

· 综述 ·

肠道菌群紊乱与围术期神经认知障碍的研究进展

周玲 黄河 刘存明

随着手术麻醉的普及和医学人文的发展,围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND)受到越来越多的关注。2018 年 11 月麻醉学领域 6 大权威期刊同步刊发关于 PND 的最新定义,明确 PND 是指发生在术前和术后 12 个月内,且符合第五版神经障碍手册(diagnostic and statistical manual of mental disorders-fifth edition, DSM-5)中神经认知障碍诊断标准的围术期认知功能损害^[1]。PND 好发于老年患者,主要表现为注意力、记忆力、语言思维能力等减退。高龄、麻醉、手术、受教育程度低下是 PND 发病的主要危险因素。目前 PND 的具体发病机制尚未完全阐明。国内外研究认为,PND 主要与神经炎症、氧化应激、 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)异常积聚及神经突触功能受损有关^[2]。最新研究表明,肠道菌群可通过肠道菌群-肠-脑轴调控中枢神经功能,但肠道菌群-肠-脑轴在 PND 发病中的作用尚不清楚。因此,本文就肠道菌群紊乱在 PND 中的作用机制进行综述,以助于探索合理的早期治疗策略。

肠道菌群-肠-脑轴

肠道微生物群是肠道内的复杂共生微生物系统,以拟杆菌门和厚壁菌门的细菌为主^[3]。肠道菌群参与调控物质代谢、免疫炎症反应等多种生理过程,并与肠、肝、脑等器官密切相关。来自肠道的信号可以调控特定脑区功能,而中枢神经系统疾病患者也常伴随便秘、腹泻等胃肠道症状,因此肠道菌群-肠-脑轴的概念应运而生^[4]。目前研究表明,肠道菌群主要通过调节免疫、迷走神经、肠内分泌系统及菌群代谢产物等多种途径影响认知功能。

免疫反应 肠道黏膜免疫屏障是肠道屏障的重要组成部分,主要由丰富的淋巴细胞、巨噬细胞等组成,是机体最大的免疫细胞库。正常肠道菌群与宿主黏膜免疫系统间维持良好的平衡,并通过与有害菌竞争营养物质以防止有害菌繁殖。肠道菌群紊乱所致的革兰氏阴性肠菌丰度增加,细菌细胞壁脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活血浆及大脑各类细胞 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR),诱导促炎细胞因子释放而导致记忆缺陷^[5]。此外,进入脑内的细胞因子可激活下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴释放皮质醇并作用于海马区糖皮质激素受体下游途径,引

发抑郁样行为^[6]。

迷走神经 迷走神经是肠道与大脑间信息传递的重要通路之一,肠道菌群可直接或间接激活迷走神经,影响免疫反应、内分泌系统等活动。在动物模型中,移植了空肠弯曲菌的小鼠焦虑样行为增多,迷走神经感觉核内 c-fos 表达增加;而长双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌的施用可显著减少小鼠的焦虑和抑郁样行为,降低海马区和杏仁核中 GABA(B1b) mRNA 的表达,但切断隔下迷走神经可消除这些影响,提示迷走神经的完整性在肠道菌群-肠-脑轴中的重要作用^[7-8]。

肠内分泌系统 肠道菌群和肠内分泌细胞合成的多种激素和神经递质可穿过肠道壁进入循环系统而入脑,或直接作用于迷走神经上行通路参与调节大脑信号传递。芽孢杆菌、大肠杆菌产生的多巴胺通过作用于中脑皮质通路的多巴胺受体,参与认知相关神经元信号传导^[9]。大肠杆菌、肠嗜铬细胞产生的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)可调节肠道运动、疼痛及认知过程。此外,肠道菌群还参与合成 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、乙酰胆碱等多种神经递质。

细菌代谢产物 膳食纤维发酵产生的短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)是肠道菌群重要代谢产物,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。研究表明 SCFA 主要通过 G 蛋白耦联受体 41 和 43 结合而充当信号分子,引起免疫炎症反应以应对急性感染。SCFA 也可作为脑内神经递质,调控小胶质细胞稳态^[10]。

肠道菌群紊乱在 PND 发病机制中的作用

PND 可发生于所有年龄的手术患者,但在 65 岁以上老年患者中发病率更高,主要表现为意识行为障碍、注意力记忆力减退、社交能力降低^[11]。目前研究表明,PND 发病机制主要与神经炎症、神经递质产生与释放失调、细胞内外 A β 沉积、神经突触功能障碍有关。在老龄的基础上,手术麻醉所引起的应激反应的二次打击将促进认知障碍的发生^[12]。Liufu 等^[13]研究表明,手术麻醉引起的肠道菌群异常呈年龄依赖性改变,表现为菌群的丰度和多样性随年龄的增加而明显减少。有益菌(乳酸菌、双歧杆菌)的减少将增加术后认知功能损害的发生风险,而手术麻醉过程可加剧肠道菌群紊乱,并使肠道菌群转化为更具毒性的表型^[14]。目前,肠道菌群紊乱在 PND 发病中的作用机制尚不清楚。

肠道菌群紊乱与中枢神经炎症反应 中枢神经系统炎症反应是 PND 发生的主要病理过程。生理条件下中枢神经由于血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的存在而保持相对

DOI:10.12089/jca.2020.06.021

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科

通信作者:刘存明,Email: 1335587409@qq.com

独立。但手术麻醉引起的手术创伤和氧化应激可诱导局部或全身 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子释放,激活相应的炎症信号通路,并通过血脑屏障内皮细胞表面特异性受体和转运蛋白穿越 BBB,诱导脑内小胶质细胞激活和神经炎症。动物实验表明,胫骨骨折内固定手术后小鼠海马内 IL-6 和 MCP-1 表达显著升高,伴随术后海马依赖性的场景恐惧记忆功能减退^[15]。临床研究表明,PND 患者血液样本中 IL-1 β 、高迁移率族蛋白 B-1、S100 钙结合蛋白 β 的浓度在术后较长时间内仍处于较高水平,PND 患者存在长期慢性炎症以及 BBB 的破坏。

肠道菌群紊乱加剧术后全身炎症反应。一项系统性回顾研究表明,不论是否为消化系统手术,患者术后肠道菌群均发生显著改变,表现为革兰氏阴性菌比例上升^[16]。革兰氏阴性菌细胞壁 LPS 作为肠上皮细胞表面 TLR-4 的强激动剂,介导肠道通透性升高。同时肠道抗原递呈细胞识别肠腔内失调菌群的抗原,传递给树突状细胞,影响 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞的发育和分化,使机体肠道免疫稳态失调^[17]。受损的肠道屏障可继而促进肠道细菌和肠道毒性代谢产物进入血液循环,促炎因子在 mRNA 和蛋白水平降低 occludin、claudin-5 等紧密连接蛋白的表达,破坏 BBB 完整性,并可进入脑内激活适应性免疫细胞,导致大脑免疫失稳态^[18]。而口服补充肠道益生元后,PND 小鼠肠道中乳杆菌、双歧杆菌等益生菌数量增多,脑内海马区炎症因子水平下降,认知功能改善^[19-20]。因此,术后肠道菌群紊乱可能通过加剧外周和中枢炎症反应促进 PND 发生。

肠道菌群紊乱与神经递质 PND 的发生与脑内神经递质的浓度密切相关。乙酰胆碱、5-HT、多巴胺、GABA 等神经递质通过中枢胆碱能、多巴胺能神经影响中枢神经系统功能,学习、记忆能力的减退往往伴随着相关脑区神经递质水平的改变^[21]。全身麻醉药物已被证明可引起大量神经细胞凋亡和海马神经细胞突触功能障碍。依托咪酯可作用于海马区非椎体细胞的 $\alpha 5$ -GABA_A 受体而影响记忆功能;挥发性麻醉药(七氟醚、异氟醚)则可破坏海马神经元突触超微结构,影响突触可塑性,损害学习和记忆能力^[22]。此外,术后炎症反应、机体应激均可影响胆碱能系统功能,进一步增加患者术后认知功能下降的风险。

手术麻醉扰乱肠道菌群,破坏肠内分泌细胞和肠道菌群参与的 5-HT 合成和代谢稳态,可导致机体 5-HT 水平波动,进而影响情绪、行为以及术后胃肠蠕动。此外,肠道内乳杆菌、双歧杆菌、链球菌等多种细菌参与谷氨酸代谢合成 GABA 的过程,肠道菌群合成的 GABA 直接刺激肠嗜铬细胞分泌 5-HT,影响脑源性营养因子、多巴胺等的水平。补充益生菌,调节肠道菌群,促进神经递质水平稳定,将有益于术后恢复。

肠道菌群紊乱与 A β 蛋白 高龄是 PND 发生的独立危险因素^[23],高龄患者术前即可能存在神经元退行性变,表现为脑内 A β 蛋白积聚和 τ 蛋白过度磷酸化。而在手术麻醉后老年小鼠的神经元中 A β 蛋白积聚增加, τ 蛋白过度磷酸

化加强,且伴随以小胶质细胞激活为主要特征的神经炎症反应的加剧^[24]。

肠道菌群自身来源的 A β 蛋白(由大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、沙门氏菌等产生),可透过损伤的肠道壁进入循环。尽管肠源性 A β 蛋白的一级结构与脑内 A β 蛋白不同,但其三级结构却十分相似,由此肠源性 A β 蛋白可能引发交叉免疫反应,触发脑内促炎信号通路的过度激活。手术麻醉后肠道内大肠杆菌比例升高可促进 A β 蛋白在神经细胞内外沉积,并可通过激活神经元细胞周围胶质细胞反应性改变而促进神经元突触功能障碍甚至导致细胞死亡。另外,A β 蛋白的沉积干扰海马神经元和皮质中 NMDA 受体 mRNA 表达,降低突触可塑性,导致认知损害^[25]。肠道菌群紊乱所致的 A β 蛋白增加可以通过移植正常的粪便菌群得到改善。在给予阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)模型小鼠菌群移植治疗后,其脑内苏氨酸 231 位点 τ 磷酸化水平明显降低,A β 蛋白在皮质和海马区沉积也明显减少,症状得到改善^[26]。

肠道菌群与 PND 的治疗

近年来关于肠道菌群与人类宿主的相互作用的研究成果提示,有益菌可用于预防和治疗多种认知与精神疾病,包括帕金森病、抑郁症、AD。研究表明,术后认知障碍小鼠肠道菌群的 α 多样性和 β 多样性与健康小鼠不同,其中,在 6 个生物分类水平上的 20 种肠道细菌的相对丰度存在显著差异^[27-28]。PND 作为一种常见的认知相关疾病,肠道菌群紊乱是其可能机制之一。

现已有多项研究着眼于肠道菌群而进行认知相关疾病的药物研发,主要目标是恢复肠道内正常菌群的丰度和多样性。Yang 等^[20]研究表明,术前 3 周持续使用益生元可有效降低大鼠腹部手术后认知功能障碍发生率,有效抑制海马区 IL-6 释放和小胶质细胞激活。另外,由于肠源性代谢产物氧化三甲胺可通过增加周围组织氧化应激和炎症反应参与许多疾病的发生,循环中较高浓度的氧化三甲胺可下调海马内的抗氧化酶蛋氨酸亚砷还原酶 A,进而增加手术麻醉诱导的氧化应激损伤,加重老年大鼠神经炎症^[29]。因此,调节肠道菌群以调控氧化三甲胺水平也是减轻围术期认知损害的一个肠道靶点。此外,近期一些研究评估了粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在治疗 AD 患者认知障碍中的疗效。Sun 等^[26]研究表明,给 APPswe/PS1dE9 转基因小鼠进行 FMT 治疗后,其空间学习能力障碍得到改善,并且测得其脑内 A β 蛋白聚集减少, τ 蛋白的磷酸化水平降低,提示 FMT 能够改善 AD 患者的认知功能。

小 结

肠道菌群和围术期认知功能障碍之间存在着依赖于脑-肠轴的紧密联系。肠道菌群通过参与免疫调节、神经内分泌调节等多种途径调控大脑神经功能,影响患者的认知、情绪和行为。手术麻醉过程可能通过直接或间接方式破坏

肠道菌群稳态,引起认知功能障碍。目前对于 PND 与肠道菌群紊乱的研究正日益深入,但是由于肠道菌群数量众多、种类复杂,确定某种特定细菌和 PND 之间的关系较为繁杂,两者之间也可能仅是一种非特异性联系。此外,目前有关于手术麻醉后肠道菌群改变与术后认知改变的研究还较为匮乏,未来需要更多的基础及临床研究着眼于肠道菌群具体作用靶点,为治疗 PND 等精神疾病提供新的方法。

参 考 文 献

- [1] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*, 2018, 121(5): 1005-1012.
- [2] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [3] Sarkar A, Harty S, Lehto SM, et al. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. *Trends Cogn Sci*, 2018, 22(7): 611-636.
- [4] Vuong HE, Yano JM, Fung TC, et al. The microbiome and host behavior. *Annu Rev Neurosci*, 2017, 40: 21-49.
- [5] Yang X, Yu D, Xue L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 475-487.
- [6] Luo Y, Zeng B, Zeng L, et al. Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 187.
- [7] Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. *Gut*, 2013, 62(8): 1214-1222.
- [8] Janik R, Thomason L, Stanisz AM, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral lactobacillus promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage*, 2016, 125: 988-995.
- [9] González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(5): 1611-1622.
- [10] Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health. *Neurosci Lett*, 2016, 625: 56-63.
- [11] 周琴, 钱燕宁. 老年患者术前认知功能评估的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(4): 404-406.
- [12] O'Brien H, Mohan H, Hare CO, et al. Mind over matter? The hidden epidemic of cognitive dysfunction in the older surgical patient. *Ann Surg*, 2017, 265(4): 677-691.
- [13] Liufu N, Liu L, Shen S, et al. Anesthesia and surgery induce age-dependent changes in behaviors and microbiota. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1965-1986.
- [14] Guyton K, Alverdy JC. The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 43-54.
- [15] Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, et al. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e91229.
- [16] Lederer AK, Pisarski P, Kousoulas L, et al. Postoperative changes of the microbiome; are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. *BMC Surg*, 2017, 17(1): 125.
- [17] Ekmekci I, von Klitzing E, Fiebiger U, et al. Immune responses to broad-spectrum antibiotic treatment and fecal microbiota transplantation in mice. *Front Immunol*, 2017, 8: 397.
- [18] Ni P, Dong H, Wang Y, et al. IL-17A contributes to perioperative neurocognitive disorders through blood-brain barrier disruption in aged mice. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 332.
- [19] 王广治, 伍晓莹, 韩双印, 等. 肠道菌群紊乱在老龄小鼠围术期神经认知障碍中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(8): 907-910.
- [20] Yang XD, Wang LK, Wu HY, et al. Effects of prebiotic galactooligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 177.
- [21] 雷蕾, 张真真, 夏江燕, 等. 中枢神经递质紊乱与术后认知功能损伤. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(2): 199-201.
- [22] Xiao H, Liu B, Chen Y, et al. Learning, memory and synaptic plasticity in hippocampus in rats exposed to sevoflurane. *Int J Dev Neurosci*, 2016, 48: 38-49.
- [23] Luo A, Yan J, Tang X, et al. Postoperative cognitive dysfunction in the aged: the collision of neuroinflammation with perioperative neuroinflammation. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(1): 27-37.
- [24] Wu Z, Zhang M, Zhang Z, et al. Ratio of β -amyloid protein ($A\beta$) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 878-884.
- [25] Giralt A, Brito V, Chevy Q, et al. Pyk2 modulates hippocampal excitatory synapses and contributes to cognitive deficits in a Huntington's disease model. *Nat Commun*, 2017, 8: 15592.
- [26] Sun J, Xu J, Ling Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 189.
- [27] Zhan G, Hua D, Huang N, et al. Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly male mice: the role of gut microbiota. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(6): 1778-1790.
- [28] Zhang J, Bi JJ, Guo GJ, et al. Abnormal composition of gut microbiota contributes to delirium-like behaviors after abdominal surgery in mice. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(6): 685-696.
- [29] Meng F, Li N, Li D, et al. The presence of elevated circulating trimethylamine N-oxide exaggerates postoperative cognitive dysfunction in aged rats. *Behav Brain Res*, 2019, 368: 111902.

(收稿日期:2019-12-07)