

基于肠道菌群探讨针刺治疗帕金森病抑郁的研究进展

申一韦

(黑龙江省中医药科学院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 抑郁是易被帕金森病患者忽视的早期隐匿症状, 因此基于肠道菌群理论分析了帕金森病抑郁的发病机制, 指出帕金森病抑郁的发病机制或许与肠道微生物群有关, 而脑肠轴也被认为是帕金森病治疗策略发展的关键切入点。分析表明, 针刺常被用于改善帕金森病等神经系统疾病的脑功能和炎症以及各种胃肠道疾病的胃肠道功能恢复, 对帕金森的治疗十分关键。基于肠道菌群对帕金森病抑郁的影响, 探讨了近几年针刺在治疗帕金森病抑郁中作用的研究进展, 以期对针刺治疗帕金森病抑郁提供新路径。

关键词: 帕金森病; 抑郁; 肠道菌群; 针灸; 脑肠轴

抑郁是帕金森病(PD)非运动症状的典型表现之一。约 30% 的 PD 患者在出现运动症状前就出现抑郁。PD 伴发重度抑郁症的患病率为 22.9%^[1]。不断有研究表明, 肠道菌群与 PD 的发病机制有关, 对人们的情绪和认知功能有重要影响, 脑肠轴可能是 PD 治疗的重要靶点。针刺疗法可以改善神经系统功能, 促进胃肠道功能恢复, 在治疗神经系统疾病上取得了明显进展, 对 PD 的治疗行之有效^[2]。基于肠道菌群理论, 探讨针刺治疗帕金森病抑郁(PD with depression, PDD)的研究进展, 以期为临床治疗提供参考。本文利用循环法于中国知网数据库、万方数据库、pubmed 英文数据库检索近 10 年针灸治疗帕金森基于肠道菌群的文献, 检索式为: 帕金森病、抑郁、肠道菌群、针灸、脑肠轴、depression、intestinal flora、acupuncture 等。时间范围选择 2011-2021。

1 肠道菌群与帕金森的发病机制

有 1000 多种细菌存在于人体胃肠道内。肠道菌群可通过迷走神经、短链脂肪酸代谢、由传入神经纤维介导的肠道激素信号、色氨酸代谢以及免疫系统途径影响中枢神经系统(CNS)^[3], 实现菌-肠-脑相互调节, 对大脑功能产生影响。肠道菌群紊乱可损伤肠上皮屏障, 引发肠道炎症, 帕金森病患者会表现出肠上皮屏障的形态学变化, 肠内促炎细胞因子数量提高, 从而活化肠神经胶质细胞^[4]。肠神经胶质细胞的激活对形成肠道免疫反应有促进作用, 可恢复肠神经系统稳态和胃肠免疫稳态。

肠道菌群失调可能会使得人体肠道上皮通透性增加, 黏膜相关淋巴组织与肠道微生物和细菌毒素接触产生脂多糖等, 有可能引发氧化应激反应以及胃肠道炎症, 使 α -突触蛋白大量沉积于肠神经系统中, 导致神经元衰退或死亡。大量来自于人体肠道的脂多糖既可影响肠道内环境稳定, 还可激活巨噬细胞产生破坏血脑屏障的促炎细胞因子, 导致神经损伤和炎症诱发帕金森病^[5]。慢性炎症是导致肠道高通透性和微生物生态失调的重要因素, 可引起血脑屏障渗漏, 导致中枢神经系统炎症, 加速神经元退化和运动缺陷, 加重 PD 病情^[6]。

2 脑肠轴与帕金森病的发病机制

在胃肠道和脑神经之间存在着复杂的通信系统, 它不仅确保胃肠道稳态的维持, 而且对认知功能有多种影响, 这种整合被称为脑肠轴。人体通过脑肠轴的双向通路调节脑肠功能, 称之为脑肠互动, 肠道微生物群在这个过程中起主要作用。肠脑通讯的机制包括神经反射、免疫以及内分泌介质等。大脑可通过免疫细胞、肠嗜铬细胞释放的相关信号影响菌群致失调。同理肠道菌群也可通过脑肠轴调

控 CNS, 改变脑的功能^[7]。脑肠肽在胃肠消化道和 CNS 均有分布, 肠道菌群利用脑肠肽通过自分泌、旁分泌、神经内分泌等方式间接调节 CNS。CNS 通过脑肠轴再次传输信号以此调节胃肠道功能^[8]。由此便知, 肠道菌群和脑肠肽共同参与调节脑-肠轴这一信号路径。

3 肠道菌群和帕金森抑郁

肠道分布着数量庞大、种类繁多的菌群物种。肠道菌群在人体内形成稳定的整体内环境, 当稳态发生改变时, 就会发生相应的疾病^[9]。肠道菌群产生代谢物和肠道内分泌因子, 发挥免疫调节作用, 同时调节肠道和大脑通路中迷走神经, 并影响人类和动物大脑的功能^[10], 对 PDD 的治疗和预防发挥重要作用。

肠道微生物与肠上皮屏障相互作用, 促使肠上皮细胞和肠嗜铬细胞分泌 5-羟色胺等化学物质(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 通过循环系统流入大脑, 对 CNS 产生影响^[11]。而经证实, 抑郁症的发生, 正是与神经中枢内由肠嗜铬细胞合成分泌而来的 5-羟色胺等神经递质失调密切相关^[12]。

最新的有关抑郁发病机制的研究表明, 肠道菌群失衡可能在这种疾病中起主要作用。在动物模型中, 乳杆菌可逆转抑郁症状^[13]。研究人员设立抑郁组微生物群和健康微生物群探究引发抑郁的机制, 其中抑郁微生物组促炎因子显著升高, 而抗炎因子显著降低^[14]。提示肠道菌群紊乱可能通过引起炎症反应继而引发抑郁。李炳翰等^[15]发现 PDD 小鼠存在肠道菌群异常, 梭状芽孢杆菌、醋杆菌、葡糖杆菌明显高于其他组。认为肠道菌群异常可能与 PDD 的发生相关。而益生菌可改善 PDD 小鼠肠道菌群失衡, 并可抑制炎症因子的表达, 减少免疫炎症反应, 改善 PDD 病情。

4 针刺对肠道菌群的影响

有研究证明, 针刺能修复肠道益生菌的多样性并且其增强活性, 降低致病菌的生长繁殖能力, 改善肠道环境^[16]。李中正等^[17]研究发现, 电针促进恢复 PD 模型小鼠肠道菌群多样性, 可能是通过调节肠道菌群多样性来缓解 PD 小鼠的运动功能障碍。研究发现丁酸单胞菌属与 PD 小鼠的运动功能呈正相关, 且有助于焦虑缓解, 提示针刺增强运动和焦虑缓解的作用与 PD 小鼠肠道微生物群中丁酸单胞菌数量增加有关^[18]。赵颖倩^[19]观察到针刺可以干预 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 模型小鼠改善其部分非运动症状和运动症状, 认为针刺可能通过调控肠道菌群、降低酪氨酸羟化酶、胶质纤维酸性蛋白的表达以及胃肠道炎症因子的表达发挥作用。宋蕙杉等^[20]发现“调神畅志法”针刺能够使帕金森病伴发抑郁患者肠道菌群的丰富度、均匀度及菌种占比恢复, “调神畅

志法”针刺可通过调节肠道微生物的代谢对帕金森抑郁患者发挥良好的治疗作用。针刺还可通过调节饮食诱导模型的代谢平衡和肠道微生物组成来缓解腹部肥胖^[21],并可调节三硝苯磺酸诱导的肠易激综合征模型的炎症细胞因子和肠道微生物失调^[22]。王旒靖等^[23]通过实验观察针刺百会、中脘、足三里对应激性胃溃疡大鼠肠道菌群的作用,实验表明,针刺能有效改善胃黏膜损伤,并且其机制与恢复肠道菌群稳态、提高肠道菌群的多样性有关。

5 针灸对帕金森病抑郁的影响

针刺可通过调节自主神经系统、神经递质、多巴胺能神经元系统、免疫系统等多种途径治疗 PDD 患者。针刺可通过抗氧化应激机制保护神经元,促进其释放多巴胺,有效治疗 PDD。Han^[24]研究发现,电针能减少 PD 模型小鼠存在于中脑黑质中的多巴胺能神经元的损失,能够改善 PD 小鼠的部分行为缺陷,其认为可能是通过调节肠道微生物群和抑制炎症实现的。郭小轩等^[25]认为针灸可使紊乱的肠道菌群及免疫炎症反应得到动态平衡,以此治疗抑郁症。针刺可通过抑制神经炎症保护多巴胺能神经元,也通过抑制细胞凋亡的激活参与此过程,这可能有助于治疗 PD 小鼠运动障碍和共病焦虑。鉴于肠道菌群在免疫系统的影响,针灸的抗炎作用可能通过肠道菌群的免疫调节作用在神经保护作用中发挥关键作用。在临床实践中,发现针刺治疗可以显著减轻 PDD 的临床症状,对神经系统疾病效果显著,能够调和气血、扶正祛邪。

研究发现^[26],针刺可调节 5-羟色胺的含量起到治疗效果。5-HT,又名血清素,是一种神经递质,肠道微生物和肠上皮屏障相互作用,促使肠上皮细胞和肠嗜铬细胞分泌 5-羟色胺等化学物质,通过循环系统流入大脑,从而影响 CNS^[27]。而 5-羟色胺其与抑郁和焦虑等导致的神经精神疾病的发展有关。刘月露^[28]通过实验研究证明,电针足三里可明显降低模型组大鼠胃肠及血、下丘脑和脊髓中 5-HT 的含量。

此外,许多动物实验都发现针刺能通过调节机体氧化应激反应以此来减少细胞凋亡,调控自噬机制诱导清除 α -突触核蛋白、减少炎症的损害、调节神经递质等治疗 PD 症状^[29]。针刺能增加脑内的超氧化物歧化酶(SOD)^[30]、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)等物质的含量,从而提高其消除自由基的功用,减少脑内过氧化脂质(LPO)含量,阻碍氧化应激反应;能减少黑质中胶质纤维酸性蛋白(GFAP),抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6),阻碍高迁移率组蛋白(HMGB1)的表达及神经炎症的发展进程,减缓神经元变性^[31];能提高黑质区 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2)的表达,调节磷脂酰肌醇三羟基激酶(PI3K)的水平来对抗细胞凋亡等^[32]。

针刺能够促进经络在该部位的代谢和循环,是最有前景的无创治疗方法,从中医的角度来看,针刺促进气机循环,疏通血管或淋巴管中的血块,恢复经络的流通。从西医学的角度来解释经络系统十分艰难,然而在之前的研究中发现,在某种程度上经络系统的阴阳

理论与自主神经系统(迷走交感神经系统)是相通的^{[33][34]}。与之前提到的肠道菌群可通过许多途径迷走神经等对 CNS 产生影响,从而实现肠道和大脑的相互调节,对大脑的功能产生影响的论述相契合。

6 总结与展望

针灸有着千年历史,经过几千年的临床实践,在许多疾病上都取得确切的临床治疗效果,得到人们的认可。针刺能修复肠道益生菌的多样性并且其增强活性,降低致病菌的生长繁殖能力,改善肠道环境,起到治疗 PDD 的效果。脑-肠轴是中枢神经和肠道神经相互联系的通路,大脑可释放相关信号影响肠道菌群致其失调,肠道菌群可通过脑肠轴影响大脑的功能。

目前,针灸治疗 PDD 疗效确切,但研究仍存在些许不足之处:临床治疗中缺乏统一针对 PDD 的系统选穴配穴方案;针刺治疗 PDD 多重视穴位而常常忽略手法,手法应用得当,针刺将取得更好的疗效;虽然已知针刺治疗 PDD 疗效确切,但治疗机理仍不明确,缺乏直接的机制。后应着眼于针灸如何调节肠道菌群,如何通过脑肠轴参与治疗疾病,明确作用机制,早日为 PDD 患者解除病痛。

参考文献:

- [1]朱锡群,易伟. 微生物群—脑—肠轴和中枢神经系统研究进展[J]. 疑难病杂志,2018,17(07):748-752.
- [2]赵焯焯,范兴丽,王晓翔,等. 肠道菌群失调与中枢神经系统性疾病研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(12):64-68.
- [3]Lola Rueda-Ruzafa,Francisco Cruz,Pablo Roman,et al. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate[J]. Neurotoxicology, 2019,75(C):1-8.
- [4]Zhou Bolun,Yuan Yutong,Zhang Shanshan,et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract.[J]. Frontiers in immunology,2020,11:575.
- [5]王林洁,袁建玲,鲍波. 肠道菌群对帕金森病影响的研究进展[J]. 医学综述,2019,25(08):1501-1505.
- [6]O' Mahony Siobhain M,Stilling Roman M,Dinan Timothy G,et al. The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis.[J]. Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews,2015, 105(4):296-313.
- [7]李炳翰. 益生菌对帕金森病抑郁小鼠肠道菌群及相关炎症因子的影响[D].华北理工大学,2021. (02)
- [8]温静怡,唐红珍. 针灸对肠道菌群的调节作用[J]. 广西医学,2018,40(22):2714-2716.
- [9]李中正. 电针对 MPTP 亚急性帕金森病模型小鼠步态运动行为的影响及其与肠道菌群的关系研究[D].湖南中医药大学,2018.
- [10]赵颖倩. 早期电针干预对 MPTP/MPP+诱导的帕金森病模型小鼠的效应及机制研究[D].南京中医药大学,2018.
- [11]宋蕙杉. 基于高通量测序和 cAMP/PKA 信号通路探讨针刺对 PD 伴发抑郁的作用机制[D].黑龙江中医药大学,2021. (02)