

肠道菌群及其代谢产物与卒中后认知功能障碍相关性的研究进展

陈欢¹, 阎旭², 周进², 曹云鹏³

1. 中国医科大学附属第四医院神经内科, 辽宁 沈阳 110032
2. 沈阳市第一人民医院神经内科, 辽宁 沈阳 110041
3. 中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁 沈阳 110001

摘要: 卒中后认知功能障碍 (PSCI) 在卒中患者中较为常见, 影响了卒中患者的生活质量及预后, 其危险因素的研究也越来越受到人们的重视。肠道菌群及其代谢产物作为近年来的研究热点之一, 已被证实与中枢神经系统疾病的发生发展密切相关, 尤其是卒中患者。有文章表明, 肠道菌群及其代谢产物与早期认知功能下降及 PSCI 均密切相关。本文将综述肠道菌群及其代谢产物和脑卒中中的相互作用机制, 卒中后肠道菌群的变化, 以及改变的肠道菌群和代谢产物对卒中及 PSCI 的影响, 并探讨胆碱、益生菌、抗生素等在 PSCI 防治方面的潜在价值, 为 PSCI 的防治提供新思路。

关键词: 卒中后认知功能障碍; 肠道菌群; 代谢产物

中图分类号: R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.05.017

Research advances in the association of gut microbiota and its metabolites with post-stroke cognitive impairment

CHEN Huan¹, YAN Xu², ZHOU Jin², CAO Yun-Peng³. 1. Department of Neurology, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning, China; 2. Department of Neurology, The First People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110041, Liaoning, China; 3. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

Corresponding author: CAO Yun-Peng, Email: cypcmu@163.com

Abstract: Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is common in patients with stroke and it affects the quality of life and prognosis of these patients, which has attracted increasing attention to research on the risk factors for the condition. Gut microbiota and its metabolites, as one of the research hotspots in recent years, have been proved to be closely associated with the development and progression of central nervous system diseases, especially in patients with stroke. Some articles have shown that gut microbiota and its metabolites are closely associated with early cognitive function decline and PSCI. In this article, we review the mechanism of interaction of gut microbiota and its metabolites with stroke, changes in gut microbiota after stroke, and the effects of changes in gut microbiota and its metabolites on stroke and PSCI; we also investigate the potential value of choline, probiotics, and antibiotics in the prevention and treatment of PSCI, which sheds new light on the prevention and treatment of PSCI.

Key words: post-stroke cognitive impairment; gut microbiota; metabolite

脑卒中是全世界发病率最高的疾病之一^[1], 也是人类致残和死亡的主要原因^[2], 卒中后认知功能障碍 (post stroke cognitive impairment, PSCI) 在卒中患者中较为常见, 患病率在 20% ~ 80% 之间, 因

国家、种族和诊断标准的不同而有所不同^[3]。同时, PSCI 也是缺血性卒中复发的独立预测因素^[4], 影响卒中幸存者的生活质量和预后。近年来, 随着对 PSCI 的逐渐重视, 其危险因素的研究已成为国

收稿日期: 2020-02-24; 修回日期: 2020-09-27

作者简介: 陈欢 (1989-), 女, 住院医师, 医学硕士, 主要从事阿尔茨海默病的研究。

通信作者: 曹云鹏 (1963-), 男, 主任医师, 医学博士, 主要从事阿尔茨海默病的研究。Email: cypcmu@163.com。

际卒中研究和干预的热点。

肠道菌群是一组动态的微生物群,与宿主共同承担着一些重要的功能^[5]。有证据表明,肠道菌群和大脑之间存在双向沟通,脑卒中可引起肠道菌群的变化,同时,肠道菌群的构成可以影响脑卒中患者的结局^[6]。随着对肠道菌群研究的深入,发现肠胃系统和认知功能之间有着密切的联系,肠道菌群的调节可能有助于改变生理和非病理的衰老过程^[7]。

1 肠道菌群及其代谢产物

肠道微生物群是广泛存在于我们肠道内的复杂的、多样化的微生物群,包括细菌、古生菌、病毒和一些与人类共同进化的单细胞真核生物,包含一个庞大的遗传目录,迄今为止,在人类微生物群落中总共发现了近 1000 万个不同的基因,被视为人体的第二基因组,对我们的生理和新陈代谢有广泛的贡献^[8]。肠道菌群主要由拟杆菌、厚壁菌、放线菌属、变形杆菌和疣微菌等组成^[9]。由于饮食、年龄、性别、环境和遗传等因素的存在,肠道菌群的组成在个体之间存在差异^[10]。肠道菌群在食物的消化过程中起着关键作用,研究人员发现,饮食中的胆碱被肠道微生物代谢为三甲胺(TMA),然后被吸收到宿主血流中,在肝脏中代谢为三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)^[11]。人类肠道菌群通过其代谢和免疫活动与宿主相互作用,形成一个复杂的生态群落,影响正常的生理机能和对疾病的易感性^[12]。

2 肠道菌群及其代谢产物与脑卒中

随着研究的进展,肠道菌群在脑卒中患者中所起的作用逐渐被人们所认知,同时,脑卒中引起的肠道菌群的变化也逐渐被人们了解。Singh 等^[13]通过使用两种不同的急性大脑中动脉闭塞模型,证实了卒中可引起肠道屏障功能障碍和肠道运动减弱,进而导致肠道菌群多样性的减少和拟杆菌门的过度生长,通过免疫介导机制,影响卒中患者的预后。Li 等^[14]在一项针对健康人群和脑卒中患者的肠道菌群的研究中发现,虽然微生物种群的多样性在脑卒中患者和健康对照组之间相似,但是在卒中患者的肠道菌群中,有更多的可以产生短链脂肪酸的菌群,如阿克曼氏菌、疣微菌科、食物谷菌属等。同时,这些异常也与相应的生化指标相关,如低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、尿酸、血糖等,影响患者的预后。Houlden 等^[15]研究表明,脑损伤可对盲肠微生物群落有较大的影响,通过自主神经系统使肠

道去甲肾上腺素释放增加,引起特定的微生物群改变,影响急性脑损伤后的恢复。

同样,脑卒中与患者肠道菌群代谢产物之间也存在密切的联系。TMAO 是多种心血管疾病的潜在致病因素,因此,其作为生物标志物的研究引起了广泛的关注^[16-17]。同时,饮食中的脂质磷脂酰胆碱的 3 种代谢产物胆碱、TMAO 和甜菜碱,已经在一个独立的大型临床队列中确定,并显示可以预测缺血性脑卒中发生的风险^[18]。三甲基赖氨酸(TML),作为体内肠道菌群依赖的 TMAO 生成的饮食前体,也被证实与卒中患者的预后相关^[19]。

这些研究充分证实了肠道菌群及其代谢产物与脑卒中密切相关,但对脑卒中发生、发展具有关键影响作用的菌株和代谢产物变化仍需进一步挖掘和分析。

3 肠道菌群及其代谢产物与卒中后认知功能障碍

卒中后认知功能障碍是指在卒中这一临床事件后 6 个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,强调了卒中与认知障碍之间潜在的因果关系以及两者之间临床管理的相关性,包括了多发性梗死、关键部位梗死、皮质下缺血性梗死和脑出血等卒中事件引起的认知障碍,同时也包括脑退行性病变(如阿尔茨海默病)在卒中后 6 个月内进展引起认知障碍^[20]。

中枢神经系统与肠道菌群之间的双向沟通在人类健康中起着至关重要的作用,越来越多的研究表明,肠道菌群可以影响患者的大脑和行为^[21]。事实上,肠道菌群对大脑功能的影响是深远的,它们会影响大脑的多个特定活动,如焦虑、学习和记忆、小胶质细胞活动和血脑屏障的完整性等^[22]。同时,肠道神经系统也处于中枢神经系统的控制下,通过自主神经系统参与了肠道免疫和微生物群的调节^[11]。

在正常情况下,肠道菌群在食物的消化过程中起着关键作用。共生的肠道微生物通过影响从食物中提取的能量来调节宿主的新陈代谢,肠道内微生物群的变化可能导致正常代谢的改变,从而可能促进肥胖、代谢综合征和 2 型糖尿病的发展^[11]。在 1 个中国的队列研究中发现,早期认知功能受损的人群与健康的受试者相比,他们肠道微生物群富含肠杆菌,并与痴呆发病率相关^[23]。Li 等^[24]发现, TMAO 可以诱发大脑衰老和与年龄相关的认知功能障碍,加重脑衰老过程。有研究表明,肠道菌群

及其代谢产物 TMAO 已经被证明与动脉粥样硬化相关, TMAO 升高的水平可能反映了动脉粥样硬化和颈动脉狭窄的严重程度, 早期治疗可延缓动脉粥样硬化的进展^[25-26]。同时, 颈动脉狭窄已被证实与中风或无中风患者的认知障碍有关^[27-28]。因此, 肠道菌群及 TMAO 与 PSCI 存在密切的关系。

近期, Zhu 等^[29]进行了血浆 TMAO 与 PSCI 之间相关性的研究。他们收集了所有卒中患者入院时的血 TMAO 浓度, 依据 TMAO 水平将患者分为 4 组, 并比较 1 年后的简明心理量表 (MMSE) 来评估 PSCI。研究发现, 随着 TMAO 浓度的增加, 1 年后的 MMSE 评分逐渐降低, 提示在急性脑卒中患者中, 氧化三甲胺水平越高, PSCI 的可能性更大。即使在控制了潜在的混杂因素之后, TMAO 水平和 PSCI 之间的联系仍然存在, 表明血浆 TMAO 水平升高可能与 PSCI 直接有关。

目前, 肠道菌群及其代谢产物和 PSCI 相关性的研究并不多见, 其中的机制和关联需要更多的深入研究。

4 肠道菌群及其代谢产物的调控与治疗

肠道菌群对健康和疾病的影响不容忽视, 有效的调节肠道菌群, 增强宿主与微生物的共生关系, 对患者的新陈代谢、免疫、甚至与压力相关的精神疾病方面具有较高的预防和治疗价值^[30]。

肠道细菌会影响宿主的免疫系统, 并能影响包括大脑在内的多个器官的疾病过程。Benakis 等^[31]研究发现, 肠道菌群失调改变了小肠的免疫稳态, 通过改变树突状细胞的活性, 可导致调节性 T 细胞的增加和白细胞介素 (IL)-17 阳性的 T 细胞的减少, 抑制效应 T 细胞在脑卒中后从肠道向中枢的转运。这一发现揭示了以前未被认识的肠-脑轴以及肠道菌群和脑膜 IL-17⁺ T 细胞对缺血性损伤的影响, 为正在进行临床试验的抗 IL-17 药物提供理论依据。待获得药代动力学和安全性数据后, 在临床脑卒中患者中使用这些药物是可行的。同时, 有文章指出, 是否可以应用抗生素来改善认知功能障碍仍需进一步研究, 这一领域的研究目前正处于巨大的发展阶段, 但在治疗方面的应用还有一定距离^[32]。

有研究表明, 补充多种益生菌对老年痴呆症患者的肠道细菌组成和血清色氨酸代谢有影响^[33]。Laura 等^[34]在一项研究中, 探索了一种益生菌制剂 (即 SLAB51) 在对抗与阿尔茨海默病 (AD) 相关的大脑氧化损伤方面的特性。用 SLAB51 处理转基

因 AD 小鼠, 监测其对蛋白氧化、神经元抗氧化防御和修复系统的影响, 特别关注去乙酰化酶 1 (sirt1) 相关通路的作用。证明了 SLAB51 通过激活 sirt1 依赖机制, 可以显著降低 AD 小鼠大脑的氧化应激, 从而为 AD 治疗提供了一种有希望的辅助治疗手段。Akbari 等^[35]在一项随即双盲对照试验中发现, 补充益生菌有助于改善患者的认知功能, 使 MMSE 的评分有显著的提高。与对照组相比, 胰岛素代谢标志物、血清三酰甘油等代谢参数也存在明显差异, 可能与益生菌治疗有关。补充益生菌后, 血清高敏 c 反应蛋白 (hs-CRP) 发生明显变化。该结果表明, 评估炎症和氧化应激的其他生物标志物是有益的。

胆碱是人体必需的水溶性营养物质, 胆碱浓度升高与预后不良密切相关^[36], 同时, 宿主饮食与体内 TMA 的产生有密切关系, TMA 的产生依赖于体内的胆碱水平, 对人类胆碱摄入量提出建议时, 应考虑肠道微生物群的 TMA 的产生状况^[8]。同样, 饮食中磷脂酰胆碱 (卵磷脂) 与 TMAO 的产生密切相关, 且 TMAO 的产生依赖于肠道微生物群的代谢^[17]。非靶向代谢治疗可能对认知功能障碍的预防提供重要帮助, 主要包括食物代谢组, Dorraïn 等^[37]在一个前瞻性病例对照研究中, 对比了 209 例认知能力下降的病例和 209 例认知能力下降较慢的对照组 (与年龄、性别、教育程度相匹配) 长达 12 年的情况。利用非靶向代谢组学确定了 22 种与随后认知能力下降相关的代谢物的基线血清特征。最终发现, 非靶向代谢治疗支持特定食物 (如咖啡、可可、鱼等) 和内源性代谢产物对认知老化反应的各种改变起保护作用。

5 总结

卒中后认知功能障碍给老龄化日益明显的社会带来了极重的负担, 对于卒中后认知功能障碍的危险因素的研究越来越受到人们重视。近年来的研究表明, 肠道菌群与心脑血管疾病的预后密切相关。随着研究的进展, 肠道菌群与卒中后认知功能障碍同样有着密切的关系。因此, 对于肠道菌群及其代谢产物的研究与调控逐渐被人们所重视。其中, 益生菌的补充及特定食物 (如咖啡、可可、鱼等) 的食用, 对认知功能的改善起到积极的作用。抗 IL-17 药物现阶段仍在积极的临床试验中, 临床应用具有可行性。抗生素对于认知功能的影响可能是广泛的, 甚至是相反的, 这取决于抗生素的类

型和微生物群落对认知功能的具体作用,目前正处于巨大的发展阶段,仍需进一步研究,其在治疗方面的应用还有一定距离。

总之,关于肠道菌群与缺血性卒中及其卒中后认知功能障碍的关系已逐渐被人们所认知,随着研究的进展,在治疗和预后方面也将会取得突破性的成功,降低卒中患者的致残率,改善预后。

参 考 文 献

- [1] Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2019 [J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(8): 806-817.
- [2] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(2): 182-187.
- [3] Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management [J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(8): 80.
- [4] Kwon HS, Lee D, Lee MH, et al. Post-stroke cognitive impairment as an Independent predictor of ischemic stroke recurrence: PICASSO sub-study [J]. *J Neurol*, 2020, 267(3): 688-693.
- [5] Yang AL, Kashyap PC. A clinical primer of the role of gut microbiome in health and disease [J]. *Trop Gastroenterol*, 2015, 36(1): 1-13.
- [6] Durgan DJ, Lee J, McCullough LD, et al. Examining the role of the microbiota-gut-brain axis in stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2270-2277.
- [7] Xu N, Kan P, Yao X, et al. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice [J]. *J Microbiol*, 2018, 56(11): 838-846.
- [8] Romano KA, Vivas EI, Amador-Nogues D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide [J]. *mBio*, 2015, 6(2): e02481.
- [9] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [10] Rice MW, Pandya JD, Shear DA. Gut microbiota as a therapeutic target to ameliorate the biochemical, neuroanatomical, and behavioral effects of traumatic brain injuries [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 875.
- [11] Loscalzo J. Gut microbiota, the genome, and diet in atherogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1647-1649.
- [12] Yamashiro Y. Gut microbiota in health and disease [J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71(3-4): 242-246.
- [13] Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [14] Li N, Wang X, Sun C, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients [J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 191.
- [15] Houlden A, Goldrick M, Brough D, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 10-20.
- [16] Nam HS. Gut microbiota and ischemic stroke: the role of trimethylamine N-oxide [J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 151-159.
- [17] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [18] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [19] Li XS, Wang Z, Cajka T, et al. Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(6): e99096.
- [20] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会.卒中后认知障碍管理专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531.
- [21] Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, et al. Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1765.
- [22] Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, et al. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(8): pyw020.
- [23] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643.
- [24] Li D, Ke Y, Zhan R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice [J]. *Ageing Cell*, 2018, 17(4): e12768.
- [25] Komaroff AL. The microbiome and risk for atherosclerosis [J]. *JAMA*, 2018, 319(23): 2381-2382.
- [26] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1585-1595.
- [27] Li X, Ma X, Lin J, et al. Severe carotid artery stenosis evaluated by ultrasound is associated with post stroke vascular cognitive impairment [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(1): e00606.

- [28] Yue W, Wang A, Zhu R, et al. Association between carotid artery stenosis and cognitive impairment in stroke patients: a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146890.
- [29] Zhu C, Li G, Lv Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(1): 57-63.
- [30] Wiley NC, Dinan TG, Ross RP, et al. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: implications for human and animal health [J]. *J Anim Sci*, 2017, 95(7): 3225-3246.
- [31] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.
- [32] Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 108.
- [33] Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, et al. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia - an explorative intervention study [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(12): 1106-1113.
- [34] Bonfili L, Cecarini V, Cuccioloni M, et al. SLAB51 probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10): 7987-8000.
- [35] Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, et al. Commentary: effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 54.
- [36] Yu W, Xu C, Li G, et al. Simultaneous determination of trimethylamine N-oxide, choline, betaine by UPLC-MS/MS in human plasma: an application in acute stroke patients [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 152: 179-187.
- [37] Low DY, Lefèvre-Arbogast S, González-Domínguez R, et al. Diet-related metabolites associated with cognitive decline revealed by untargeted metabolomics in a prospective cohort [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(18): e1900177.