

针对肠道微生物紊乱和神经性疾病共同靶点的猜想

陈紫昕 刘祚铭 王倩 石欣雨 王子豪 陈小静 张红艳^[通讯作者]

(沈阳药科大学 110016)

[摘要] 肠道微生物是指人类的肠道中约含有十万亿多种共生体(50个细菌门和大约100-1000个细菌物种)。是人体中最大的免疫“器官”。因此,目前人类肠道微生物会在人类的健康领域取得重大突破。本文综述了微生物肠道菌群的应用,方便读者在这一领域的理解。

[关键词] 微生物肠道菌群; 肠-脑轴; 肠道微生物紊乱

近年来,对于肠道菌群的研究逐渐深入,越来越多的科研工作者已经达成了一种共识——微生物肠道菌群是人体最大的“免疫器官”。然而,随着研究的进一步深入,科学家们发现了越来越多的功能,尤其是在神经方面的应用。肠道微生物未治疗神经性疾病提供了新的一个靶点。因此,本文综述了肠道微生物在治疗神经性疾病方面的应用。

1. 肠道菌群在神经学中的生理应用

据调查显示,微生物肠道菌群与各种疾病的发生有关。老年人的神经退行性疾病(如帕金森)被认为与肠道菌群有关。饮食和营养的摄入在一定程度上可以改善患者的肠道微生物结构。因此,结构完善的微生物群对肠道和身体健康至关重要。

脑-肠轴是一个双向的沟通结构,在大脑和肠神经系统之间,由交感神经和副交感神经系统的神经元以及循环激素和其他神经调节分子链接,长期以来一直被视为应激相关胃肠道症状的调停者。大肠和脑之间通过自主的神经系统影响特别大,据研究调查显示,肠道内出现炎症以后,会诱导神经退行性疾病的发生,如帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、孤独症、中风、抑郁症和药物成瘾^[1]。因此,科研工作者可以通过研发以肠道菌群为靶点的药物,来维持肠道菌群的平衡,从而对脑-肠轴进行调控从而来主料神经退行性疾病。中国科学院上海药物研究所就针对这个机制研发了国内首个治疗阿尔茨海默症的药物品。

研究数据显示,人体内的生态失调与精神疾病之间有着很强的相关性。最实际的证据可以从一位军医的工作中找到,他观察到病人肠道功能与其情绪之间的联系。也不断有研究发现一些情绪方面的精神疾病都引起了肠道菌群发生了定性和定量的变化。所以目前人们正在研究通过调节人体内的肠道菌群来治疗人类的精神疾病。目前,主要有利用益生菌、抗生素和粪便微生物区系移植(FMT)的方法来治疗胃肠道疾病,从而调节肠道微生物群,进而作用于情绪障碍和自闭症等精神疾病。迄今为止,将肠道微生物群的治疗调节剂应用于自闭症和情绪障碍只在实验环境中经历过,结果很少,但很有希望。

一方面,多种特定肠道菌属的丰度和功能会随昼夜节律发生规律性振荡^[2],而昼夜节律改变会抑制这种振荡特性,使肠道菌群的组成出现异常^[3]。有研究显示,进食周期是影响哺乳动物昼夜节律的重要因素^[4],由于倒时差、轮班工作等引起的昼夜节律变化会破坏人体正常的进食周期和饮食习惯,进而造成肠道菌群的生态失调^[5]。

另一方面,肠道菌群的组成会对睡眠质量产生特定影响^[6]。研究表明:肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门内丰富度与睡眠效率的提高相关;放线菌门内丰富度与觉醒次数的减少相关。其原因推测为,拟杆菌门^[7]、放线菌门^[8]和厚壁菌门^[9]下的部分特定菌种会产生γ-氨基丁酸(GABA)——一种促进睡眠的神经递质^[10]。此外,有证据表明,肠道微生物可以介导宿主的时钟基因调控网络,导致各种代谢方式的改变^[11]。

因此推测,未来有望通过菌种移植等方式改变肠道菌群组成,进而达到改善睡眠的目的。

2. 肠道微生物紊乱

常见的肠道微生物紊乱主要有以下几种现象:

肠道菌群紊乱会导致肠道内的益生菌减少,进而乳酸分泌会减

少,肠道蠕动减弱,肠道内有害菌就会增加很多,会产生大量废弃物,肠道代谢功能就会受到影响,从而导致便秘。有的时候,还会使吸水机能下降,进而会导致腹泻。肠道微生物紊乱会导致人体免疫力下降,无法抵御侵入体内各种细菌和病毒,就会导致反复感冒。

而随着研究的进展,我们发现,肠道微生物紊乱也可以导致神经性疾病例如阿尔兹海默症的病发。因此,我们可以推测出治疗肠道微生物紊乱的药物,有可能也作用于神经性疾病的靶点。

总结和展望

通常肠道菌群就是指人体肠道内的正常微生物,微生物肠道菌群的平衡对于协调人体的健康有着重要的意义。关于肠-脑轴与退行性神经疾病之间的关系,目前成为了最热门的话题。肠道微生物紊乱会给人造成很大的伤害,此外,我们还发现,肠道菌群紊乱对神经疾病有着潜在的诱发。因此,我们推测治疗神经性疾病和肠道菌群紊乱的药物可以找到共同靶点。

参考文献

- [1] Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases, Eamonn M. M. Quigley *Curr Neurol Neurosci Rep* (2017) 17:94
- [2] Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-schapiro G, Suez J, Tengeler AC, et al. Article Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*. 2014;159(3):514 - 29.
- [3] Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL, Sleep, Circadian Rhythm, and Gut Microbiota, *Sleep Medicine Reviews*,
- [4] Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. *Neuron*. 2012;74:246 - 60.
- [5] Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota - gut - brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):747 - 56.
- [6] Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Donnelly CP, Davidson EJ, et al. (2019) Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE* 14(10):e0222394.
- [7] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2019; 4(3):396.
- [8] Yunes R, Poluektova E, Dyachkova M, Klimina K, Kovtun A, Averina O, et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42:197 - 204.
- [9] Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience*. 2002; 111(2):231 - 9.
- [10] Li Y, Hao Y, Zhang B and Fan F (2018) The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front. Psychiatry* 9:669.
- [11] The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks, Raphaël Enaud, Renaud Prevel, Eleonora Ciarlo, Fabien Beauflis, Gregoire Wieërs, Benoit Guery and Laurence Delhaes, *FRONT CELL INFECT MI* (2020), 2235-2988,