

· 综述 ·

# 肠道微生物群组在创伤性脑损伤后遗症的作用机制

张叶磊, 朱一白, 张丹枫, 侯立军

海军军医大学(第二军医大学)附属长征医院神经外科, 上海 200003

**摘要:** 创伤性脑损伤(TBI)是威胁人类健康的主要问题之一,因其可造成人类认知能力下降、癫痫发作、运动功能受损和人格改变等,而广受人类关注,而颅脑损伤后体内微生物变化及其对脑外伤后遗症的影响机制研究还不透彻。本文回顾颅脑损伤后人体内肠道微生物的变化及其对脑外伤后遗症的影响,包括血脑屏障的通透性增加、脑肠轴的变化等,并探讨可能的干预措施,这些干预措施可作为改善临床预后和预防继发性脑损伤的措施。

**关键词:** 创伤性脑损伤; 颅脑损伤; 肠道微生物群组; 血脑屏障; 脑肠轴; 发病机制

**中图分类号:** R651.1<sup>+</sup>3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0121-04

## Mechanism of intestinal microbiome in the sequelae of traumatic brain injury

ZHANG Ye-lei, ZHU Yi-bai, ZHANG Dan-feng, HOU Li-jun

Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University

(Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

Corresponding author: HOU Li-jun, E-mail: lijunhoucz@126.com

**Abstract:** Traumatic brain injury (TBI) is one of the main problems threatening human health. It has attracted much attention because it can cause the decline of human cognitive ability, seizures, motor function impairment and personality changes. However, the changes of microorganisms in vivo after brain injury and the mechanism of their effects on the sequelae of brain injury haven't been thoroughly studied. This paper reviews the changes of intestinal microorganisms in human body after craniocerebral injury and their effects on the sequelae of brain injury, including the increase of blood brain barrier permeability and the changes of brain-gut axis. This paper also discusses possible interventions, which can be used as measures to improve clinical prognosis and prevent secondary brain injury.

**Keywords:** Traumatic brain injury; Craniocerebral injury; Intestinal microbiome; Blood brain barrier; Brain-gut axis; Pathogenesis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81671206)

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是导致人类死亡和残疾的主要原因之一,是世界范围内最常见的伤害类型之一<sup>[1]</sup>。众所周知, TBI 会引起大量的神经元丢失和氧化应激,在周围的皮质区域形成冲击<sup>[2]</sup>。而 TBI 的后遗症包括人格改变、认知问题、精神病、癫痫发作和运动功能障碍等,这些后遗症严重影响脑外伤患者的生活质量<sup>[3]</sup>。

而肠道微生物群由数以万亿计的细菌组成,对人体免疫至关重要。同时肠道微生物群在人体中起着众多的作用,对生存至关重要,因此被称为“被遗忘的器官”。它的一些作用包括消化多糖、发展免疫系统、抵御感染、调节血管生成,以及生产基因不编码的基本蛋白质。肠道微生物也建立肠屏障,协助黏液的产生,促进肠上皮细胞的再生。

虽然一些文献对体内微生物群在脑外伤后遗症发病机制中的作用进行了阐述,但缺乏相关基础研究支持,目前其机制仍不明确。本文主要就近年来文献报道的肠道微生物群对脑

外伤后遗症的发病机制作一综述,以期为其综合性的临床诊治和相关发病机制的基础研究提供参考。

### 1 TBI 导致肠道微生物群组的变化

TBI 患者常发生胃肠功能障碍<sup>[4]</sup>。胃肠道不同部位的功能失调会导致相应的症状,如消化道出血、胃反流和减少肠蠕动,主要原因是黏膜损伤和胃肠动力改变。对颅脑损伤所致胃肠功能障碍的文献主要研究胃黏膜损伤、胃排空和食管下括约肌张力。而 TBI 后肠道内微生物群组变化的影响迄今尚未得到明确研究。

**1.1 TBI 对肠道微生物群的破坏** 在现实生活中,颅脑外伤通常不是孤立的撞击到头部,往往整个身体受到冲击。因此, TBI 可能会破坏大脑以外身体部位的菌群,其中以肠道菌群变化最为明显。

研究显示,在受 TBI 影响的最初 72 h 内,人体内胃肠道菌

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.025

基金项目: 国家自然科学基金(81671206)

通信作者: 侯立军, E-mail: lijunhoucz@126.com

群的丰度和细菌组成发生了巨大变化。大鼠 TBI 研究显示细菌组成的变化和胃肠道菌群的多样性在最初 2 h 内发生,持续 7 d<sup>[5]</sup>。也有研究表明 TBI 在小鼠的胃肠道粪便微生物组中引起急性营养不良<sup>[6]</sup>。TBI 破坏肠道菌群的一种机制是增加肠道通透性,使细菌运动进入血液,导致败血症<sup>[7]</sup>。同时还可以使抗原和毒素流入血流,引起全身性炎症和其他有害作用。

**1.2 TBI 对脑-肠轴的影响** 大脑与肠之间的关系(称为“脑-肠轴”)始于发育过程,并贯穿一生。该轴调节稳态功能,在肠道中,这些功能包括感觉和运动;在中枢神经系统(CNS)中,这些角色围绕行为、认知和心理健康的控制而发展。因此,当任一系统异常时,就会出现可能影响两个系统的疾病状态。

脑-肠轴是一个复杂的双向网络,由反射环组成,可确保对胃肠功能的体内平衡控制,并受肠内微生物组的影响。而脑-肠轴疾病的发生中,脑-肠交流异常是一种可能的方式,而在多种影响因素中,5-羟色胺已被证明在 CNS 和肠神经系统(ENS)的发育和功能中起着重要作用。而其它方式包括下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和代谢系统(如细菌代谢产物短链脂肪酸)等。因此 TBI 可能影响神经系统的一种途径是来自肠道神经系统中不良生物的肠道微生物群的信号通过肠中的神经胶质细胞传播到 CNS。迷走神经、脊髓和血流也可以充当大脑中肠道微生物产生的神经递质的导管,如多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和 5-羟色胺<sup>[8]</sup>。由于脑-肠轴是双向的,因此另一种可能性是 TBI 引起的一些继发性早期颅内损伤,如出血、神经元损伤、局部缺血和血脑屏障损伤可能通过促炎性细胞因子级联而破坏肠道菌群,从而导致进一步的损伤。

TBI 对人体的影响会导致微生物营养不良性胃肠道疾病,可能导致正常的脑-肠轴中涉及的双向信号被破坏,影响肠道菌群和 CNS 之间的通信系统;可能导致神经炎症,这是 TBI 后遗症中观察到的现象<sup>[9-10]</sup>。

## 2 肠道微生物对 TBI 后遗症的作用机制

**2.1 肠道微生物改变血脑屏障的通透性** 血脑屏障的正常保护作用也可能因为 TBI 而消除,无论是在微观结构还是功能上<sup>[11]</sup>。细菌是否在体内或外在损害血脑屏障成为其跨越大脑的潜在大门<sup>[12]</sup>。

大脑中被激活的微生物,无论是原来的还是新来者,都可以通过促使细胞因子或趋化因子释放,进一步增加血脑屏障的通透性,导致神经元损伤,这使大脑容易受到 CNS 感染和认知功能障碍的困扰。实际上,有证据表明脑毛细血管损伤和血脑屏障的破坏是认知功能障碍的早期迹象<sup>[13]</sup>。而研究发现肠道菌群的许多代谢产物(如短链脂肪酸、胆汁酸等)可以通过血脑屏障,进一步调节大脑功能。

**2.2 肠道微生物可能促进神经炎症** 肠道微生物群对神经系统的发育至关重要。胃肠道微生物区系影响 ENS,而 ENS 又向 CNS 发送信号。研究发现肠道微生物也调节肠道中的胶质细胞,这些细胞是连接肠神经网络与 CNS 的关键。

此外,肠道健康通过肠屏障功能和外周神经元活性的生

理作用影响 CNS。由于是双向的,通讯通路也从大脑延伸到肠道下游,神经生理行为的改变影响肠道微生物群。

获得公认的是,胃肠道中的共生细菌在整个人体中发挥免疫调节作用,健康的微生物组可促进健康的免疫反应,而抗性不良的微生物组可引起有害作用。肠道菌群多样性和丰富度的改变与认知和行为变化以及包括神经退行性疾病在内的多种疾病有关<sup>[14-15]</sup>。另外,它们会引起包括大脑在内的各种器官和组织的炎症<sup>[14]</sup>。

**2.3 其他途径影响脑外伤后遗症** 自主神经系统是周围神经系统的一部分,主要负责人体的反射性、生理控制。而自主神经系统分为交感神经系统、副交感神经系统和 ENS。ENS 是直接控制胃肠道的自主神经系统的细分部分。CNS 通过神经内分泌免疫网络影响肠道和肠道菌群的功能。另一方面,肠道菌群可能会通过 ENS 影响大脑。具体来说,ENS 中的某些神经元可以识别出由肠道菌群变化引起的代谢物变化,而 ENS 继而引起迷走神经传入信号的变化。此外,肠道菌群的许多代谢产物(如短链脂肪酸)可以进入血液循环,进一步调节大脑功能<sup>[16]</sup>。此外,据报道,益生菌的某些代谢产物可调节线粒体的功能,这可能有助于控制继发性损伤并促进修复<sup>[17]</sup>。因此,代谢产物可能作为大脑和肠道菌群的中介介质发挥重要作用<sup>[18]</sup>。

## 3 改善肠道菌群可能对治疗脑外伤后遗症作出指导

研究 TBI 患者体内菌群变化的临床意义是,可以探索可以改善脑外伤后遗症的方法。有效治疗方法的策略可能是通过直接对抗微生物,或通过减少诸如炎症等不利影响来制定的。

**3.1 肠道菌群的改善和神经炎症** 研究表明,具有狭窄和广泛抗炎作用的抗生素疗法具有明显的益处,可限制 TBI 期间的损伤,如轻度闭合性颅脑损伤后 30 min 对小鼠给一种抗炎药阿那他滨,可在受伤 6 个月后增强上空间记忆<sup>[19]</sup>。但这些临床前研究现暂时不能转化为临床情况,在这种情况下,在 TBI 之前或之后 1 h 给药是目前来说是不现实的<sup>[20]</sup>。

另外肠道微生物群组可能由于 TBI 而处于营养不良状态,这导致了神经炎症。有前期研究发现,粪便菌群移植(FMT)对于肠道的作用可能包括恢复肠道微环境、影响肠道微生物群组的结构和功能以及微生物和宿主之间的信号交换等<sup>[21]</sup>。FMT 可以增加肠道有益菌的比例和菌群多样性,使得肠道菌群的组成与捐赠者相似<sup>[22-23]</sup>。此外,研究表明 FMT 可以改善肠道炎症反应、神经递质和血管活性物质的数量和活动以及能量代谢,来重建肠道微生物群从而治疗疾病<sup>[24]</sup>。除了作用于 ENS,FMT 还可作用于 CNS,FMT 不仅可以调控肠道菌群构成和肠屏障功能,而且可能通过调控肠-脑轴对 CNS 功能产生影响。但目前此种方法对于临床患者的治疗还比较遥远,有待进一步的研究。

**3.2 微生物群组-肠-脑轴:微生物学和饮食的作用** 研究发现,肠道菌群与大脑之间可能存在五种交流途径,包括肠道-脑的神经网络、神经内分泌-HPA 轴、肠道免疫系统、由肠道细

菌合成的一些神经递质和神经调节剂,以及包括肠黏膜屏障和血脑屏障。在这种通信网络中,大脑会影响肠道运动、感觉和分泌功能,而来自肠道的内脏信号也会影响大脑功能,这就是最近研究的微生物-肠-脑轴<sup>[25]</sup>。最近,肠道微生物群组的破坏也被证明与心血管疾病、炎症肠病、肥胖症、帕金森病和自闭症有关<sup>[26]</sup>。故以下几种方式可能通过改变肠道微生物群组来改善颅脑损伤后遗症。

3.2.1 益生菌 益生菌被视为潜在的辅助剂,益生菌可以增加白细胞介素-10的产生并降低促炎细胞因子的水平,从而减少炎症<sup>[27-28]</sup>。益生菌还可以通过内分泌系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴降低肠道通透性。同时还发现益生菌能预防结肠高通透性、内毒素血症和中枢神经炎症。

3.2.2 低发酵低聚糖、二糖、单糖和多元醇饮食 低发酵低聚糖、二糖、单糖和多元醇饮食可能会导致微生物发酵减少,气体和渗透活性代谢产物的产生减少,从而改善腹胀、肠胃胀气和疼痛<sup>[20]</sup>。

3.2.3 5-羟色胺(5-HT)药物 大量证据表明,5-HT可能是脑-肠轴的重要环节。5-HT及其主要的灭活剂(5-HT再摄取转运蛋白)存在于CNS中,它们是发育和功能的关键介体<sup>[29-30]</sup>。5-HT调节的CNS功能包括情绪(如抑郁和焦虑)和认知<sup>[28]</sup>。5-HT3拮抗剂可减轻肠道疼痛感并减慢转运速度<sup>[31]</sup>。5-HT4激动剂也被认为是抑郁症的有效靶点<sup>[27]</sup>。如5-HT4激动剂(如普鲁卡必利)已成功治疗以便秘症状为主的肠易激综合征<sup>[28]</sup>。但是目前尚无5-HT药物治疗颅脑外伤后肠内菌群失调的报道,有待进一步基础和临床试验。

#### 4 结 语

TBI是一个严重的公共卫生问题,可能对患者造成破坏性的长期后果,包括严重的身体、认知、情感或行为障碍。TBI的临床治疗侧重于继发性损伤的预防,但临床进展可能难以跟踪。肠道微生物群组的密切参与,TBI可能启动一个反馈回路,增强神经炎症级联,导致继发性脑损伤。TBI通过其对肠道微生物的影响,可增强继发性脑损伤,影响脑外伤后遗症。

目前涉及肠道微生物群组<sup>[32]</sup>的研究已经进行,虽然相对较少,重点是TBI对肠道微生物群组的影响,其生理和临床意义尚不清楚。引用的许多研究都是临床前的,涉及动物模型或细胞培养,这些概念是否能有效地转化为临床治疗,还有待观察。

肠道微生物群组的改变可能成为改善TBI检测和监测进展的生物标记物,也可以作为预防脑损伤患者继发性损伤的治疗靶点。治疗策略,如FMT和益生菌,可能提供神经保护的好处,通过定位失调的肠道-微生物-脑轴,使肠道微生物群组恢复到一个更健康的状态。将肠道微生物群组的知识应用于脑损伤的治疗中,对脑损伤患者的治疗和提高患者的生活质量有着令人兴奋的潜力。

#### 参考文献

[1] Dewan MC, Rattani A, Gupta S, et al. Estimating the global incidence

of traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(4): 1080-1097.

- [2] Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 966-979.
- [3] Marklund N, Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development; where do we go from here? [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(4): 1207-1229.
- [4] Pilitsis JG, Rengachary SS. Complications of head injury [J]. *Neurol Res*, 2001, 23(2/3): 227-236.
- [5] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction [J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 270-276.
- [6] Treangen TJ, Wagner J, Burns MP, et al. Traumatic brain injury in mice induces acute bacterial dysbiosis within the fecal microbiome [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2757.
- [7] Bansal V, Costantini T, Kroll L, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(8): 1353-1359.
- [8] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.
- [9] Jassam YN, Izzy S, Whalen M, et al. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shift [J]. *Neuron*, 2017, 95(6): 1246-1265.
- [10] Neri M, Frati A, Turillazzi E, et al. Immunohistochemical evaluation of aquaporin-4 and its correlation with CD68, IBA-1, HIF-1 $\alpha$ , GFAP, and CD15 expressions in fatal traumatic brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3544.
- [11] Sahyouni R, Gutierrez P, Gold E, et al. Effects of concussion on the blood-brain barrier in humans and rodents [J]. *J Concussion*, 2017, 1: 10.
- [12] Coureuil M, Lécuyer H, Bourdoulous S, et al. A journey into the brain; insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(3): 149-159.
- [13] Lin L, Zhang JQ. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases [J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 2.
- [14] Westfall S, Iqbal U, Sebastian M, et al. Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 168: 147-181.
- [15] Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 738-748.
- [16] Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2017, 3: 3.
- [17] Sarkar A, Lehto SM, Hartly S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(11): 763-781.
- [18] Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CCJ, et al. Microbial genetic composition tunes host longevity [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1249-1262. e13.

(下转第128页)

- 2013;368290.
- [27] James EW, Blevins JL, Gausden EB, et al. Increased utilization of constraint in total knee arthroplasty following anterior cruciate ligament and multiligament knee reconstruction [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B(7 Supple C):77-83.
- [28] 刘次云,肖绍升,张斯怡,等.应用气囊止血带对下肢手术患者凝血功能及深静脉血栓形成的影响[J]. *临床医学工程*, 2016, 23(7):957-958.  
Liu CY, Xiao SS, Zhang SY, et al. Impact of air tourniquet on coagulation function and deep venous thrombosis after lower extremity surgery [J]. *Clin Med Eng*, 2016, 23(7):957-958.
- [29] 苏静,杨广友.膝关节镜下交叉韧带重建术中半程止血带应用护理效果研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(10):174-176.  
Su J, Yang GY. Nursing effect of half-way tourniquet in knee arthroscopic cruciate ligament reconstruction [J]. *J Clin Med Pract*, 2017, 21(10):174-176.
- [30] 杨伟毅,练文兴,曹学伟,等.关节镜治疗膝骨性关节炎术中不使用止血带的临床研究[J]. *广东医学*, 2011, 32(14):1894-1895.  
Yang WY, Lian WX, Cao XW, et al. Clinical study of arthroscopic treatment of knee osteoarthritis without tourniquet [J]. *Guangdong Med J*, 2011, 32(14):1894-1895.
- [31] 黄星球,史成龙,廖绪强.氨甲环酸在关节镜下交叉韧带重建术中的应用价值[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(6):622-624.  
Huang XQ, Shi CL, Liao XQ. Application value of tranexamic acid in arthroscopic cruciate ligament reconstruction [J]. *Chin J Bone Joint Inj*, 2019, 34(6):622-624.
- [32] Spruce L. Back to basics: pneumatic tourniquet use [J]. *AORN J*, 2017, 106(3):219-226.
- [33] Ding L, Ding CY, Wang YL, et al. Application effect of pneumatic tourniquet with individualized pressure setting in orthopaedic surgery of extremities: a meta-analysis [J]. *J Adv Nurs*, 2019, 75(12):3424-3433.
- [34] Masri BA, Day B, Younger AS, et al. Technique for measuring limb occlusion pressure that facilitates personalized tourniquet systems: a randomized trial [J]. *J Med Biol Eng*, 2016, 36(5):644-650.
- [35] Lee OS, Lee MC, Han HS. Efficacy and safety of a new elastic tourniquet cuff in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study [J]. *Biomed Eng Online*, 2017, 16(1):102.  
收稿日期:2021-04-22 修回日期:2021-06-19 编辑:石嘉莹

(上接第123页)

- [19] Ferguson S, Mouzon B, Paris D, et al. Acute or delayed treatment with anatabine improves spatial memory and reduces pathological sequelae at late time-points after repetitive mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(8):1676-1691.
- [20] Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS [J]. *Gut*, 2017, 66(8):1517-1527.
- [21] Liu SX, Li YH, Dai WK, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(48):8570-8581.
- [22] Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(5):354-360.
- [23] Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(8):551-561.
- [24] Smits LP, Bouter KEC, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):946-953.
- [25] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3):926-938.
- [26] Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4):260-270.
- [27] Samuels BA, Mendez-David I, Faye C, et al. Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants [J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(1):26-45.
- [28] Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: a review of current and emerging drug therapies [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27):8898-8909.
- [29] Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46):15490-15496.
- [30] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2):264-276.
- [31] Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8):473-486.
- [32] Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health [J]. *Pathogens*, 2014, 3(3):769-790.  
收稿日期:2021-06-24 修回日期:2021-07-23 编辑:王宇