



专家简介:丁西平,主任医师,教授,博士生导师;中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科主任兼老年消化科主任;研究方向:癌前病变诊治、慢性炎症恶化和胃癌相关基因和调控;已发表论文 50 余篇,其中 SCI 收录论文及中华系列杂志论文 10 余篇;承担安徽省科技厅课题、教育厅课题多项,获安徽省科技进步三等奖 2 次;社会兼职:安徽省老年医学专科联盟理事长,中华医学会老年医学分会委员,中国老年学和老年医学学会老年病学分会委员,海峡两岸医药卫生交流协会国际医疗与特需服务专业委员会委员,国家老年疾病临床研究中心(湘雅)老年综合评估协同创新联盟副主席,中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会中西医结合学组成员,安徽省肝病学会委员,安徽省医学会老年医学分会委员,安徽省医师协会老年医学医师分会委员;担任《世界华人消化杂志》编审,《中国临床保健杂志》编委,《安徽卫生职业技术(学院)学报》编审等。Email:dingxipingyx@163.com

肠道微生物与老年人认知功能障碍

黄毕林^{1,2,3}, 丁西平¹, 单培彦⁴, 胡世莲^{2,3}

[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科五病区,合肥 230001;2. 安徽省老年医学研究所;3. 肿瘤免疫与营养治疗安徽省重点实验室;4. 山东大学齐鲁医院老年神经内科]

[摘要] 肠道微生物参与人体众多生理代谢活动,具有十分重要的生理意义,肠道微生物的组成与人体的健康状况密切相关。以往认为,由于血脑屏障和肠道屏障的存在,肠道微生物对大脑的影响很小。近年来越来越多的研究显示,肠道微生物可通过多种途径作用于中枢神经系统。不仅影响神经系统的正常发育,还参与了许多神经精神疾病的发病过程,如焦虑、抑郁症、孤独症、精神分裂症等,通过给患者服用益生菌等微生态制剂可改善患者的临床症状;更重要的进展提示,肠道微生物与认知障碍可能有重要关系。本文就肠道微生物和人体中枢神经系统之间的相互作用、肠道菌群在老年期的变化,以及肠道微生物在认知障碍中的作用和相关治疗进展做一综述。

[关键词] 认知功能障碍;胃肠道微生物组;老年人;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.008

Intestinal microbes and cognitive dysfunction in the elderly Huang Bilin*, Ding Xiping, Shan Peiyan, Hu Shilian
 (* Department of Geriatric Medicine, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ding Xiping, Email: dingxipingyx@163.com

[Abstract] Intestinal microbes participate in many physiological metabolic activities of the human body and have important physiological significance. The composition of intestinal microbes is closely related to the health status of the human body. It has been thought in the past that intestinal microbes have little effect on the brain due to the presence of the blood-brain barrier and the intestinal barrier. In recent years, more and more studies have shown that intestinal mi-

基金项目:安徽省科技计划项目(1501041142)

作者简介:黄毕林,主治医师,Email:luckyhbl@163.com

通信作者:丁西平,主任医师,博士生导师,Email:dingxipingyx@163.com

crobes can act on the central nervous system in a variety of ways. It not only affects the normal development of the nervous system, but also participates in the pathogenesis of many neuropsychiatric diseases, such as anxiety, depression, autism, schizophrenia, etc. The clinical symptoms of patients can be improved by administering micro-ecological preparations such as probiotics; some studies suggest that gut microbes may have an important relationship with cognitive impairment. Here we review the interactions between intestinal microbes and the central nervous system of the human body, changes in the intestinal flora in old age and the role of intestinal microbes in cognitive disorders and related treatment advances.

[Keywords] Cognitive dysfunction; Gastrointestinal Microbiome; Aged; Review

1 肠道微生物概述

肠道不仅是人体消化吸收的重要场所,同时也是最大的免疫器官,在维持正常免疫防御功能中发挥着极其重要的作用。人体肠道内生活着大约100万亿、1000余种细菌,其数量庞大,远超过人体细胞数的总和,这些细菌与宿主处于互惠共生的状态,是细菌与宿主经过亿万年互为环境,协同进化的结果。

肠道菌群是一个稳定的群落,但是在人类生命周期的不同阶段肠道菌群的结构和功能会发生相应的改变。

2 老年人肠道微生物的改变

每个个体都有自身的菌群谱,而个体肠道微生态的建立是在许多因素共同作用下完成的,包括分娩方式、饮食、遗传背景、感染、药物的使用、心理健康状况等。在老年阶段,人类年龄的增长伴随着菌群组成的改变、菌群多样性的下降。老年人肠道微生物的构成较年轻人有很大不同,更易受到内外环境影响,特定菌群比例改变,如厚壁菌门/拟杆菌门比值降低等。许多研究表明,长期高脂膳食与肠道菌群改变或肠道菌群失调有关联,在西方膳食模式(高脂肪膳食)人群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值随年龄增长而发生改变,该比值在婴儿、成年人、老年人中分别为0.4、10.9、0.6^[1-2]。老年肠道微生物结构的改变对于老年机体的炎性反应有较大影响,肠道微生物的代谢产物如丁香脂素可改善年龄相关的免疫失调并增加体内的益生菌含量,这些都表明肠道微生物参与了神经系统变性疾病的发病过程^[3]。

3 肠道微生物影响中枢神经系统的机制

肠道微生物在调节人类免疫内稳态、维持宿主心理健康、调控大脑功能及行为和新陈代谢等方面发挥着重要作用。以往认为,由于血脑屏障和肠道屏障的存在,肠道微生物对大脑的影响很小。近年来越来越多的研究显示,肠道微生物可通过多种途径作用于中枢神经系统(CNS),且参与了许多神经精神疾病的发病过程。对于一些中枢神经系统疾病

的患者,通过给患者服用益生菌等微生态制剂可改善患者的临床症状^[4-5]。

3.1 炎性反应及氧化应激 人体肠道微生物、肠道神经系统(ENS)、自主神经系统、中枢神经系统组成复杂的信号网络系统,称为微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis)。微生物-肠-脑轴可以通过内分泌、免疫或神经的途径相互联系,同时可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis),且肠道微生物还可参与色氨酸代谢,影响人体5-羟色胺(5-HT)的含量以及从分子水平上调节基因、mRNA、蛋白质的表达以操纵大脑神经化学而直接或间接地控制个体的社会行为^[6-9]。双向性是微生物-肠-脑轴的特点,信号可从大脑传播到肠道,反之亦然^[10]。一些肠道菌株可以产生γ-氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺、多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素、组胺等神经递质,这些神经递质可以通过肠道神经系统传入大脑,进而对认知功能产生正面或负面的影响^[11]。肠道菌群还能通过免疫系统介导炎性因子信号通路调控神经系统功能。细菌上的一些分子可以激活机体各类免疫细胞释放促炎因子,这些炎性因子透过血脑屏障(BBB)进入大脑激活小胶质细胞,诱发免疫反应^[12]。肠道微生物介导的非炎性因子信号通路也会影响宿主神经功能,如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是对帕金森病和阿尔茨海默症的保护因子^[13]。肠道菌群的改变同时影响着肠道局部以及全身的炎性反应及氧化应激作用,短链脂肪酸(SCFA)可以调节小胶质细胞的成熟、活化,且在维持小胶质细胞成熟中起重要作用^[14]。

3.2 屏障功能 肠黏膜通透性增加被认为是脑肠轴信息传递异常的机制之一。肠道菌群的改变可以影响肠黏膜通透性,通过异位的细菌及其代谢产物,引起系统及肠道的炎性反应。脂多糖(LPS)不仅可以影响炎性反应,还可以通过影响肠黏膜上皮细胞的紧密连接影响肠黏膜的通透性^[15]。双歧杆菌、乳

酸杆菌、柔嫩梭菌等厌氧菌是生理条件下肠道内的优势菌群,能够调节肠道的生理功能并抑制致病菌群的繁殖;肠杆菌、肠球菌是肠道内常见的致病菌,在肝硬化的病程中,肠黏膜屏障遭到破坏,大量繁殖并且会易位进入血液循环、腹水,参与 SBP 及肝性脑病的发生及发展^[16]。正常情况下细胞因子不能通过血脑屏障(BBB),但通过促炎性细胞因子和白细胞介素-6(IL-6)等的合成和释放,影响大脑激活下丘脑-垂体轴(HPA),从而对机体的神经系统(CNS)产生影响^[17]。

4 肠道微生物与老年人认知障碍

老年认知功能障碍对患者、家庭及其照料者的生活都会产生重大影响。痴呆不是正常老化的一部分,其显著影响老年人的健康生活。目前尚无特效治疗方法逆转认知功能衰退甚至痴呆的发生。随着微生物学的发展,大量科学证据表明肠道菌群可通过神经、内分泌、代谢及免疫等多种途径影响认知功能,益生菌可能会成为预防或改善认知功能衰退的有效手段之一。

阿尔茨海默病(AD)是最常见认知障碍疾病之一。AD典型的病理特征是细胞外 β 淀粉样蛋白沉积形成的老年斑及细胞内过度磷酸化的Tau蛋白形成的神经元纤维缠结。研究人员分别将健康小鼠和AD模型小鼠的肠道细菌种植到无菌小鼠体内,发现被种植AD小鼠来源的肠道细菌的小鼠大脑中出现更多数量的斑块沉积,这项研究结果直接表明肠道菌群直接参与了AD的发病^[18]。肠道微生物群通过释多种放生物活性信号并对其进行调节,从而影响老年人认知功能。乳酸菌和双歧杆菌产生 γ -氨基丁酸;乳酸菌产生Ach(乙酰胆碱);大肠杆菌、链球菌、肠球菌和念珠菌合成可合成5-HT;大肠杆菌、芽孢杆菌产生DA(多巴胺);芽孢杆菌、大肠杆菌和酵母菌可释放NE(去甲肾上腺素)。以上信号分子可以通过G蛋白偶联受体等对大脑活动起到作用而调节认知^[19]。研究^[20]发现,对物体识别测试和迷宫测试中,与在正常菌群的小鼠相比较,无菌小鼠的表现明显下降,但给予益生菌治疗后,可以阻止无菌小鼠的记忆功能障碍,小鼠在以上测试中的表现明显提升,提示肠道菌群在小鼠的学习和海马依赖的记忆形成中起着重要作用^[21]。

服用抗生素会严重干扰肠道菌群的平衡而导致认知的损害。Wang等^[22]应用抗生素处理大鼠后,其肠道菌群发生紊乱且肠道出现炎症,同时大鼠出

现空间记忆的损伤。在抗生素处理的同时给大鼠服用Lactobacillus fermentum NS9可以维持菌群平衡,减轻肠道炎症发生,并且通过调节海马内谷氨酸受体NMDA及盐皮质激素受体的水平来缓解抗生素导致焦虑样行为和空间记忆能力的损伤。母牛分支杆菌能提高小鼠的学习记忆,降低其在迷宫测试中的完成时间^[23]。有研究^[24-25]发现,益生菌能改善认知功能的可能机制除了调节肠道菌群以外,还可能因为如下因素:①降低全身炎症因子的活性,缓解脑部的慢性炎症;②促进外源性多胺(包括腐胺、精胺和精胺)的产生。③促进血清素前体色氨酸和脑衍生神经营养因子的提高,有助于认知功能障碍疾病的预防和早期治疗等。

5 小结

肠道微生物群在宿主的认知行为中起着重要的调控作用,其组成及其分泌物可能通过调节免疫系统活性等进而影响了认知障碍的发生及发展。因此,更深入地了解肠道微生物群在认知障碍发生、发展中的机制,有助于认知障碍尤其是阿尔茨海默病新的治疗靶点或新药的研究和开发。

参考文献

- [1] KIM K A, GU W, LEE I A, et al. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e47713. DOI: 10.1371/journal.pone.0047713.
- [2] FAVA F, GITAU R, GRIFFIN B A, et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population [J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(2): 216-223.
- [3] DANTZER R, KONSMAAN J P, BLUTHE R M, et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? [J]. Auton Neurosci, 2000, 5(3): 60-65.
- [4] DINAN T G, CRYAN J F. Brain-gut-microbiota axis and mental health [J]. Psychosom Med, 2017, 79 (8): 920-926.
- [5] SHARON G, SAMPSON T R, GESCHWIND D H, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. Cell, 2016, 167(4): 915-932.
- [6] PARASHAR A, UDAYABANU M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior [J]. Eur Neuropsychopharm, 2016, 26(1): 78-91.
- [7] CRYAN J F, DINAN T G. Mind-altering microorganisms:

- the impact of the gut microbiota on brain and behavior [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10):701-712.
- [8] ROGERS G B, KEATING D J, YOUNG R L, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6):738-748.
- [9] DINAN T G, CRYAN J F. Brain-gut-microbiota axis and mental health [J]. *Psychosom Med*, 2017, 79(8):920-926.
- [10] BAUER K C, HUUS K E, FINLAY B B. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis [J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(5):632-644.
- [11] STILLING R M, DINAN T G, CRYAN J F. Microbial genes, brain and behaviour-epigenetic regulation of the gut-brain axis [J]. *Genes Brain Behav*, 2014, 13(1):69-86.
- [12] PRAKASH A, MEDHI B, CHOPRA K. Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) improves memory and neurobehavior in an amyloid-beta induced experimental model of Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 110(6):46-57.
- [13] CAI W, KHAUSTOV V I, XIE Q, et al. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression [J]. *J Hepatol*, 2005, 42(6):880-887.
- [14] ERNY D, HRABĚ D E, ANGELIS A L, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):965-977.
- [15] DONG D, XIE J, WANG J. Neuroprotective effects of brain-gut peptides: a potential therapy for parkinson's disease [J/OL]. *Neurosci Bull*, 2019 [2019-07-12]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12264-019-00407-3>. DOI:10.1007/s12264-019-00407-3.
- [16] WU H, CHEN L, SUN Y, et al. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis [J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(6):144-148.
- [17] RIEDER R, WISNIEWSKI P J, ALDERMAN B L, et al. Microbes and mental health: a review [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 16(1):9-17.
- [18] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41802. DOI:10.1038/srep46856.
- [19] SCHROEDER B O, BACKHED F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease [J]. *Nat Med*, 2016, 22(10):1079-1089.
- [20] GAREAU M G, WINE E, RODRIGUES D M, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice [J]. *Gut*, 2011, 60(3):307-317.
- [21] SAVIGNAC H M, TRAMULLAS M, KIELY B, et al. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 287:59-72.
- [22] WANG T, HU X, LIANG S, et al. *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats [J]. *Benef Microbes*, 2015, 6(5):707-717.
- [23] MATTHEWS D M, JENKS S M. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice [J]. *Behav Processes*, 2013, 96(2):27-35.
- [24] LAWRENCE K, HYDE J. Microbiome restoration diet improves digestion, cognition and physical and emotional wellbeing [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179017. DOI:10.1371/journal.pone.0179017.
- [25] PETSCHOW B, DORÉ J, HIBBERD P, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1306:1-17.

(收稿日期:2019-07-20)

《中国临床保健杂志》荣获安徽省优秀期刊奖

为进一步推动安徽省期刊出版事业的繁荣发展,发挥优秀期刊的示范作用。2019年8月,经安徽省委宣传部批准,由安徽省新闻出版局、省期刊协会组织开展了“2017-2018年度安徽省杰出期刊、优秀期刊和特色栏目”评选活动。经申报、初选、专家评选、复审,《中国临床保健杂志》荣获安徽省优秀期刊奖。

砥砺前行创佳绩,秣马厉兵再启程。这次获奖是鼓励,更是鞭策。我们将再接再厉,脚踏实地、稳步进取,提升期刊的学术水平、编辑水平和社会影响力,向精品期刊迈进。

《中国临床保健杂志》编辑部