

DOI: 10.12037/YXQY.2024.01-05

母体肠道微生物与胎儿神经发育

官臻, 王建华 (首都儿科研究所 转化医学研究室, 北京 100020)

【摘要】 孕期和早期生命阶段是母体肠道微生物对胎儿神经发育可塑性显著变化的关键时期。肠道微生物在大脑发育和功能中扮演着至关重要的角色, 近年来, 科学家们越来越关注母体肠道微生物与胎儿神经发育之间的关系, 本文旨在从母体肠道微生物角度探讨其与胎儿神经发育的关系, 以为儿童早期发展及出生缺陷的预防提供新的视角。

【关键词】 肠道微生物; 母亲胎儿关系; 神经发生; 脑肠轴

Maternal gut microbiota and fetal neurodevelopment

Guan Zhen, Wang Jianhua (Laboratory of Translational Medicine, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

Corresponding author: Wang Jianhua, E-mail: fywjh@163.com

【Abstract】 Pregnancy and early stages of life are critical periods for significant influence of maternal gut microbiota on fetal neural development plasticity. The gut microbiota plays a crucial role in brain development and function. In recent years, scientists have increasingly focused on the relationship between maternal gut microbiota and fetal neurodevelopment. This article aims to explore the relationship between the maternal gut microbiota and fetal neural development, in order to provide a new perspective for the early childhood development and prevention of birth defects.

【Keywords】 Gut microbiota; Maternal-fetal relations; Neurogenesis; Brain-gut axis

母体肠道微生物是一个复杂的系统, 目前关于母体肠道微生物与婴儿神经系统发育的研究已经成为神经发育研究领域中的热点问题。动物实验研究表明, 孕鼠肠道微生物组显著影响胎儿大脑发育及生后行为。小鼠母体肠道微生物群的改变可影响其后代的神经发育和行为, 包括行为障碍、成年神经发生的减少和长期突触传输增强降低, 特别是海马区域的基因表达改变及血清中 4-甲基苯酚等代谢物水平升高, 与孤独症谱系障碍样行为障碍和海马功能障碍相关^[1]。妊娠前期至中期, 给予母鼠抗生素使孕鼠肠道微生物群耗竭, 孕期第 14.5 天 (E14.5) 时, 胎鼠脑组织有 300 多个与轴突发育相关的基因表达异常, 其后代成年后触觉功能受损; 选择性重建母体肠道微生物, 可防止小鼠胎儿丘脑皮质轴突发生异常, 表明母体肠道微生物菌群失调所致后代丘脑皮质轴突异常发育, 而非抗生素本身的效应^[2]。说明母体肠道微生物在早期大脑发育及行为表现中扮演关键角色。Dawson 等^[3]从 1 064 例孕妇和 1 074 例幼儿

的出生队列中, 选取 213 例母亲和 215 例儿童进行了肠道微生物与生后 2 岁儿童行为的研究, 发现行为问题的儿童, 其母亲在产前肠道微生物群落结构的 β 多样性增加; 而行为正常的儿童, 母体粪便微生物群的 α 多样性及产生丁酸的微生物, 如毛螺菌科和瘤胃球菌科等数量增加, 与儿童较低的内化评分有关。怀孕期间母体肠道微生物失衡会影响胎儿中枢神经系统的生理和功能发育。孕期因饮食、压力和感染等因素导致的肠道微生物群失衡, 已被与后代的神经发育障碍联系起来, 这可能导致后代出现类似孤独症的行为特征^[4-6]。动物实验和人群研究均证明, 母体孕期微生物生态对胎儿神经发育产生重要影响, 本文将从母体肠道微生物角度进一步探讨其与胎儿神经发育的关系, 以为儿童早期发展及出生缺陷的预防提供新的视角。

1 胚胎神经发育

胚胎神经发育是一个复杂而精细的生物学过程, 首先是神经管形成, 细胞在胚胎的背部沿中

线排列,形成称为原条的结构。随后原条上方的细胞开始增厚,形成神经板。神经板中央的细胞向内折叠,形成神经沟,沟两侧形成神经嵴。随后,神经沟的边缘逐渐向上、向中间移动并融合,最终闭合形成神经管。其间受到外界因素的影响,使得神经管未能正常闭合会导致神经管畸形(neural tube defects, NTDs)^[7]。随着神经管的形成,神经前体细胞开始增殖,并迁移到大脑和脊髓的特定区域。随后神经管的前端开始分化成大脑的基本部分。在此期间,前脑、中脑和后脑开始形成。前脑最终发展成大脑皮质、丘脑和下丘脑。中脑在进化中分化的最少,后脑发展成小脑、脑桥和延髓。神经元产生并且开始分化为特定类型,如感觉神经元、运动神经元等,并形成突触,即神经细胞间的连接点。神经元被髓磷脂覆盖,髓鞘形成在出生后继续进行,一直到成年。出生后大脑继续生长,突触的形成和修剪塑造了大脑的功能。因此,胚胎神经发育过程易受多种因素影响,其中母体肠道微生态的作用也尤为重要。

2 母体肠道微生态与脑肠轴

人类肠道微生态代表了一个由细菌、真菌、病毒和古菌构成的复杂生态系统,它影响许多生理功能,包括代谢、炎症和免疫反应^[8],参与调节宿主健康,包括营养物质代谢、免疫系统调节和对感染的自然防御^[9]。

人类肠道微生态通过一种双向通信网络-脑肠轴与大脑相互作用,该网络包括中枢神经系统和自主神经系统。其中自主神经系统由交感神经和副交感神经组成(迷走神经和肠神经系统),以及免疫系统和内分泌系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)和肠道/肠道微生物群。脑肠轴网络的双向特性促进了大脑的情感和认知中心与肠神经系统的周围肠道功能之间的沟通^[10]。除此之外,人类肠道微生态的代谢物、激素和神经递质连接了肠道和大脑之间的网络。反之,大脑也影响肠道的活动。“无菌子宫”的观点认为后代的脑肠轴是在出生后建立的,且受到出生时母体肠道微生态的调控。也有研究发现,怀孕期间,胎儿肠道被细菌定植^[11]。母体肠道微生态促进了胎儿大脑的健康发育,对脑部结构和功能产生影响,从而影响子代

认知和行为发育。怀孕期间母体肠道微生物的减少还会影响胎儿大脑中新轴突连接丘脑与负责感觉功能的皮质的基因表达。母体肠道微生态失调会影响脑肠轴、免疫和激素等情况,可能对子代乃至多代后代的神经发育产生影响。

3 母体肠道微生态及其影响因素

怀孕期间,孕妇的生理状态发生显著变化,这些变化包括激素水平的调整、免疫功能的改变以及代谢需求的增加。这些变化也影响了肠道菌群的组成和功能,这对孕妇和胎儿的健康具有重要意义。从孕中期到孕晚期,母体肠道微生态的特征是 α 多样性低(较低的分类群丰富度和数量), β 多样性组成变异性增加,这与增加的糖原和乳糖产生细菌、减少的丁酸产生细菌以及较低的多样性有关,但在放线菌门和变形菌门中富集^[12-13]。随着对能量储存需求的增加,厚壁菌的增加,与保护性的变形菌和放线菌门水平的增加有关,通过促炎的机制对母体和胎儿都有保护作用^[14]。激素水平也有明显变化,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)调节雌激素和孕酮的分泌,影响母体肠道微生态。孕酮水平的增加重塑母体肠道微生态关键因素^[15-16]。

在怀孕期间,孕妇的肠道微生态对胎儿神经发育具有重要影响。孕妇的营养摄入和药物使用等因素可导致母体肠道微生态失衡,进而影响胎儿的神经发育^[1,4,17-18](图1)。营养素如叶酸和肌醇在胚胎的神经发育中发挥关键作用。叶酸是人体内组织细胞合成DNA的辅酶,已经明确叶酸缺乏能造成NTDs的发生,而叶酸补充可以有效地预防NTDs的发生^[19]。对于叶酸抵抗型人群可以通过补充肌醇来降低NTDs的发生。肌醇在胚胎神经发育过程中也发挥重要作用,卷尾鼠补充肌醇可以预防叶酸抵抗型NTDs的复发^[20],孕期同时补充叶酸和肌醇可降低NTDs的复发率^[21]。肌醇(又名环己六醇),由于其环状结构含有6个羟基,也被称为“环醇”或“多元醇”。肌醇存在于多种食物中,包括坚果、种子、蔬菜和水果等,通常以游离肌醇、含肌醇的磷脂(磷酸肌醇)以及植酸(肌醇六磷酸)的形式存在^[22]。肌醇的代谢与宿主健康密切相关。研究发现,肠道微生物

(特别是厌氧菌 *Anaerostipes* 属) 能够利用食物来源的肌醇, 产生对人体有益的短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) (如丙酸和乙酸), 这对调节肠道健康和全身代谢具有重要作用^[23]。此外, Li 等^[24]在早期研究中使用碳酸锂这一肌醇代谢途径的关键靶点抑制剂成功诱导出 NTDs 模型, 未来将进一步探索碳酸锂是否通过调节母体肠道微生态来影响胎儿神经发育。Guan 等^[25]还利用网络药理学, 寻找影响不同营养素代谢障碍的药物所引起的 NTDs 的交互网络, 为育龄妇女和孕妇的临床用药提供更多的理论和实验依据。母体肠道微生态的失衡可能与怀孕期间肥胖相关, 特别是厚壁菌门数量的增加, 导致了肠道内厚壁菌门和拟杆菌门的比例失衡。厚壁菌数量的增加可能促进了更多热量的吸收, 从而导致体重增加, 同时与肠道炎症和肠道通透性问题有关。怀孕期间的肥胖与非肥胖怀孕期间所观察到的细菌门类也发生变化^[17]。

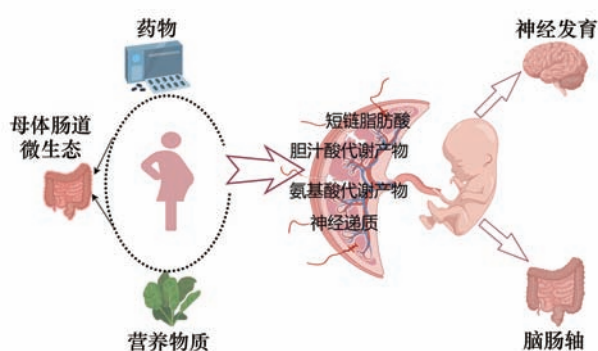


图1 母体肠道微生态影响胚胎神经发育的可能机制

注: 本图使用 Figdraw 绘制。

4 母体肠道微生态稳态与胎儿神经发育

肠道菌群通过分解纤维产生 SCFA, 包括乙酸、丙酸和丁酸^[26]。这些 SCFA 被肠细胞和肠内分泌细胞的受体所识别, 进而显著影响神经和免疫系统。更重要的是, 它们能够穿过血脑屏障, 调节大脑发育和神经递质合成, 尤其在促进小胶质细胞的成熟和功能方面发挥重要作用^[27]。这也是母体肠道微生态影响胚胎神经发育的可能机制。此外, 多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA), 如花生四烯酸和二十二碳四烯酸, 不仅是大脑的重要组成部分, 还影响大脑生长和

神经传导。有趣的是, PUFA 可以调节肠道菌群, 而肠道菌群, 例如双歧杆菌 *breve* NCIMB702258, 又反过来影响大脑中的 PUFA 含量^[28]。共轭亚油酸能穿过血脑屏障并在大脑中代谢, 影响大脑功能和行为。肠道菌群还能从蛋白质和氨基酸的代谢中产生其他物质, 例如胺、酚、氨 (NH_3)、吲哚、吲哚衍生物和硫化氢^[29]。以 NH_3 为例, 肠道中的细菌, 如幽门螺杆菌, 通过分解尿素在肠道中产生大部分血液中的氨。这些 NH_3 的积累在血液中可损害星形胶质细胞并扰乱包括谷氨酸和 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 在内的神经递质。色氨酸在肠道微生物群的作用下可以转化为吲哚类物质, 如吲哚丙烯酸、吲哚-3-乙酸、吲哚-3-丙酸、吲哚-3-乙醛和色胺等, 涉及的细菌主要包括厌氧菌、拟杆菌、梭菌、双歧杆菌等。芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 是一种配体激活的转录因子, 可被吲哚、吲哚衍生物和犬尿氨酸激活。激活的 AhR 参与免疫调节以及各种细胞过程。活化的 AhR 可促进细胞因子的释放, 包括白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-17 和 IL-22, 从而调节肠道稳态。

人类肠道微生态可产生神经递质和神经调节剂, 如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、GABA 和 SCFA, 对胎儿大脑神经发育具有重要作用。这些生物活性因子通过血管, 穿越胎盘和血脑屏障以到达胎儿大脑。孕期母体肠道微生态产生的 SCFA 通过 G 蛋白偶联受体的作用, 参与神经元、肠道和胰腺的分化, 从而影响胎儿大脑的发育。此外, 无菌鼠的研究表明, 其大脑特定区域, 如海马区的 5-HT 浓度显著增加, 说明肠道微生物群对大脑特定区域的神经递质水平有着直接影响^[30-31]。胎盘合成的 5-HT 在胎儿中枢神经系统的发育中扮演关键角色, 通过调节细胞的增殖、迁移和连接来起作用。研究发现, 5-HT 的前体色氨酸源自母体肠道代谢物。在皮质神经发生和初始轴突生长期间, 胎盘合成的 5-HT 到达胎儿前脑。小鼠模型实验发现, E10.5 胎鼠的后脑开始出现 5-HT 能神经元, 并在 E14.5 时这些神经元扩展至新皮质, 表明 5-HT 信号在丘脑皮质轴突的发育中发挥至关重要的作用。孕鼠的慢性轻度压力增

加了母体血液和胎儿大脑中的游离色氨酸浓度,可能增加后代的焦虑^[32]。人类胎盘合成的5-HT主要发生在怀孕早、中期,其信号的干扰可能导致产后长期行为异常,如焦虑。另外,母体肠道微生物群对胎儿血脑屏障的发育也有影响,动物研究显示无菌鼠的血脑屏障通透性增加,这与其大脑的先天免疫力下降和丘脑皮质轴突生长减少有关^[33]。

5 总结

母体肠道微生态对胎儿神经发育密切相关,改善妊娠期健康管理,尤其是孕期微生态的管理,对神经发育具有非常重要的意义。随着研究的进一步深入,我们将更深刻地理解母体肠道微生态对胚胎神经发育的影响及确切的分子机制,期待未来从多种角度完善妊娠期健康管理,以确保母体和后代的健康,促进儿童早期发展及出生缺陷防控。

参考文献

- [1] LIU G, YU Q, TAN B, et al. Gut dysbiosis impairs hippocampal plasticity and behaviors by remodeling serum metabolome [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14 (1): 2104089.
- [2] VUONG HE, PRONOVOST GN, WILLIAMS DW, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice [J]. *Nature*, 2020, 586 (7828): 281-286.
- [3] DAWSON SL, O'HELY M, JACKA FN, et al. Maternal prenatal gut microbiota composition predicts child behaviour [J]. *EBioMedicine*, 2021, 68: 103400.
- [4] DI GESÙ CM, MATZ LM, BUFFINGTON SA. Diet-induced dysbiosis of the maternal gut microbiome in early life programming of neurodevelopmental disorders [J]. *Neurosci Res*, 2021, 168: 3-19.
- [5] KIM SW, YOUK T, KIM J. Maternal and neonatal risk factors affecting the occurrence of neurodevelopmental disorders: a population-based nationwide study [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2022, 34 (2-3): 199-205.
- [6] KIM S, KIM H, YIM YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring [J]. *Nature*, 2017, 549 (7673): 528-532.
- [7] EAVES LA, CHOI G, HALL E, et al. Prenatal exposure to toxic metals and neural tube defects: A systematic review of the epidemiologic evidence [J]. *Environ Health Perspect*, 2023, 131 (8): 86002.
- [8] WANG J, LIANG J, HE M, et al. Chinese expert consensus on intestinal microecology and management of digestive tract complications related to tumor treatment (version 2022) [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18 (7): 1835-1844.
- [9] DE VWM, TILG H, VAN HM, et al. Gut microbiome and health: Mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71 (5): 1020-1032.
- [10] MACPHERSON AJ, PACHNIS V, PRINZ M. Boundaries and integration between microbiota, the nervous system, and immunity [J]. *Immunity*, 2023, 56 (8): 1712-1726.
- [11] NYANGAHU DD, JASPAN HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity [J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 198 (1): 47-56.
- [12] MIKO E, CSASZAR A, BODIS J, et al. The Maternal-Fetal gut microbiota axis: Physiological changes, dietary influence, and modulation possibilities [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12 (3): 424.
- [13] DI SN, SANTAMARIA OA, SPECCHIA M, et al. Recent insights on the maternal microbiota: Impact on pregnancy outcomes [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 528202.
- [14] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, Environment, Diet, and Diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7 (1): 14.
- [15] PROCHÁZKOVÁ N, FALONY G, DRAGSTED LO, et al. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time [J]. *Gut*, 2023, 72 (1): 180-191.
- [16] ZAKARIA ZZ, AL-RUMAIHI S, AL-ABSI RS, et al. Physiological changes and interactions between microbiome and the host during pregnancy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 824925.
- [17] RUBINI E, SCHENKELAARS N, ROUSIAN M, et al. Maternal obesity during pregnancy leads to derangements in one-carbon metabolism and the gut microbiota; implications for fetal development and offspring wellbeing [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227 (3): 392-400.
- [18] WANG P, TU K, CAO P, et al. Antibiotics-induced intestinal dysbacteriosis caused behavioral alternations and neuronal activation in different brain regions in mice [J]. *Mol Brain*, 2021, 14 (1): 49.
- [19] KEULS RA, FINNELL RH, PARCHEM RJ. Maternal metabolism influences neural tube closure [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34 (9): 539-553.
- [20] ISAKOVIĆ J, ŠIMUNIĆ I, JAGEČIĆ D, et al. Overview of neural tube defects: Gene-environment interactions, preventative approaches and future perspectives [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (5): 965.
- [21] D'SOUZA SW, COPP AJ, GREENE NDE, et al. Maternal inositol status and neural tube defects: A role for the human yolk sac in embryonic inositol delivery? [J]. *Adv Nutr*, 2021, 12 (1): 212-222.
- [22] ETRUSCO A, LAGANÀ AS, CHIANTERA V, et al. Myo-inositol in assisted reproductive technology from bench to bedside [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023. Online ahead of print.
- [23] BUI TPN, MANNERÅS-HOLM L, PUSCHMANN R, et al. Conversion of dietary inositol into propionate and acetate by commensal *Anaerostipes* associates with host health [J]. *Nature Communications*, 2021, 12 (1): 4798.
- [24] LI S, LUO D, YUE H, et al. Neural tube defects: role of lithium carbonate exposure in embryonic neural development in a murine model [J]. *Pediatr Res*, 2021, 90 (1): 82-92.

[25] GUAN Z, LIANG Y, WANG X, et al. Unraveling the mechanisms of clinical drugs-induced neural tube defects based on network pharmacology and molecular docking analysis [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47 (12): 3709-3722.

[26] 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): 1332-1345.

[27] DESBONNET L, CLARKE G, TRAPLIN A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 165-173.

[28] OWEN L, CORFE B. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing [J]. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76 (4): 425-426.

[29] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23 (6): 716-724.

[30] NEUFELD SFM, AHN M, KUNZE WA, et al. Adolescence, the microbiota-gut-brain axis, and the emergence of psychiatric disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2023. Online ahead of print.

[31] BEGHETTI I, BARONE M, BRIGIDI P, et al. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1241303.

[32] BONNIN A, LEVITT P. Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain [J]. *Neuroscience*, 2011, 197: 1-7.

[33] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (263): 263ra158.

收稿日期：2023-12-01

修回日期：2023-12-01

本文编辑：周子一 高超

中国医学前沿杂志（电子版）

第五届编委会名单

主 编：张 烜 宁 光

名 誉 主 编：黄洁夫

顾 问：（排名不分前后）

季福绥 奚 桓 霍 勇 韩雅玲 杨宝峰 葛均波 田金洲 邬堂春 郑树森 董家鸿
樊 嘉 窦科峰 陈世益 顾 晋 刘云鹏 母义明 孙宁玲 邢更彦 支修益 吴开春

副 主 编：（以姓氏拼音为序）

崔 勇 樊东升 付 平 高 炜 郭立新 黄 恺 吉训明 李建平 马 飞 马 洁
聂绍平 时 晶 田艳涛 王广发 王贵强 魏文斌 薛武军 杨慧霞 于 雪 张 萍
张卓莉 赵洪涛 赵性泉 郑 哲 祖凌云

通 信 编 委：（以姓氏拼音为序）

车海杰 杜 俊 董耀众 郭 王 高伟怡 高亚南 贺 华 何时知 胡 松 侯晓峰
金建秋 刘 娟 刘济远 李仕红 李天慧 马 钊 牛俊坤 师晓华 田 昊 吴 镡
汪晓霜 王永彬 徐正扬 于江泳 臧梦青 赵齐羽 智明春