. *Biochem J*, 2017, 474: 1823-1836.
- [6] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions[J]. *Science*, 2012, 336: 1262-1267.
- [7] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12: 383-388.
- [8] ÁKasza, Penke B, Frank Z, et al. Studies for Improving a Rat Model of Alzheimer's Disease: Icv Administration of Well-Characterized β -Amyloid 1-42 Oligomers Induce Dysfunction in Spatial Memory[J]. *Molecules*, 2017, 22: pii: E2007.
- [9] Prokop S, Miller KR, Heppner FL. Microglia actions in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathologica*, 2013, 126: 461-477.
- [10] Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe?[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 8071-8089.
- [11] Villa A, Della Torre S, Maggi A. Sexual differentiation of microglia[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 52: 156-164.
- [12] Le AP, Dupuis G, Frost EH, et al. Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 107: S0531556517305417.
- [13] Abolghasem T, Morgun AV, Boitsova EB, et al. Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 276.
- [14] Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, et al. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 199-208.
- [15] Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutova A, et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 56: 4479-4491.
- [16] White MR, Kandel R, Tripathi S, et al. Alzheimer's Associated β -Amyloid Protein Inhibits Influenza A Virus and Modulates Viral Interactions with Phagocytes[J]. *Plos One*, 2014, 9: e101364.
- [17] 张智静, 罗涛. 小胶质细胞极性调节与神经损伤修复研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 30-32+36.
- [18] Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, et al. Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216: 41-59.
- [19] 刘彦超, 王建枝. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 149-152.
- [20] Chunchai T, Thunapong W, Yasom S, et al. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 11.
- [21] Syeda T, Sanchez-Tapia M, Pinedo-Vargas L, et al. Bioactive Food Abates Metabolic and Synaptic Alterations by Modulation of Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66: 1657-1682.
- [22] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45: 1452-1458.
- [23] Balducci C, Forloni G. Novel targets in Alzheimer's disease: A special focus on microglia[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 402-413.
- [24] Sundman MH, Chen NK, Subbian V, et al. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017: S0889159117301551.
- [25] Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, et al. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease[J]. *Nutrients*, 2018, 10: pii: E1765.
- [26] Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, et al. Gut, Microbiome, and Brain Regulatory Axis: Relevance to Neurodegenerative and Psychiatric Disorders[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38: 1197-1206.
- [27] Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, et al. Gut reactions: How the blood - brain barrier connects the microbiome and the brain[J]. *Exp Biol Med*, 2017, 243: 153537021774376.
- [28] Hoffman JD, Ishita P, Green SJ, et al. Age Drives Distortion of Brain Metabolic, Vascular and Cognitive Functions, and the Gut Microbiome[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 298.
- [29] Bhattarai Y. Microbiota-gut-brain axis: Interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30: e13366.
- [30] Kong Y, Jiang B, Luo X. Gut microbiota influences Alzheimer's disease pathogenesis by regulating acetate in Drosophila model[J]. *Future Microbiol*, 2018, 13: 1117-1128.
- [31] Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 2.
- [32] Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 625: 56-63.
- [33] Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 870-880.
- [34] Gholami PH, Mohammad S, Baharak KS, et al. Early Minor Stimulation of Microglial TLR2 and TLR4 Receptors Attenuates Alzheimer's Disease-related Cognitive Deficit in Rats: Behavioral, Molecular and Electrophysiological Evidence[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 70: 203-216.
- [35] Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD)[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 9.
- [36] Gąsiorowski K, Brokos B, Echeverría V, et al. RAGE-TLR Crosstalk Sustains Chronic Inflammation in Neurodegeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 55: 1-14.
- [37] Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16: 240-245.
- [38] Distrutti E, O'Reilly JA, McDonald C, et al. Modulation of Intestinal Microbiota by the Probiotic VSL#3 Resets Brain Gene Expression and Ameliorates the Age-Related Deficit in LTP[J]. *Plos One*, 2014, 9: e106503.
- [39] Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25: 48-60.
- [40] Folch J, Patraça I, Martínez N, et al. The role of leptin in the sporadic form of Alzheimer's disease. Interactions with the adipokines amylin, ghrelin and the pituitary hormone prolactin[J]. *Life Sci*, 2015, 140: 19-28.

(本文编辑:王晶)