

# 肠-脑轴调控机制及其在神经系统疾病中的研究进展

孙雨晴

山东大学公共卫生学院 山东 250012

**【摘要】**：肠-脑轴作为胃肠道与中枢神经系统双向通信网络，正逐渐成为解释神经系统疾病发生发展的重要框架。本文系统梳理了肠-脑轴四条核心机制，归纳微生态异常通过迷走神经、免疫、内分泌与代谢紊乱影响病程，并突出肠道驻留免疫细胞在突触核蛋白病中的双相作用。本文的贡献在于以机制链条明确可验证环节与生物标志物的干预方向，为机制靶向与个体化研究提供框架。

**【关键词】**：肠-脑轴；肠道菌群；神经系统疾病

DOI:10.12417/2705-098X.26.09.072

## 1 引言

神经系统疾病已成为全球疾病负担的核心组成部分。全球疾病负担研究显示，2021年全球约有34亿人受到神经系统相关疾病影响，神经系统疾病已成为导致健康寿命损失的重要原因之一<sup>[1]</sup>。目前研究与治疗多聚焦于中枢神经系统（CNS）内部病理过程，但对疾病异质性、早期非典型症状以及外周环境因素如何影响中枢稳态的机制阐释仍不充分<sup>[2]</sup>。近年来，“肠-脑轴”理论提出胃肠道、肠道微生物群与CNS之间存在神经、免疫、内分泌及代谢等多通路的双向调控网络，为理解外周因素介导的神经系统病理变化提供了新的整合框架<sup>[3]</sup>。综上，本文将从多条“肠-脑轴”调控通路进行综述。

## 2 肠-脑轴调控机制

### 2.1 迷走神经通路

迷走神经是连接胃肠道与脑干的重要双向通路<sup>[4]</sup>。作为肠-脑轴的关键组成部分，迷走神经能够直接或间接两种方式识别肠源性信号，包括5-羟色胺（5-HT）、脂多糖（LPS）以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）和白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）等炎性介质<sup>[2,5]</sup>。这些信号可激活迷走神经传入纤维，传导至延髓孤束核等脑干核团，并进一步通过脑干-边缘系统通路投射至海马、杏仁核及丘脑等区域，从而影响情绪调控、自主神经反射及神经免疫稳态。在疾病小鼠模型中，病理性Tau可通过迷走神经传出通路沿脑至结肠逆行传播，验证了AD中存在肠-脑轴通路双向传播机制<sup>[6]</sup>。最新研究表明，迷走神经背核运动核能够通过乙酰胆碱驱动肠道5-HT激增，进而诱发肠道干细胞氧化应激与功能障碍；切断迷走神经可阻断睡眠剥夺的肠道效应<sup>[7]</sup>。

### 2.2 免疫通路

免疫系统是肠-脑轴的重要桥梁，肠道菌群失调可通过诱发外周炎症并联动脑内免疫反应，促进神经炎症发生<sup>[8]</sup>。菌群失衡可降低黏液层与紧密连接稳定性，导致肠屏障通透性升高，使脂多糖（LPS）微生物相关分子移位入血，诱导低度系统性炎症<sup>[2]</sup>。外周炎症信号可通过作用于血脑屏障内皮与脉络丛、诱导内皮黏附分子表达及改变屏障转运功能等途径影响中枢

免疫微环境<sup>[9]</sup>。中枢层面，小胶质细胞作为脑内固有免疫核心，容易在外周炎症背景下出现“预激化（priming）”，表现为炎症介质释放与吞噬表型改变，从而导致突触功能受损、神经可塑性下降并提高神经元易损性<sup>[9,10]</sup>。此外，短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）可促进Tregs相关免疫稳态并强化屏障功能，从而在一定程度上抑制炎症反应<sup>[11]</sup>。

### 2.3 内分泌轴

下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴是一个神经内分泌系统，通过激素反馈调节下丘脑、垂体和肾上腺之间的压力反应<sup>[12]</sup>。具体而言，应激状态可激活HPA轴并导致皮质醇水平升高，进而影响肠蠕动、黏液分泌与肠通透性，并可改变肠道菌群组成；反过来，菌群亦可塑造机体应激反应阈值。经典动物研究显示，无菌小鼠的HPA轴应激反应增强，而微生物的早期定植可在一定程度上纠正该异常，提示微生物暴露对HPA轴发育与调控具有窗口期效应<sup>[13]</sup>。皮质醇还具有免疫抑制作用，尤其对先天性免疫细胞群，并降低TNF- $\alpha$ 和IL-6水平<sup>[14]</sup>。此外，肠内分泌细胞（EECs）可整合微生物代谢物与神经内分泌信号，是维持肠道局部稳态重要界面<sup>[2]</sup>。EECs包括肠内分泌L细胞和肠嗜铬细胞，能够分泌信号分子胰高血糖素样肽-1（GLP-1）和5-HT，对维持肠道稳态至关重要<sup>[2]</sup>。

### 2.4 代谢通路

肠道菌群可产生或调控多类神经活性分子及其前体，并通过循环、免疫或神经途径影响CNS与肠神经系统（enteric nervous system, ENS）功能，包括对5-HT、 $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）等递质系统的间接调控<sup>[2]</sup>。其中，SCFAs不仅参与免疫调控，还可影响脑内免疫稳态与神经功能相关过程<sup>[10,11]</sup>。色氨酸代谢方面，肠道菌群可调控色氨酸在血清素、犬尿氨酸（Kyn）及吲哚衍生物等主要通路的分流，从而影响神经递质合成、免疫信号与中枢功能<sup>[15]</sup>。此外，胆汁酸及其衍生物也可作为外周信号分子，通过与肠道菌群的双向调节作用，激活血脑屏障和大脑中的胆酸受体，并在部分神经退行性疾病模型及临床研究中显示潜在神经保护作用<sup>[16,17]</sup>。总体而言，肠道菌群通过多类代谢物作为“信号分子”，实现对CNS功能的远程调控。

### 3 总结与展望

在神经系统疾病中，越来越多的证据强调疾病进展、肠道微生物群以及神经系统之间的联系，形成肠-脑轴假说。肠道微生物生态失调可能通过免疫信号失调、内分泌系统紊乱以及神经递质水平异常等环节加剧神经功能障碍。这些越来越完善的证据链条强调了针对肠道微生物及其代谢产物以及免疫等关键通路的治疗潜力，有助于开发神经系统疾病的新干预措施。但目前证据仍以横断面关联研究为主，关键菌群与代谢物的因果作用及其可重复性仍需更严格的设计加以验证。

未来研究需关注因果机制与可转化应用。其一，应加强可重复的因果证据构建。在动物模型中结合无菌体系与特定代谢物干预，明确关键菌群-代谢物-宿主靶点的作用链条，并通过多组学技术解析具体疾病机制。其二，生物标志物的开发具有重要前景。基于菌群特征、代谢物谱及免疫表型的组合指标有望用于神经系统疾病的风险分层、早期预警及疗效预测。综上，随着机制研究的深化与临床证据的累积，肠-脑轴有望推动神经系统疾病从“对症治疗”向“机制靶向与个体化干预”方向发展。

### 参看文献:

- [1] Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *The Lancet Neurology*, 2024, 23(4): 344-81.
- [2] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [3] MORAIS L H, SCHREIBER H L T, MAZMANIAN S K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. *Nature reviews Microbiology*, 2021, 19(4): 241-55.
- [4] BREIT S, KUPFERBERG A, ROGLER G, et al. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders[J]. *Frontiers in psychiatry*, 2018, 9: 44.
- [5] SILVERMAN H A, TYNAN A, HEPLER T D, et al. Transient Receptor Potential Ankyrin-1-expressing vagus nerve fibers mediate IL-1 $\beta$  induced hypothermia and reflex anti-inflammatory responses[J]. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*, 2023, 29(1): 4.
- [6] CHOI H, HONG S B, LIU H W, et al. Pathological tau propagation from the brain to the colon via the vagal efferent pathway in Alzheimer's disease[J]. *Gut*, 2026, 75(2): 302-15.
- [7] ZHANG M, WU X, LIU D, et al. Sleep disturbance triggers aberrant activation of vagus circuitry and induces intestinal stem cell dysfunction[J]. *Cell stem cell*, 2026, 33(2): 306-24. e8.
- [8] PARK J C, IM S H. The gut-immune-brain axis in neurodevelopment and neurological disorders[J]. *Microbiome research reports*, 2022, 1(4): 23.
- [9] FUNG T C, OLSON C A, HSIAO E Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2): 145-55.
- [10] ERNY D, HRABĚDE ANGELIS A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-77.
- [11] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-45.
- [12] LEISTNER C, MENKE A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress[J]. *Handbook of clinical neurology*, 2020, 175: 55-64.
- [13] SUDO N, CHIDA Y, AIBA Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. *The Journal of physiology*, 2004, 558(Pt 1): 263-75.
- [14] HOADLEY M E, GALEA J, SINGH N, et al. The role of cortisol in immunosuppression in subarachnoid haemorrhage[J]. *European journal of medical research*, 2023, 28(1): 303.
- [15] WANG Y, LI J, LIAN Z, et al. Tryptophan metabolites at the service of neuroimmune sensing of microbes[J]. *Trends in molecular medicine*, 2025.
- [16] ZANGEROLAMO L, VETTORAZZI J F, ROSA L R O, et al. The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: An overview[J]. *Life sciences*, 2021, 272: 119252.
- [17] FERRELL J M, CHIANG J Y L. Bile acid receptors and signaling crosstalk in the liver, gut and brain[J]. *Liver research (Beijing, China)*, 2021, 5(3): 105-18.