

·综述·

基于肠道菌群探讨针灸治疗神经、精神疾病的研究进展

王雪¹, 杨添淞², 孙忠人¹, 王玉琳³, 冯楚文¹, 杨燕¹, 王庆勇¹, 屈媛媛¹, 王德龙¹, 孙维伯⁴, 李超然^{1,5}

作者单位

1. 黑龙江中医药大学
哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院
哈尔滨 150040

3. 黑龙江中医药大学附属第二医院
哈尔滨 150001

4. 哈尔滨医科大学
哈尔滨 150086

5. 浙江中医药大学
杭州 310000

基金项目

国家自然科学基金面上项目(No. 82074539);

国家自然科学基金青年项目(No. 81704170);

黑龙江省博士后基金(No. LBH-Q18117);

黑龙江省中医管理局科研项目(No. ZHY16-003);

黑龙江省中医管理局科研项目(No. ZHY2020-79);

黑龙江省自然科学基金(No. LH2020H092);

黑龙江中医药大学科研基金项目(No. 2019BS03);

浙江中医药大学科研项目(No. 2021RCZXZK02)

收稿日期

2021-12-01

通讯作者

李超然

crwd44@163.com

摘要 肠道菌群与多种神经、精神疾病发病机制密切相关,且针刺治疗神经、精神疾病临床疗效显著。本文基于微生物-肠-大脑轴理论,检索近年来文献并进行总结,从神经、免疫、内分泌等方面来阐述针刺通过调控肠道菌群以治疗神经、精神疾病的机制,并以常见神经、精神疾病如缺血性卒中、帕金森病、抑郁症、阿尔茨海默病和失眠进行举例表述。

关键词 针灸;肠道菌群;微生物-肠-大脑轴;缺血性卒中;帕金森病;抑郁症

中图分类号 R741;R741.05;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210586

本文引用格式:王雪, 杨添淞, 孙忠人, 王玉琳, 冯楚文, 杨燕, 王庆勇, 屈媛媛, 王德龙, 孙维伯, 李超然. 基于肠道菌群探讨针灸治疗神经、精神疾病的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(10): 602-603, 619.

肠道菌群是指人体肠道内寄居的千余种微生物。它们相互依存制约,共同维持人体微生态的平衡,对胃肠道屏障保护和调节营养代谢等有重要作用。近年来,脑-肠双向作用的理论被提出,大量动物实验也证明了微生物-肠-大脑轴的真实存在,即大脑和肠道菌群通过神经、免疫、内分泌等途径双向沟通和互相作用的渠道^[1]。研究表明,针灸可以通过调节肠道菌群来促进脑组织功能的恢复从而改善各种神经、精神症状^[2]。笔者通过检索近5年来相关文献进行机制、应用总结,并对临床上常见的神经、精神系统疾病进行举例表述,以期为临床针灸治疗此类疾病提供理论依据和方案参考。

1 肠道菌群对脑的影响

在胚胎发育早期,肠道微生物通过神经营养素及其受体,利用控制神经元分化和存活途径,影响大脑各区域神经元的生长和凋亡。同时大脑内皮中紧密连接蛋白和髓鞘蛋白的表达、小胶质细胞的发育和成熟均受肠道菌群介导^[3]。许多研究通过对比模拟人类肠道微生物的模型小鼠和无菌小鼠,发现无菌小鼠的神经纤维、髓鞘、小胶质细胞和血脑屏障等发育均低于模型小鼠。这与人类肠道菌群失调的早产儿相对正常人脑发育不全的现象相对应,可见肠道菌群对于早期神经系统的形成和功能完善有着巨大影响^[4]。不仅如此,肠-脑轴也是维持人一生内环境稳态的重要体系。肠道微生物的产物可以直接通过迷走神经与中枢神经系统相关联;还可穿过肠道进入循环系统,经血脑屏障影响大脑;同时,肠道微生物还能促进与中枢神经系统紊乱相关的外周免疫反应,通过代谢产物向免疫系统发出讯号,促进免疫细胞释放细胞因子影响神经系统。与肠道微生物关联的多种神经、精神系统疾病,也有明显的炎症表现^[5,6]。

2 针灸对肠道菌群的影响

针灸对肠道菌群的调节作用已得到实验室检查验证,疗效也被广泛认可。中医理论中的“气机”可对应人体的微生态。气机失于畅达,是微生态失衡的表现,而肠道菌群便是微生态中的一员。《灵枢·刺节真邪论》云:“用针之要,在于调气”。针灸可以通过选穴和针法的灵活运用对失衡的气机进行调节,使之归于阴平阳秘。现代研究表明,针灸可以通过对胃肠动力、分泌和免疫的调节来影响肠道菌群^[7]。王旒靖等^[8]针刺应激性胃溃疡模型大鼠百会、中脘、足三里穴,与模型组相比,针刺组的拟杆菌门和厚壁菌门比例均更趋向于空白组,菌群的多样性和丰度也呈回调征象。谢文松等^[9]对实验组溃疡性结肠炎患者应用益阳愈溃汤结合针刺治疗,对照组仅给予益阳愈溃汤,结果治疗后实验组双歧杆菌、乳酸杆菌等优势菌种均高于对照组。张星星等^[10]以健脾疏肝方结合针灸天枢、足三里、上巨虚、三阴交、太冲、百会、印堂穴对肠易激患者进行施治,以双歧杆菌/肠杆菌之比(B/E)作为肠道微生物定植抗力的指标,结果观察组B/E值在治疗后相比治疗前有显著升高且高于西药组。

3 针灸作用于肠道菌群治疗神经、精神疾病的应用

3.1 缺血性卒中(ischemic stroke, IS)

免疫和炎症反应是IS发生和转归的重要环节,而肠道菌群可以通过其代谢产物调节免疫系统。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAS)是肠道菌群有益菌种的主要代谢产物。IS急性期时,小胶质细胞在几小时内被激活,产生细胞因子和趋化因子并导致白细胞浸润,加重了脑组织的损伤^[11]。Benakis等^[12]发现在小鼠饮用水中添加SCFAS可促进小胶质细胞的形态向静息表型转变,从而控制急性期的损伤。在IS恢复期,Treg细胞的激活和迁移可以保护大脑免受缺血再灌注的损伤。Honda教授及其团队^[13,14]研究发现SCFAS的其中一种丁酸盐可诱导结

肠 Treg 细胞分化。IS 患者往往会伴有体内有益菌种的数量降低和致病菌种的数量升高。有益菌种的减少会使 SCFAS 的分泌降低,致病菌种的毒性代谢产物累积并破坏肠道屏障进入血液,甚至会产生全身炎症反应和脓毒症,加重 IS 的不良预后^[15]。赵一点等^[16]发现对 IS 患者采用头穴丛刺长留针结合康复训练治疗,可以使患者肠道内有益菌种(乳酸杆菌、双歧杆菌)及致病菌种(肠球菌、小梭菌)数量分别呈增长和减少趋势。且患者血清中促炎因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-18 水平均明显下降,提示免疫系统紊乱的恢复。王叶青等^[17]采用薄式腹针针对 IS 患者进行施治,选取患者的中、下脘穴、气海穴、关元穴及双侧大横穴垂直深刺,并测定患者肠道菌群屏障破坏标志物 D-乳酸、二胺氧化酶水平,其结果也明显低于对照组。此外,肠道菌群的失调不仅贯穿 IS 的始末,有高血压、糖尿病、肥胖和动脉粥样硬化等 IS 高危因素的患者,均有肠道菌群紊乱特征^[18]。因此,针刺调节肠道菌群对 IS 的预防和治疗均具有积极意义。

3.2 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

路易小体是 PD 患者脑内的特征性标志物, α -突触核蛋白作为路易小体的主要成分,在 PD 患者的肠道神经中被发现^[19]。Scheperjans 及其研究团队^[20]发现肠道菌群失调可导致 α -突触核蛋白病理性变异。PD 患者肠道微生物中,普雷沃氏菌的丰度较健康人下降了 77.6%,因其参与肠道黏膜层中黏蛋白的生成,肠道通透性随之增加,在细菌内毒素的侵袭下最终导致 α -突触核蛋白的错误折叠。且 α -突触核蛋白可沿迷走神经途径从胃肠道直接传递到中枢,错误折叠的 α -突触核蛋白积聚在中脑黑质多巴胺能神经元内,导致其功能障碍和死亡;而细胞外的 α -突触核蛋白也可能导致小胶质细胞和星形胶质细胞的神经毒性反应,从而导致 PD 的发生和发展^[21]。王照钦等^[22]发现经针刺干预治疗后的 PD 小鼠普雷沃氏菌和抗炎菌粪杆菌丰度显著提升,可以降解黏蛋白的艾克曼菌属丰度明显下降,提示针刺可以通过调节肠道菌群来保护肠道屏障,进而减少 α -突触核蛋白的变异和积聚,以延缓 PD 的进展。倪光夏等^[23]基于神经节段支配理论,强调天枢、上巨虚和足三里对神经系统的调节,以促进肠道功能的恢复和肠道菌群的稳定。此外,功能性便秘作为 PD 的高发因素之一通常在运动障碍数年前出现^[24],且往往伴随着 PD 的整个病程。王顺等^[25]提取 PD 伴功能性便秘大鼠针刺前后的肠道微生物并进行分析,发现经治疗后的大鼠肠道菌群丰度及肠道菌群代谢活性均有显著提升,且患鼠的便秘情况也明显改善,这亦为针刺可以有效预防和延缓 PD 病程提供了依据。

3.3 抑郁症

抑郁症与大脑功能异常有着密切联系。研究人员对抑郁症患者进行 MRI 检测,发现抑郁患者局部区域灰质异常,其中包括双侧海马、前扣带回皮质、前额叶皮质内区域、纹状体和杏仁核等^[26]。抑郁症的起因多与下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的功能异常有关。研究表明 HPA 轴过度活跃可以导致抑郁状态,且炎症反应可以刺激 HPA 轴活跃^[27]。肠道菌群失调会导致炎症反应的发生。Karakula-Juchnowicz 等^[28]发现用无谷氨酸饮食结合益生菌(瑞

士乳杆菌、长双歧杆菌)改善肠道菌群结构失调,可促进 SCFAS 分泌,修复肠道屏障,抑制抑郁症中的免疫炎症性连锁反应,从而改善患者精神相关性状。此外,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)作为一种与抑郁症密切相关的神经递质,可以通过大脑相应 5-HT 受体对人的情绪起调控作用。肠道微生物组通过肠道中的肠嗜铬细胞调节 5-HT 合成,且 5-HT 前身色氨酸的代谢亦受肠道菌群的调控^[29]。因此,肠道菌群失调会影响 5-HT 的合成进而引发各种情绪问题。王新宇等^[30]运用孙氏腹针对卒中后抑郁的患者进行针刺治疗 3 个疗程后,患者血清中 5-HT 水平显著提高。宋蕙杉等^[31]取慢性应激抑郁大鼠百会、印堂、中脘、天枢、三阴交、太冲、神门穴进行电针治疗,治疗后对大鼠进行行为学检测,并提取其粪便使用 Biolog-ECO 法来分析肠道菌群变化情况。结果患鼠肠道微生物群落 AWCD 值和微生物多样性指数 Shannon-Wiener 均有显著提升,且体重、食量和运动量均有明显改善。

3.4 其他疾病

3.4.1 失眠 《黄帝内经》云:“胃不和则卧不安”。可见古时候人们就意识到了睡眠和消化系统的密切联系。肠道菌群代谢产物 SCFAS 可以从调控 5-HT 的分泌和释放、调控肾素分泌影响交感神经兴奋性和调节体内炎症因子水平 3 方面来促进睡眠^[32]。陈果等^[33]应用三味安神方结合调神针法来治疗肝郁脾虚型失眠,通过针药结合调节患者肠道菌群紊乱以改善其代谢产物异常情况。患者治疗 1 周后睡眠时间和质量即有明显改善。

3.4.2 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD) 研究表明,肠道生态失调可能促进淀粉样蛋白聚集、神经炎症、氧化应激和胰岛素抵抗,在 AD 的发病机制中扮演重要角色^[34]。针刺可以通过与经络联系的植物神经调控肠道菌群,纠正微生物-肠-大脑轴平衡,减轻炎症反应,促进神经营养因子的生成,减轻神经功能缺损^[35]。

4 小结和展望

肠道菌群和脑的相互作用在近几年来广受关注,部分动物实验和临床试验也取得了预想的成果。但目前的文献多局限于动物实验或基于动物实验机制对临床疗效的猜想。动物和人类的神经、免疫、内分泌系统虽有相似之处,但在不同疾病方面的疗效是否可以等同看待还需具体验证。今后可多开展相关大样本高质量实验,以用来支撑当前猜想。

目前对肠道菌群实验机制方面研究仍不够透彻,大多数实验还是以菌群丰度、多样性及代谢产物作为观察指标。今后可以对不同菌种细化检验,观测相关菌种与疾病转归之间的联系,从而进行更加有针对性的研究。此外,针刺的各种参数比如各个疾病针刺开始干预的时间、针刺深度、行针手法、留针时间等对肠道菌群是否有不同影响,以及是否有最佳参数选择都可作为今后临床研究的方向。

参考文献

- [1] Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, et al. The Gastrointestinal Microbiome: A Review[J]. J Vet Intern Med, 2018, 32: 9-25.
- [2] 彭拥军,徐疏影,李文倩,等. 针灸与肠道菌群[J]. 辽宁中医药大学学

- [6] Woo PYM, Ng BCF, Wong JHM, et al. The protean manifestations of central nervous system IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: A report of two cases[J]. Chinese Neurosurgical Journal, 2021, 7: 306-312.
- [7] Boban J, Ardali S, Thurnher MM. Leptomeningeal form of immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: A case report and review of the literature[J]. Neuroradiology, 2018, 60: 769-773.
- [8] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60: 192-206.
- [9] Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: A clinical perspective[J]. Br J Rheumatol, 2020, 59: iii123-iii131.
- [10] Mitamura K, Arai-Okuda H, Yamamoto Y, et al. Disease activity and response to therapy monitored by [18F]FDG PET/CT using volume-based indices in IgG4-related disease[J]. EJNMMI Res, 2020, 10: 153.
- [11] Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IGG4-related disease[J]. J Neurol Sci, 2021, 424: 117420.
- [12] Gerson G, Soares CEL, Rangel AR, et al. Hypertrophic pachymeningitis, IgG4-related disease: Case report[J]. J Bras Patol Med Lab, 2021, 57: 1-6.
- [13] Zhang RS, Gao JG, Zhao T, et al. A case with IgG4-related spinal pachymeningitis causing spinal cord compression[J]. Front Neurol, 2020, 11: 500.
- [14] Levraut M, Cohen M, Bresch S, et al. Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6: e568.
- [15] Baptista B, Casian A, Gunawardena H, et al. Neurological manifestations of IgG4-related disease[J]. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19: 14.
- [16] Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2019, 1: e55-65.
- [17] Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis[J]. Medicine(Baltimore), 2013, 92: 206-216.

(本文编辑:雷琪)

(上接第603页)

- 报, 2020, 22: 4-7.
- [3] Radulescu CI, Garcia-Miralles M, Sidik H, et al. Manipulation of microbiota reveals altered callosal myelination and white matter plasticity in a model of Huntington disease[J]. Neurobiol Dis, 2019, 127: 65-75.
- [4] Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants[J]. Dev Psychobiol, 2019, 61: 739-751.
- [5] 刘家奇, 武璇琮, 任文凯, 等. 肠道微生物菌群调节中枢神经系统发育及相关疾病的研究进展[J]. 中国科学:生命科学, 2020, 50: 329-337.
- [6] Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication[J]. Neurobiol Dis, 2020, 136: 104714.
- [7] 王文炎, 梁凤霞, 宋爱群, 等. 针灸调节肠道微生物群现状与思考[J]. 针刺研究, 2019, 44: 71-74.
- [8] 王旒靖, 薛婷, 吴颖琦, 等. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40: 526-532.
- [9] 谢文松, 魏录翠, 王金周, 等. 针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38: 378-383.
- [10] 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25: 79-86.
- [11] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16: 142.
- [12] Benakis C, Poon C, Lane D, et al. Distinct Commensal Bacterial Signature in the Gut Is Associated With Acute and Long-Term Protection From Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2020, 51: 1844-1854.
- [13] Yamashiro Y. Gut Microbiota in Health and Disease[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71: 242-246.
- [14] 杜培培, 郭爱红, 王萌, 等. 肠道菌群与缺血性脑卒中相关性的研究进展[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21: 270-273.
- [15] Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Guzmán-de la Garza FJ, et al. D-Lactate and intestinal fatty acid-binding protein are elevated in serum in patients with acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121: 87-93.
- [16] 赵一点, 唐强, 朱路文, 等. 针康法对缺血性卒中患者肠道菌群及血清TNF- α 、IL-18的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14: 232-235.
- [17] 王叶青, 洪敏, 张凯娜, 等. 观察薄氏腹针对脑卒中患者MMSE评分及血清D-乳酸、二胺氧化酶的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46: 1958-1960.
- [18] 孙亚鲁, 尹勇, 王晓梅. 肠道菌群与脑卒中的关系[J]. 医学综述, 2019, 25: 1782-1786.
- [19] 龚振翔, 丁凤菲, 巴黎, 等. 肌萎缩侧索硬化症肠道菌群的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 29-32.
- [20] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Mov Disord, 2015, 30: 350-358.
- [21] Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM. α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies[J]. Neurosci Lett, 2019, 709: 134316.
- [22] 王照钦, 钟蕊, 高峻, 等. 针刺对帕金森病模型小鼠肠道菌群多样性的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35: 2265-2270.
- [23] 倪光夏, 宋扬扬. 基于“脑肠轴”理论探讨“醒神调肠”针刺法治疗帕金森病[J]. 中国针灸, 2020, 40: 315-317.
- [24] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review[J]. JAMA, 2020, 323: 548-560.
- [25] 王顺, 付艺, 刘佳惠, 等. 调神畅情针法对帕金森病伴便秘型大鼠肠道菌群AWCD值、Shannon指数的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27: 568-571.
- [26] Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, et al. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2017, 49: 2-10.
- [27] 陈珊珊, 何阳, 张志华, 等. 肠道菌群对抑郁症的影响及其可能机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33: 1093-1097.
- [28] Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol[J]. Nutr J, 2019, 18: 50.
- [29] Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21: 738-748.
- [30] 王新宇. 孙氏腹针区埋线治疗中风后抑郁的临床疗效观察及其对血清5-HT影响的研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2020.
- [31] 宋蕙杉, 王顺. 电针对慢性应激抑郁大鼠行为学和肠道微生物每孔颜色平均变化率、Shannon-Wiener多样性指数的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15: 88-91.
- [32] 唐显群, 韩祖成, 张晓乐, 等. 基于“胃不和则卧不安理论”的短链脂肪酸与失眠关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 3434-3437.
- [33] 刘科, 陈果. 陈果应用针药合调治疗肝郁脾虚型失眠的临床经验[J]. 江西中医药, 2020, 51: 37-38, 76.
- [34] 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: 5026-5043.
- [35] 刘浩, 李志刚, 王顺, 等. 针刺对阿尔茨海默病精神症状及肠道菌群的作用研究[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36: 1-5.

(本文编辑:唐颖馨)