

· 综 述 ·

神经退行性疾病、胃肠动力异常和肠道菌群失调相互关系的研究进展

杨 纯, 石海莲, 吴晓俊

(上海市复方中药重点实验室, 教育部中药标准化重点实验室, 上海中医药大学
中药研究所, 上海 201203)

摘要: 阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和多发性硬化症(MS)是常见的神经退行性疾病,往往伴随胃肠道动力异常和肠道菌群失调。肠道菌群已被证明通过神经内分泌系统以及神经免疫系统调控大脑功能,进而影响神经退行性疾病的发生发展。一些神经退行性疾病患者被确诊前就存在胃肠道功能失调,而肠道菌群与胃肠动力异常关系密切,提示肠道菌群也可能通过肠道神经系统影响神经退行性疾病。本文综述了肠道菌群通过神经内分泌-神经免疫互作参与介导胃肠道动力异常的神经退行性疾病的研究进展。

关键词: 肠道菌群; 胃肠动力; 神经退行性疾病; 肠道菌群-肠-脑轴

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2019)07-0517-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2019.07.005

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)和多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是常见的神经退行性疾病,往往伴随胃肠道动力异常和肠道菌群失调。肠道菌群已被证明通过神经内分泌系统以及神经免疫系统调控大脑功能,进而影响神经退行性疾病的发生发展。本文综述了肠道菌群通过神经内分泌-神经免疫互作参与介导胃肠道动力异常的神经退行性疾病的研究进展。

1 神经退行性疾病与胃肠动力异常

神经退行性疾病是以大脑和脊髓中神经元丧失所造成的神经功能不可逆且持续不断地退化为特征的神经系统疾病,随年龄的增长而不断恶化^[1]。常见的神经退行性疾病包括 AD、PD 以及 MS,这几种疾病除常见神经系统症状外,还伴随显著的胃肠动力异常^[2](表 1)。本文列举了神经退行性疾病中几种常见的胃肠动力异常症状。

基金项目: 国家自然科学基金(81603354);国家自然科学基金(81673626);上海高校特聘教授(东方学者)岗位计划(2013-59);上海高校中药药效物质 E 研究院项目

作者简介: 杨 纯, 硕士研究生,主要从事中药活性成分作用机制研究。

通讯作者: 石海莲, E-mail: shihailian2003@163.com; 吴晓俊, E-mail: xiaojunwu320@126.com

1.1 神经退行性疾病与便秘

研究表明,中枢神经系统(central nerve systems, CNS)疾病患者大便失禁和便秘风险明显高于正常人。便秘是 PD 最常见的非运动症状之一,可早于运动症状数年甚至数十年出现,可见于 PD 的各个阶段,20%~89% PD 患者伴有便秘^[3]。而抗 PD、止痛和抗抑郁药物的应用可能会使其恶化^[4-5]。一项针对便秘与 PD 关系的调查证实,便秘是由疾病本身引起的,而非生活方式导致^[6]。

AD 患者也存在严重的便秘,是便秘的高发人群^[7]。一项研究 AD 患者结肠运动功能性障碍的课题,选取 AD 患者和健康人各 20 例,通过检测其血浆中相关激素水平来评价结肠运动功能。结果发现,与健康人相比,AD 患者血浆中促进胃肠运动的胃动素和胆囊收缩素水平降低,抑制胃肠运动的一氧化氮和 ATP 水平升高,提示 AD 患者可能存在胃肠运动功能障碍^[8]。

便秘或大便失禁在 MS 患者中的患病率为 39%~73%,通常二者并存^[9-10]。主要原因为脑桥和脊髓的病变导致骨盆底肌肉张力增高,腹肌呈半瘫痪状态;脑干的病变可导致肠道蠕动减慢。严重便秘时,积便经细菌持续作用液化,临床表现为腹泻,也称为充盈性便秘。

1.2 神经退行性疾病与胃排空延迟

PD 患者胃排空延迟的发生率为 70%~100%^[2],并且在疾病早期和晚期均可发生胃轻瘫,其特征为恶

表1 3种神经退行性疾病行为异常及胃肠动力异常症状比较

神经退行性疾病种类	临床神经行为异常症状	胃肠动力异常症状
阿尔茨海默病	记忆减退、认知障碍、失语失用、人格改变等	便秘、胃排空延迟、吞咽困难、胃食管反流性咳嗽
帕金森病	运动迟缓、静止性震颤、肌肉僵直、行走困难、言语困难、体位不稳、认知功能减退、嗅觉障碍、睡眠障碍、情绪障碍等	便秘、胃排空延迟、吞咽困难、肠梗阻、粪便嵌塞、胃肠功能紊乱
多发性硬化症	肢体无力、感觉异常、视神经炎、共济失调、记忆衰退、认知障碍等	便秘、吞咽困难

心、呕吐、早饱、过饱胀、腹胀和胃胀。在PD中,产生恶心反应的患者达到25%,而腹胀发生率高达45%。

另外中医认为,AD患者中存在纳呆厌食的症状,即消化不良、食欲不振,与胃排空延迟类似^[11]。

1.3 神经退行性疾病与吞咽困难

吞咽困难在PD患者中较为常见,发病率大于80%^[12]。其中约35%PD患者主观报告吞咽困难^[13]。存在吞咽困难的PD患者食管和结肠部位均有路易小体(Lewy bodies, LB)沉积,而不存在吞咽困难的PD患者相应部位未检测到LB^[14-15]。

吞咽障碍在AD患者中发生率达13%~57%,AD患者的吞咽障碍程度与脑部病变及痴呆进行性加重及其认知功能损害加重程度同步^[16]。

MS患者也存在有吞咽困难的状况,发生率为33%~43%^[17]。

1.4 其他

此外,AD患者存在胃食管反流性咳嗽症状;与PD相关的胃肠道症状还有肠梗阻和粪便嵌塞等^[9]。

MS临床表现复杂,首发症状亦多种多样,但以胃肠道症状为首发或突出症状的MS在临床上非常少见,国内外尚未见其发病率的报告。

2 肠道菌群失调与胃肠动力异常

影响胃肠动力的因素很多,近年来备受关注的肠道菌群(gut microbiota)是其中的一种。人体肠道菌群数量估计值为 4×10^{13} ^[18],是人类微生态系统最重要的组成部分。正常的肠道菌群能维持肠道内健康稳定的微生态环境,为抵御外来病原入侵构建重要屏障,助宿主进行营养吸收和能量代谢,如降解食物、调节免疫力和促进大脑发育^[19]。

越来越多的研究证实,肠道菌群介导胃肠动力功能。利用抗生素干预可模拟无菌小鼠肠道状态,与正常小鼠相比,抗生素干预小鼠存在胃排空降

低,肠道推进能力降低的现象^[20],而移植正常小鼠粪菌可逆转此现象。

胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)由回肠内分泌L细胞分泌。研究显示, GLP-1在生理和病理状态下介导的胃肠动力作用不同。GLP-1受体(GLP-1 receptor, GLP-1R)在胃肠神经中广泛表达,并与肠道胆碱能神经激活和肠黏膜分泌有密切关系。正常生理条件下,胃肠道中的GLP-1可作用于GLP-1R产生降低食欲和延缓胃排空等作用^[21]。此外,抗生素干预导致小鼠肠道GLP-1表达显著增加,正常小鼠粪菌移植72 h后, GLP-1表达显著降低;而GLP-1R^{-/-}小鼠经抗生素干预后,其胃肠动力不受影响,说明GLP-1的表达与肠道菌群关系密切^[22]。GLP-1在外周具有降低血糖保护胰岛 β 细胞的作用,其类似物常用来改善2型糖尿病(type 2 diabetes mellites, T2DM)的症状。糖尿病多伴有胃轻瘫症状,表现为胃排空延迟等胃肠动力减弱现象^[23]。有研究证实, GLP-1在T2DM患者血清含量中明显下降^[24-25],功能性消化不良患者同样具有胃肠动力异常的症状,其血清GLP-1含量比健康人低^[26],因此推断在疾病状态下,胃肠动力减弱与GLP-1的降低相关。GLP-1很容易穿过血脑屏障,影响CNS的神经炎症、线粒体功能和细胞增殖等, GLP-1R在神经元活动和突触传递中起着重要作用。许多研究证实,AD与T2DM关联密切, T2DM会增加AD患病的风险,而AD患者多伴有脑内胰岛素缺乏及胰岛素抵抗现象,同时伴随不同程度的胃肠动力不足。而且GLP-1类似物可用于AD患者的治疗^[21],提示AD患者胃肠动力不足可能与GLP-1及GLP-1R含量的下降有关,但目前尚无AD患者血清和胃肠道GLP-1表达的研究数据。因此,后续研究可从GLP-1/GLP-1R通路探讨胃肠动力障碍与AD的关系。同时,探讨GLP-1在正常生理和病理条件下如何介导不同的胃肠动

力学效应也是很有意思和价值的研究课题。

多形拟杆菌 (*Bacteroides, thetaiotaomicron*) 移植无菌小鼠 4 周后,肠道推进能力显著增加;分节丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)移植无菌小鼠后,小肠推进能力显著增强^[27]。以往研究发现,肠道菌群可通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和 NF- κ B 等免疫炎症相关通路,促进肠道神经的存活并促进胃肠动力,而特异性敲除肠道 TLR4 基因后,小鼠的胃肠动力较正常小鼠显著降低,且抗生素干预对 TLR4^{-/-}小鼠的胃肠动力无显著影响^[28]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分,作为常规的促炎诱导剂,也是 TLR4 和 NF- κ B 信号通路的激动剂,同样可以促进肠道神经的存活,并促进胃肠动力。IBS 患者存在胃肠道的微炎症,确实腹泻型 IBS 患者血清 LPS 含量较健康受试者显著增加^[29]。因此, LPS 促进胃肠动力作用可能是经由 TLR4 和 NF- κ B 通路介导的炎症反应实现。但是由于肠道菌群种类多样,不同的肠道菌群对胃肠动力的作用尚需进一步研究,其作用机制也需要深入追踪。

3 肠道菌群失调与神经退行性疾病

肠道微生物与机体神经系统的发育及认知行为密切相关,当肠道微生物发生改变时,会导致大脑功能的改变,甚至可以影响大脑的发育。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种活跃的蛋白质,在神经系统的发育、分化和认知功能方面发挥重要作用,肠道菌群紊乱会减少海马和大脑皮质 BDNF 的表达,从而引起中枢神经系统功能失调,诱发行为异常及认知功能障碍^[30]。肠道菌群结构紊乱会导致代谢综合征(如糖尿病、肥胖症)、神经精神类疾病(如抑郁症、自闭症)和神经退行性疾病(如 AD 和 PD)等诸多疾病的发生^[31]。

事实上, CNS 与肠道神经系统(intestinal nervous system, ENS)之间存在紧密的双向联系。胃肠道和大脑间存在一种交流途径即脑肠轴(brain-gut axis),由 CNS、神经内分泌和免疫途径、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴、ENS、肠道微生物群等组成^[32]。脑肠轴通过激活人体的免疫系统改变肠道的运动模式,进一步影响肠道微生物的构成;通过调节和改变肠道中理化性质和肠道菌群进而改变肠道微环境,影响肠道功能。CNS 通过 HPA 轴改变胃肠道释放的应激激素,在刺激作用下, HPA 轴激活释放皮质醇,通过激活黏膜免疫应

答改变肠道上皮细胞的通透性。ENS 中的初级传入神经元产生内部反射来调节胃肠道功能,由迷走神经传入神经元和脊髓神经神经元将多种信号递质从胃肠道传递到大脑^[33]。胃肠道中产生的神经递质、激素和免疫信号可能会通过脑-肠-微生物轴影响 CNS^[34],许多参与大脑功能调节的神经肽和神经递质,包括多巴胺、神经肽 Y、5-羟色胺和去甲肾上腺素等也在肠道中被发现。而在胃肠道和 CNS 之间进行的复杂的自反射和传入纤维网络促进了脑和肠的相互作用^[35]。

3.1 肠道菌群通过免疫系统影响神经退行性疾病

肠道细菌调控免疫细胞在肠道和大脑的分化和功能,肠道微生物群影响神经发育和调节行为,表明肠道菌群-免疫系统和大脑之间的交流在许多神经系统症状下起着重要作用,如焦虑、抑郁和疼痛等^[36]。

肠道菌群失调可影响神经退行性疾病的病程甚至直接导致疾病的发生,菌群多样性的降低可能成为神经退化的主要原因^[37]。肠道菌群组成的变化与年龄关系密切,随着肠道的老化,菌群多样性会下降,这可能成为神经退行性疾病的发病原因之一,衰老相关疾病与肠道菌群相联系的主要机制就是神经炎症^[38]。越来越多的证据表明,神经元的退化与一连串神经炎症反应一起出现。神经炎症的起始和传播依赖于神经胶质细胞、免疫细胞和神经元之间的相互作用。神经和免疫系统之间的信号是一致的,因为它们有共同的配体和受体^[39]。机体先天和后天免疫系统的激活在神经退行性疾病的发病机制中起着关键作用。肠道菌群对小胶质细胞的活化十分重要,特别是肠道菌群合成的短链脂肪酸能调节神经免疫活性,与正常小鼠相比,无菌小鼠及抗生素干预小鼠小胶质细胞形态不成熟且免疫功能减弱^[40]。肠道菌群可通过微生物的代谢产物色氨酸来调节小胶质细胞和星形胶质细胞的功能,通过激活芳香化合物受体,减少来自星形胶质细胞的趋化因子 2(chemokine C-C motif 2, CCL2)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的释放,从而减弱神经炎症^[41],而抗生素干预会导致肠道菌群紊乱,出现菌群丰度降低的现象。因此,推测有限的菌群丰富度可能会导致小胶质细胞免疫功能发生变化。这就解释了为什么神经退行性疾病总是伴随诸如微生物失调、便秘等胃肠道症状,这同时也是脑肠轴作用的结果^[42]。

肠道微生物将机体摄取的物质(如维生素、矿

物质、碳水化合物和脂质等)通过脑肠轴从胃肠道传递进入CNS。当菌群失调时,其传递到大脑的物质会发生慢性炎症反应,增加氧化应激和内环境能量失衡,并会增加细胞变性的风险^[43]。

抗原提呈细胞包括巨噬细胞和树突状细胞,分布在胃肠道中的上皮固有层组织中,与肠道菌群非常接近,能杀灭破坏保护性上皮屏障的病原菌,使得体外环境和全身免疫系统之间进行有效的免疫通讯。这些免疫细胞上的TLR和NOD样受体识别出肠道细菌和其他微生物的病原相关分子模式,触发信号级联反应,介导促炎或抗炎细胞因子的表达,这与神经退行性病变、行为及其他神经功能缺陷密切相关^[44]。

肠道内的益生菌可促进脑内神经营养因子的产生,降低炎症因子表达。中枢神经 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)系统功能紊乱会对认知功能带来损害,在AD患者的额叶、颞叶和顶叶皮质均发现GABA水平降低,而肠道中的某些双歧杆菌和乳杆菌均能将谷氨酸盐转化为GABA,调节机体的认知行为^[45]。肠道菌群中多种菌属,如芽孢杆菌属、葡萄球菌属、链霉菌属和大肠杆菌等均可分泌淀粉样蛋白或其降解物,淀粉样蛋白是错误折叠形成的不溶性蛋白的聚集体,它可诱发氧化应激反应,进一步激活小胶质细胞,释放多种炎症因子透过血脑屏障进入大脑,进一步诱导AD的发生^[34]。肠道菌群的变化可能导致小肠炎症反应、氧化应激反应及细胞毒性反应,开启 α 共核蛋白(α -synuclein, α -SYN)的错误折叠,推进或影响PD的发展。一项动物实验表明,与生长在SPF环境中的PD小鼠相比,在无菌环境中PD小鼠的运动障碍程度较轻;给无菌环境下的动物提供微生物的特定代谢物,会促进神经炎症和运动障碍;移植PD患者的粪便到 α -SYN过度表达的无菌小鼠中,相关神经损害加重^[46]。临床研究表明,MS与肠道微生态失调有关,MS肠道菌群的改变包括产生免疫调节分子的细菌种类减少,而一些产生免疫刺激性和神经毒性的物种增加。初步研究表明,肠道免疫可能引起MS中的炎症反应,并可促进针对CNS的免疫应答^[47]。肠道菌群被认为是MS发生脱髓鞘的初始炎症介导因子^[48]。与正常人相比,MS患者肠道厚壁菌明显减少,产丁酸盐菌同样减少,古生菌明显增加。但MS肠道菌群失调并不引发严重的胃肠动力异常,这可能与MS患者偏年轻、自身免疫系统过度激活有关。因此推测肠道微生态失调并不总引起胃肠动力异常,后者也不总引起神经退行性疾病,

可能还与衰老和免疫功能低下有关。

3.2 肠道菌群通过神经内分泌影响神经退行性疾病

肠道菌群可通过产生次级代谢产物与宿主进行交流,包括调控胰岛素、生成脂质、诱导细胞凋亡及传导神经元和激素信号^[44,49]。肠蠕动减少和肠道渗透性增加使得细菌产物、细胞因子和趋化因子进入血液循环并穿过血脑屏障影响大脑,并导致神经退化^[50]。反之,肠道菌群的组成极大地受到来自CNS的情绪及生理压力的影响^[51]。精神压力可通过激活肥大细胞增加胃肠道的通透性,促进下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素,反过来影响肠道功能^[52]。肠道菌群可以调节神经递质的释放,而一些特殊的肠道细菌甚至可以影响神经递质的合成。

肠道微生物可以调节色氨酸代谢,影响体内5-羟色胺的含量,其代谢产物促进肠内分泌细胞分泌5-羟色胺,从而调节AD患者神经递质的平衡^[53]。肠道菌群紊乱会导致双歧杆菌属和乳杆菌属的数量减少,影响肠道中GABA的水平,进一步导致CNS中GABA水平的降低。肠道中的蓝细菌代谢所产生的 β -N-甲胺基-L-丙氨酸是一种神经毒性的氨基酸,可致蛋白质错误折叠^[54],这可能与A β 蛋白富集及老年斑的形成有关。有调查显示,PD患者肠道中的普雷沃菌科平均丰度比正常人低了近78%,普雷沃菌减少可使黏膜蛋白合成减少,肠道通透性增加,增加直肠 α -SYN的表达,引起 α -SYN过表达甚至错误折叠^[55]。肠道中的酪酸梭菌能产生具有调节肠道功能作用的丁酸,从而抑制肠道中的致病菌,促进有益菌的生长,而相较正常人,PD患者肠道中的酪酸梭菌数量明显降低^[56]。一项研究表明,益生菌的确能通过改善PD患者肠道菌群而缓解便秘的症状^[57]。

4 展望

神经退行性疾病患者尤其是AD和PD患者都伴有不同程度的胃肠道症状,临床也发现PD患者在确诊前一直伴有胃肠动力障碍,且AD和PD患者肠道菌群构成发生了显著改变。肠道菌群的改变既影响胃肠动力,又影响神经退行性疾病的发生发展。ENS与CNS的双向作用可能是研究神经退行性疾病伴随各种胃肠道症状的突破口。目前尚无文献证实长期的胃肠动力异常是否诱发或加速了神经退行性疾病,以及神经退行性疾病是否伴有ENS的异常。现有报道的肠道菌群失调往往是在神经退行性疾病发病后检测的结果,缺乏神经退行

性疾病发病前的肠道菌群谱的监测数据,因此尚不能确定肠道菌群变化是否成为神经退行性疾病的起因或只是结果。虽然现有很多关于肠道菌群、胃肠动力异常在神经退行性疾病中变化的文献,但神经退行性疾病、肠道菌群、胃肠动力异常相互之间的因果关系远未阐明,而这些“黑匣子”对于防治神经退行性疾病极为关键。

目前虽不能确定长期胃肠动力异常必然诱发或加剧神经退行性疾病(如 PD 患者的胃肠动力异常显著,MS 的胃肠动力异常并不显著);肠道菌群失调也不一定诱发胃肠动力异常(如 MS 患者肠道菌群失调,但胃肠动力异常不明显)。神经退行性疾病-肠道菌群-胃肠动力异常三者可能相互影响(图 1),存在双向作用而非单向作用。由于目前认为 AD 和 PD(多发于老年人)的胃肠动力障碍较 MS(多发于青少年)严重,而肠道菌群与免疫系统功能的互作研究报道较多,提示由于衰老导致的胃肠道免疫功能的降低可能也是 AD 和 PD 患者菌群-肠-脑轴紊乱的一个重要诱因。因此,肠道菌群及胃肠动力异常在 PD 病理进程中的作用值得深入探讨,同时应结合免疫功能研究,AD 次之。

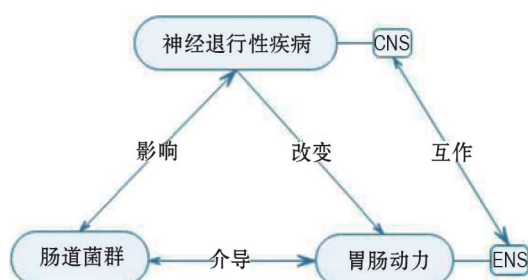


图 1 神经退行性疾病与肠道菌群和胃肠动力的关系. CNS: 中枢神经系统; ENS: 肠道神经系统。

祖国医学认为“肾为先天之本,脾为后天之本”,祖国医学的“脾”的概念与现代医学不同,但现代解剖学上的“胃肠道”与“脾”却有很多交叉,而肠道菌群研究热的兴起也部分佐证了“脾为后天之本”的意义。胃肠道又称“肠脑”,受 CNS 和免疫系统调控,与 CNS 紧密相依,同时又拥有自己的神经系统和固有免疫系统,与大脑组成“脑-肠-肠道菌群”轴调控胃肠道疾病及神经退行性疾病(如 AD, PD 和 MS 等)。目前,有关肠道菌群参与机体和疾病的神经免疫机制的报道层出不穷,提示从肠论治神经退行性疾病可能是一个新颖的治疗方向,成为神经退行性疾病“胃肠道起源”学说的突破口。祖国医学宝库有大量的可调控胃肠功能,归

脾、胃经的中药可供研发,同时中医药理论和中药归经理论为研究从中药中针对性地筛选抑制神经退行性疾病活性成分指明了方向。因此,在现有研究基础上,继续探索脑-肠-微生物的相互作用,并找出与疾病显著相关的作用通路将有助于进一步明确神经退行性疾病的发病机制,并提供新的治疗途径。

参考文献:

- [1] Bhat S, Chokroverty S. Hypersomnia in neurodegenerative diseases[J]. *Sleep Med Clin*, 2017, **12** (3):443-460.
- [2] Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, **14**(6):625-639.
- [3] Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, **158**:52-62.
- [4] Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, **17** (1):10-15.
- [5] Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, et al. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in patients with parkinson disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, **75**(10):1206-1214.
- [6] Ogawa E, Sakakibara R, Kishi M, Tateno F. Constipation triggered the malignant syndrome in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2012, **33**(2):347-350.
- [7] Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (1):CD002115(2014-01-13) [2018-08-20]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002115.pub5/full#0>
- [8] Lin XH, Wang HC, Guo JL, Fang XP, Zhang JS, Guo JN, et al. Role of purinergic signaling mediated by ATP in Alzheimer's disease-associated colonic motility disorder[J]. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2016, **32**(12):2113-2124.
- [9] Zhang T, Du XX. Rehabilitation of multiple sclerosis [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*(中国现代神经疾病杂志), 2017, **17**(5):315-319.
- [10] Marola S, Ferrarese A, Gibin E, Capobianco M, Bertolotto A, Enrico S, et al. Anal sphincter dysfunction

- in multiple sclerosis: an observation manometric study [J]. *Open Med (Wars)*, 2016, **11**(1):509-517.
- [11] Tian JZ, Shi J. Consensus of traditional Chinese medicine specialists on Alzheimer's disease [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2018, **38**(05): 523-529.
- [12] Inga S, Tobias W. Dysphagia in Parkinson's disease [J]. *Dysphagia*, 2016, **31**(1): 24-32.
- [13] Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. A practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, **39**:17-26.
- [14] Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, **18**(4):311-315.
- [15] Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease [J]. *Gastroenterology*, 1984, **87**(4):848-856.
- [16] Londos E, Hanxsson O, Alm Hirsch I, Janneskog A, Bülow M, Palmqvist S. Dysphagia in Lewy body dementia—a clinical observational study of swallowing function by videofluoroscopic examination [J/OL]. *BMC Neurol*, 2013, **13**:140(2013-10-07)[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4126015/>
- [17] Alagiakrishnan K, Bhanji RA, Kurian M. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in different types of dementia: a systematic review [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, **56**(1):1-9.
- [18] Alali D, Ballard K, Bogaardt H. Treatment effects for dysphagia in adults with multiple sclerosis: a systematic review [J]. *Dysphagia*, 2016, **31**(5): 610-618.
- [19] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, **164**(3):337-340.
- [20] Stilling RM, Bordenstein SR, Dinan TG, Cryan JF. Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development? [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014, **4**: 147 (2014-10-29)[2018-08-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2014.00147/full>
- [21] Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K, *et al.* In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2016, **8**:108(2016-05-24)[2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC487-7513/>
- [22] Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU, Plovier H, Lundén GÖ, Larsson T, *et al.* Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, **14**(5):582-590.
- [23] Kalra S, Sharma A, Priya G. Diabetic gastroparesis [J]. *Diabetes Ther*, 2018, **9**(5):1723-1728.
- [24] Stonehouse A, Okerson T, Kendall D, Maggs D. Emerging incretin based therapies for type 2 diabetes: incretin mimetics and DPP-4 inhibitors [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2008, **4**(2):101-109.
- [25] Xiong PH, Han JX, Cheng XB, Niu LJ. The change in serum GLP-1 level in T2DM patients and its clinical significance [J]. *Chin J Diabetes* (中国糖尿病杂志), 2013, **21**(4):306-308.
- [26] Wang XH, Li XQ. Changes of serum MTL, NPY, GLP-1 and LEP for children with functional dyspepsia and its clinical significance [J]. *Mil Med J South Chin* (华南国防医学杂志), 2018, **32**(3):173-175, 182.
- [27] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, *et al.* Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, GPR41 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(43):16767-16772.
- [28] Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, Gewirtz AT, Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling [J]. *Gastroenterology*, 2012, **143**(4):1006-1016.e4.
- [29] Dlugosz A, Nowak P, D'Amato M, Mohammadian Kermani G, Nyström J, Abdurahman S. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, **27**(12):1747-1754.
- [30] Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, **141**(2):599-609, 609.e1-e3.
- [31] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, **11**(4):227-238.
- [32] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric

- microbiota, central and enteric nervous systems [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, **28**(2):203-209.
- [33] Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, **10**(5):286-296.
- [34] Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation [J]. *Clin Ther*, 2015, **37**(5):984-995.
- [35] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Neuropharmacology*, 2017, **112** (Pt B):399-412.
- [36] Slyepchenko A, Carvalho AF, Cha DS, Kasper S, McIntyre RS. Gut emotions-mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, **13**(10):1770-1786.
- [37] Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, **18** (6):552-558.
- [38] Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration [J]. *J Physiol*, 2017, **595**(2):489-503.
- [39] Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions [J]. *Compr Physiol*, 2014, **4**(3):1177-1200.
- [40] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease [J]. *Nat Neurosci*, 2017, **20** (2):145-155.
- [41] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao CC, Ardura-Fabregat A, *et al*. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites [J]. *Nature*, 2018, **557**(7707):724-728.
- [42] Köhler CA, Maes M, Slyepchenko A, Berk M, Solmi M, Lanctôt KL, *et al*. The gut-brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, **22**(40):6152-6166.
- [43] Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking Western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment [J/OL]. *Front Behav Neurosci*, 2017, **11**: 9 (2017-01-30) [2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5277010/>
- [44] Faden AI, Loane DJ. Chronic neurodegeneration after traumatic brain injury: Alzheimer disease, chronic traumatic encephalopathy, or persistent neuroinflammation? [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, **12**(1):143-150.
- [45] Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina OV, *et al*. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota [J]. *Anaerobe*, 2016, **42**:197-204.
- [46] Olanow CW, Wakeman DR, Kordower JH. Peripheral alpha-synuclein and Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, **29**(8):963-966.
- [47] Mowry EM, Glenn JD. The dynamics of the gut microbiome in multiple sclerosis in relation to disease [J]. *Neurol Clin*, 2018, **36**(1):185-196.
- [48] Joscelyn J, Kasper LH. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination [J]. *Mult Scler*, 2014, **20**(12):1553-1559.
- [49] Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair [J]. *Int J Neurosci*, 2015, **125**(10):717-725.
- [50] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, *et al*. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, **6** (263):263ra158 (2014-11-19) [2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396848/>
- [51] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, **167**(4):915-932.
- [52] Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease [J]. *Nat Med*, 2016, **22**(10):1079-1089.
- [53] Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, *et al*. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, **18**(6):666-673.
- [54] Brenner SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as beta-*N*-methylamino-*L*-alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-dementia-complex in humans and equine motor neuron disease in horses [J/OL]. *Med Hypotheses*, 2013, **80**(1):103 (2012-11-09) [2018-08-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/>

- 0306987712004616? via%3Dihub
- [55] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, *et al.* Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. *Cell*, 2016, **167**(6): 1469-1480.e12.
- [56] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, *et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, **30**(3):350-358.
- [57] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, *et al.* Colonic bacterial composition in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, **30**(10):1351-1360.

Research progress in relationships between intestinal flora imbalance and gastrointestinal motility disorders in neurodegenerative diseases

YANG Chun, SHI Hai-lian, WU Xiao-jun

[Shanghai Key Laboratory of Compound Chinese Medicines, the Ministry of Education (MOE) Key Laboratory for Standardization of Chinese Medicines, Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China]

Abstract: Alzheimer disease, Parkinson disease, and multiple sclerosis are common neurodegenerative diseases, which are often accompanied by gastrointestinal motility disorders and intestinal flora imbalance. Gut microbiota have been shown to regulate brain function through the neuroendocrine system and the nervous immune system. It has been found that gastrointestinal dysfunction occurs earlier than neurodegenerative disease, and that gut microbiota are closely related to gastrointestinal motility. Intestinal flora may also affect neurodegenerative diseases through intestinal nerve systems. This article aims to review the recent advances in the study of the mechanism by which gut microbiota regulate neurodegenerative diseases with gastrointestinal motility disorders through crosstalk of the neuroendocrine system and the nervous immune system in order to facilitate the future study of the pathophysiology of neurodegenerative diseases as well as the treatment of neurodegenerative diseases from gastrointestinal.

Key words: gut microbiota; gastrointestinal motility; neurodegenerative diseases; gut microbiota-gut-brain-axis

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81603354); National Natural Science Foundation of China (81673626); Shanghai Eastern Scholar Program (2013-59); and Shanghai E-research Institute of Bioactive Constituent in TCM Plan

Corresponding author: SHI Hai-lian, E-mail: shihailian2003@163.com; WU Xiao-jun, E-mail: xiaojunwu320@126.com

(收稿日期: 2018-10-27 接受日期: 2019-07-02)

(本文编辑: 贺云霞)