

肠道菌群与疾病关联研究新进展及机制解析

杜慧 任有德 罗玉丽

青海省人民医院医学检验科

DOI:10.12238/ffcr.v3i3.14621

[摘要] 肠道菌群作为人体内复杂的微生物生态系统，通过肠-脑轴、肠-肺轴及肠-骨轴等多器官交互网络，广泛参与神经系统疾病、肺部疾病及骨代谢疾病的病理进程。当前研究聚焦于构建“菌群-代谢物-靶器官”调控网络，结合多组学技术筛选关键功能菌属，开发精准干预工具。然而，菌群与宿主的动态互作机制、个体异质性及因果关系仍需深入解析。

[关键词] 肠道菌群；跨器官轴；分子机制

中图分类号：Q939.1 **文献标识码：**A

New Advances and Mechanistic Insights into the Association Between Gut Microbiota and Diseases

Hui Du, Youde Ren, Yuli Luo

Department of Clinical Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital

Abstract: As a complex microbial ecosystem within the human body, the gut microbiota extensively participates in the pathological processes of neurological disorders, pulmonary diseases, and bone metabolism-related diseases through multi-organ interaction networks such as the gut-brain axis, gut-lung axis, and gut-boneaxis. Current research focuses on constructing a "microbiota-metabolite-target organ" regulatory network, identifying key functional bacterial genera using multi-omics technologies, and developing precision intervention tools. However, the dynamic interaction mechanisms between microbiota and the host, individual heterogeneity, and causal relationships still require in-depth exploration.

Keywords: Gut microbiota; Cross-organ axis; Molecular mechanisms

引言

随着生活方式变化和科技进步，人类对健康越来越重视。肠道菌群作为人体内主要的微生物群落，其健康作用受到广泛关注。这些微生物参与食物消化、营养吸收，并影响免疫力、代谢和大脑功能。肠道菌群稳态指的是其组成和功能的状态，其中短链脂肪酸(SCFAs)是维持良好共生关系的关键物质。SCFAs为肠道提供能量、调节电解质平衡，并维持肠黏膜屏障和抑制炎症。它们还影响免疫细胞发育和全身免疫。肠道菌群失衡可导致多种疾病，特别是肺部疾病。本文综述了肠道菌群与疾病关联的研究成果，探讨了其分子机制，旨在为疾病预防、诊断和治疗提供新思路。

1 肠道菌群与神经系统疾病

1.1 帕金森病(PD)的肠脑轴调控机制

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病。中国的PD患者数估计在2030年将增多至全球总数的一半^[1]。肠道微生物被称为人体的“第二大脑”，是肠道-大脑连接的关键中枢。这种复杂的互动机制被概括为“微生物群-肠道-大脑”轴。在PD的发病机制中，紊乱的肠道

微生物通过这一轴线，通过神经系统、内分泌和免疫路径发挥作用。微生物群-肠道-大脑轴实现了大脑与肠道微生物组的连接，并涉及到中枢神经系统与胃肠系统之间的双向通信。肠道微生物群落代谢产生的短链脂肪酸(SCFAs，如丁酸)可激活小胶质细胞中的TLR4/NF- κ B信号通路，进而触发神经炎症反应^[1]。脂多糖(LPS)，作为革兰氏阴性细菌外膜的组成成分，能够透过受损的血脑屏障，促进 α -突触核蛋白(α -Syn)异常聚集，形成路易小体的核心病理特征^[2]。肠道中的乳杆菌和双歧杆菌等属细菌表达的酪氨酸脱羧酶，可将左旋多巴转化为多巴胺前体，导致药物生物利用度降低高达40%^[3]。通过靶向抑制该酶的工程化益生菌(例如表达脱羧酶抑制剂的乳酸菌)可使左旋多巴的血浆浓度提升1.8倍^[3]。迷走神经作为肠脑轴的关键通路，可将肠道中异常折叠的 α -Syn朊蛋白样结构通过轴突运输上传至黑质。

1.2 阿尔茨海默病(AD)的肠脑轴病理网络

阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病，特征是认知功能和行为损害。主要病理包括 β 淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白异常磷酸化、神经元丢失和突触功能障碍。它主要影响老年人，

是老年痴呆的主要原因。研究发现，免疫系统在阿尔茨海默病中起重要作用，而肠道菌群通过调节免疫参与宿主生理活动。

肠-脑轴（Gut-brain axis, GBA）理论揭示了肠道与中枢神经系统通过神经、内分泌、代谢及免疫途径的双向交互机制。多项研究已经证实，阿尔茨海默病的早期阶段即伴随着肠道菌群的失调现象，而这些菌群的代谢产物（例如短链脂肪酸 SCFAs、神经递质等）可以通过血液循环或免疫介导途径影响大脑功能^[4]。例如，SCFAs 能够穿过血脑屏障直接作用于神经元，或者通过激活外周免疫细胞释放细胞因子间接调控神经炎症反应。这种菌群-免疫-脑轴的联动机制可能加剧阿尔茨海默病的病理进程，包括促进 β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化^[5]。当前的研究正聚焦于肠道菌群对外周免疫细胞的调控作用及其在阿尔茨海默病中的潜在机制，目的是为了寻找新的方法来实现 AD 的早期诊断、预防和靶向治疗。例如，通过益生菌干预或菌群移植来调节菌群平衡，可能成为一种抑制神经炎症、延缓疾病进展的创新策略^[3]。然而，菌群多样性、宿主遗传背景及免疫互作的复杂性仍需进一步解析，以明确其在阿尔茨海默病中的因果关联及转化应用价值。

1.3 癫痫的肠脑轴病理网络

癫痫患者肠道菌群多样性降低，益生菌如乳杆菌和双歧杆菌减少，可能引发炎症的菌群比例上升。高原癫痫患者肠道菌群组成与普通地区患者不同，环境因素可能影响菌群。药物难治性癫痫患者厚壁菌门和疣微菌门数量较高，拟杆菌门较低。难治性癫痫患儿放线菌门丰度较高。

肠道菌群失衡与癫痫发作、严重程度关联性：肠道菌群失衡与癫痫发生及发作频率和严重程度相关。研究表明，肠道菌群通过脑-肠轴调控大脑发育和功能，其失衡可能通过影响免疫反应、神经内分泌系统和神经递质平衡促进癫痫发作^[6]。初步研究显示，癫痫患者肠道微生物组成与健康人群不同，这可能有助于非侵入性辅助诊断癫痫^[7]。肠道菌群变化与癫痫发生、严重程度及药物反应性紧密相关。研究发现，难治性癫痫患者与药物敏感患者肠道菌群有显著差异，提示特定菌群模式可能预示药物反应性^[8]。

肠道菌群对中枢神经系统的影响：肠道菌群，人体内众多微生物群落，通过多种机制影响中枢神经系统功能。肠道菌群能产生多种神经递质和化合物，如 GABA、血清素和短链脂肪酸（SCFAs），这些物质能间接影响大脑功能^[9]。肠道菌群通过免疫系统调节中枢神经系统的炎症，其组成和代谢产物影响免疫细胞功能，进而影响脑内免疫反应和炎症。肠道菌群通过肠-脑轴双向调节影响大脑，涉及迷走神经、内分泌和免疫途径。

肠-脑轴在癫痫中的潜在作用：近年来，肠-脑轴在癫痫

发病机制中的研究逐渐增多。研究显示，肠道菌群失衡可能影响癫痫的发生、发展和药物反应^[10]。肠道菌群产生的神经活性物质可调节迷走神经系统，影响免疫和内分泌系统，进而影响神经系统稳定性及兴奋性，可能触发癫痫^[11]。例如，特定肠道细菌产生的物质可能直接作用于大脑的 GABA 受体，改变神经元的兴奋性。同时，这些细菌可能通过改变炎症介质水平，参与神经炎症过程，这可能是难治性癫痫药物反应性差的一个潜在原因。

2 肠道菌群微生态在肺疾病形成中的作用机制，即肠-肺轴

胃肠道和呼吸道在发育时有共同起源，并在健康和疾病中相互影响，这种关系称为“肠-肺轴”。其调节主要依赖于微生物、微生物成分和代谢产物。健康的肠道微生物对肺部免疫有正面影响，而肠道菌群失调与多种肺部疾病相关。此外，肠道菌群失调在围术期肺损伤中的作用涉及多个主要危险因素，如高氧暴露、缺血/再灌注损伤、输血、抗生素和麻醉药物使用等。研究显示，肠道菌群通过“肠-肺轴”在多种肺疾病中起关键作用。肠和肺在胚胎起源和免疫调控上紧密相关，肠道菌群及其代谢产物（如短链脂肪酸 SCFAs）通过调节免疫反应、屏障功能和炎症信号通路影响肺健康。菌群失调可能引起 Th 细胞失衡、促炎因子释放和屏障破坏，参与多种肺疾病的病理过程。在过敏性肺疾病方面，哮喘儿童肠道菌群多样性降低，SCFAs 水平下降，Th2/Th17 细胞反应增强。补充膳食纤维或 SCFAs 可减轻气道炎症，其机制涉及 GPR41/43 信号通路及免疫细胞调控。COPD 患者的肠道拟杆菌门减少，厚壁菌门增多，SCFAs 浓度与疾病严重度相关。吸烟通过破坏肠肺屏障、诱导免疫抑制加剧菌群紊乱，而长期低氧和药物应用进一步破坏菌群稳态。肺炎的发生与肠道菌群紊乱双向相关：呼吸道病毒感染可引发肠道炎症，而菌群失调增加病原体易感性。益生菌和 SCFAs 通过增强巨噬细胞吞噬功能及调节 GM-CSF 通路发挥保护作用。在 ARDS 中，全身炎症导致肠屏障破坏，肠道菌群易位至肺部，其代谢产物（如丁酸盐）通过抑制 TNF- α 等炎性因子减轻肺损伤。肠道菌群通过其代谢产物、免疫调控和屏障完整性维持“肠-肺轴”的平衡。菌群紊乱通过 SCFAs 减少、Th 细胞失衡及炎症级联反应促进肺疾病进展，靶向菌群调节或代谢干预可能成为新型治疗策略。

3 肠道菌群在股骨头坏死（Femoral head necrosis, ONFH）肠-骨轴中的作用机制

肠-骨轴是指肠道微生物群与骨骼之间的双向调控网络，通过代谢物、免疫系统和内分泌系统等途径。股骨头坏死（ONFH）的病理机制包括微循环障碍、骨代谢紊乱及脂代谢异常等。肠道菌群作为人体最大的微生物生态系统，通过肠-骨轴的双向调控网络（包括代谢、免疫、内分泌等途径）

直接作用于骨骼代谢，与 ONFH 的发生发展具有密切关联。肠道菌群影响骨骼代谢的机制包括：

1) 肠道屏障与骨代谢：菌群失调导致肠道屏障通透性增加，脂多糖（LPS）等促炎因子渗入循环，激活 NF- κ B 通路，抑制成骨细胞分化并促进破骨细胞活性，破坏骨稳态^[12]。

2) 代谢产物调控：短链脂肪酸（SCFAs）通过抑制炎症因子（如 TNF- α 、IL-6）减轻骨吸收，促进钙吸收及成骨分化；维生素 K2 激活骨钙素，增强骨矿化；5-羟色胺（5-HT）通过受体调控成骨细胞增殖，但其过量可能抑制骨形成^[13]。

3) 免疫与炎症调节：菌群失衡导致 Th17/Treg 比例失调，Th17 分泌 IL-17 等促炎因子加剧骨吸收，而 Treg 通过 Wnt10b 促进成骨分化。LPS 通过激活炎症通路进一步破坏骨代谢平衡^[14]。

4) 内分泌途径：肠道菌群参与雌激素代谢和甲状旁腺激素调控，影响破骨细胞凋亡及骨形成。

肠道菌群对 ONFH 的作用途径包括：

1) 骨代谢失衡：菌群失调引发 LPS 入血，激活全身炎症反应，抑制成骨细胞并促进破骨细胞活性；丁酸盐通过扩增 Treg 诱导 BMSC 成骨分化，胆汁酸激活 AMPK 信号通路调控骨重塑^[15]。

2) 脂质代谢紊乱：菌群失调导致高脂血症和脂质过氧化，损伤血管内皮并诱导成骨细胞凋亡，加重骨髓微循环障碍。

3) 微循环障碍：菌群代谢产物（如 SCFAs）通过调控血管内皮生长因子（VEGF）和瘦素水平，改善血管新生及血供。

4) 氧化应激：菌群失调减少 SCFAs 的抗氧化作用，活性氧（ROS）积累加剧成骨细胞凋亡和骨吸收。

4 总结

肠道菌群通过肠-脑轴、肠-肺轴及肠-骨轴等多器官交互网络，在神经系统疾病、肺部疾病和骨代谢疾病中发挥关键作用。尽管合成生物学与 AI 技术推动精准干预发展，仍需突破因果关系验证、个体异质性及动态监测等技术瓶颈。“全生命周期菌群管理”新范式有望整合时序数据与器官芯片技术，为慢性病防治开辟新维度。未来研究需突破以下方向：机制解析、精准干预、技术整合、临床转化跨学科协同。总之，肠道菌群研究正从关联性探索迈向机制解析与临床转化，其多维度调控网络为慢性病防治提供了全新视角，但需克服技术瓶颈并加强跨学科协作以实现突破性进展。

[参考文献]

[1] Watermeyer T, Calia C. Neuropsychological assessment in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a global perspective[J]. J Glob Health, 2019, 9(1): 10317.

[2] Klyucherev TO, Olszewski P, Shalimova AA, et al. [2] Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1): 25.

[3] 郑美玲, 樊青俐, 钟莲梅. 高原肠道菌群与癫痫的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(12): 16–19.

[4] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut–brain axis[J]. Annu Rev Med, 2022, 73: 439–453.

[5] Herrera–Rocha KM, Manjarrez–Juanes MM, Larrosa M, et al. The synergistic effect of quince fruit and probiotics (lactobacillus and bifidobacterium) on reducing oxidative stress and inflammation at the intestinal level and improving athletic performance during endurance exercise[J]. Nutrients, 2023, 15(22): 4764.

[6] Russo E. The gut microbiota as a biomarker in epilepsy[J]. Neurobiol Dis, 2022, 163: 105598.

[7] 钟堂武, 陶德双, 温禹, 等. 浅析肠道菌群干预治疗癫痫的潜在应用前景[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(10): 1229–1232.

[8] 张倩璐, 江婷, 赵国军. 脂多糖抑制成骨细胞分化作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(21): 2743–2746.

[9] 刘小峰, 张贤, 邵家豪, 等. 肠道菌群相关代谢产物影响骨代谢的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(10): 1228–1232.

[10] Peng A, Qiu X, Lai W, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2018, 147: 102–107.

[11] Gong X, Cai Q, Liu X, et al. Gut flora and metabolism are altered in epilepsy and partially restored after ketogenic diets[J]. Microb Pathog, 2021, 155: 104899.

[12] 胡江伟, 王亮. 维生素 K 2 防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1112–1114.

[13] 柏茂盛, 薛凯文. 5-H T 对骨代谢作用机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(11): 1201–1206.

[14] 董善坤, 孙水. 氧化应激在激素性股骨头坏死发病机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 526–530.

[15] 黄云辉, 张定国, 杨根华, 等. 携带 IL-10 基因的双歧杆菌对溃疡性结肠炎模型小鼠血浆及结肠组织 NO 和 VEGFA 表达影响[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(2): 129–132.

作者简介：

杜慧（1992.10–），女，汉族，青海人，硕士研究生，中级，研究方向为分子生物学。