

·专家论坛·

# 常见精神障碍的脑肠轴机制研究进展和临床干预

胡少华

(浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

**【摘要】** 人体肠道拥有大量且种类丰富的微生物群,在机体的多项生理过程中扮演着重要角色。已有研究发现肠道微生物通过脑-肠轴机制可以作用于脑疾病的发生。本文目的是通过对肠道微生物在精神分裂症、双相情感障碍及抑郁症中的作用机制进行述评,为精神障碍的预防与治疗提供新的思路。

**【关键词】** 精神障碍;脑-肠轴;肠道微生物

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20230525001

## Advances in the study on brain-gut axis mechanism of common mental disorders and clinical intervention

Hu Shaohua

(The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

**【Abstract】** There are a large number of microbial communities in human intestine, which play an important role in many physiological processes of the body. It has been found that intestinal microorganisms can act on brain diseases through brain-gut axis mechanism. The purpose of this paper is to summarize the mechanism of intestinal microorganisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression, and to provide new ideas for the prevention and treatment of psychiatric disorders.

**【Keywords】** Psychiatric disorder; Brain-intestine axis; Intestinal microorganism

### 1 肠道微生物组在脑疾病中的研究现状

2000年,人类基因组计划蓝图基本绘制完成,使研究能够更多地关注与个体共栖共存的微生物,更好地从遗传的角度看待疾病的发生发展。肠道微生物是人体最大的微生物群体,包括益生菌、噬菌体和寄生虫等。肠道微生物细胞数量大约为人体细胞数量的10倍,肠道微生物基因组是人类基因组的100倍,肠道微生物被称为人类最大、最直接的外环境。2016年,美国正式推出了国家微生物组计划;2008年,欧盟和日本均提出人类元基因组研究计划;2019年,美国人类微生物组计划已经进行到第二阶段。目前,我国重要科研指南和重大项目部署均涉及肠道宏基因组计划,同时也积极参与人类肠道宏基因组计划和国际微生物组联盟。

自2004年始,研究越来越多地关注肠道微生物与脑的关系,相关研究成果数量呈指数级增长趋势。已有研究显示,肠道微生物与主要脑疾病的发病密切相关,肠道微生物对多发性硬化有显著影响<sup>[1-2]</sup>。2012年,Cryan等<sup>[3]</sup>正式提出微生物-肠-脑轴假说(Microbiota-gut-brain axis, MGB),使人类基因组研究从过去单纯强调脑调控肠道微生物,逐渐转变为肠道微生物调节脑功能,为神经精神疾病的

解析提供了新的切入点,也为神经精神疾病的治疗提供了新的靶点。微生物-肠-脑轴概念的提出,突破了脑疾病“脑内分子”异常学说的限制,使“脑病肠治”成为可能。Hsiao等<sup>[4]</sup>研究指出,脆弱拟杆菌可以逆转自闭症。2014年,美国神经生物学协会年会提出“脑-肠轴”双向调节概念。既往研究显示,肠道微生物会影响脑梗死的结局,肠源性代谢产物会增加血小板的高反应性从而增加脑卒中的发生风险<sup>[5]</sup>;肠道微生物是抑郁症的新病因,肠道微生物也可以调节神经炎症以及帕金森病的运动障碍<sup>[6]</sup>。Olson等<sup>[7]</sup>研究指出,生酮饮食可以通过调控AKK等菌株发挥抗癫痫作用,肠道微生物可介导恐惧消退。越来越多的科学证据表明肠道微生物在脑疾病中发挥着重要作用。但目前,已有研究多集中于单菌的分子通路及其参与调控神经精神疾病发生发展的机制,且研究手段多为疾病动物模型、16sRNA测序和宏基因测序、粪便菌群移植、抗生素干预以及潜在的单菌干预等。

### 2 MGB对脑功能和行为的影响

#### 2.1 MGB对脑功能的影响

基于全身性跨器官跨系统双向调控生物轴理论提出的微生物-脑-肠轴概念能更好地从全身多

脏器、跨器官、跨系统的生物轴来解释复杂行为和脑的功能。大脑可以支配人体的各个脏器功能,同时也会接收脏器包括肠道的生物信息输入,故可通过生物轴和外周系统等调控大脑功能。肠道微生物对海马源性记忆的发展极其重要<sup>[8]</sup>。既往研究指出,脑肠之间存在神经解剖结构,肠神经和迷走神经构建的肠道与大脑的神经连接是双向调控脑-肠轴的生物组成部分。脑肠之间也存在神经内分泌生物轴,在应激情况下,人体激素水平的改变会影响肠道免疫系统的激活<sup>[9]</sup>。同时,肠道微生物本身分泌的代谢物也是神经活性物质<sup>[10]</sup>,如5-羟色胺(5-HT)。

血脑屏障和肠黏膜屏障是脑肠之间重要的生物屏障,任何一个屏障的破损都会影响神经物质的传输。黏膜下的单核细胞在理化因素影响下释放大炎症因子,可通过外周血进入大脑,激活大脑的神经网络。既往研究显示,外周血中的免疫细胞尤其是T细胞,可以通过通透性增加的血脑屏障进入大脑,脑内能被观察到的来自外周血的免疫细胞可直接作为输入信号影响大脑功能。人或菌源性的外泌体涵盖各种生物信息,可以在组织与组织、器官与器官之间进行信号传输,因此,神经源性外泌体可能是未来脑-肠机制研究中的一个重要中介。

## 2.2 MGB对行为的影响

缺乏肠道微生物的小鼠(无菌小鼠)可能表现为运动增加、焦虑行为减少,菌群的聚集有助于小鼠应对环境压力和紧急状态<sup>[11]</sup>,但Desbonnet等<sup>[12]</sup>研究发现,肠道微生物对5-HT等神经递质存在功能调控作用,缺乏肠道微生物的小鼠焦虑增加、色氨酸-5-HT代谢受损,社会交互行为受损,且雄性小鼠症状较雌性小鼠更明显。通过重建可视化的脑片神经环路可知<sup>[13]</sup>,机体中存在脑-肠生物轴,移植了双相情感障碍患者菌群的无菌小鼠表现出抑郁样行为,且内侧前额叶到杏仁核神经通路上的神经可塑性下降,神经元蘑菇样树突体减少,神经发生下降。

## 3 MGB介导常见精神障碍的发生

与微生物相关的脑-肠轴疾病覆盖范围较广,包括帕金森病、阿尔兹海默症等神经系统退行性疾病以及目前研究较多的精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症等精神疾病。

## 3.1 MGB与精神分裂症

Zheng等<sup>[14]</sup>在人体16sRNA测序中发现,精神分裂症患者机体中与疾病相关的菌群存在结构和功能的改变,且这些改变与疾病症状之间存在相关性。动物实验研究结果显示,精神分裂症患者的菌群多样性降低,菌群组成也发生改变。利用气球菌科、双歧杆菌科、布鲁克斯科、巴斯德杆菌科、Rikenellaceae五个菌可以很好地区分精神分裂症患者,其准确率约为77%。与健康组相比,移植了精神分裂症患者粪便菌群的小鼠出现明显的行为异常和学习能力下降,还存在谷氨酸能神经递质代谢的主要代谢产物如谷氨酰胺、谷氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸等粪便菌群代谢物的改变,血清和海马代谢物也发生改变。移植了精神分裂症患者粪便菌群的小鼠还出现行走距离增加、攻击性行为增多、认知功能受损等症状。精神分裂症患者肠道菌群结构和功能的改变可以影响宿主的神经功能,肠道微生物群的变化可能通过调解MGB代谢途径参与精神分裂症发生发展的病理过程。微生物和精神分裂样行为存在密切关系,精神分裂症患者外周血中弓形虫阳性率达到30%~40%。寄生虫可以激活人体免疫系统,通过炎症因子和免疫激活影响宿主对外界应激的敏感性,增加个体出现精神分裂样行为的风险<sup>[15]</sup>。国外研究显示,与正常小鼠相比,无菌小鼠大脑皮层和海马体区N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体的表达更低,而NMDA受体参与精神分裂症等精神疾病的发生发展过程, NMDA受体拮抗剂可以增加精神分裂样症状, NMDA受体激动剂可减少阴性症状,提高认知功能<sup>[16]</sup>,无菌小鼠存在非空间工作记忆缺失,海马区脑源性神经营养因子减少,因此,肠道微生物与NMDA受体功能失调和精神分裂症发生相关,还与海马源性记忆相关。对精神分裂症患者口腔微生物菌群的研究结果表明,精神分裂症患者微生物菌群的乳酸杆菌及噬菌体的功能和结构与对照组存在差异<sup>[8]</sup>。多组学研究显示,不同精神疾病的患者菌群结构存在差异,抑郁症与精神分裂症患者的菌群结构和脑-肠轴代谢机制显著不同,仅有15.3%升高的微生物及30.3%下调的微生物在抑郁症和精神分裂症患者中相同,精神分裂症患者肠道菌群特征性改变影响谷氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸代谢,抑郁症患者菌群结构的改变影响碳水化合物和氨基酸代谢。

### 3.2 MGB与双相情感障碍

从2016年开始,本课题组通过临床队列多组学研究,聚焦肠道微生物以及机体免疫系统,基于脑-肠轴以及自身免疫功能,研究双相情感障碍的发病机制。与双相情感障碍患者相比,健康对照组的肠道微生物多样性更高<sup>[17]</sup>。未使用过任何药物的双相情感障碍抑郁发作患者与健康组相比存在菌群多样性下降,其优势菌也存在差异,双相情感障碍患者优势菌为拟杆菌门,健康组的优势菌为厚壁菌门。从属的水平来看,双相情感障碍患者肠道菌群中产丁酸盐细菌较健康组更少。在随机森林模型的基础上,通过菌群构建的区分健康组与双相情感障碍患者的生物模型准确度达到81%;同时筛选出的10种肠道菌群,作为双相情感障碍患者喹硫平治疗效果的生物标记,准确度达到93%。因此,基于肠道微生物区系的生物标志物可能有助于双相情感障碍的诊断以及治疗结果的预测,未来可以利用调节肠道微生态来改善双相情感障碍等精神疾病患者的精神症状。已有研究显示,肠道菌群可以区分双相情感障碍抑郁发作患者和抑郁症患者,揭示这两种疾病共有及特有的肠道微生物紊乱机制,为两种疾病的诊断和鉴别提供了潜在新策略<sup>[18]</sup>。

以往通过构建人源化双相情感障碍抑郁发作动物模型的研究显示,粪便菌群移植可以传递抑郁样表情,同时,动物模型额叶出现了双相情感障碍易感基因TRANK1的表达因子,且这个表达因子存在脑区特异性<sup>[19]</sup>。双相情感障碍患者死亡后,其脑内也出现TRANK1基因表达的增高<sup>[20]</sup>。细胞实验结果表明,TRANK1参与重要的神经元发育过程,敲除TRANK1基因的小鼠比野生小鼠更容易出现躁狂症状。另一项研究表明,双相情感障碍抑郁发作患者有74%的代谢物与健康人存在差异<sup>[21]</sup>,主要涉及甾体激素合成、色氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、三羧酸循环。宏基因组学研究结果显示,至少有一种肠道菌群与存在差异的外周血代谢物具有相关性,肠道微生物可以通过自身代谢物或代谢酶影响机体的代谢水平,最终影响大脑功能。静息态脑网络数据分析显示,在边缘系统中,双相情感障碍患者整个高级网络水平更低,感知网络水平更高,而这些神经网络的差异与外周代谢产物密切相关。高级网络特征与肠道微生物的相关性低于其与外周代谢物的相关性,说明肠道微生物更多地通

过外周血的代谢物影响大脑功能。因此,从全身性疾病的角度出发,可以将双相情感障碍看作代谢性疾病。

### 3.3 MGB与抑郁症

一项动物研究显示,移植了存在消极行为大鼠的粪便菌群后,受试大鼠表现出抑郁样症状<sup>[22]</sup>。本课题组和其他团队同时还聚焦抑郁症患者细菌与噬菌体结构和功能的改变以及粪便菌群代谢物参与抑郁症发病的病理机制研究。抑郁症患者和健康组的对照研究显示,抑郁症患者的细菌菌群存在改变,主要表现在拟杆菌属、布劳特氏菌属和优杆菌属上。粪便菌群和噬菌体的改变与在粪便代谢物中观察到的通路密切相关。在抑郁症患者和健康人差异微生物组酶和粪便代谢物映射中,存在一些重要代谢物水平的改变,包括氨基酸代谢的紊乱以及色氨酸等重要神经递质的紊乱。以上研究提示,肠道菌群代谢物的改变或许可作用于抑郁症的发生。

## 4 小结与展望

肠道菌群和大脑功能存在密切关系,现有研究表明,肠道菌群与精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症等常见精神疾病的发生相关。脑-肠轴机制在疾病的发生发展中具有重要作用,但现有研究仍有不足,在目前精神科治疗手段局限的背景下,探讨营养剂对精神疾病的治疗效果,需开展更高质量的RCT。未来可开展基于脑-肠轴计划的多组学融合研究,对常见精神疾病构建更加精确的生物模型,同时为其治疗提供新的靶点。微生物中有益于机体代谢的益生菌,通过血脑屏障进入大脑,可以刺激肠壁下的神经细胞直接影响迷走神经功能,也可以刺激肠内分泌细胞释放激素,影响机体免疫细胞。益生菌可能会给精神疾病的诊疗带来新的希望。

## 参考文献

- [1] Socala K, Doboszevska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105840.
- [2] Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, et al. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(12): 1343-1354.
- [3] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701-712.

- [4] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451-1463.
- [5] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124.
- [6] Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 1111-1124, e13.
- [7] Olson CA, Vuong HE, Yano JM, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet[J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1728-1741, e13.
- [8] Yolken RH, Severance EG, Sabunciyan S, et al. Metagenomic sequencing indicates that the oropharyngeal phageome of individuals with schizophrenia differs from that of controls [J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(5): 1153-1161.
- [9] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan C, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [10] Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A neural circuit for gut-induced reward[J]. *Cell*, 2018, 175(3): 665-678, e23.
- [11] Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7): 3047-3052.
- [12] Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(2): 146-148.
- [13] Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction [J]. *Science*, 2018, 361(6408): eaat5236.
- [14] Zheng P, Zeng B, Liu M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau8317.
- [15] Dinan TG, Borre YE, Cryan JF. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(12): 1252-1257.
- [16] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263-275.
- [17] Hu S, Li A, Huang T, et al. Gut microbiota changes in patients with bipolar depression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(14): 1900752.
- [18] Zheng P, Yang J, Li Y, et al. Gut microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(7): 1902862.
- [19] Lai J, Zhang P, Jiang J, et al. New evidence of gut microbiota involvement in the neuropathogenesis of bipolar depression by TRANK1 modulation: joint clinical and animal data [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 789647.
- [20] Gandal MJ, Zhang P, Hadjimichael E, et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder [J]. *Science*, 2018, 362(6420): eaat8127.
- [21] Li Z, Lai J, Zhang P, et al. Multi-omics analyses of serum metabolome, gut microbiome and brain function reveal dysregulated microbiota-gut-brain axis in bipolar depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(10): 4123-4135.
- [22] Pearson-Leary J, Zhao C, Bittinger K, et al. The gut microbiome regulates the increases in depressive-type behaviors and in inflammatory processes in the ventral hippocampus of stress vulnerable rats [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(5): 1068-1079.

(收稿日期:2023-05-25)

(本文编辑:吴俊林)