

# 关于火麻仁对肠道菌群和认知功能影响的研究进展

黄吉林<sup>1</sup> 蓝斌<sup>1</sup> 谢金义<sup>1</sup> 张家源<sup>1</sup> 黄玲<sup>2\*</sup>

(1.广西医科大学肿瘤医院 广西南宁 530021; 2.广西医科大学基础医学院病理生理学教研室 广西南宁 530021)

**摘要:** 药物与肠道菌群相互作用研究已成为包括抗衰老在内药物作用机制研究的重要方向。肠道菌群通过影响葡萄糖代谢、炎症反应、免疫反应甚至是外周和中枢神经系统的神经递质的合成和转运等参与体内复杂的病理生理过程。本文拟从火麻仁和肠道菌群分布的联系、火麻仁的抗衰老作用、火麻仁对认知功能的影响进行阐述,为后续临床研究火麻仁抗衰老作用提供参考。

**关键词:** 火麻仁; 肠道菌群; 认知功能; 抗衰老; 长寿

人体中的共生微生物约有 95% 是位于肠道内,直接参与胃肠功能的调节,与葡萄糖代谢、炎症反应、免疫反应甚至是外周和中枢神经系统的神经递质的合成和转运等体内复杂的病理生理过程有关。而当肠道菌群发生紊乱时,可导致多种疾病的发生,甚至加速人体衰老。因此,改善肠道菌群结构,调节其分布,对于维持人体正常的生理机能以及抗神经系统衰老有着重要作用。现有大量研究证实,火麻仁具有抗氧化、抗衰老等作用,可预防阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)等神经退行性疾病。此外,火麻仁具有润肠通便,促进肠蠕动等作用,可调节肠道菌群分布,而肠道菌群又能通过其分泌代谢产物进而影响到神经系统,据此推测火麻仁可能通过调节肠道菌群的分布来影响认知功能。本文拟从火麻仁对肠道菌群和认知功能的影响相关研究进行综述。

## 1. 火麻仁的主要成分及药理作用

大麻又称大麻(Cannabis sativa),其富含植物蛋白、膳食纤维以及多元不饱和脂肪酸。目前从火麻仁中分离的主要有效化学成分有脂肪酸及其酯类、木脂素酰胺类、甾体类、大麻酚类、生物碱、黄酮及其苷类、蛋白质、酶类、油脂、维生素及微量元素等<sup>[1]</sup>。火麻仁可以润燥滑肠,刺激肠黏膜,使消化液分泌增多,肠道蠕动加快。火麻仁中主要活性成分的功能各有不同,具有抗氧化、抗衰老等作用,可预防 AD 等神经退行性疾病。

## 2. 火麻仁与肠道菌群之间的联系

吴宿慧<sup>[2]</sup>等通过体外实验证明火麻仁水煎液能改变菌群结构,实验中发现,火麻仁水煎液可以显著促进变形菌门的生长,而直接抑制拟杆菌门的生长,可以显著提高总菌数和杆菌比例,这可能是火麻仁水煎液与肠道菌群相互作用的条件之一。另外一个体外实验也证实,火麻仁水煎液与人源肠道菌共温孵的宏基因组测序结果显示火麻仁水煎液显著促进了变形菌门的生长,而抑制了拟杆菌的生长;同时对比火麻仁水煎液干预后,肠道菌代谢物中也发现代谢产物中的亚麻酸、亚油酸含量均明显降低,代谢后的火麻仁高浓度组可以检测到少量亚油酸转化物共轭亚油酸的存在<sup>[3]</sup>。李彤<sup>[4]</sup>通过实验得出,高剂量的共轭亚油酸可促进双歧杆菌属、丁酸弧菌属的生长而抑制葡萄球菌的生成,显著逆转小鼠由于高脂饲料导致的肠道菌群紊乱,增加短链脂肪酸产生菌属的相对丰度。

## 3. 火麻仁和肠道菌群及衰老长寿或者认知功能之间的关系

广西巴马瑶族自治县,是世界五大长寿乡之一。通过对广西巴

马长寿人群进行长期的跟踪研究,发现该地区百岁长寿老人的认知功能保存得较为完好<sup>[5]</sup>。同时在研究过程发现该地区人群有食用火麻仁汤和火麻仁相关制品的习惯,推测该地区人群保存较好的认知水平的原因可能与长期食用火麻仁及其有关制品有关。

根据前述火麻仁可影响肠道菌群的分布和结构甚至是肠道菌群的代谢功能,而肠道菌群的这些改变群可能通过脑-肠-轴在肠道微生物群与大脑功能和行为之间通过自下而上或自上而下的双相作用进行双相调控。肠道菌群的一些组成部分特别是细菌合成和释放的淀粉样肽和脂多糖可以激活炎症信号通过释放细胞因子而促进 AD 的发生发展,而非致病性微生物的代谢活性及分泌的功能性副产物则可增加肠粘膜的通透性,从而使肠道菌群通过影响诸如血清素、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、多巴胺、神经肽和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等神经递质的合成与释放甚至是其生物活性进而影响中枢神经系统的功能,对诸如 AD 等中枢神经系统疾病的治疗起到积极的作用<sup>[6-11]</sup>。有研究显示,在神经系统神经元突触可塑性和神经的发生过程中起重要作用的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在无菌小鼠大脑皮层和海马区的表达水平减低,这说明机体维持正常的肠道微生物水平对于维持正常的 BDNF 及认知功能有重要的作用<sup>[12]</sup>。肠道菌群还可以通过炎症对衰老产生影响,造成炎性衰老。炎性衰老为慢性炎症反应伴随的衰老。炎症反应可能是由肠道菌群的自身免疫耐受下降及衰老引起的肠道菌群的组成发生变化导致其异常免疫激活引起的。局部和持续的肠道微生物异常活动可对肠道黏膜产生致炎作用,从而释放炎症因子进入血液循环,这种局部释放的炎症因子通过血液循环影响全身,因此这种局部的炎症反应常常会导致全身慢性低度炎症反应的发生。而导致炎性衰老的关键就在于肠道内本来无害的共生菌群失衡。营养摄入不平衡、肠蠕动减弱、便秘均可导致肠道细菌产生或排出异常,进而影响肠道细菌环境<sup>[13]</sup>。在肠道细菌环境受到显著影响后,血清素、GABA、5-HT、多巴胺、神经肽和 SCFAs 等神经递质的合成与释放均有可能受到波及,神经系统 BDNF 也难以正常表达。Shih-Cheng Wu<sup>[14]</sup>等通过实验发现肠道微生物失调会加剧果蝇阿尔茨海默病的进展。过高或过低的神经递质水平可能对神经冲动的传导有一定影响,也不利于神经系统的营养支持,甚至有可能加速神经元的功能衰退,进而影响认知功能。

大麻仁的直接使用可以改善衰老小鼠的认知功能,且其中的机理与大麻仁对肠道菌群的调节作用息息相关。大麻仁的有效成分直接作用于消化道菌群,发挥润肠通便、减脂、抗氧化以及抗炎症等作用<sup>[5]</sup>。正常的脑源性神经营养因子的表达必须要有稳定正常的肠道菌群,而维持正常的肠道微生物水平,恰好就是大麻仁最基础的药理作用方式。肠道菌群趋于稳定后,炎性衰老的发生的可能性也会与之对应地减少,神经递质的合成与释放也相对更容易维持在正常水平,进而减少神经系统的损伤,预防减少 AD 发生的概率<sup>[3]</sup>。综上所述,我们推测大麻仁通过调节肠道微生物的分布,进而影响脑-肠-轴在肠道微生物群与大脑功能和行为之间通过自下而上或自上而下的双相作用下进行的双相的调控。

#### 4.小结

综上所述,大麻仁及其代谢产物能够促进变形菌门的生长,而直接抑制拟杆菌门的生长,影响肠道菌群的分布。通过降压、降脂、抗氧化、润肠通便,消解肠道炎症反应,对人体抗衰老有着积极作用。并能通过稳定菌群保证 BDNF 的正常生成,发挥对神经系统的保护功能,维护机体的认知功能。然而目前缺乏有说服力的体内实验证明大麻仁对菌群的影响,以及大麻仁对宿主肠道菌群的组成和物种多样性产生影响后对宿主的健康是否存在影响目前没有阐明。但鉴于大麻仁对肠道菌群的影响以及肠道菌群在健康及衰老进程中发挥的重要作用,当前药物与肠道菌群的相互作用研究已成为包括抗衰老在内的药物作用机制研究的重要方向。如何更好的发掘和研究在肠道菌群作用下大麻仁提取液能否影响认知、学习与记忆的相关功能信号通路值得进一步探讨,对大麻仁的深入研究或许可以为人类的健康衰老提供新的注释和新的有效预防策略。

#### 参考文献:

- [1]尹燕霞,吴和珍,魏群.大麻仁的研究进展.中国中医药信息杂志, 2003.06.
- [2]吴宿慧,李寒冰,吕宁,齐月娟,李根林,刘世举.大麻仁与人源肠道菌相互作用的初步研究.中草药. 2019; 50(05):1189-1197.
- [3]吕宁.泻下药/补益药与肠道菌群相互作用的初步研究.河南中医药大学,2018.
- [4]李彤,黄芳,陈杰东,李文榜,林岱,郭福川.共轭亚油酸对高脂饲料诱导肥胖大鼠脂质蓄积和肠道菌群的影响.1002-0306(2022)02-0346-08.
- [5]Peng JH, Liu CW, Pan SL, et al. Potential unfavorable impacts of

BDNF Val66Met polymorphisms on metabolic risks in average population in a longevous area. BMC Geriatr 2017; 17:4.

[6]金贤兰.大麻仁的药理作用与临床应用[J].现代医药卫生, 2007, 23(17):2624-2625.

[7]Russo R, Cristiano C, Avagliano C, et al. Gut-brain Axis: Role of Lipids in the Regulation of Inflammation, Pain and CNS Diseases. Curr Med Chem. 2018; 25:3930-3952.

[8]De Paula V, Forlenza AS. Relevance of gut microbiota in cognition, behavior and Alzheimer's disease. Pharmacol Res. 2018;136:29-34.

[9]Liu P, Peng G, Zhang N, et al. Crosstalk Between the Gut Microbiota and the Brain: An Update on Neuroimaging Findings. Front Neurol. 2019; 10:883.

[10]Arnorriaga-Rodríguez M. Microbiota impacts on chronic inflammation and metabolic syndrome-related cognitive dysfunction. Rev Endocr Metab Disord. 2019;20: 473-480.

[11]Martínez Leo EE. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. Nutrition .2020;71: 110609.

[12]Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol. 2004; 558(Pt 1):263 - 75.

[13]邬佳瑜,罗蔓.肠道菌群与衰老关系的研究进展.中国临床医学.2014.12.

[14]Shih-Cheng Wu, Zih-Syuan Cao, Kuo-Ming Chang, Jyh-Lyh Juang. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in Drosophila. nature communications.

[15]步思情.大麻仁水提取物化学成分及抗 AD 作用研究[D].山东大学,2022.

作者简介:黄吉林,男,2001年9月出生,广西全州人,广西医科大学肿瘤医院在读学生,

项目名称:基于肠道菌群多样性变化探讨大麻仁提取液对衰老大鼠认知功能的影响

项目编号:2020598074