

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 8 日 第 25 卷 第 34 期 (Volume 25 Number 34)



34/2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

3005 重视非病理因素对ALT测值的影响

程书权

3021 腹腔镜脾部分切除术的方法和技巧

王卫东

3025 神经递质调节剂在肠易激综合征治疗中的应用

高广周, 郝英霞

3032 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用

黄艳, 高凌

3038 快速康复外科研究进展

朱颖, 安利杰, 侯婧悦

基础研究

3046 Th17、Treg及其平衡与大鼠肝移植术后免疫耐受的研究

李瑞东, 陶一峰, 沈从欢, 马震宇, 张晓飞, 张全保, 王正昕

临床研究

3053 水化疗法在强化CT造影剂排泄中的应用

齐茸茸, 田丽, 韩宇欣

文献综述

3060 自噬在肝缺血再灌注损伤中的研究进展

谷健, 王继亮

3067 腺泡细胞死亡方式对急性胰腺炎病情影响的研究现状

张美凤, 金相任

临床实践

3072 轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗病毒治疗82病例对照研究

蒋福明, 程书权, 黄成军, 刘平香, 曹亚昭, 林君, 杨景毅

3080 早期母乳微量喂养联合辅助措施对低体质量早产儿喂养不耐受的改善作用

楼瑞英

3084 腹膜淋巴结转移癌诱发的肠梗阻应用肠系膜上动脉灌注化疗的临床观察

赵阳

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 3020 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 3024 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 3031 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 3045 《世界华人消化杂志》正文要求
- 3052 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 3059 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 3066 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 3079 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王卫东, 教授, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良街道蓬莱路1号, 南方医科大学顺德医院(佛山市顺德区第一人民医院)肝胆外科. 主要从事肝胆胰脾疾病的诊断和治疗的研究. 现任中国医师协会微无创医学专业委员会肝胆外科专业与胰腺专业委员会学组委员、中国肿瘤防治联盟肝癌专业委员会委员、广东省健康管理学会肝胆病学专业委员会副主任委员、广东省医疗行业协会门静脉高压症管理分会副主任委员、广东省医师协会肝胆外科分会常委等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 34 December 8, 2017

EDITORIAL

- 3005 Influence of non-pathological factors on ALT measurements

Cheng SQ

- 3021 Methods and techniques of laparoscopic partial splenectomy

Wang WD

- 3025 Treatment of irritable bowel syndrome with neurotransmitter mediators

Gao GZ, Hao YX

- 3032 Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases

Huang Y, Gao L

- 3038 Research progress of fast track surgery

Zhu Y, An LJ, Hou JY

BASIC RESEARCH

- 3046 Role of T-helper 17 (Th17) and regulatory T (Treg) cells and Th17/Treg imbalance in immune tolerance in rats after liver transplantation

Li RD, Tao YF, Shen CH, Ma ZY, Zhang XF, Zhang QB, Wang ZX

CLINICAL RESEARCH

- 3053 Application of hydration therapy in promoting excretion of CT contrast agent

Qi RR, Tian L, Han YX

REVIEW

- 3060 Role of autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury

Gu J, Wang JL

3067 Effect of mode of acinar cell death on acute pancreatitis

Zhang MF, Jin XR

CLINICAL PRACTICE

3072 Antiviral treatment of mild chronic hepatitis B patients with tuberculosis: A controlled study

Jiang FM, Cheng SQ, Huang CJ, Liu PX, Cao YZ, Lin J, Yang JY

3080 Early minimal breastfeeding combined with assisted intervention to improve feeding intolerance in

low-birth-weight preterm infants

Lou RY

3084 Superior mesenteric artery perfusion chemotherapy for treatment of intestinal obstruction caused by peritoneal

lymph node metastasis

Zhao Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 34 December 8, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei-Dong Wang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Shunde Hospital of Southern Medical University (The First People's Hospital of Shunde District), 1 Penglai Road, Daliang Street, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 8, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用

黄艳, 高凌

黄艳, 高凌, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省武汉市 430060

高凌, 副教授, 主任医师, 主要从事内分泌及心血管系统疾病相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170767, 81571376.

作者贡献分布: 本文构思与修改由高凌完成; 文献查询与稿件撰写由黄艳完成.

通讯作者: 高凌, 副教授, 主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科. ling.gao@whu.edu.cn
电话: 027-88041911

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-08-27

接受日期: 2017-09-24

在线出版日期: 2017-12-08

Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases

Yan Huang, Ling Gao

Yan Huang, Ling Gao, Department of Endocrinology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170767 and No. 81571376.

Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Endocrinology, People's Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ling.gao@whu.edu.cn

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-08-27

Accepted: 2017-09-24

Published online: 2017-12-08

Abstract

There is a bidirectional communication system between the gut and brain, which is called the brain-gut axis. The influence of gut flora is not only limited to the gut

but also expanded to the whole body including the cardiovascular system and metabolism *via* inflammation and immune reaction. On the other hand, the brain and gut influence each other, and the central system has an impact on the digestive system *via* the brain-gut axis. In this paper, we discuss the mechanism of interactions between the brain-gut axis and gut microbes, with an aim to provide ideas and clues for the treatment of related diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbe; Brain-gut axis; Pathological mechanism

Huang Y, Gao L. Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(34): 3032-3037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3032.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i34.3032>

摘要

中枢神经和肠道神经之间的双向通信系统即脑肠轴. 肠道微生物的影响不仅仅局限于肠道, 还可以通过炎症反应、免疫反应等影响全身的代谢、心血管功能甚至人类行为. 更为重要的是, 肠道微生物通过脑肠轴的这种双向系统作用于中枢神经系统, 从而对全身的代谢和行为产生影响. 另外, 反过来神经系统也通过脑肠轴改变肠道功能, 因此肠道和中枢两者交互作用, 互相影响. 本文对肠道微生物及脑肠轴之间的相互作用机制作一综述, 期望能对相关疾病治疗提供线索及思路.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; 脑肠轴; 病理机制

核心提要: 本文梳理了近年来关于肠道菌群与中枢神经系统和肠道神经系统双向交互影响(脑肠轴)之间相关关系的研究, 并从疾病发生发展角度进一步分析了肠道菌群在其中的作用及可能的治疗效果。

黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(34): 3032-3037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i34/3032.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i34.3032>

0 引言

脑肠轴的概念于20世纪80年代在关于蛙皮素对胆囊收缩素调节作用的研究中首次提出^[1]. 此后用于描述胃肠道和中枢神经系统之间的交互作用. “脑肠轴”或“肠脑轴”, 不同的名称只是强调在该交互系统中不同的作用方向. 两者指的都是中枢神经和肠道神经之间的双向通信系统. 随着2008年人类微生物组计划的开展, 人们对肠道微生物有了更多的认识^[2]. 此后越来越多的证据均表明微生物群通过与脑肠轴的相互作用, 在人类健康和疾病中起到了重要作用, 参与影响生理病理等多个方面^[3]. 本文对近年来肠道微生物和脑肠轴之间的关系作一综述.

1 肠道菌群和稳态

肠道菌群是指寄居机体胃肠道中的各种微生物的总称. 一直以来人们认为胎儿的肠道是无菌的, 婴儿肠道菌群的出现是在出生后瞬时获得. 而新的证据表明, 母体和胎儿之间可能就存在通过羊水和脐带血进行的细菌传播^[4-7]. 但人体真正的肠道菌群定植是在分娩后接触到有菌环境时发生的. 分娩方式及母体健康状况都是细菌首次定植的影响因素. 婴儿期影响肠道菌群的因素包括: 早产、母乳喂养、饮食、抗生素使用等^[8,9]. 直到儿童期人体肠道微生物群基本成熟稳定.

人类肠道有多达400-1000种不同的微生物^[10], 每克结肠组织上可检出 10^{11} 个细菌细胞^[11]. 肠道细菌的多样性是历经了数百万年的进化, 才形成了现在与人体之间的复杂共生关系. 有研究者提出可将肠道微生物群看作是人体后天获得的一种器官, 可以帮助人体实现多种功能. 肠道菌群按定植时间长短可分为长期定植菌, 这类菌持续存在贯穿终身; 另一类为短期存在, 例如益生菌就是随着进食摄入, 短暂存在于肠道. 目前认为每个个体的肠道菌群都是独一无二的, 并且相对稳定. 通过对人群粪便样本的研究^[12]发现人类肠道微生物群有3类主要的细菌菌群: 拟杆菌属、普氏菌属和瘤胃球菌属. 不同菌群定植与长期饮食结构密切相关:

摄入蛋白质和动物脂肪多的人群, 肠道拟杆菌居多; 而食物结构以碳水化合物为主的人群, 肠道中普氏杆菌占优^[13]. 这表明尽管肠道存在大量的细菌菌株, 但饮食或药物只对其中有限种类的细菌产生影响.

人体的菌群无论数量或是种类都维持着适当的平衡, 称之为稳态. 这对于人体至关重要. 稳定的微生物群是健康的标志, 而菌群失调已发现和多种急性和慢性疾病有关例如炎症性肠炎、肥胖等^[14,15]. 许多因素可以改变菌群的稳态. 一项为期1年的观察^[16]发现环境因素可以明显改变乳酸菌的数量. 抗生素对于稳定菌群的破坏作用是目前研究证实较为明确的. 研究显示短疗程的阿莫西林服用, 对肠道微生物稳态的破坏可持续6 mo. 另一研究^[17-19]也发现服用1 wk的克林霉素会持续导致拟杆菌的定植变化长达2年. 饮食一直以来都被认为是肠道菌群结构形成的重要因素. 一项短期对健康志愿者食用高脂高碳水化合物的研究并没有发现明显的菌群变化. 这提示饮食对肠菌的影响可能需要漫长的时间. 另外有研究发现抗性淀粉能增加胰岛素敏感性, 可能就是通过增加膳食纤维的发酵, 但是抗性淀粉对肠道菌群的作用因人而异, 说明膳食对肠道菌群的作用也是有个体化差异的.

2 微生物与脑肠轴的相互影响

脑肠轴指中枢神经和肠神经之间的双向信息交互系统. 其中中枢神经系统包括大脑及脊髓. 肠神经系统是外周自主神经系统的一部分, 被称为“第二大脑”. 该系统嵌入从食道到肛门的消化道壁, 包含成千上万个神经节和大约4亿个神经元. 该系统除了可自主调控消化系统生理功能外, 还参与控制胃肠蠕动、调节体液交换、局部血流状态、胃和胰腺分泌、胃肠内分泌功能等功能.

2.1 微生物对肠神经系统的影响 肠神经嵌入在肠道壁内, 肠道上皮起到屏障作用将其与肠道内的有害物质隔离开, 从而实现其功能正常. 起到屏障作用的肠上皮屏障由肠道上皮细胞层和黏液层组成^[20]. 定植于肠道上皮层的细菌群可通过调节紧密连接蛋白, 例如: 闭合蛋白、扣带蛋白等的表达^[21], 而改变肠上皮细胞层的通透性, 调整对肠道固有层的刺激程度. 另有研究^[22]表明 肠道微生物还可以调节免疫球蛋白A的产生、黏蛋白的表达及预防肠上皮细胞的凋亡, 抑制肠道病原体的入侵及免疫应答, 维持肠上皮屏障的稳固. 此外, 肠道菌也有助于黏液层的形成. 有研究发现无菌鼠的黏液层减少, 而恢复到有菌环境后, 黏液层可恢复.

微生物还可影响肠道的感觉神经. 例如霍乱杆菌可以从黏膜层释放5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,

5-HT), 作用于肠道感觉神经上的5-HT受体^[23]. 而一些益生菌可以降低小鼠结肠扩张引起的疼痛^[24]. 肠道微生物还可以调节肠道蠕动, 例如双歧杆菌可促进肠道动力^[10]; 肠道细菌的代谢产物如短链脂肪酸等可刺激肠神经系统影响肠道蠕动速度^[25,26].

众所周知进入机体的微生物都有免疫原性, 会被人体免疫系统识别进而诱发各种免疫反应. 但对于肠道微生物群, 机体免疫系统经过数千万年的进化已达到一种平衡, 即和肠道微生物群共存, 又可识别病原菌产生免疫反应. 这种平衡的机制尚不清楚. 许多实验观察到肠道菌群多样性越高, 免疫水平越稳定; 肠道菌群多样性越低, 免疫水平越不稳定. 共生的细菌可以改变系统免疫反应^[27]. 可能的机制之一是共生菌可促进T细胞成熟, 包括TH17细胞, 通过产生白介素(interleukin, IL)-17从而控制炎症反应抵抗病原体^[28].

2.2 微生物对中枢神经系统的影响 临床医生给肝性脑病患者常规治疗药物基础上使用泻药和口服抗生素治疗可改变其精神状态, 使人们对微生物可影响大脑功能有了初步认识^[29,30]. 近来的研究表明肠道微生物对中枢神经系统的影响途径包括迷走神经传入、免疫和HPA轴的调控.

迷走神经由大约80%的传入神经构成, 主要收集从食道到结肠的感觉信号, 将之传入到中枢. Lyte等^[31]的研究发现, 将空肠弯曲杆菌引入小鼠胃肠道的几个小时内, 小鼠表现出了明显的焦虑行为. 而在这个阶段机体主要的免疫反应未启动. 从而证明该现象不是由细胞因子介导的. 此后进一步的研究^[31-33]发现, 枸橼酸杆菌可触发迷走神经通路活性, 介导快速激活内脏感觉和焦虑的大脑区域包括孤束核和外侧旁核及杏仁核等. 这也说明, 神经系统可以感知肠道的急性变化和识别病原体的存在. 有研究人员发现只有在完整的迷走神经系统存在的前提下, 乳酸杆菌才可对小鼠的神经生物学和行为产生影响, 进一步证实了迷走神经系统在肠道菌-肠-脑轴中的重要性.

肠道菌介导的免疫反应可以刺激产生细胞因子, 进而影响大脑功能. 例如肠菌诱发厌食症、降低疼痛阈值. 另外, 肠菌还可以通过改变免疫应答导致肠上皮屏障的改变, 激活肠神经系统, 放大感受器的信号从而导致疼痛和焦虑.

关于慢性细菌感染的实验中, 研究者使用幽门螺杆菌慢性感染小鼠, 发现可导致胃排空延迟及内脏敏感性下降, 摄食行为异常表现为进食次数增多而进食量少, 类似功能性消化不良患者的进食模式. 该进食模式的可能机制和弓状核POMC的下调和下丘脑正中突起的前炎症因子的表达增多有关^[17].

HPA轴也是微生物影响中枢的重要途径. 但具体机制不明. 动物实验中发现无菌动物面对压力时HPA轴的反应被放大, 皮质醇水平增高^[34]. 而在人体试验中, 健康成年人服用益生菌后其情绪可获得改善, 同时尿皮质醇水平减低^[16].

另外, 一些特定的肠道菌被发现可以分泌神经递质, 比如生物活性物质γ-氨基丁酸(gamma amino butyric acid, GABA)、5-HT, 儿茶酚胺和组胺. 细菌分泌这些神经递质通过肠嗜铬细胞瘤、迷走神经逐步传递到中枢神经系统. 在肝性脑病状态时, 肠道微生物可产生氨和其他神经毒素, 进入中枢神经系统, 从而导致认知障碍、情绪异常. 在正常人群的研究发现, 微生物可产生短链脂肪酸, 进一步进入体循环, 使机体产生饱腹感, 影响5-HT水平及影响情绪.

3 脑肠轴对微生物的影响

微生物可以自下而上的影响中枢神经的功能. 同样的, 大脑状态也可以影响肠道微生物群. 其作用途径包括: 间接途径: 通过胃肠蠕动和分泌的变化或肠道通透性; 直接途径包括通过信号分子释放到肠道细胞的腔固有层(肠嗜铬细胞的细胞、神经细胞、免疫细胞).

3.1 中枢神经系统对肠道菌群的影响 不同的情绪可以影响肠道微生物的种类和数量. 通过对猕猴的观察发现, 产前和产后肠道微生物均有短暂的下降. 出生后与母亲分离的子代动物表现出焦虑的同时伴随乳酸菌水平的下降, 机体抵抗力也弱于正常对照组. 这种现象的机理可能是应急导致肠蠕动加快, 使乳酸杆菌排除增多导致^[35].

交感神经和副交感神经、HPA轴及调节疼痛不适的内源性通路组成一个系统. 该系统可以介导情绪状态对躯体的影响, 其中就包括胃肠道功能. 无论是单独或是组合激活该系统组份, 都可改变肠道环境, 进而影响肠道寄生微生物群. 例如肠黏液层是肠道菌群寄生的重要环境. 而上述系统对黏液层的形成至关重要. 并且也可影响肠道上皮的免疫反应, 从而直接或间接的改变肠道菌群的定植. 一些研究表明压力刺激下, 可激活肠道的胶质细胞和肥大细胞, 产生过量的干扰素-γ, 降低紧密连接蛋白从而使肠上皮细胞的屏障作用减弱^[36], 肠道上皮细胞渗透性增加, 使细菌进入肠道上皮和触发肠道黏膜层的免疫反应.

3.2 肠道神经系统对肠道微生物的影响 控肠道神经系统的神经元、免疫细胞、肠嗜铬细胞等分泌儿茶酚胺、5-HT、强啡肽等物质在中枢调控下进入肠腔, 进而影响肠道微生物的稳态. 有证据显示外科手术创伤引起去甲肾上腺素进入肠腔后可引起铜绿假单胞菌的

增殖导致脓毒血症^[37]。体外实验也证实去甲肾上腺素可刺激弯曲杆菌的生长及毒性。

4 肠道微生物菌群失调及其相关疾病

消化道疾病治疗: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和肠道菌的关系是现在研究热点。Agrawal等^[38]发现给予4 wk的双歧杆菌可显著减少患者的腹胀感。另一随机对照研究发现不同排便习惯的IBS患者给予8 wk的双歧杆菌后其症状均可获得改善, 同时血液中IL-10: IL-12的比率趋于正常。虽然很多证据显示通过给予抗生素或益生菌调整肠道菌群可以改善部分IBS患者的症状, 但该治疗方法的效果差异较大, 主要和患者的性别、症状、排便习惯相关。抗生素相关性腹泻的治疗观察中证实益生菌的治疗作用, 但其预防效果不佳^[39,40]。服用益生菌还可对非酒精性脂肪肝有所缓解并且可改善胰岛素敏感性^[25,41]。

中枢神经系统疾病治疗: 由于肠道微生物对于情绪的影响是公认的, 因此未来通过调整肠道菌群来治疗精神类疾病值得期待。已有研究^[42]发现使用乳酸杆菌可以改善小鼠由于压力导致的焦虑或抑郁行为。其机制是改变了脑部如杏仁核、蓝斑核等情绪管理区域的GABA受体的表达。类似的治疗作用也被另一研究证实。该研究发现使用含有乳酸菌的益生菌和安定想比较有类似的抗焦虑作用。Hsiao等^[43]发现对自闭症大鼠给予人类共生脆弱拟杆菌, 可以观察到羟乙酸、咪唑丙酸等代谢物含量的下降伴随肠道通透性和肠道菌群的重构, 同时改善了自闭症症状。

加拿大研究者发现对围产期到断奶期及6 wk大的小鼠使用低剂量的青霉素后, 小鼠的肠道菌群发生改变、血脑屏障完整性增强和脑细胞因子增加。并且使用青霉素可导致成年小鼠的社会行为减少, 攻击性增加。而使用益生菌鼠李糖乳杆菌JB-1后可在一定程度上预防一些改变。

越来越多的研究证据均表明, 肠道微生物群和宿主之间关系密切, 在肠道和神经系统之间的双向交互中起到重要作用。为未来疾病治疗提供了新的思路。但目前肠道菌群的临床研究不多。因此脑-肠-肠道微生物轴的具体通路还有待进一步研究, 其相关的治疗方案仍待探索。

文章亮点

背景资料

肠道微生物菌群与中枢神经系统的生理功能和疾病密切相关。肠道微生物菌群可以通过自身或代谢产物影响机体, 机体也可以通过神经、免疫和内分泌等途径

监控、调节肠道微生物菌群的变化, 使其顺应环境变化, 保持微生态的平衡。

研发前沿

中枢神经系统-肠道神经系统-肠道菌群, 三者之间相互影响, 导致了多种疾病的发生发展。目前多项针对糖尿病、帕金森病等疾病肠道菌群的研究进一步拓展了对疾病的认识。未来若能有肠道菌群调节治病的突破成果, 则可能为疾病治疗带来新的契机。

创新盘点

本文较系统地总结了肠道菌群-肠道神经系统-中枢神经系统之间的相互影响具体机制。

应用要点

本文从疾病的角度阐述了肠道菌群在不同疾病中的重用, 并总结了针对肠道菌群的治疗目前的有效性。

同行评价

本文综述了肠道微生物菌群及脑肠轴之间的相互作用机制的相关进展, 将有助于进一步了解肠道微生物菌群在生理功能和疾病发生中的作用, 通过改善肠道微生物菌群的微生态疗法有望成为治疗和预防一些神经系统疾病的有效措施, 前景可期。

同行评议者

黎观红, 教授, 江西农业大学动物科技学院; 王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所分子肿瘤学

5 参考文献

- 1 Banks WA. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin. *Peptides* 1980; 1: 347-351 [PMID: 7301638 DOI: 10.1016/0196-9781(80)90013-3]
- 2 Branton WG, Ellestad KK, Maingat F, Wheatley BM, Rud E, Warren RL, Holt RA, Surette MG, Power C. Brain microbial populations in HIV/AIDS: α -proteobacteria predominate independent of host immune status. *PLoS One* 2013; 8: e54673 [PMID: 23355888 DOI: 10.1371/journal.pone.0054673]
- 3 Collins SM, Bercik P. Gut microbiota: Intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 326-327 [PMID: 23648940 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.76]
- 4 Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, Narbad A, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51: 270-274 [PMID: 16187156 DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3]
- 5 Wagner CL, Taylor SN, Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 191-204 [PMID: 18330727 DOI: 10.1007/s12016-007-8032-3]

- 6 Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol* 2009; 48: 8-12 [PMID: 19018955 DOI: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x]
- 7 Al-Asmakh M, Anuar F, Zadjali F, Rafter J, Pettersson S. Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes* 2012; 3: 366-373 [PMID: 22743758 DOI: 10.4161/gmic.21287]
- 8 Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-521 [PMID: 16882802 DOI: 10.1542/peds.2005-2824]
- 9 Butel MJ, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L, Kalach N, Leroux B, Dupont C. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 577-582 [PMID: 17460489 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3180406b20]
- 10 Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-625 [PMID: 18509436 DOI: 10.1038/nature07008]
- 11 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519 [PMID: 12583961 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0]
- 12 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
- 13 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 14 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701-712 [PMID: 22968153 DOI: 10.1038/nrn3346]
- 15 De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol* 2014; 592: 2989-2997 [PMID: 24756641 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273995]
- 16 Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-764 [PMID: 20974015 DOI: 10.1017/S0007114510004319]
- 17 Bercik P, Verdú EF, Foster JA, Lu J, Scharringa A, Kean I, Wang L, Blennerhassett P, Collins SM. Role of gut-brain axis in persistent abnormal feeding behavior in mice following eradication of Helicobacter pylori infection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R587-R594 [PMID: 19129375 DOI: 10.1152/ajpregu.90752.2008]
- 18 Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, Edlund C. Clindamycin-induced enrichment and long-term persistence of resistant Bacteroides spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1160-1167 [PMID: 17046967 DOI: 10.1093/jac/dkl420]
- 19 Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66 [PMID: 18043614 DOI: 10.1038/ismej.2007.3]
- 20 Goto Y, Ivanov II. Intestinal epithelial cells as mediators of the commensal-host immune crosstalk. *Immunol Cell Biol* 2013; 91: 204-214 [PMID: 23318659 DOI: 10.1038/icb.2012.80]
- 21 Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1140-G1149 [PMID: 19221015 DOI: 10.1152/ajpgi.90534.2008]
- 22 Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, Chaturvedi R, Peek RM Jr, Wilson KT, Polk DB. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2011; 121: 2242-2253 [PMID: 21606592 DOI: 10.1172/JCI44031]
- 23 Fung C, Ellis M, Bornstein JC. Luminal Cholera Toxin Alters Motility in Isolated Guinea-Pig Jejunum via a Pathway Independent of 5-HT(3) Receptors. *Front Neurosci* 2010; 4: 162 [PMID: 21048896 DOI: 10.3389/fnins.2010.00162]
- 24 Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, Tougas G, Bienenstock J. Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 2006; 55: 191-196 [PMID: 16361309 DOI: 10.1136/gut.2005.070987]
- 25 Bhathena J, Martoni C, Kulamarva A, Tomaro-Duchesneau C, Malhotra M, Paul A, Urbanska AM, Prakash S. Oral probiotic microcapsule formulation ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in Bio F1B Golden Syrian hamsters. *PLoS One* 2013; 8: e58394 [PMID: 23554890 DOI: 10.1371/journal.pone.0058394]
- 26 Dass NB, John AK, Bassil AK, Crumbley CW, Shehee WR, Maurio FP, Moore GB, Taylor CM, Sanger GJ. The relationship between the effects of short-chain fatty acids on intestinal motility in vitro and GPR43 receptor activation. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 66-74 [PMID: 17187590 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00853.x]
- 27 Kuhn KA, Stappenbeck TS. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. *Semin Immunol* 2013; 25: 364-369 [PMID: 24169518 DOI: 10.1016/j.smim.2013.10.002]
- 28 Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1157-1170 [PMID: 9841668]
- 29 Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 Suppl 1: 23-31 [PMID: 17295849 DOI: 10.1111/j.1746-6342.2006.03218.x]
- 30 Mehdi S. Antibiotic-induced psychosis: a link to D-alanine? *Med Hypotheses* 2010; 75: 676-677 [PMID: 20691544 DOI: 10.1016/j.mehy.2010.07.021]

- 31 Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema RP, Goehler LE. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiol Behav* 2006; 89: 350-357 [PMID: 16887154 DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.06.019]
- 32 Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 334-344 [PMID: 15944073 DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002]
- 33 Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 354-366 [PMID: 17920243 DOI: 10.1016/j.bbi.2007.08.009]
- 34 Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- 35 Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1999; 35: 146-155 [PMID: 10461128 DOI: 10.1002/(SICI)1098-2302(199909)35:2<146::AID-DEV7>3.0.CO;2-G]
- 36 Demaude J, Salvador-Cartier C, Fioramonti J, Ferrier L, Bueno L. Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction. *Gut* 2006; 55: 655-661 [PMID: 16299034 DOI: 10.1136/gut.2005.078675]
- 37 Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, Seiden L, Wu RL, Musch M, Chang E, Ohman D, Suh S. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host: evidence for in vivo virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg* 2000; 232: 480-489 [PMID: 10998646 DOI: 10.1097/00000658-200010000-00003]
- 38 Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 104-114 [PMID: 18801055 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x]
- 39 Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1959-1969 [PMID: 22570464 DOI: 10.1001/jama.2012.3507]
- 40 Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Gravenor MB, Mack D. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1249-1257 [PMID: 23932219 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61218-0]
- 41 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 42 Jänig W, Khasar SG, Levine JD, Miao FJ. The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. *Prog Brain Res* 2000; 122: 273-287 [PMID: 10737065 DOI: 10.1016/S0079-6123(08)62145-7]
- 43 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

