

# 细菌及其代谢产物在神经系统疾病作用的研究进展

冯新为 张革

**【摘要】** 对分枝杆菌属细菌及其代谢产物参与神经胶质细胞重编程和神经保护过程进行阐述,并分析其中可能涉及的信号转导通路;系统介绍包括牙周病相关细菌、肠道菌群在内的消化道细菌及其代谢产物与阿尔茨海默病、多发性硬化、自闭症等中枢神经系统疾病发生与发展的关系。

**【关键词】** 神经系统疾病; 分枝杆菌属; 细菌; 肠; 综述

## Research progress of role of bacteria and their metabolites in neurological diseases

FENG Xin-wei, ZHANG Ge

Department of Microbial and Biochemical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510275, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Ge (Email: zhangge@mail.sysu.edu.cn)

**【Abstract】** Mycobacteria and their metabolites which participate in the reprogramming of neuroglial cells and neuroprotection were summarized in this article, and the probable signaling pathways were also analyzed. The bacteria from digestive tract including periodontal and intestines involving in central nervous system diseases, such as Alzheimer's disease (AD), multiple sclerosis (MS), autism and so on, was introduced as well.

**【Key words】** Nervous system diseases; Mycobacterium; Bacteria; Intestines; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81372573).

近年研究发现,细菌及其代谢产物与中枢神经系统疾病如帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)等的发生与发展密切相关。目前,各种神经系统疾病,尤其是神经变性病之发病率居高不下,至今仍未寻找到有效的治疗方法,因此探索其发病机制和寻求有效的治疗途径是科学界面临的挑战<sup>[1-2]</sup>。笔者就目前已报道的文献资料对分枝杆菌属(*Mycobacterium*)细菌、消化道细菌及其代谢产物在神经系统疾病中的作用进行概述,旨在为人体感染性或共生性细菌参与神经系统疾病发生与发展方面的深入研究做铺垫。

### 一、分枝杆菌属细菌

分枝杆菌属放线菌门为一多元化杆状菌群,其中包括 100 余个不同菌种。该种属细菌包括许多已

知的在哺乳类动物中造成严重疾病的病原菌,如结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)、麻风分枝杆菌(*M. leprae*)等<sup>[3]</sup>。神经胶质细胞是神经组织中除神经元外的另一大类细胞,起支持、滋养神经元和免疫应答作用。新近研究发现,分枝杆菌可通过与胶质细胞的相互作用而参与相关疾病的发生与发展<sup>[4]</sup>。

1. 麻风分枝杆菌重编程胶质细胞 许旺细胞(Schwann cells)为周围神经系统胶质细胞,分为有髓鞘和无髓鞘两种类型。许旺细胞具有高度可塑性,对周围神经系统细胞的再生起重要作用<sup>[5]</sup>。Masaki等<sup>[4]</sup>发现,麻风分枝杆菌感染小鼠后胞外麻风分枝杆菌即与有髓许旺细胞相互作用,诱导其发生脱髓鞘变化。这种脱髓鞘的许旺细胞极易受到麻风分枝杆菌的感染且利于其定殖。之后,麻风分枝杆菌逐渐关闭许旺细胞谱系、分化相关基因,并激活许多胚胎发育相关基因及一些与中胚层、神经嵴发育相关的转录因子,导致受感染细胞胞核重编程,最终转化为具有间充质特征的祖/干细胞样细胞。此后,麻风分枝杆菌以该类细胞为媒介,利用感染后许旺细胞的间充质干细胞特性迁移并自发

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.016

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81372573)

作者单位:510275 广州,中山大学药学院微生物与生化药理学实验室

通讯作者:张革(Email: zhangge@mail.sysu.edu.cn)

分化为骨骼肌、平滑肌等细胞,从而实现远端组织感染。Masaki 等<sup>[4]</sup>的后续研究发现,许旺细胞在重编程过程中,其 *Sox10* 基因发生甲基化而沉默。*Sox10* 基因是许旺细胞谱系、分化、髓鞘形成的主要调控基因,提示许旺细胞的重编程过程与其表观遗传学改变密切相关。研究显示,细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号转导通路在许旺细胞脱髓鞘过程中发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。ERK1/2 是广泛存在于真核细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可调控细胞增殖、分化、凋亡等。麻风分枝杆菌可通过 ERK1/2 信号转导通路调节许旺细胞,当其侵入许旺细胞后即直接与有髓许旺细胞胞膜上的表皮生长因子受体 2(EGFR2, 亦称 ErbB2)结合,激活下游通路,导致髓鞘破坏、轴突损伤<sup>[8]</sup>。但对重编程的细胞施加 ERK1/2 抑制剂并不能停止重编程过程<sup>[4,9]</sup>,提示活化单纯 ERK1/2 信号转导通路并不能导致许旺细胞重编程。此外,Cho 等<sup>[10]</sup>发现,可促进神经变性病神经元生存的神经生长因子(NGF)在促进 PC12 细胞的分化过程中涉及 ERK1/2 信号转导通路。PC12 细胞具有神经内分泌细胞的一般特征,常用于神经元分化的分子学机制和中枢神经系统疾病的体外研究。此外,细菌内 N<sup>6</sup>-甲基-2'-脱氧腺苷(MDA)也可通过 ERK1/2 信号转导通路促进 PC12 细胞的分化,而且与神经生长因子协同作用<sup>[11-12]</sup>。

2. 结核分枝杆菌与神经保护作用 卡介苗(BCG)是由活的无毒牛型结核分枝杆菌(*M. bovis*)制备,用于预防结核病。小胶质细胞(microglia)是神经胶质细胞的一种,也是脑和脊髓的吞噬细胞。大量临床和神经病理学研究表明,活化的小胶质细胞在神经变性病的发病过程中起重要作用,过度激活或失控均可引起神经毒性作用<sup>[13-14]</sup>。Yong 等<sup>[15]</sup>以帕金森病小鼠为模型,将接种卡介苗的模型鼠作为实验组,以注射生理盐水的模型鼠作为对照组;处理 3 天后计数小鼠中脑小胶质细胞数目,发现实验组小鼠中脑小胶质细胞数目明显少于对照组;处理 21 天后,对小鼠纹状体多巴胺表达水平进行检测,发现实验组小鼠纹状体多巴胺表达水平明显高于对照组。提示卡介苗可以阻止帕金森病模型鼠脑组织小胶质细胞的过度激活,并能够介导多巴胺表达上调,从而发挥神经保护作用。Byun 等<sup>[16]</sup>发现,结核分枝杆菌表面存在 Toll 样受体 2(TLR2)配体;在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素-4(IL-4)的存在下,结核分枝杆菌可以

通过 TLR2 介导树突状细胞(DC)的成熟。此外, Bsibsi 等<sup>[17]</sup>的研究显示,TLR2 相关信号转导通路可促进少突胶质细胞分化、成熟,其与许旺细胞在功能上具有诸多相似之处。TLR2 存在多种配体,如脂蛋白、脂肽、糖脂、脂磷壁酸、酵母聚糖等。推测存在结核分枝杆菌通过 TLR2 相关信号转导通路介导少突胶质细胞分化、成熟的可能。

## 二、消化道细菌

正常人体中消化道菌群总重量约达 1 kg,与人类健康密切相关<sup>[18]</sup>。近年研究发现,消化道菌群的活动对宿主神经系统具有重要影响,与一些常见神经发育障碍性疾病和神经变性病之间关系密切。

1. 消化道细菌与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是一种退行性神经功能障碍综合征。Poole 等<sup>[19]</sup>采用免疫荧光染色(IFA)和免疫印迹法对 10 例阿尔茨海默病和 10 例非阿尔茨海默病患者脑组织标本进行检测,发现阿尔茨海默病患者脑组织牙龈卟啉单胞菌(*P.gingivalis*)含量远高于非阿尔茨海默病患者,该类细菌是引起牙周病的主要致病菌。随后,有研究者采用牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体(*T.denticola*)、福赛斯坦纳菌(*T.forsythia*)3 种主要牙周病致病菌感染小鼠,结果显示这些致病菌能转移至小鼠大脑,进一步证实其在人类中枢神经系统致病的研究结果。此外,Sparks Stein 等<sup>[20]</sup>通过对 158 例阿尔茨海默病患者 7 种与牙周病相关的口腔细菌血清抗体水平进行分析发现,阿尔茨海默病患者血清具核梭杆菌(*F.nucleatum*)和中间普雷沃菌(*P.intermedia*)抗体滴度显著高于非阿尔茨海默病患者。上述研究结果均提示牙周病相关细菌与阿尔茨海默病之间存在一定联系。除牙周病相关细菌外,肠道微生物亦与阿尔茨海默病有一定关系。Naseer 等<sup>[21]</sup>发现,肠道微生物代谢异常与 2 型糖尿病和阿尔茨海默病密切相关。肠道菌群失衡可导致体内糖和脂质代谢紊乱,进而产生一些炎症因子,诱发 2 型糖尿病,而后者引起的血管病变即启动阿尔茨海默病之病程。Hill 等<sup>[22]</sup>和 Hornig<sup>[23]</sup>发现,胃肠道微生物中的齿双歧杆菌(*B.dentium*)和短乳杆菌(*L.brevis*)可以谷氨酸盐为底物生成  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),后者是中枢神经系统抑制性神经递质,胃肠道 GABA 水平升高使中枢神经系统 GABA 水平随之升高,与中枢神经系统功能障碍、阿尔茨海默病的发生与发展密切相关。

## 2. 肠道菌群与多发性硬化 多发性硬化(MS)

是中枢神经系统时间和空间多发性炎性脱髓鞘病变,易伴发各种精神障碍<sup>[24]</sup>。实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)鼠模型是常用的动物模型,Ochoa-Repáraz等<sup>[25]</sup>的动物实验结果显示,口服抗生素能够改变肠道菌群以控制大鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎;同时还发现一种肠道共生微生物即脆弱拟杆菌(*B.fragilis*)的兼性荚膜多糖A对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠治疗有效<sup>[26]</sup>。Lee等<sup>[27]</sup>在诱发小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎前,将不同的微生物进行肠道定植以检验其对动物模型的影响,结果显示,定植分节丝状菌(Segmented filamentous bacteria)小鼠较定植经典益生菌如干酪乳杆菌(*L.casei*)和短双歧杆菌(*B.breve*)小鼠更易感实验性自身免疫性脑脊髓炎,而且症状更严重。提示肠道微生物与实验性自身免疫性脑脊髓炎的发生与发展关系密切。一些微生物如脆弱拟杆菌可能对多发性硬化的治疗有积极作用,而另一些微生物如分节丝状菌可能加重多发性硬化症状。目前,针对多发性硬化的治疗方法有多种,但尚无疗效显著的途径,通过改变肠道菌群的构成以调节免疫功能,有可能成为临床治疗的新思路。

3. 肠道菌群与自闭症 自闭症(autism)是一种于婴幼儿期发病的严重的广泛性发育障碍。自闭症可导致患儿行为和交流障碍,部分患儿于2~3岁时即出现神经退行性病变,语言和社交技能完全丧失<sup>[28-29]</sup>。Parracho等<sup>[30]</sup>观察发现,自闭症患儿肠道菌群结构异常,主要表现为肠道厌氧梭状芽孢杆菌种类和数目明显增多,如艰难梭状芽孢杆菌(*C.difficile*)等。Sandler等<sup>[31]</sup>也认为,抗肠道梭菌治疗可减轻自闭症患儿之症状。有研究者采用万古霉素抗自闭症患儿肠道中的梭菌,10例患儿中8例症状显著改善。Hsiao等<sup>[32]</sup>发现,自闭症模型小鼠肠道菌群严重失衡,如模型鼠粪便中毛螺菌属(*Lachnospiraceae*)细菌数目是野生型小鼠的4倍;将脆弱拟杆菌植入模型小鼠肠道,即可使肠道菌群失衡得以纠正,肠道中毛螺菌属细菌数目回复至野生型小鼠水平。而且,模型鼠也因脆弱拟杆菌的植入其行为学表现为焦虑和重复性动作显著减少,与野生型小鼠相比,模型鼠血液中多种代谢产物表达水平均发生显著变化,其中以4-硫酸苯乙酯(4-EPS)的化学成分最为明显,其表达水平高达野生型小鼠的46倍。随后,将脆弱拟杆菌植入自闭症模型鼠肠道,发现模型鼠4-EPS表达水平回复至正常水平,若

经静脉注射4-EPS则可诱发野生型小鼠出现类似自闭症的行为,如焦虑。de Theije等<sup>[33]</sup>的最新研究结果显示,健康母鼠产前若暴露于抗癫痫药物丙戊酸则对婴儿具有致畸作用,导致子代肠道菌群结构异常,表现为厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)细菌数目增加等。由于这种早期的肠道菌群结构改变干扰了子代小鼠中枢神经系统的发育,可使其产生类似自闭症的行为。

### 三、总结与展望

在细菌与神经胶质细胞的相互作用中,麻风分枝杆菌可以介导成熟许旺细胞重编程,结核分枝杆菌可通过抑制小胶质细胞活化、上调多巴胺表达而介导神经保护作用。因此,进一步分离分枝杆菌属细菌成分或代谢产物,探讨其相关信号转导机制将有助于研发新的药物和治疗方法,为麻风病或其他神经变性病的治疗带来希望。消化道菌群对宿主神经系统有重要影响。牙周病相关细菌及其代谢产物可通过牙周炎等介导进入血液循环并进入中枢神经系统。这些细菌可在脑组织诱发过度免疫应答,导致记忆力减退、思维混乱等神经退行性变症状。此外,肠道菌群还可通过释放其代谢产物进入血液循环进而影响中枢神经系统,其菌群失衡与多发性硬化、自闭症等神经发育障碍性疾病密切相关,通过抗生素或益生菌维持消化道菌群平衡有助于这些疾病的治疗。

虽然目前细菌与神经系统疾病的研究刚刚起步,证据较少,但越来越多的动物实验和临床研究结果均提示,微生物可能参与改变宿主的神经系统和行为。因此,研究二者之间的相互作用,探明其中涉及的信号转导通路,对治疗神经系统疾病具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Wu YS, Meng QX. Epigenetics of neurodegenerative diseases. *Sheng Ming Ke Xue Yan Jiu*, 2013, 17:370-376. [吴远双, 孟庆雄. 神经退行性疾病的表观遗传学. *生命科学研究*, 2013, 17: 370-376.]
- [2] Tan DD, Hong DJ, Xu RX, Wu YC. Glial cells and neurodegenerative diseases. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2013, 33:464-466. [谈丹丹, 洪道俊, 徐仁仞, 吴裕臣. 神经胶质细胞和神经退行性疾病. *中国老年学杂志*, 2013, 33:464-466.]
- [3] Zhao YZ, Xie JP. A survey of Mycobacterium omics studies over a decade: M. tuberculosis as a case study. *Wei Sheng Wu Xue Tong Bao*, 2013, 40:1929-1948. [赵宇中, 谢建平. 全球分枝杆菌组学研究十年纵览:以结核分枝杆菌为例. *微生物学通报*, 2013, 40:1929-1948.]
- [4] Masaki T, Qu J, Cholewa - Waclaw J, Burr K, Raam R,

- Rambukkana A. Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection. *Cell*, 2013, 152(1/2):51-67.
- [5] Kim HA, Mindos T, Parkinson DB. Plastic fantastic: Schwann cells and repair of the peripheral nervous system. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2:553-557.
- [6] Ishii A, Furusho M, Bansal R. Sustained activation of ERK1/2 MAPK in oligodendrocytes and Schwann cells enhances myelin growth and stimulates oligodendrocyte progenitor expansion. *J Neurosci*, 2013, 33:175-186.
- [7] Napoli I, Noon LA, Ribeiro S, Kerai AP, Parrinello S, Rosenberg LH, Collins MJ, Harrisingh MC, White IJ, Woodhoo A, Lloyd AC. A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo. *Neuron*, 2012, 73:729-742.
- [8] Rambukkana A. Usage of signaling in neurodegeneration and regeneration of peripheral nerves by leprosy bacteria. *Prog Neurobiol*, 2010, 91:102-107.
- [9] Stassart RM, Fledrich R, Velanac V, Brinkmann BG, Schwab MH, Meijer D, Sereda MW, Nave KA. A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. *Nat Neurosci*, 2013, 16:48-54.
- [10] Cho YI, Choi JS, Jeong SY, Yoo HS. Nerve growth factor (NGF)-conjugated electrospun nanostructures with topographical cues for neuronal differentiation of mesenchymal stem cells. *Acta Biomater*, 2010, 6:4725-4733.
- [11] Charles MP, Adamski D, Kholler B, Pelletier L, Berger F, Wion D. Induction of neurite outgrowth in PC12 cells by the bacterial nucleoside N<sup>6</sup>-methyldeoxyadenosine is mediated through adenosine A2a receptors and via cAMP and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304:795-800.
- [12] Ratel D, Boisseau S, Davidson SM, Ballester B, Mathieu J, Morange M, Adamski D, Berger F, Benabid AL, Wion D. The bacterial nucleoside N<sup>6</sup>-methyldeoxyadenosine induces the differentiation of mammalian tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285:800-805.
- [13] Zhao YN, Wang F, Fan YX, Ping GF, Yang JY, Wu CF. Activated microglia are implicated in cognitive deficits, neuronal death, and successful recovery following intermittent ethanol exposure. *Behav Brain Res*, 2013, 236:270-282.
- [14] Zhang W, Phillips K, Wielgus AR, Liu J, Albertini A, Zucca FA, Faust R, Qian SY, Miller DS, Chignell CF, Wilson B, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Joset D, Loike J, Hong JS, Sulzer D, Zecca L. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 2012, 19:63-72.
- [15] Yong J, Lacan G, Dang H, Hsieh T, Middleton B, Wasserfall C, Tian J, Melega WP, Kaufman DL. BCG vaccine-induced neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 2011, 6:E16610.
- [16] Byun EH, Kim WS, Kim JS, Jung ID, Park YM, Kim HJ, Cho SN, Shin SJ. Mycobacterium tuberculosis Rv0577, a novel TLR2 agonist, induces maturation of dendritic cells and drives Th1 immune response. *FASEB J*, 2012, 26:2695-2711.
- [17] Bsibi M, Nomden A, van Noort JM, Baron W. Toll-like receptors 2 and 3 agonists differentially affect oligodendrocyte survival, differentiation, and myelin membrane formation. *J Neurosci Res*, 2012, 90:388-398.
- [18] Young VB. The intestinal microbiota in health and disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28:63-69.
- [19] Poole S, Singhrao S, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36:665-677.
- [20] Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D 3rd. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8:196-203.
- [21] Naseer MI, Bibi F, Alqahtani MH, Chaudhary AG, Azhar EI, Kamal MA, Yasir M. Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13:305-311.
- [22] Hill JM, Bhattacharjee S, Pogue AI, Lukiw WJ. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. *Front Neurol*, 2014, 5:43.
- [23] Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25:488-495.
- [24] Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *PT*, 2012, 37:175-184.
- [25] Ochoa-Repúraz J, Mielcarz DW, Ditrío LE, Burroughs AR, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, Kasper LH. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *J Immunol*, 2010, 185:4101-4108.
- [26] Ochoa-Repúraz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, Kasper LH. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*, 2010, 3:487-495.
- [27] Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 Suppl 1:4615-4622.
- [28] Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11:428-434.
- [29] Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*, 2011, 25:40-45.
- [30] Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*, 2005, 54(Pt 10):987-991.
- [31] Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, Nelson MN, Wexler HM. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*, 2000, 15:429-435.
- [32] 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.
- [33] de Theije CG, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, Garssen J, Kraneveld AD, Oozeer R. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*, 2014, 37:197-206.

(收稿日期:2014-11-05)