

DOI: 10.13376/j.cbls/2023162

文章编号: 1004-0374(2023)11-1498-10

运动调控肠道菌群防治神经退行性疾病的研究进展

冷思逸¹, 蒲锐¹, 刘辉^{2*}

(1 长江大学教育与体育学院, 荆州 434023; 2 长江大学医学部生物化学教研室, 荆州 434023)

摘要: 随着人口老龄化的发展, 神经退行性疾病逐渐成为我国公共卫生领域的重大问题。肠道菌群的组成和丰度的改变与神经退行性疾病的发生发展密切相关, 而体育锻炼被认为是肠道菌群的重要调节因素, 并且不同的体育运动对肠道菌群的多样性和菌群结构均有较好的调控作用, 因此运动、肠道微生物群和神经退行性疾病三者之间的动态相互作用也成为研究热点。多项研究结果均证实, 运动可通过调控肠道菌群从而调节神经活性代谢物分泌、减少 β 淀粉样蛋白沉积、降低氧化应激水平和改善血脑屏障功能等, 在神经退行性疾病防治方面发挥重要作用。本文以阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症三种神经退行性疾病为研究对象, 主要阐述运动、肠道菌群和神经退行性疾病相关的研究进展, 以为运动预防神经退行性疾病提供新的思路和理论依据。

关键词: 运动; 肠道菌群; 脑肠轴; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 肌萎缩侧索硬化症

中图分类号: G806; Q939; R749 **文献标志码:** A

Research progress of exercise regulating gut microbiota to modulate neurodegenerative disease

LENG Si-Yi¹, PU Rui¹, LIU Hui^{2*}

(1 School of Education and Physical Education of Yangtze University, Jingzhou 434023, China; 2 Biochemistry Teaching and Research Section of Medical Department of Yangtze University, Jingzhou 434023, China)

Abstract: Due to the aging of population, neurodegenerative diseases have gradually become a major public health problem in China. The composition and abundance of gut microbiota are closely related to the occurrence and development of neurodegenerative diseases, while physical exercise is considered to be an important regulatory factor of gut microbiota, and different exercises can regulate the diversity of gut microbiota and the abundance of probiotics. Therefore, the dynamic interaction among physical exercise, intestinal microbiota and neurodegenerative diseases has become a research hotspot. Many studies have also revealed that exercise plays an important role in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases by regulating gut microbiota, regulating the secretion of neuroactive metabolites, reducing β -amyloid deposition and oxidative stress, and improving the function of the blood-brain barrier. This paper focuses on three neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis, elaborates the research progress related to exercise, gut microbiota and neurodegenerative diseases, aiming to provide new perspective and theoretical basis for the prevention of neurodegenerative diseases by exercise.

Key words: exercise; gut microbiota; brain gut axis; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis

收稿日期: 2023-08-07; 修回日期: 2023-11-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(82271514)

*通信作者: E-mail: lewisliu@yangtzeu.edu.cn

神经退行性疾病是一种神经异质性疾病, 发病机制复杂, 由多基因多通路共同作用引起, 易形成认知功能障碍^[1]。早期研究发现, 肠道菌群可作为诊断神经退行性疾病的生物标志物 (biomarker), 肠道微生物与大脑之间通过肠-脑轴存在着双向的调控机制^[2]。随着研究的不断深入, 研究人员发现运动可重塑肠道菌群, 改善其结构和功能; 同时还发现, 运动可调节神经活性代谢物、 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 沉积、氧化应激水平和血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 功能, 进而在防治神经退行性疾病中发挥积极作用。因此, 本文梳理了肠道菌群在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等神经退行性疾病中的作用机制, 总结了不同运动形式对肠道菌群的影响, 以及运动调控肠道菌群改善神经退行性疾病的分子生物学机制, 以期运动干预肠道菌群进而防治神经退行性疾病的相关研究提供参考。

1 肠道菌群概述

肠道微生物群 (简称肠道菌群) 是指人类肠道中存在的肠道共生微生物, 主要由细菌、病毒和真菌等微生物构成。肠道菌群在门水平上主要以拟杆菌门 (Bacteroidetes)、厚壁菌门 (Firmicutes) 和变形菌门 (Proteobacteria) 为主, 在属水平上主要以拟杆菌属 (*Bacteroides*)、普雷沃氏菌属 (*Prevotella*)、粪杆菌属 (*Faecalibacterium*)、罗氏菌属 (*Roseburia*)、毛螺菌属 (*Lachnospira*) 和萨特菌属 (*Sutterella*) 等为主^[3]。

人类与肠道菌群协同进化, 宿主为肠道菌群提供营养物质和生殖空间, 而肠道菌群有助于调节宿主生理功能。肠道菌群不仅参与机体能量代谢和消化吸收, 而且能够促进机体免疫系统发育, 产生抗菌肽等活性物质直接参与机体对病原体的防御和清除。肠道菌群易受宿主饮食习惯、环境因素和肠道感染等诸多因素影响。当肠道菌群遭受环境污染、抗生素滥用和胃肠道疾病等不良因素刺激时, 其多样性和稳定性受损, 有益菌群丰度降低, 致病菌群丰度增加, 进而引发机体炎症反应和代谢紊乱, 从而造成疾病的发生。大量研究表明, 肠道菌群可作为各类疾病诊断的生物标志物, 肠道菌群稳态失调与神经退行性疾病密切相关, 调节肠道菌群靶向治疗相关疾病是目前研究的新方向。

2 肠道菌群在神经退行性疾病中的作用

近年来, 以肠道菌群为靶点诊疗神经退行性疾病已成为研究热点。研究表明, 肠道菌群在各类神经退行性疾病 (如阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症) 中的实证研究持续增长。

2.1 肠道菌群与AD

AD 发病过程主要与脑内 A β 沉积和 tau 蛋白异常磷酸化导致的神经原纤维缠结有关^[4-5]。研究发现, AD 患者肠道菌群与健康人群相比存在显著差异, 其体内拟杆菌属 (*Bacteroides*)、放线菌门 (*Actinobacteria*) 和瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 等丰度显著降低。上述研究提示, 肠道菌群在 AD 诊断中发挥重要作用。

肠道菌群在脑-肠轴中的作用逐渐被关注, 其失调引发的外周炎症和肠源性淀粉样蛋白沉积是导致 AD 病理的原因之一。肠道菌群生态失调会导致肠屏障功能紊乱, 使得病原体、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和肠源性淀粉样蛋白等到达外周循环进而降低血脑屏障完整性, 导致神经炎症发生^[6]。肠道病原体能通过“肠漏”和“脑漏”进入脑部诱发脑部炎症反应, 促进 A β 沉积^[7]。脂多糖是菌体成分, 其进入血液循环后被称为血清脂多糖。LPS 还可与外周免疫细胞相互作用, 从而引发先天免疫应答, 导致促炎细胞因子和趋化因子增加, 引发外周慢性炎症^[8]。低水平的促炎细胞因子能通过血液循环到达脑部微血管, 导致血脑屏障通透性增加, 增强脑部炎症刺激, 诱导小胶质细胞和星形胶质细胞增生, 加重神经炎症^[9]。肠源性淀粉样蛋白会随着衰老逐渐增加, 并能通过血液循环传递至中枢神经系统, 进而加重脑部 A β 沉积, 导致突触变性和联想记忆受损^[10]。

此外, 肠道菌群代谢物氧化三甲胺 (trimethylamine oxide, TMAO)、胆汁酸 (bile acids, BAs) 和短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 可导致 A β 沉积和星形胶质细胞过度活化。研究表明, 在相同的地中海饮食条件下, 男性血浆 TMAO 水平高于女性^[11]。TMAO 不仅能增加 β 分泌酶活性进而加速 A β 沉积^[12], 而且可诱导细胞内储存的钙离子依赖性释放, 促进血小板内 A β 进入循环并到达大脑^[13]。BAs 能激活法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR), 调节胆固醇代谢酶 CYP46A 表达, 而 BAs 代谢失衡会加速脑部胆固醇积累, 进一步增加 A β 产生^[14]; 此外, 高水平的外周 BAs 可能会通过破坏紧密连

接表达来增加血脑屏障通透性,进一步刺激 A β 产生^[15]。内源性 SCFAs 能通过激活 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 41/43/109A 或抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 活性来调节机体炎症信号通路,修复小胶质细胞损伤,抑制神经炎症,进而改善大脑认知和记忆功能^[16]。与之相反的是,补充外源性 SCFAs 会加剧 A β 斑块沉积和小胶质细胞损伤,其潜在机制可能与染色质重塑和靶基因表达调节有关^[17]。然而,SCFAs 对小胶质细胞转录组和功能的调控机制尚未阐明,需要进一步研究。

从菌群功能上看,益生菌群可调节肠道内菌群平衡、降低氧化应激水平和炎症反应。菌群移植可重塑小鼠肠道菌群,同时抑制机体炎症反应和减少海马体 and 大脑皮层中 A β 蛋白异常聚集,进而改善 AD 小鼠认知障碍^[7]。此外,补充瑞士乳杆菌 NS8 (*Lactobacillus helveticus* NS8) 能上调血浆白细胞介素 -10 (IL-10) 和海马体血清素 (又称 5-羟色胺, 5-HT) 水平,并促进海马体脑源性神经营养因子 (BDNF) mRNA 表达^[18]。另有一项随机、双盲对照临床试验表明,补充益生菌干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*) 和双歧乳杆菌 (*Bifidobacterium lactis*) 能降低氧化应激水平,抑制炎症反应,进而改善 AD 患者的认知功能^[19]。

综上所述,机体内特定肠道菌群变化可作为 AD 诊断靶点,且肠道菌群紊乱可引发神经炎症和 A β 沉积加重 AD, TMAO、BAs 和 SCFAs 等肠道菌群代谢物能通过调节星形胶质细胞活化和脑内胆固醇水平等方式影响 AD 的病理进程;而调节肠道菌群稳态能降低氧化应激水平,抑制炎症反应,并促进神经活性因子分泌,进而改善 AD。

2.2 肠道菌群与 PD

PD 临床表现主要包括静止性震颤、肌强直、姿势步态障碍和运动迟缓等^[20]。近年来研究发现,与正常人相比 PD 患者肠内链球菌属 (*Streptococcus*) 丰度显著上升,而毛螺菌属 (*Lachnospira*) 和优杆菌属 (*Eubacterium*) 丰度显著降低^[21-22]。机体内肠道菌群丰度变化可作为生物标志物为 PD 的临床诊断提供更多可能性。

α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 错误折叠是 PD 的病理特征。肠道生态失调可加剧氧化应激和减少神经递质数量,增加肠道通透性和机体慢性炎症,进而聚集异常水平的 α -syn, 加重神经炎症,加速神经元凋亡,进而影响 PD 发生^[23]。 α -syn 沉积可能通过神经元间的扩散、血脑屏障的直接渗透

以及星形胶质细胞、小胶质细胞和外周免疫细胞等细胞的传递到达大脑^[24-25]。

肠道菌群代谢物 SCFAs 和 LPS 在 PD 发病中也起着关键作用。外源性 SCFAs 可诱导无菌小鼠小胶质细胞过度激活、 α -syn 聚集和运动功能下降^[26]。然而,另有研究表明,内源性 SCFAs 作为肠道菌群的重要活性产物,具有抗炎和免疫调节作用,能抑制神经炎症并调节肠道神经内分泌系统,改善 PD^[27]。这表明 SCFAs 在神经退行性疾病中具有双重作用。研究还发现, LPS 会损害肠道上皮细胞,启动促炎信号通路,从而损害肠道屏障完整性和增加血脑屏障通透性;此外, LPS 还能诱导产 α -syn 菌株发生突变^[28]。

益生菌群具有多重作用,且不同的益生菌菌株作用不同。Mulak 等^[29]研究发现,幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 丰度增加会诱导肠屏障功能障碍,致使血脑屏障受损和 α -syn 沉积,加速 PD 病理进程。此外,便秘是 PD 常见的非运动症状之一,可显著影响患者的生活质量,而补充益生菌长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 和嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*) 可通过调节菌群多样性进而有效改善 PD 患者的便秘症状^[30]。另有研究表明,通过菌群定植也可改善 PD 小鼠的运动缺陷和步态模式,增加纹状体神经递质释放,以及降低神经炎症水平^[31]。

综上所述,肠道菌群的变化与 PD 等疾病具有相关性,但是否能作为生物标志物还需要大量深入细致的研究工作;而调节肠道菌群稳态和肠道菌群代谢物 SCFAs、LPS 水平可能是改善 PD 的潜在有效途径,但相关研究有待进一步完善。

2.3 肠道菌群与 ALS

ALS 也称渐冻症,是运动神经元、小脑和大脑等区域受损而引发的神经退行性疾病^[18]。多项研究发现,ALS 患者体内大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 丰度与对照组相比显著升高,而厌氧菌 (anaerobic bacteria)、直肠真杆菌 (*Eubacterium rectale*) 和巨单胞菌属 (*Megamonas*) 丰度显著下降^[19-21]。此外,ALS 患者的肠道生态失调会随着症状恶化而加剧,提示肠道菌群的变化可为 ALS 的诊断提供参考^[32]。

氧化应激会诱导机体免疫异常,加剧脑部炎症反应,恶化 ALS。研究发现,肠道菌群失调会导致超氧化物歧化酶 (SOD) 突变小鼠出现运动功能障碍和肌肉萎缩以及免疫细胞扩张和激活^[33];抑制褪黑素分泌会加剧线粒体氧化应激、抑制 miRNA 靶

基因表达, 从而加剧 ALS 病理发展^[34]。另有研究发现, 对 SOD 突变的转基因小鼠腹腔注入 LPS 能上调小鼠脊髓腹侧、大脑传出纤维束 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 和促炎细胞因子受体表达, 加剧运动轴突退变^[35]。

高水平 LPS 会引发炎症反应加重 ALS, 而补充丁酸盐可缓解 ALS 病理特征。LPS 可激活 TLR4/NF- κ B/YY1 信号通路, 通过抑制褪黑素分泌诱导星形胶质细胞过度激活, 抑制神经元谷胱甘肽 (GSH) 合成、突触传递和兴奋性氨基酸转运体 2 (EAAT2) 对谷氨酸的转运, 导致 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化^[36]。而补充丁酸盐能调节肠道菌群稳态和改善肠屏障通透性, 并减少 G93A-SOD1 突变蛋白聚集; 丁酸盐还能抑制 HDAC 活性, 上调褪黑素分泌, 从而延缓 ALS 发生发展^[37-39]。

益生菌定植能改善宿主肠道微生态平衡, 缓解 ALS。而将健康群体肠道菌群定植入 ALS 患者体内可减轻 ALS 患者症状和增加 Treg 细胞数量, 进一步研究发现这可能与定植后肠道菌群组成区系发生改变有关^[38]。此外, 补充抗菌肽人 α 防御素 5 (HD5) 可降低发酵菌 (*Fermentation bacteria*) 和大肠杆菌等菌群丰度, 重塑肠道菌群组成, 最终改善 ALS^[40]。

综上所述, 肠道菌群组成变化可作为诊断 ALS 的生物标志物, 肠道菌群失调会加剧炎症反应和抑制褪黑素分泌, 进而加剧 ALS, 而调节肠道菌群稳态和补充丁酸盐能减轻 ALS 症状。

在神经退行性疾病中肠道菌群结构的改变及作用总结见表 1。

3 运动与肠道菌群

一般情况下运动可划分为急性运动和慢性运动^[41]。急性运动可定义为单次的力竭性运动, 是指具有一定强度而对个体构成一定体力负荷的单次运动, 如马拉松、徒步越野、力竭性游泳和功率自行车等, 其对机体的刺激能使机体产生应激反应, 但效果消失较快^[42]。慢性运动是长期 (6 周或 8 周以上) 循序渐进的运动, 如有氧耐力和高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 等, 其能使机体结构和机能产生适应性变化, 且这种改变不会在短期内消失^[43]。

目前, 运动对肠道菌群影响的研究尚处于初始阶段, 不同运动方式对肠道菌群的影响也具有差异性。下文就不同运动方式对肠道菌群作用的相关研究进行归纳总结。

3.1 急性运动与肠道菌群

急性运动对肠道菌群的影响可能与机体应激和应急机制有关。有研究认为, 急性运动期间身体和情绪压力与胃肠道微生物群组成的变化之间高度相关。剧烈运动产生的身心压力会引发机体应激反应, 激活交感神经肾上腺髓质和下丘脑-垂体-肾上腺轴 (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA), 导致儿茶酚胺 (去甲肾上腺素和肾上腺素) 和其他神经递质过度释放, 并通过迷走神经诱导胃酸分泌、胃肠蠕动和黏液产生, 导致胃肠道功能受损, 进而导致机体肠道菌群稳态失调^[44]。在小鼠模型中, 急性运动诱导的应激通过减少苏黎世杆菌属 (*Turicibacter*) 以及增加瘤胃球菌 (*Ruminococcus gnavus*)、丁酸弧菌属 (*Butyrivibrio*)、颤螺菌属

表1 肠道菌群与神经退行性疾病

疾病	肠道菌群	研究结果	参考文献
阿尔茨海默病(AD)	厚壁菌↓、普雷沃氏菌↓、 萨特氏菌↑	抑制促炎细胞因子TNF- α 、IL-5和IL-6的表达, 减少海马 和大脑皮层A β 蛋白的沉积, 改善AD小鼠的认知障碍	[7]
阿尔茨海默病	瑞士乳杆菌NS8 ↑	恢复因菌群生态失调引发的记忆障碍	[18]
阿尔茨海默病	干酪乳杆菌↑、双歧乳杆菌↑	上调海马脑源性神经营养因子水平, 改善记忆功能障碍	[19]
帕金森病(PD)	幽门螺杆菌↑、结核分枝杆菌↑	引发自身免疫失调, 进而上调 α -突触核蛋白表达并导致 神经元损伤	[29]
帕金森病	双歧杆菌↑、乳酸杆菌↑	调节菌群多样性, 改善PD患者便秘症状	[30]
帕金森病	丁酸梭菌↑、鼠李糖乳杆菌↑	降低PD大鼠氧化应激水平, 调节肠道菌群的组成和丰 度, 有效改善运动缺陷	[31]
肌萎缩侧索硬化症(ALS)	丁酸弧菌↓、发酵菌↓	重塑肠道菌群组成, 缓解ALS的发生发展	[38]
肌萎缩侧索硬化症	乳酸杆菌↑、双歧杆菌↑	增加紧密连接蛋白表达, 降低炎症因子表达, 改善胃 肠道屏障功能, 从而在防治ALS中发挥中介作用	[40]

(*Oscillospira*) 和粪球菌属 (*Coprococcus*) 进而加剧肠道炎症^[44]。然而有趣的是, 急性运动过程中肠道菌群的变化可能有助于调节机体状态, 以使机体适应运动带来的剧烈刺激, 但急性运动中运动对象、运动方式和运动负荷的不同可导致肠道菌群的变化存在差异。

研究发现, 在急性运动过程中, 机体适应运动强度后其肠道菌群多样性增加, 并且毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*)、考拉杆菌属 (*Phascolarctobacterium*) 和阿克曼氏杆菌 (*Akkermansia muciniphila*) 丰度上升, 而瘤胃球菌科 (*Ruminococcaceae*) 丰度下降, 这些菌群的变化能促使肠道菌群在急性运动后对运动损伤启动代偿机制^[45]。Keohane 等^[46] 记录了 4 名划船运动员在急性运动比赛前、中、后期的肠道菌群变化, 发现长距离的急性运动通过提高与代谢健康相关的普雷沃氏菌属 (*Prevotella*) 的相对丰度和特定菌群的代谢潜力, 促进宿主适应剧烈运动所带来的身心刺激。Zhao 等^[47] 对业余半程马拉松运动员比赛前后粪便代谢物和肠道菌群进行综合分析, 发现急性运动可加速机体内肠道菌群代谢, 并且机体内的放线菌门和瘤胃球菌 (*Ruminococcus bicirculans*) 等菌群相对丰度增加, *Ezakiella* 属和罗氏菌属 (*Romboutsia*) 丰度降低。Grosicki 等^[48] 对参与一次山地徒步比赛的运动员的肠道菌群进行测序, 发现肠道菌群 α 多样性和拟杆菌属丰度显著增加, 此外还伴随链球菌属 (*Streptococcus*) 等特定细菌属丰度的明显增加。

由此可见, 肠道菌群结构及其代谢功能的改变是急性运动应激和应急的适应性变化, 其潜在原因可能是肠道菌群作为有效的“调节器官”, 在调节内分泌和抑制炎症等方面发挥关键作用。基于此, 有学者认为, 急性运动过程中肠道菌群的变化有助于调节运动功能, 但目前尚未见相关研究报道。因此, 需进一步深入探讨急性运动过程中肠道菌群发生变化的原因及其改善宿主代谢的具体机制, 这将有助于更好地理解急性运动对肠道菌群的影响。

3.2 慢性运动与肠道菌群

慢性运动可改善肠道菌群组成和保护肠道屏障的完整性, 间接抑制炎症反应, 但不同慢性运动对机体肠道菌群的具体影响有其差异性。研究发现, 6 个月的耐力运动可减少肠道真菌过度生长, 改善肠屏障功能, 同时抑制机体炎症反应^[49]。8 周有氧运动可提高放线菌纲 (*Actinobacteria*) 和丹毒丝菌纲 (*Erysipelotrichi*) 等肠道菌群丰度, 并减少血清炎

症因子表达^[50]。长期游泳可改善肠屏障功能和减少菌群异位的发生^[51]。此外, 7 周 HIIT 可改善肠道菌群多样性, 增加双歧杆菌、乳酸杆菌和阿克曼氏菌等菌群丰度, 改善肠屏障功能, 并促进肥胖小鼠脂质氧化^[52]。另有研究表明, HIIT 可降低厚壁菌门/拟杆菌门比值, 下调 LPS 结合蛋白 TLR 的表达, 进而改善机体胰岛素抵抗^[53]。因此, 慢性运动可重塑肠道微生物区系, 改善肠道屏障功能, 抑制炎症反应。但另有研究得出不同结论: Maillard 等^[54] 对小鼠进行为期 10 周的 HIIT 训练, 发现运动干预可降低小鼠血清 LPS 水平并抑制炎症反应, 同时改善糖代谢紊乱, 但肠道菌群组成并未发生变化。这种差异可能受运动形式、运动频率和运动时间等相关因素影响。另外, 目前未发现有相关文献研究不同运动强度和不同运动时间下肠道菌群对机体组织健康影响的相关机制报道, 因此不同形式下慢性运动与肠道菌群之间复杂的相互关系需要大量实验进一步探究和验证。

急性运动和慢性运动对肠道菌群的影响总结见表 2。

4 运动与神经退行性疾病

适度运动能有效改善神经退行性疾病, 但剧烈运动会神经中枢产生不利影响。研究发现, 小鼠自主运动和强制运动均可降低 A β 脑沉积、减少神经原纤维缠结和抑制 tau 磷酸化, 但自主运动在改善 A β 脑沉积和记忆障碍方面要优于强制运动, 此外自主运动还能上调海马体 CA1 区 BDNF 表达, 抑制神经炎症^[55]; 慢性运动能增加海马体和大脑皮质血流量^[56]; 3 个月有氧运动可增加腹侧纹状体活性和促进多巴胺释放, 进而改善 PD^[57]; 此外, 慢性运动还会持续减弱实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 的病理特征^[58]。然而, 有研究表明, 过度运动通过上调色氨酸降解酶 (IDO) 的表达和降低血清素合成从而增加肠道通透性, 进而导致疲劳和抑郁^[59]。此外, 研究发现, 过度运动时脑谷氨酰胺 (Gln) 的过度消耗会降低肠道通透性^[60]。

5 运动调控肠道菌群防治神经退行性疾病的作用机制

肠道菌群及其代谢物在神经退行性疾病的发生发展中发挥重要作用, 而科学合理的运动可作为多靶点、低成本和易实施的干预手段, 通过肠道菌群

调节神经活性代谢物分泌、减少 A β 沉积、降低氧化应激水平和改善血脑屏障功能等, 在神经退行性疾病的防治中发挥重要作用^[25]。三者之间的相互作用总结见图 1。

运动干预可通过调控肠道菌群调节血清素、 γ -氨基丁酸和乙酰胆碱以及色氨酸等神经活性代谢物水平。王璟等^[25]研究发现, 有氧运动可显著降低 AD 小鼠体内变形菌门、软壁菌门、拟杆菌属和

粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 丰度, 提高色氨酸和血清素分泌水平, 同时上调小鼠海马体内突触素 (synaptophysin, Syp) 以及皮质中 Syp 和 BDNF 的表达, 从而改善 AD 小鼠认知功能。有氧运动能提高机体内植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 和嗜热链球菌 (*Streptococcus thermophilus*) 等特定菌群丰度, 进而促进外周血清素分泌^[61]。此外, 乳酸菌能分泌血清素、 γ -氨基丁酸和乙酰胆碱等神经活性代

表2 不同运动方式对肠道菌群的影响

运动分类	运动方式	运动强度	研究对象	干预时间	研究结果	参考文献
急性运动	跑步	大强度耐力运动	耐力运动员	2 h	可增加肠道菌群丰度及多样性	[46]
急性运动	划船	大强度耐力运动	划船运动员	2 h	激发代谢潜力进而改善机体健康	[47]
急性运动	马拉松	大强度耐力运动	马拉松运动员	2 h	加速机体内肠道菌群新陈代谢	[48]
急性运动	徒步	大强度耐力运动	徒步运动员	17 h	肠道菌群 α 多样性和拟杆菌丰度显著增加	[49]
急性运动	跑步	大强度耐力运动	小鼠	2 h	加剧肠道炎症	[44]
慢性运动	耐力、阻力和柔韧训练	中低强度运动	2型糖尿病患者	6个月	改善肠道菌群组成和肠屏障功能, 抑制炎症反应	[51]
慢性运动	快走和韵律操	中等强度运动	健康大学生	8周	可改善机体肠道菌群丰度并减少血清炎症因子	[52]
慢性运动	游泳	中低强度运动	小鼠	7周	增加双歧杆菌、乳酸菌、疣状菌和阿克曼氏菌等菌群丰度	[53]
慢性运动	HIIT和跑步	中高强度运动	小鼠	7周	可以改善胰岛素抵抗, 并动态改变小鼠的肠道微生物群	[54]
慢性运动	自行车	中等强度连续训练	小鼠	10周	可降低小鼠血浆脂多糖水平, 抑制炎症反应, 并改善糖代谢紊乱, 但肠道菌群并未发生变化	[55]

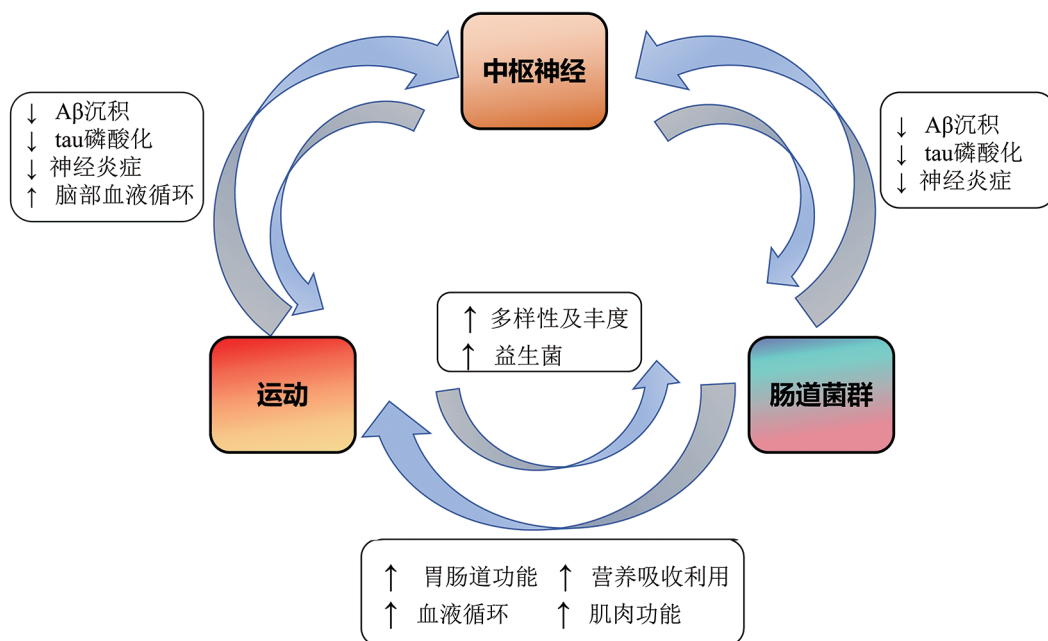


图1 运动、肠道菌群与中枢神经间的相互作用

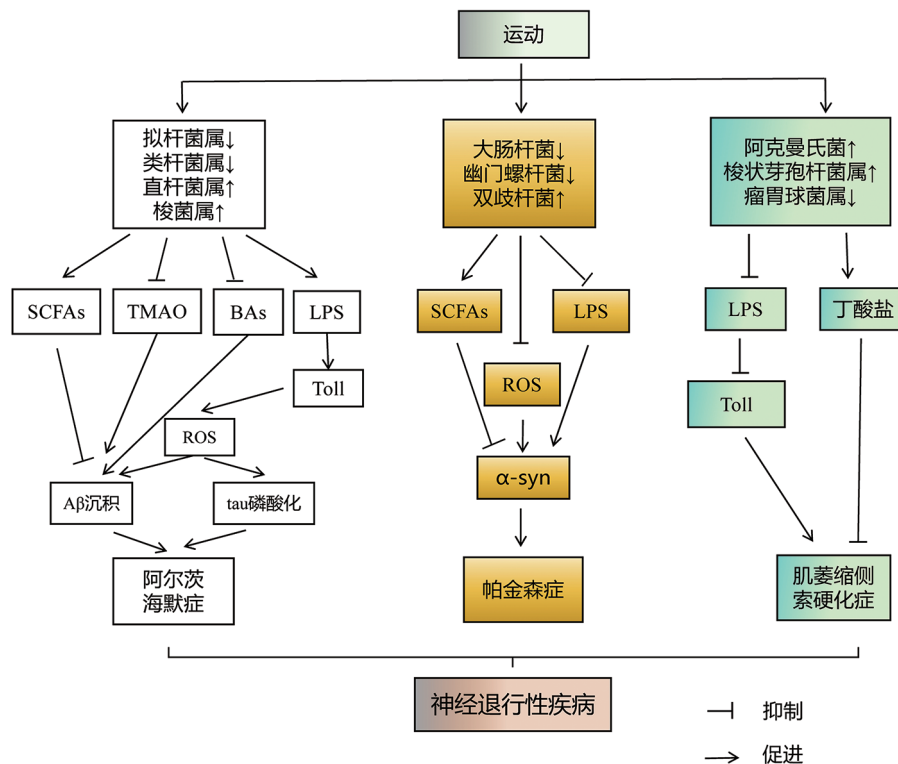
代谢物^[62]，而运动能提高肠道内乳酸菌丰度^[63]。

运动调控肠道菌群可有效改善引起神经退行性疾病的 Aβ 沉积和持续性神经炎症。研究发现，有氧运动可通过增加真杆菌属 (*Eubacterium*)、罗氏菌属和梭菌属 (*Clostridium*) 等肠道菌群丰度来抑制神经炎症、减少 Aβ 脑沉积，改善大脑认知功能下降等问题^[25]。与对照组相比，6 周慢性运动可重塑小鼠肠道菌群，降低软壁菌门相对丰度，同时减少 Aβ 脑沉积，改善小鼠认知和记忆功能^[64]。Abraham 等^[65] 通过建立 AD 模型，发现益生菌联合有氧运动可显著增加产丁酸盐细菌丰度以及降低海马体中 Aβ 蛋白沉积，进而减缓 AD 进展。此外，运动干预可通过上调紧密连接蛋白表达，降低小鼠海马体中 Aβ 蛋白的数量和分布，进而抑制机体炎症反应，提高认知功能，维持菌群稳态平衡，降低 AD 发病率^[66]。

运动干预还可通过靶向调节肠道菌群组成结构，进而抑制氧化应激水平。Wojcik-Grzybek 等^[67] 研究发现，补充肠碱性磷酸酶 (ALPi) 联合体力活动可增加大鼠肠道内厚壁菌门 (Firmicutes) 和梭菌

门 (*Clostridium*) 丰度，降低促炎生物标志物和氧化应激标志物水平，进而改善神经退行性疾病。慢性运动能显著增加拟杆菌丰度和维持菌群稳态，降低 LPS 水平，进而抑制氧化应激水平^[68]。慢性运动还可通过上调机体肠道内乳杆菌 (*Lactobacillus Beijerinck*) 相对丰度，调节过氧化氢酶 (CAT) 等抗氧化酶和非酶抗氧化系统，抑制氧化应激，减少宿主病菌感染以及机体组织损伤^[69]。同时，Sohail 等^[70] 研究发现，有氧运动能改善拟杆菌 / 厚壁菌比值，影响宿主免疫反应并调控能量平衡，进而降低氧化应激水平。

此外，运动能通过维持肠道菌群稳态改善肠黏膜屏障和血脑屏障功能，进而改善神经退行性疾病。慢性运动可显著增加放线菌纲和 β- 变形菌纲 (Betaproteobacteria) 丰度，同时上调血脑屏障紧密连接蛋白的表达，降低血脑屏障通透性，抑制神经炎症，进而改善大脑功能和认知行为^[50, 71]。运动还能调节机体胆汁酸水平，进而影响血脑屏障功能^[72-73]。4 周有氧运动能上调紧密连接蛋白表达，改善肠道屏障损伤，降低 LPS 水平^[74]。有氧运动还可通过提高厚壁菌门丰度和激活肠道黏膜免疫应



SCFAs: 短链脂肪酸, short chain fatty acids; ROS: 活性氧, reactive oxygen species; TMAO: 氧化三甲胺, trimethylamine oxide; LPS: 脂多糖, lipopolysaccharide; α-syn: α-突触核蛋白, α-synuclein; BA: 胆汁酸, bile acids; Aβ: β淀粉样蛋白, amyloid-β; tau: tau蛋白。

图2 运动调节肠道菌群在防治神经退行性疾病中的作用及机制

答, 进而改善菌群失调和心理困扰^[68]。

运动调控肠道菌群进而改善 AD、PD 和 ASL 等神经退行性疾病的分子机制总结见图 2。

6 总结与展望

综上所述, 肠道菌群广泛参与神经退行性疾病的发生发展并发挥重要调节作用。本文总结了该领域相关研究进展, 发现运动作为重塑肠道菌群生态的有效方式, 可通过调控肠道菌群调节神经活性代谢物分泌, 减少 A β 沉积, 降低氧化应激水平, 改善血脑屏障功能, 进而改善神经退行性疾病。进一步明确运动、肠道微生物群和神经退行性疾病三者之间的动态相互作用, 可为运动通过肠道菌群防治神经退行性疾病提供理论依据和新思路。

但目前相关作用机制尚未完全阐明, 诸多问题仍需深入探讨: (1) 特定菌群在神经退行性疾病中发挥作用的分子机制仍需进一步阐明; (2) 运动干预通过哪些具体的分子机制影响肠道菌群; (3) 不同运动方式、时间和强度等对肠道菌群的影响及其差异性; (4) 目前基于运动干预肠道菌群防治神经退行性疾病的作用机制暂无实证研究。以上问题的解决将有助于明确运动预防改善神经退行性疾病的生物学机制, 还可为临床治疗和药物开发提供新视角。

[参 考 文 献]

- [1] Markovinic A, Greig J, Martín-Guerrero SM, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria signaling in neurons and neurodegenerative diseases. *J Cell Sci*, 2022, 135: 234-48
- [2] 刘兰香, 王海洋, 谢鹏. 肠道微生物: 解析神经精神疾病的新视窗. *中国科学: 生命科学*, 2023, 53: 556-70
- [3] Wei W, Wang S, Xu C, et al. Gut microbiota, pathogenic proteins and neurodegenerative diseases. *Front Microbiol*, 2022, 13: 856-9
- [4] Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, et al. Short-chain fatty acids and lipopolysaccharide as mediators between gut dysbiosis and amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78: 683-97
- [5] Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63: 1337-46
- [6] Wang D, Zhang X, Du H. Inflammatory bowel disease: a potential pathogenic factor of Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 119: 110610
- [7] Wen J, Ding Y, Wang L, et al. Gut microbiome improves postoperative cognitive function by decreasing permeability of the blood-brain barrier in aged mice. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 249-56
- [8] Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol*, 2012, 22: R733-40
- [9] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 263ra158
- [10] Jin J, Xu Z, Zhang L, et al. Gut-derived β -amyloid: likely a centerpiece of the gut-brain axis contributing to Alzheimer's pathogenesis. *Gut Microbes*, 2023, 15: 2167-72
- [11] Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, et al. Trimethylamine N-oxide, Mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: also a matter of sex? *Nutrition*, 2019, 62: 7-17
- [12] Gao Q, Wang Y, Wang X, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11: 8642-63
- [13] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*, 2016, 165: 111-24
- [14] Jia W, Rajani C, Kaddurah-Daouk R, et al. Expert insights: the potential role of the gut microbiome-bile acid-brain axis in the development and progression of Alzheimer's disease and hepatic encephalopathy. *Med Res Rev*, 2020, 40: 1496-507
- [15] Quinn M, McMillin M, Galindo C, et al. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis*, 2014, 46: 527-34
- [16] Patnala R, Arumugam TV, Gupta N, et al. HDAC inhibitor sodium butyrate-mediated epigenetic regulation enhances neuroprotective function of microglia during ischemic stroke. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 391-411
- [17] Colombo AV, Sadler RK, Llovera G, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition. *Elife*, 2021, 10: e59826
- [18] Hang Z, Cai S, Lei T, et al. Transfer of tumor-bearing mice intestinal flora can ameliorate cognition in Alzheimer's disease mice. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86: 1287-300
- [19] Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 256-64
- [20] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22: 657-73
- [21] Chen W, Bi Z, Zhu Q, et al. An analysis of the characteristics of the intestinal flora in patients with Parkinson's disease complicated with constipation. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 13710-22
- [22] Zhu M, Liu X, Ye Y, et al. Gut microbiota: a novel therapeutic target for Parkinson's disease. *Front Immunol*, 2022, 13: 937555
- [23] Claudino D, Santos J, Lima M, Brito G, et al. Role of

- enteric glia and microbiota-gut-brain axis in Parkinson disease pathogenesis. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101812
- [24] Menozzi E, Macnaughtan J, Schapira A. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance. *Ann Med*, 2021, 53: 611-25
- [25] 王璟, 夏杰, 赵娜, 等. 运动通过调节肠道菌群-肠-脑轴免疫途径改善阿尔茨海默症炎症病理的研究进展. *生命科学*, 2022, 34: 599-607
- [26] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 2016, 167: 1469-80
- [27] Mizuno M, Noto D, Kaga N, et al. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models. *PLoS One*, 2017, 12: e0173032
- [28] Kim R, Kim HJ, Kim A, et al. Peripheral blood inflammatory markers in early Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 2018, 58: 30-3
- [29] Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 10609-20
- [30] Du Y, Li Y, Xu X, et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 103: 92-7
- [31] Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: an RCT. *Neurology*, 2016, 87: 1274-80
- [32] Kim HS, Son J, Lee D, et al. Gut-and oral-dysbiosis differentially impact spinal-and bulbar-onset ALS, predicting ALS severity and potentially determining the location of disease onset. *BMC Neurol*, 2022, 22: 62
- [33] Figueroa-Romero C, Guo K, Murdock BJ, et al. Temporal evolution of the microbiome, immune system and epigenome with disease progression in ALS mice. *Dis Model Mech*, 2019, 13: dmm041947
- [34] Bald EM, Nance CS, Schultz JL. Melatonin may slow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: findings from the pooled resource open-access ALS clinic trials database. *Muscle Nerve*, 2021, 63: 572-6
- [35] Nguyen MD, D'Aigle T, Gowing G, et al. Exacerbation of motor neuron disease by chronic stimulation of innate immunity in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*, 2004, 24: 1340-9
- [36] Anderson G. Amyotrophic lateral sclerosis pathoetiology and pathophysiology: roles of astrocytes, gut microbiome, and muscle interactions via the mitochondrial melatonergic pathway, with disruption by glyphosate-based herbicides. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 587
- [37] Anderson G, Mazzocchi G. Left ventricular hypertrophy: roles of mitochondria CYP1B1 and melatonergic pathways in co-ordinating wider pathophysiology. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4068-87
- [38] Mandrioli J, Amedei A, Cammarota G, et al. FETR-ALS Study protocol: a randomized clinical trial of fecal microbiota transplantation in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol*, 2019, 10: 1021-33
- [39] Zhang YG, Wu S, Yi J, et al. Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Ther*, 2017, 39: 322-36
- [40] Gotkine M, Kviatcovsky D, Elinav E. Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota-toward establishing cause and effect. *Gut Microbes*, 2020, 11: 1833-41
- [41] 邓树勋, 王健, 乔德才, 等. 运动生理学(第3版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 2015: 382
- [42] Bunprajun T, Yuajit C, Noitem R, et al. Exhaustive exercise decreases renal organic anion transporter 3 function. *J Physiol Sci*, 2019, 69: 245-51
- [43] Tharp GE. Tissue respiration changes in chronic exercise, comparison with responses to other types of stresses. *Int Z Angew Physiol*, 1971, 29: 195-202
- [44] Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*, 2016, 13: 43
- [45] Bennett CJ, Henry R, Snipe RMJ, et al. Is the gut microbiota bacterial abundance and composition associated with intestinal epithelial injury, systemic inflammatory profile, and gastrointestinal symptoms in response to exertional-heat stress? *J Sci Med Sport*, 2020, 23: 1141-53
- [46] Keohane DM, Woods T, O'Connor P, et al. Four men in a boat: ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. *J Sci Med Sport*, 2019, 22: 1059-64
- [47] Zhao X, Zhang Z, Hu B, et al. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol*, 2018, 9: 765-76
- [48] Grosicki GJ, Durk RP, Bagley JR. Rapid gut microbiome changes in a world-class ultramarathon runner. *Physiol Rep*, 2019, 7: e14313
- [49] Pasini E, Corsetti G, Assanelli D, et al. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes. *Minerva Med*, 2019, 110: 3-11
- [50] 索美华. 8周有氧运动对青年肥胖者部分血清炎症因子的调节作用及其对肠道菌群的影响[D]. 济南: 山东体育学院, 2018
- [51] Luo B, Xiang D, Nieman DC, et al. The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain Behav Immun*, 2014, 39: 99-106
- [52] Wang G, Zhou H, Zhang L, et al. Effects of high-intensity interval training on gut microbiota profiles in 12 months' old ICR mice. *J Physiol Biochem*, 2020, 76: 539-48
- [53] Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52: 94-104
- [54] Maillard F, Vazeille E, Sauvanet P, et al. High intensity interval training promotes total and visceral fat mass loss in obese Zucker rats without modulating gut microbiota. *PLoS One*, 2019, 14: e0214660
- [55] De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*, 2020, 9: 394-404
- [56] Taddei S, Galetta F, Virdis A, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*, 2000, 101: 2896-901
- [57] Sacheli MA, Neva JL, Lakhani B, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in

- Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2019, 34: 1891-900
- [58] Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 4723-37
- [59] Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Sugars, exercise and health. *J Affect Disord*, 2017, 224: 76-86
- [60] Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, et al. Effects of glutamine and alanine supplementation on central fatigue markers in rats submitted to resistance training. *Nutrients*, 2018, 10: 119-34
- [61] Mazzini L, Mogna L, De Marchi F, et al. Potential role of gut microbiota in ALS pathogenesis and possible novel therapeutic strategies. *J Clin Gastroenterol*, 2018, doi: 10.1097/MCG.0000000000001042
- [62] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28: 203-9
- [63] Shay JW, Homma N, Zhou R, et al. Abstracts from the 3rd international genomic medicine conference (3rd IGMC 2015) : Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. 30 November - 3 December 2015. *BMC Genomics*, 2016, 17 Suppl 6: 487-99
- [64] Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 36-43
- [65] Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp Gerontol*, 2019, 115: 122-31
- [66] Téglás T, Ábrahám D, Jókai M, et al. Exercise combined with a probiotics treatment alters the microbiome, but moderately affects signalling pathways in the liver of male APP/PS1 transgenic mice. *Biogerontology*, 2020, 21: 807-15
- [67] Wojcik-Grzybek D, Hubalewska-Mazgaj M, Surmiak M, et al. The combination of intestinal alkaline phosphatase treatment with moderate physical activity alleviates the severity of experimental colitis in obese mice via modulation of gut microbiota, attenuation of proinflammatory cytokines, oxidative stress biomarkers and DNA oxidative damage in colonic mucosa. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 2964
- [68] Assis V, Sousa IV, Ribeiro FM, et al. The emerging role of the aging process and exercise training on the crosstalk between gut microbiota and telomere length. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19: 7810
- [69] 梁家琪, 刘恒旭, 阳金鑫, 等. 运动与肠道菌健康效益的关系. *中国组织工程研究*. 2023, 27: 1292-9
- [70] Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, et al. Impact of physical exercise on gut microbiome, inflammation, and the pathobiology of metabolic disorders. *Rev Diabet Stud*, 2019, 15: 35-48
- [71] Li H, Sun J, Du J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30: e13260
- [72] MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Nho K, et al. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-an emerging role for gut microbiome. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 76-82
- [73] Wertheim BC, Martínez ME, Ashbeck EL, et al. Physical activity as a determinant of fecal bile acid levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18: 1591-8
- [74] Shin HE, Kwak SE, Zhang DD, et al. Effects of treadmill exercise on the regulation of tight junction proteins in aged mice. *Exp Gerontol*, 2020, 141: 111077