

· 综 述 ·

精神分裂症患者的肠 - 脑轴研究进展

朱晓昱, 朱 瑜, 韩笑乐, 李 然, 童永胜*

(北京回龙观医院, 北京 100096)

* 通信作者: 童永胜, E-mail: timystong@pku.org.cn)

【摘要】 本文目的是探讨肠道微生物、肠 - 脑轴与精神分裂症的关系, 为精神分裂症的治疗开辟新思路。精神分裂症发病机制目前尚未完全阐明, 有假说及研究发现, 精神分裂症的发生和发展均与病原微生物有关, 特别是人体神经系统的肠 - 脑轴在其中扮演了重要角色。肠道微生物群通过释放和分泌功能性神经递质, 影响中枢神经系统的相关神经递质水平, 从而改变宿主的情绪、行为和精神状态。本文对近年来关于微生物、肠 - 脑轴与精神分裂症的研究进展进行综述, 讨论肠道细菌与宿主之间的关系。

【关键词】 精神分裂症; 肠 - 脑轴; 微生物; 谷氨酸; 多巴胺; 治疗抵抗

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.04.017

Research progress of gut - brain axis in schizophrenia

Zhu Xiaoyu, Zhu Yu, Han Xiaole, Li Ran, Tong Yongsheng*

(Beijing Huilongguan Hospital, Beijing 100096, China)

* Corresponding author: Tong Yongsheng, E-mail: timystong@pku.org.cn)

【Abstract】 The purpose of this article is to discuss the relationship between intestinal microorganisms, gut - brain axis and schizophrenia, and to inspire new ideas on the treatment of schizophrenia. The pathogenesis of schizophrenia still remains obscure, meanwhile, the hypotheses and studies have found that the onset and treatment response of schizophrenia are related to pathogenic microorganisms, especially the intestinal - brain axis of the human nervous system. The intestinal microbiota affects the mood, behavior, and mental state of the host by releasing and secreting functional neurotransmitters that affect the levels of neurotransmitters associated with the central nervous system. This article reviews recent advances in microbiology, gut - brain axis and schizophrenia, and discusses the relationship between gut bacteria and host.

【Keywords】 Schizophrenia; Gut - brain axis; Microbiotas; Glutamate; Dopamine; Therapy resistance

精神分裂症是精神科常见的重性精神疾病, 临床上以阳性症状和阴性症状为特征。阳性症状如妄想、幻觉、语言紊乱和紧张行为, 是原有生理功能的增加或紊乱; 而阴性症状如意志缺乏、言语贫乏、情感淡漠, 是原有生理功能的减退或缺失^[1]。精神分裂症的发病机制目前尚未完全阐明, 目前学界普遍认为其发病和中枢神经递质功能改变有关, 其中最常见两种神经递质系统是多巴胺(DA)和谷氨酸(Glu)^[2]。精神分裂症的多巴胺假说认为, 精神分裂症患者纹状体区域 DA 能亢进, 而前额皮质区域 DA 能减弱^[2-3]。精神分裂症的谷氨酸假说提示, Glu 功能失衡是精神分裂症中阳性症状和阴性症状以及认知功能障碍产生的机制^[4-5]。

肠 - 脑轴是在胃肠道与大脑之间存在的相互调节的连接系统, 肠道微生物群通过它们的组分直接或间接地影响宿主, 其释放和分泌的功能性神经递质, 包括 DA、5 - 羟色胺(5 - HT)和 Glu, 与精神分裂症关系密切。目前, 肠 - 脑轴与精神分裂症的关系已经有一些初步的研究。本文对肠 - 脑轴与精神分裂症的研究进展进行综述, 从肠道菌群的视角对精神分裂症的治疗提供新思路。

1 肠 - 脑轴影响精神与行为

以肠道为主的消化道和大脑之间存在着多通路的双向调节网络, 学界称其为肠 - 脑轴。肠 - 脑轴一方面通过迷走神经的传出和传入纤维在肠道和大脑之间交换信号, 另一方面依靠血液中的免疫因子穿透血脑屏障和中枢神经系统相互影响^[6-8]。肠道微生物是肠 - 脑轴调节中的重要角色, 一是肠道产

项目基金: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划 (2015 - 3 - 111)

生的神经递质可以直接作用于神经细胞突触,二是微生物可激活免疫系统,刺激肠道上皮细胞分泌细胞因子,间接影响中枢神经递质水平^[9-12]。肠道微生物群的失调导致上述过程改变,进而可能引起行为异常和情绪状态改变^[13]。Clarke 等^[14]的研究显示,在无菌环境中饲养的动物对心理压力反应过度,而在引入某些细菌物种(如婴儿双歧杆菌)后,它们的抗压能力恢复正常。服用瑞士乳杆菌和双歧杆菌混合的益生菌制剂,可减少大鼠的焦虑样行为,并降低健康志愿者的症状自评量表(Hopkins Symptom Checklist, HSCL)和医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)评分^[15]。Tillisch 等^[16]利用功能磁共振对志愿者大脑活动情况进行研究,结果显示连续 4 周服用益生菌可影响健康女性控制情绪和感觉中枢处理的大脑区域活动。动物研究也表明,微生物可以影响宿主的认知功能,如微生物类寄生真菌与蚂蚁的自杀行为有关^[17],蜜蜂中蜡样鼻吸虫感染可影响成年蜜蜂的一系列个体和社会行为^[18]。

2 肠-脑轴与 DA 和 Glu

肠道是人体 DA 和 Glu 来源之一。Daneman 等^[8]的综述阐明了肠道免疫屏障与血脑屏障在功能和结构上的相似性,细菌在肠道中产生的生物活性产物能以相似的方式穿透上述两个屏障系统,从而对中枢神经系统产生影响。肠道微生物对食物以及人体产物进行发酵和消化,释放和分泌功能性神经递质,包括 DA、Glu 和 5-HT 等^[19-20]。研究显示,无菌小鼠血液中 DA 水平较普通小鼠低^[21],但其大脑中 DA 水平较普通小鼠高,对无菌小鼠消化道引入菌种后,这种差异缩小,提示肠道菌群对中枢 DA 水平具有调节作用^[22-23]。人体肠道内的短乳杆菌、牙本质双歧杆菌等,利用谷氨酸盐生产 γ -氨基丁酸(GABA)的能力很强,其产生过程和中枢神经系统内 Glu 转化为 GABA 的过程基本一致,这些产物此后通过血脑屏障进入中枢神经系统^[6]。另一方面,DA 和 Glu 在神经系统的奖赏机制中发挥重要作用。Kiraly 等^[24]研究表明,服用抗生素引起的肠道微生物群减少可影响个体对可卡因引发的行为异常和奖赏效应敏感性,提示微生物通过肠-脑轴对于神经系统奖赏机制有一定的影响。胶质谷氨酸转运体(GLT-1)是细胞外 Glu 调节因子,对 Glu 的突触传递起着重要调节作用。研究显示,许多 β -内酰胺类抗生素可以有效提高 GLT-1 表达,给动物注射 β -内酰胺类抗生素头孢曲松后,其大脑中 GLT-1 的

表达和功能活性均增加^[25-26]。在一项以慢性可卡因成瘾人群为对象的研究中也有同样的发现^[27]。

3 微生物群与精神分裂症

许多精神障碍,如精神分裂症的症状,包括错觉、幻觉、言语混乱、紧张症或阴性症状,也可能与微生物有关。Suvisaari 等^[28]的研究指出,母体感染是罹患精神分裂症的危险因素,他们认为芬兰 1950 年-1960 年精神分裂症的发病率降低得益于抗生素疗法和免疫程序的启动,因为这些举措大大降低了孕期妇女的感染发生率。Castronallar 等^[29]研究了精神分裂症患者与健康对照组口咽微生物群的特征,发现二者存在显著差异,精神分裂症患者口咽微生物中子囊菌门比例更高,乳酸菌含量丰富,而对照组口咽微生物种类更多样。作为人体内最庞大的微生物群,肠道微生物已然成为各项研究的焦点,肠道微生物群组成失调已在许多精神疾病中被发现^[19]。Yuan 等^[30]的研究显示,首发未治疗的精神分裂症患者粪便中双歧杆菌属、大肠杆菌属和乳酸杆菌属的细菌数量均低于正常对照组,而粪便球形梭状芽孢杆菌组的数量更高,经过利培酮治疗 24 周后,患者粪便中菌种构成发生变化,最突出的是粪便双歧杆菌数量增加。上述研究提示精神分裂症的发生可能与体内微生物有关^[31-32]。

4 肠-脑轴影响精神分裂症治疗的可能机制

不仅精神分裂症的发生与肠-脑轴有关,其治疗也受到肠-脑轴的影响。动物实验显示,在使用非竞争性 NMDA 拮抗剂 MK801 诱导的精神分裂症模型大鼠中,视觉空间记忆缺陷和感觉运动门控的缺陷可被米诺环素逆转,其效应与氟哌啶醇类似^[33]。多项研究表明,系统使用抗生素可改变 Glu 的转运和释放^[25-27,34]。Zhang 等^[35]的研究以 75 例存在阴性症状的精神分裂症患者为对象,在利培酮治疗基础上分别联用低/高剂量米诺环素或安慰剂,结果显示高剂量米诺环素组的阴性症状得到较大改善。引起这一改变的可能通路包括:由钙介导的 Glu 兴奋性增强、抗氧化作用、神经保护作用、抗炎作用^[36-38],但也应考虑,在这一过程中米诺环素可能只是在完成它作为一个强大抗生素的本职工作——影响细菌,部分具有 DA 及 Glu 合成功能或在患者体内扮演免疫激活角色的细菌受到抑制,则它们产生的神经递质和免疫作用对精神活动的干扰也随之减弱或消失。

肠-脑轴对精神分裂症的影响也可见于难治性

病例。临床上,尽管超过 60% 的精神分裂症患者对现有治疗方案治疗反应良好,但仍有约 30% 的精神分裂症患者的幻觉或错觉等症状不能被中枢神经系统 D₂ 受体阻滞剂明显改善^[39],这种情况被称为治疗抵抗型精神分裂症或难治性精神分裂症。治疗抵抗的机制目前尚不清楚,但有研究表明,对接受氯氮平治疗且存在治疗抵抗现象的精神分裂症患者加用米诺环素后,其工作记忆、意志缺乏和焦虑抑郁症状得以改善^[40-41],故而推测治疗抵抗也可能与微生物及肠-脑轴有关。这种关联有两种可能:一是在部分精神分裂症患者体内,血管将来自肠道系统的神经递质转运入大脑,加剧了中枢神经系统 DA 能亢进状态,尽管抗精神病药物阻断了部分 DA 受体,但若不对产生相关递质的肠道微生物加以抑制,肠道产生的神经递质仍可能会影响中枢神经系统,DA 能亢进状态难以单纯通过 DA 受体阻滞剂得到改善;另一方面可能是部分患者肠道菌群引发的机体免疫状态改变,干扰了药物对神经递质的调节,从而影响药物应答,在抗生素治疗下这种免疫干扰去除,药物得以发挥疗效。

5 总结与展望

综上所述,肠-脑轴与精神分裂症的发生和治疗存在关联,通过药物改变体内微生物环境可以对患者精神症状产生影响。但目前的研究尚未揭示其具体的作用机制,精神分裂症究竟有可能与特异菌种相关,还是与多种细菌的集体效应相关,也同样尚未阐明。若能解决上述问题,则给精神分裂症的治疗甚至预防开辟了意义重大的新思路。关于相关领域的下一步研究,以下问题值得注意:一是实验样本的选择不应局限于有感染症状的患者,也要考虑到某些微生物也许不会引起急性感染症状,而是通过长期共生关系导致慢性行为问题,因此,一些非致病性或条件致病性微生物也应成为研究的一部分;二是在现有研究基础上,应进行更有针对性的实验,如使用窄谱抗生素或加入药敏试验,力求进一步明确精神分裂症与具体微生物种类的关系;三是除正常对照外,尝试分别建立不同肠道菌群特征、不同免疫状态的试验组和对照组,检测并对比肠道与中枢神经系统相关神经递质的含量,以明确微生物对宿主精神症状是直接影响还是依赖免疫介导影响,抑或兼而有之。这些设想均有赖于实验规模的扩大和技术手段的革新,探索与揭示之路,任重而道远。

参考文献

[1] Gnanavel S, Robert RS. Diagnostic and statistical manual of men-

tal disorders, fifth edition, and the impact of events scale - revised [J]. Chest, 2013, 144(6): 1974.

- [2] Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia[J]. J Psychopharmacol, 2014, 28(4): 287-302.
- [3] Callier S, Snapyan M, Crom SL, et al. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates [J]. Biol Cell, 2012, 95(7): 489-502.
- [4] Olney JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 1995, 13(4): 335-345.
- [5] Hasan A, Malchow B, Falkai P, et al. The glutamate hypothesis of schizophrenia[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2014, 82(8): 447-456.
- [6] Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, et al. May the force be with you: the light and dark sides of the Microbiota - Gut - Brain Axis in Neuropsychiatry [J]. CNS Drugs, 2016, 30(11): 1019-1041.
- [7] Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior [J]. J Psychiatr Res, 2015, 63: 1-9.
- [8] Daneman R, Rescigno M. The gut immune barrier and the blood - brain barrier: are they so different [J]. Immunity, 2009, 31(5): 722-735.
- [9] Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, et al. Effectiveness of anti-psychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12): 1209-1223.
- [10] El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain - gut - microbe axis[J]. Front Microbiol, 2014, 5(4): 146.
- [11] Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor - induced immunomodulation [J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(3): 397-407.
- [12] Sampson T, Debelius J, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease[J]. Cell, 2016, 167(6): 1469-1480.
- [13] Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut - brain communication [J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(12): 1132-1139.
- [14] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ [J]. Mol Endocrinol, 2014, 28(8): 1221-1238.
- [15] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic - like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects[J]. Br J Nutr, 2011, 105(5): 755-764.
- [16] Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1394-1401.
- [17] Libersat F, Kaiser M, Emanuel S. Mind control: how parasites manipulate cognitive functions in their insect hosts [J]. Front Psychol, 2018, 9: 572.

- [18] Lecocq A, Jensen AB, Kryger P, et al. Parasite infection accelerates age polyethism in young honey bees[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22042.
- [19] Sherwin E, Rea K, Dinan TG, et al. A gut (microbiome) feeling about the brain[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(2): 96 - 102.
- [20] Tsavkelova EA, Botvinko IV, Kudrin VS, et al. Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high - performance liquid chromatography[J]. *Dokl Biochem*, 2000, 372(1 - 6): 115 - 117.
- [21] Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(11): 1288 - 1295.
- [22] Mitsuhashi M, Ryoko K, Takushi O, et al. Cerebral low - molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study [J]. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7: 9.
- [23] Nishino R, Mikami K, Takahashi H, et al. Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination - free environment confirmed by culture - based methods[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(6): 521 - 528.
- [24] Kiraly DD, Walker DM, Calipari ES, et al. Alterations of the host microbiome affect behavioral responses to cocaine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35455.
- [25] Sari Y, Smith KD, Ali PK, et al. Up - regulation of GLT1 attenuates cue - induced reinstatement of cocaine - seeking behavior in rats[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(29): 9239 - 9243.
- [26] Rothstein JD, Patel S, Regan MR, et al. Beta - lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression [J]. *Nature*, 2005, 433(7021): 73 - 77.
- [27] Knackstedt LA, Melendez RI, Kalivas PW, Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(1): 81 - 84.
- [28] Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, et al. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965 [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(8): 733 - 740.
- [29] Castronallar E, Bendall ML, Pérez - Losada M, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls [J]. *PeerJ*, 2015, 3(8): e1140.
- [30] Yuan X, Zhang P, Wang Y, et al. Changes in metabolism and microbiota after 24 - week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2018, 201: 299 - 306.
- [31] Esslinger C, Englisch S, Inta D, et al. Ventral striatal activation during attribution of stimulus saliency and reward anticipation is correlated in unmedicated first episode schizophrenia patients[J]. *Schizophr Res*, 2012, 140(1 - 3): 114 - 121.
- [32] Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K, et al. Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(12): 1032 - 1039.
- [33] Levkovitz Y, Levi U, Braw Y, et al. Minocycline, a second - generation tetracycline, as a neuroprotective agent in an animal model of schizophrenia[J]. *Brain Res*, 2007, 1154(2): 154 - 162.
- [34] Trantham Davidson H, Lalumiere RT, Reissner KJ, et al. Ceftriaxone normalizes nucleus accumbens synaptic transmission, glutamate transport, and export following cocaine self - administration and extinction training[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(36): 12406.
- [35] Zhang L, Zheng H, Wu R, et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: association with pro - inflammatory cytokine levels[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 85: 69 - 76.
- [36] Zhang L, Shirayama Y, Iyo M, et al. Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(9): 2004 - 2010.
- [37] Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, et al. Prospects for minocycline neuroprotection[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(12): 1442 - 1448.
- [38] Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, et al. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open - label study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2008, 31(5): 287 - 292.
- [39] Stockmeier CA, Dicarlo JJ, Zhang Y, et al. Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin₂ and dopamine₂ receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 266(3): 1374 - 1384.
- [40] Kelly DL, Sullivan KM, Mcevoy JP, et al. Adjunctive minocycline in clozapine treated schizophrenia patients with persistent symptoms[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(4): 374 - 381.
- [41] Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, et al. A double - blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early - phase schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 138 - 149.

(收稿日期:2019 - 01 - 28)

(本文编辑:陈霞)