

## • 学术探讨 •

## 基于肠道菌群失调探讨脑系疾病从脾胃论治

聂玉婷 高 利

**摘要** 近年来众多证据表明中枢神经系统疾病与肠道菌群密切相关。肠道菌群在调节神经内分泌、神经免疫及中枢神经系统炎性反应的作用已被证实。中医学“脾胃学说”与肠道菌群关系密切,中医药以肠道菌群为靶点,通过调脾胃治疗脑系疾病取得了一些成果,笔者就“肠道菌群—脑—脾胃”三者之间的相互关系进行探讨,以期为进一步研究提供参考与思路。

**关键词** 肠道菌群; 脑系疾病; 脾胃

**Treatment of Central Nervous System Diseases from Pi-Wei Based on Intestinal Flora Disorder** NIE Yu-ting and GAO Li *Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing (100053)*

**ABSTRACT** In recent years, many evidences show that central nervous system diseases are closely related to intestinal flora. The roles of intestinal flora in regulating neuroendocrine, neuroimmunity, and inflammatory response of central nervous system have been confirmed. The theory of Pi-Wei in traditional Chinese medicine is closely related to intestinal flora. Traditional Chinese medicine has made some achievements in the treatment of brain diseases by regulating Pi-Wei. In this paper, the relationships among "intestinal flora-brain-Pi and Wei" is discussed in order to provide references and ideas for further research.

**KEYWORDS** intestinal flora; brain diseases; Pi-Wei

近年来,肠道菌群研究已成为热点,越来越多的证据显示,肠道微生态不仅与胃肠道疾病如腹泻、便秘、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、肠癌等密切相关,亦与脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化、抑郁症等中枢系统疾病密切相关。从现代医学角度认识,中医学“脾胃学说”与肠道菌群关系密切,肠道菌群的平衡是脾胃发挥正常生理作用的重要因素,很多脑病的治疗从脾论治可以取得良好的治疗效果<sup>[1-3]</sup>,且益气健脾类中药对调节肠道菌群,维持肠道微生态平衡的作用已被相关研究所证实<sup>[4-6]</sup>,为脑病从脾论治提供了支持证据。笔者就三者之间的相互关系作如下阐述。

## 1 脾胃与脑的关系

### 1.1 脾胃与脑的经络关联

足阳明胃经与手阳明大肠经均与脑密切相关,《灵枢·动输》篇指出“胃气上注于肺,其悍气上冲头者,循咽,上走空窍,循眼系,入络脑”。手阳明大肠经起于食指桡侧端(商阳穴),经过手背行于上肢伸侧前缘,上肩,至肩关节前缘,向后与督脉在大椎穴处相会,而督脉又入于脑。《难经·二十八难》记载“督脉者,起于下极之俞,并于脊里,上至风府,入属于脑”,其分支从锁骨上窝上行,经颈部至面颊,入下齿中,回出夹口两旁,左右交叉于人中,至对侧鼻翼旁,经气于迎香穴处与足阳明胃经相接。足阳明胃经入络脑,手阳明大肠经通过督脉与脑相联系,通过迎香穴与足阳明胃经相接与脑相联系。足太阴脾经属脾络胃,与足阳明胃经相表里。足太阴脾经、足阳明胃经、手阳明大肠经通过经络均与脑产生联系。

### 1.2 脾胃与脑在生理病理上关联

脾藏意,“意”有意志、记忆的含义。脾胃是后天之本,气血生化之源,脾气旺盛,脾胃运转有序,血气充盈,脾的升清功能得到充分发挥,营养物质上升清窍,补充脑髓代谢的正常需要。

《灵枢·平人绝谷》曰“神者,水谷之精气也”,说

基金项目:北京市中医药薪火传承“3+3”工程房芝萱名家研究室建设基金(No. 京中医科字(2016)136号)

作者单位:首都医科大学宣武医院神经内科(北京 100053)

通讯作者:高 利, Tel: 010-83198728, E-mail: xuanwugaoli@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20191012. 328

明脾胃与神之间存在着密切相关性,而脑为元神之府,脾运化水谷升清的功能使脑髓得充,髓充则脑主元神功能正常。脑为髓之海,《灵枢》曰“谷入气满,淖泽注于骨,骨属屈伸,泄泽补益脑髓”,由此可见脑髓的充盈离不开水谷精微的充养濡润。中枢神经系统和肠粘膜之间通过迷走神经和盆腔副交感神经传出和节后交感神经元联系<sup>[7]</sup>。现代研究证明肠道内产生的神经递质、免疫信号、激素和神经肽可能影响大脑,为脾胃和脑的生理联系提供了证据<sup>[8]</sup>。

而脾胃功能异常也影响大脑的病理,王艳杰等<sup>[9]</sup>证明脾气虚证时大鼠脑组织中乳酸脱氢酶和琥珀酸脱氢酶活性显著降低。隆淑芬等<sup>[10]</sup>的研究证明湿困脾胃证大鼠脑组织  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性明显下降。一项动物实验证明脾气虚胃溃疡大鼠大脑神经细胞分泌生长抑素、P 物质、血管活性肠肽、白介素-2 的活性均显著增强,以上均说明脾胃功能影响大脑生理病理<sup>[11]</sup>。

### 1.3 脾胃功能失调是脑部疾病的病因病机之一

脾胃功能失常可导致癫狂的发生。《素问·热论》记载“阳明与太阴俱病,则腹满身热,不欲食,谵言”,《素问·厥论》曰“阳明之厥,则癫疾欲走呼……妄见而妄言”,二者均揭示了中焦脾胃功能失常可导致大脑病变而出现谵语、癫狂等神志病症状。

脾虚与癫痫的发病相关。中医学认为,小儿“脾常不足”,加之饮食不节,损伤脾胃,脾胃运化失职,不能升清降浊,聚湿蕴痰,发为癫痫。吴旭教授认为小儿癫痫主要责之在痰,多因脾胃失调而生痰,亦或受惊生风而动痰扰神,发为癫痫<sup>[12]</sup>。

若脾失健运,一则脾虚生痰,痰湿蒙神,导致痴呆;二则气血生化不足,则髓海空虚,脑失所养,出现记忆力减退、思维迟钝等症状。邓铁涛教授认为痴呆以脾气亏虚为本,痰瘀痹阻脑络邪实为标<sup>[13]</sup>。

《证治汇补》曰“脾虚不运,清浊停留,津液凝滞而痰生”<sup>[14]</sup>。脾胃功能失常可致水液代谢紊乱,水聚成湿,湿聚成痰可致高血压<sup>[15]</sup>、高血脂症<sup>[16]</sup>、糖尿病<sup>[17]</sup>,痰浊淤滞日久而化热,阻塞脉络亦可致肢体麻木无力或偏枯,揭示了胃肠道疾病与脑卒中及其危险因素的内联联系。

脾虚也与帕金森病的发病密切相关。《素问》记载“脾主身之肌肉。”脾阴虚则津液不足无以濡养肌肉,导致肌强直、运动迟缓;脾气虚则气血生化不足,筋脉失其濡养则肢体动摇或震颤;脾阳虚则气无力充达四肢,温分肉,肥腠理,导致肢体强直或震颤。马云枝等<sup>[18]</sup>认为脾虚是其基本因素,脾虚导致痰瘀内阻在颤

证发生发展过程中起着主要的作用,并贯穿于全过程。郑国庆<sup>[19]</sup>认为脾阴虚参与帕金森的发生发展,是帕金森病机的关键。

### 1.4 从调脾干预治疗脑部疾病

脑卒中的危险因素均可从脾胃论治。张国英等<sup>[20]</sup>发现通过健脾化痰可以显著降低血脂水平及同型半胱氨酸水平。孙丽<sup>[21]</sup>以健脾益气为治法治疗糖尿病,发现能降低血糖及糖化血红蛋白水平。还有一些研究证明,具有健脾作用的茯苓可以显著改善高脂血症和相关脂质代谢产物<sup>[22]</sup>,亦能抗氧化、抗应激而保护神经元<sup>[23]</sup>。

动物实验研究表明,养脾阴方可明显改善帕金森早期模型大鼠的行为学,增加纹状体内的多巴胺含量<sup>[24]</sup>,而健脾益气的中药黄芪对多巴胺能神经元具有保护作用,在治疗帕金森病方面具有潜力<sup>[25]</sup>。郭静等<sup>[26]</sup>发现“醒脾开郁方”能通过降低海马和皮层五羟色胺及多巴胺的代谢,相对升高海马五羟色胺、多巴胺及皮层五羟色胺含量而发挥抗抑郁作用。邹艳萍等<sup>[27]</sup>通过动物实验证明“归脾汤”具有保护海马 CA3 区神经元的作用,并具有增强记忆功能的效果。侯永春等<sup>[28]</sup>发现“参苓散”可促进脾虚痴呆大鼠脑损伤海马区神经营养因子和神经生长因子免疫阳性神经元表达数量增加,发挥保护神经元的作用,用于治疗脾虚型痴呆有一定疗效。还有研究表明滋补脾阴可以通过调节肠道菌群而改善糖尿病患者的认知功能<sup>[29]</sup>,以健脾益气为治法的四君子汤具有神经保护和抗氧化作用<sup>[30]</sup>,上述研究结果均为脑病从脾胃论治提供了依据。

### 2 脾失健运与肠道菌群失调

维持胃肠道内菌群功能正常是中医学“脾”功能的重要作用之一。研究发现,当肠道内环境发生改变时,可能会引起肠道菌群结构紊乱和功能失调,进而导致腹泻、腹胀、便秘等症状,提示肠道菌群失调可能是中医学脾虚证重要的生物学基础<sup>[31]</sup>,推测脾虚型患者可能普遍存在肠道菌群失调的状况,肠道菌群失调又加重了脾虚。有研究表明,脾虚湿盛泄泻患者出现了明显的肠道微生态失调,双歧杆菌(B)/肠杆菌(E)比值低于正常人,厌氧菌减少,尤其是 B/E 值改变是脾失健运患者肠道微生态学的主要特征<sup>[32]</sup>。有实验证明,脾虚模型小鼠肠道内双歧杆菌和乳杆菌菌量均下降,灌胃健脾益气方能使双歧杆菌和乳杆菌数量上升至正常水平<sup>[33]</sup>。许多健脾益气中药均可以调节肠道菌群,如黄芪多糖可促进双歧杆菌、乳酸杆菌数量的升高,减少肠杆菌、肠球菌的数量,并控制菌群易位,对肠

道微生态有改善作用<sup>[34]</sup>,党参能显著提高肠道乳杆菌水平并降低大肠杆菌水平,茯苓能显著提高肠道双歧杆菌的水平<sup>[35]</sup>。

### 3 肠道菌群失调与脑系疾病关系

#### 3.1 肠道菌群对大脑生理的影响

脑肠肽是指在胃肠和神经系统双重分布的肽类激素的统称,肠道细胞分泌的脑肠肽不仅在外周广泛地调节着胃肠道的各种功能,而且在中枢神经系统也参与对胃肠道生理功能的调节,在脑—肠轴的信息交流中发挥了重要作用,研究表明肠道菌群可以介导和调节肠肽的分泌<sup>[36]</sup>。肠道菌群还能产生用于对人体内系统发出信号的化合物,包括神经递质如 $\gamma$ -氨基丁酸<sup>[37]</sup>、多巴胺<sup>[38]</sup>、5-羟色胺<sup>[39]</sup>和色氨酸<sup>[40]</sup>等,并通过免疫、内分泌<sup>[41]</sup>以及迷走神经<sup>[42]</sup>途径影响大脑功能。

#### 3.2 肠道菌群参与脑病的发生发展

现代研究表明,肠道菌群失调与卒中<sup>[43]</sup>、抑郁症<sup>[44]</sup>、自闭症<sup>[45]</sup>、阿尔茨海默症<sup>[46]</sup>、帕金森病<sup>[47]</sup>、脱髓鞘疾<sup>[48]</sup>等疾病密切相关。

Th1/Th2 比例失衡在多发性硬化的病程中起着非常重要的作用<sup>[49]</sup>,而肠道菌群与机体免疫之间的关系极为密切<sup>[50]</sup>,已有研究证实,肠道菌群在触发免疫过程中是必不可少的,从而导致多发性硬化<sup>[51]</sup>。

多食肉类等肥甘厚味,可导致菌群失调,肠道菌群失调可通过代谢食物中的胆碱和左旋肉碱产生三甲胺,而后经肝脏黄素单胺氧化酶活化生成氧化三甲胺,这是动脉粥样硬化一种新的独立的危险因素,可诱发动脉粥样硬化发生<sup>[52]</sup>。

动物实验表明,肠道菌群紊乱会减少小鼠海马和大脑皮质中脑源性神经营养因子的表达,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乃至阿尔茨海默病的发生<sup>[53]</sup>。

有研究认为,感染幽门螺杆菌(*Hp*) 菌的人群更易患帕金森病。Dobbs SM 等<sup>[54]</sup>研究结果表明 *Hp* 根治成功后,帕金森病患者步幅、步态、运动迟缓等症状均得到改善。提示肠神经系统在帕金森病的发病机制中发挥着重要的作用,而肠道菌群紊乱可以引发肠神经系统的变化。有研究发现帕金森病患者普雷沃氏菌、乳杆菌等菌种的丰度较正常人明显降低,其中肠杆菌属的相对丰度与姿势不稳、行走困难的严重程度呈正相关,提示肠道菌群紊乱是帕金森病潜在的危险因素<sup>[55]</sup>。

肠道菌群失衡与抑郁症发病密切相关,荣晗等<sup>[59]</sup>采用鸟枪法宏基因组测序方法发现抑郁症组患者肠道

菌群色氨酸代谢通路的表达增高,分析可能与肠道细菌促进色氨酸代谢,引起脑内五羟色胺增加有关。

#### 3.3 调节肠道菌群治疗脑病

微生物群已成为帕金森氏病、阿尔茨海默症、肌萎缩侧索硬化症、孤独症、中风、抑郁症等多种疾病的潜在诊断和治疗目标<sup>[57]</sup>。杜开先等<sup>[58]</sup>用病例对照研究发现补充益生菌可控制癫痫发作,其机制可能为益生菌改善了肠黏膜屏障功能,恢复肠道黏膜通透性而发挥的作用。有研究报道,服用双歧杆菌短株 A1 消耗抑制了由淀粉样蛋白 $\beta$  诱导的海马炎症和免疫反应基因的表达,能预防阿尔茨海默症小鼠的认知功能障碍<sup>[59]</sup>。一项荟萃分析表明益生菌显著降低了受试者的抑郁量表得分,是一种潜在的抑郁症预防策略<sup>[60]</sup>。

综上所述,从中西医结合角度而言,众多脑病均可从脾胃论治,其依据可能为通过健脾可纠正肠道菌群的紊乱,平衡肠道微生态,使健康的肠道微生态有利于改善脑内代谢,从而达到治疗脑病的效果。

### 参 考 文 献

- [1] 杨帆,张洪,许旌. 补肾健脾方对鹅膏蕈氨酸致痴呆大鼠模型学习记忆的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(6): 401-403.
- [2] 薛瑞文. 益气健脾化痰方结合躯干训练对缺血性脑卒中偏瘫患者炎症因子及 NGF、BDNF 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(2): 188-192.
- [3] 刘晓玲. 健脾益肾活血方联合美多芭治疗早期帕金森病的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(2): 228-229.
- [4] 彭颖,金晶,杨静玉,等. 3 种健脾补气方药对脾气虚证大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2530-2534.
- [5] 成扬,汪海慧,胡义扬,等. 健脾活血方对 Lieber-De-Carli 酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 73-79.
- [6] 张红,赵冬冬. 健脾祛湿止泻中药治疗胆囊微创切除术后腹泻疗效及对肠道菌群、D-乳酸、sIgA 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(16): 1760-1762.
- [7] Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2015, 49(3): 207-214.
- [8] Selkirk J, Wong P, Zhang X, et al. Metabolic tinkering by the gut microbiome: Implications for brain development and function[J]. Gut Microbes, 2014, 5(3): 369-380.

- [9] 王艳杰,柳春,王德山. 实验性脾气虚证大鼠脑组织酶含量变化的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(4): 154-155.
- [10] 隆淑芬,黄秀深,罗玉熙,等. 湿困脾胃证大鼠脑组织  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性的实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2007, 30(3): 36-37.
- [11] 陈天娥,王秀琴,曾晓蓓,等. 大鼠实验性脾气虚胃溃疡证病结合模型中大脑神经内分泌免疫网络的变化[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(6): 537-542.
- [12] 阮韦韦,鲍超,李彦彩,等. 吴旭教授从痰论治小儿癫痫的临床经验总结[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 2051-2054.
- [13] 陈婷,梁红梅,吴伟,等. 国医大师邓铁涛教授益气除痰活血法治疗血管性痴呆经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2598-2600.
- [14] 清·李用粹. 证治汇补[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 71.
- [15] 姜雪红,徐峰,刘轩,等. 痰湿与高血压病的相关性研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3): 433-436.
- [16] 李维娜,冯玲. 高脂血症从脾论治探幽[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 577-580.
- [17] 文晓晨,李敬林. 糖尿病从脾虚痰瘀论治[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(10): 1376-1378.
- [18] 马云枝,武继涛. 帕金森病从脾论治[J]. 河南中医, 2003, 23(11): 39-40.
- [19] 郑国庆. 论养脾阴法治疗帕金森病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(3): 216-217.
- [20] 张国英,郭昕,宋海蛟,等. 健脾祛痰化痰膏对脾虚痰瘀互结证高血脂症患者血脂及 Hcy、hs-CRP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(20): 2178-2180.
- [21] 孙丽. 从脾论治糖尿病血管病变[J]. 光明中医, 2012, 27(4): 699-701.
- [22] Miao H, Zhao Y, Vaziri ND, et al. Lipidomics biomarkers of diet-induced hyperlipidemia and its treatment with *Poria cocos* [J]. J Agr Food Chemistry, 2016, 64(4): 969-979.
- [23] Park YH, Son IH, Kim B, et al. *Poria cocos* water extract (PCW) protects PC12 neuronal cells from beta-amyloid-induced cell death through antioxidant and anti-apoptotic functions [J]. Pharmazie, 2009, 64(11): 760-764.
- [24] 董其谦,王修敏,郑国庆. 养脾阴法对早期帕金森病大鼠模型行为学、纹状体多巴胺及其代谢产物的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 358-360.
- [25] Chan W, Durairajan SSK, Lu J, et al. Neuroprotective effects of Astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture [J]. Neurochemistry Int, 2009, 55(6): 414-422.
- [26] 郭静,高颖,朱陵群,等. 醒脾开郁方对抑郁症大鼠模型的中枢单胺类递质的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 55-57.
- [27] 邹艳萍,黄芳,季颖,等. 归脾汤对抑郁模型大鼠行为、学习记忆能力及海马 CA3 区神经元数量的影响[J]. 光明中医, 2006, 21(5): 28-29.
- [28] 侯永春,严孜. 参苓散对脾虚痴呆模型大鼠海马区 BDNF、NGF 表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(1): 49-50.
- [29] Gu C, Zhou W, Wang W, et al. Zibu Piyin Recipe improves cognitive decline by regulating gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats [J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 27693-27703.
- [30] Schlotterer A, Greten HJ, Remppis BA, et al. Neuroprotection and antioxidative effects of Sijunzi Decoction in the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Eur J Integr Med, 2016, 8(4): 526-532.
- [31] 吴三明,张万岱. 脾虚泄泻患者肠道微生物生态学的初步研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1996, 4(4): 203-204.
- [32] 邵铁娟,李海昌,谢志军,等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [33] 严梅桢,宋红月,谢念祥,等. 补脾益气方对实验性“脾虚”小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1995, 1(2): 28-31.
- [34] 梁金花,郑科文,金大伟. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用的研究[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(4): 331-332.
- [35] 宋克玉,江振友,严群超,等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 142-145.
- [36] Schéle E, Grahne L, Anesten F, et al. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon and brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system [J]. Endocrinology, 2013, 154(10): 3643-3651.
- [37] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota [J]. Nature Microbiol, 2019, 4(3): 396-403.
- [38] González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, et al. Do your gut microbes affect brain dopamine? [J]. Psychopharmacology, 2019, 236(5): 1611-1622.
- [39] Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an

- effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395–1403.
- [40] Lucie EM, Benoit C, Andrew TG. Tryptophan: A gut microbiota-derived metabolites regulating inflammation [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Therapeutics*, 2017, 8(1): 7–9.
- [41] El AS, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: The conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication [J]. *Clin Therapeutics*, 2015, 37(5): 954–967.
- [42] Bravo JA, Paul F, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(38): 16050–16055.
- [43] Ridler C. Gut microbiota: Gut bacteria affect post-ischaemic inflammation in stroke by modulating intestinal T cells [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 250–250.
- [44] Foster JA, Neufeld MV. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression: Trends in neurosciences [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5): 305–312.
- [45] Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 81(5): 411–423.
- [46] Pistollato F, Cano SS, Elio I, et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Nutr Rev*, 2016, 74(10): 624–634.
- [47] Malkki H. Parkinson's disease: Could gut microbiota influence severity of Parkinson disease? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(2): 66–67.
- [48] Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis [J]. *Nat Communications*, 2016, 7: 12015.
- [49] Shimizu Y, Ota K, Kubo S, et al. Association of Th1/Th2-related chemokine receptors in peripheral T cells with disease activity in patients with multiple sclerosis and neuro-myelitis optica [J]. *Eur Neurol*, 2011, 66(2): 91–97.
- [50] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341–352.
- [51] Kerstin B, Marsilius M, Michail K, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination [J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 538–541.
- [52] Yin J, Liao SX, He Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11): e002699.
- [53] Bercik P, Denou E, Collins 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.
- [54] Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, et al. Differential effect of *Helicobacter pylori* eradication on time-trends in brady/hypokinesia and rigidity in idiopathic parkinsonism [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(4): 279–294.
- [55] Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype [J]. *Movement Disord*, 2015, 30(3): 350–358.
- [56] 荣晗, 徐丹, 刘铁榜, 等. 抑郁症患者肠道菌群丰度和种类及基因功能通路的病例对照研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(3): 208–213.
- [57] Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2): 201–212.
- [58] 杜开先, 王军芳, 罗予, 等. 癫痫患儿肠道黏膜通透性变化及益生菌的干预作用 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(12): 1413–1415.
- [59] Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, et al. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. *Sci Reports*, 2017, 7(1): 13510.
- [60] Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 483.

(收稿: 2018-05-06 在线: 2019-11-04)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶