



肠道微生物: 解析神经精神疾病的新视窗

刘兰香^{1,2}, 王海洋², 谢鹏^{1,2,3*}

1. 重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆 402160;

2. 重庆医科大学附属第一医院国家卫健委功能性脑疾病诊治重点实验室, 重庆 400016;

3. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016

* 联系人, E-mail: xiepeng@cqmu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-20; 接受日期: 2021-12-01; 网络版发表日期: 2022-05-17

国家重点研发计划(批准号: 2017YFA0505700)、国家自然科学基金(批准号: 81820108015)和中国博士后科学基金(批准号: 2020TQ0393, 2020M683634XB, 2021M693926)资助

摘要 在过去的十年中, 人们越来越认识到肠道微生物的平衡对维持宿主健康有重要作用. 大量临床和临床前研究表明, 肠道微生物组成改变与多种神经精神疾病有关, 如帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症和抑郁症等, 然而其具体机制不清楚. 肠道微生物移植可将特定疾病表型从人传递到动物, 表明肠道微生物是疾病的重要调节因子. 然而基于动物实验的发现是否可以应用到人类, 还需进一步研究, 肠道微生物调控大脑疾病的相关机制仍待明晰. 解析肠-脑轴相互调控关系, 将极大地促进基于肠道微生物开发神经精神疾病的诊治新策略. 本文综述了肠道微生物参与常见神经精神疾病发病的证据及其作用机制的最新进展, 并对其未来在神经精神疾病中的诊断和治疗进行了展望.

关键词 肠道微生物, 神经精神疾病, 肠-脑轴

肠道是人体最大的微生态系统, 细胞总数量大约是人体细胞数量的1.3倍^[1], 编码的细菌基因总数是人体基因总数的150倍, 被称为人类的“第二基因组”. 肠道微生物成员众多, 以细菌为主, 同时包含真菌、病毒、古细菌和原生生物, 这些成员之间存在复杂、活跃的相互作用关系, 共同影响肠道的微生态平衡. 肠道微生物的功能多种多样, 包括异生物质代谢、膳食纤维的发酵、维生素的合成、病原体防御和免疫调控等^[2,3]. 尽管肠道微生物群落会随着时间的推移保持相对稳定, 但许多因素会影响肠道微生物的组成和丰度, 包括遗传、年龄、地区、生活方式、应激、药物和饮

食等, 其中饮食是影响最大且能够改变的因素^[4-6]. 肠道微生物和人体之间存在互利共生的关系, 这对于维持人体的健康有重要作用.

肠道微生物对宿主肠道黏膜的功能具有重要影响, 它们之间的交流促进了免疫系统的成熟, 形成人体重要的免疫屏障. 肠道微生物失调会引起肠道炎症反应, 诱导各种肠道疾病的发生. 过去的观点认为, 肠道微生物和大脑相距较远, 并且大脑血脑屏障的客观存在, 使得大脑受肠道微生物的影响较小. 但人体是一个统一的整体, 各系统之间相互联系、相互协调. 因此, 肠道微生物除了对肠道作用的邻近效应外, 它对

引用格式: 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: 556–570

Liu L X, Wang H Y, Xie P. Gut microbiota: a new insight into neuropsychiatric disorders (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 556–570, doi: 10.1360/SSV-2021-0325

远端的大脑功能是否有影响呢? 2011年, Foster团队^[7]首次报道了在肠道微生物缺失的状态下, 小鼠焦虑样行为减少和大脑神经化学改变, 这说明肠道微生物可能影响小鼠大脑功能和行为. 随着肠道微生物群系研究的深入, 人们逐渐认识到大脑和周围系统的紧密联系, 发现庞大的肠道微生物系统可能对大脑功能有重要影响, 并且可能参与一系列脑疾病的调控, 这为研究神经精神疾病带来了新的重大机遇. 2012年, 微生物-肠-脑轴新概念的正式提出^[8], 揭示了周围系统和器官影响大脑的途径, 表明通过肠道微生物这个载体可将周围和中枢紧密联系在一起. 现有研究重点关注周围器官对大脑功能的调控, 从而对神经精神疾病的影响, 为脑疾病的诊断、治疗开辟了一个新的窗口.

1 微生物-肠-脑轴

大量的研究证实, 肠道微生物通过肠-脑轴与大脑之间存在着双向的调控机制. 那么肠道微生物致病因素具体是通过哪些途径影响大脑功能的呢? 当前研究主要包括五个方面: 第一, 神经传递途径. 脑肠之间存在着一个神经解剖结构, 肠壁上分布着许多肠神经. 肠道信息可通过肠神经和迷走神经上行传递到大脑^[9,10], 反过来, 大脑作为机体的中枢, 也可以通过迷走神经下行影响肠道功能. 迷走神经是微生物-肠-脑轴的重要组成部分, 也是肠道和大脑信息传递的关键节点. 第二, 神经内分泌途径. 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是神经内分泌系统的重要组成部分, 是肠道和大脑之间交流的一个主要途径^[11]. 应激状态会激活HPA轴, 导致肠道菌群和肠道功能改变^[12]. HPA轴功能紊乱在神经精神疾病的发病过程中起着至关重要的作用. 第三, 神经免疫途径. HPA轴功能亢进时, 皮质醇分泌增多, 继而导致肠道炎症反应激活, 促炎因子分泌增加, 炎症因子通过血脑屏障引起大脑神经免疫反应, 从而参与脑疾病调控^[13]. 此外, 作为人体最大和最重要的免疫器官, 肠黏膜淋巴组织中定植着大量微生物, 由其产生的免疫炎症信号可能通过迷走神经传入大脑, 引起中枢免疫调节的激活, 从而参与疾病调控^[14]. 第四, 肠道微生物源代谢物. 微生物来源的代谢产物可以通过多种方式协调宿主反应^[15]. 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs), 包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐, 是微生物-宿

主相互作用中研究最多的代谢产物, 在调节宿主免疫和代谢方面具有重要作用; 氨基酸代谢物中, 色氨酸是研究较多的氨基酸, 它分解的下游代谢物(吲哚、5-羟色胺、犬尿氨酸)对宿主功能具有广泛的影响; 胆汁酸是宿主产生的化合物, 经肠道菌群修饰后被宿主再次识别, 参与调节宿主功能的各个方面; 神经递质(血清素、 γ -氨基丁酸、儿茶酚胺)已成为肠道微生物-宿主相互作用的关键调节剂. 第五, 肠黏膜屏障和血脑屏障. 这是肠-脑轴中的天然屏障, 当受到某些理化因素或应激刺激时, 屏障功能破坏, 通透性增加, 有害因子入脑, 最终参与疾病的发生. 以上五个方面构成了微生物-肠-脑轴的重要组成部分, 参与肠道微生物对大脑功能的调控.

然而, 肠道微生物与宿主的相互作用关系仍待进一步解析, 动物模型的构建和新技术的开发, 为深入解析微生物-肠-脑轴在疾病中发挥的作用提供了重要的研究手段. 目前, 肠道微生物研究采用的动物模型载体主要包括无菌(germ-free, GF)动物模型、抗生素处理的动物模型和粪便菌群移植(fecal microbiota transplant, FMT)的动物模型. 首先, 无菌动物是理解微生物-宿主关系的一个非常重要的模式生物^[16], 它自出生以来就没有接触过任何微生物, 是深入理解微生物在塑造宿主行为、生理和神经生物学方面功能的宝贵工具. 通过比较GF动物和无特定病原体动物, 人们可以从“全”和“无”两个角度评价肠道微生物是如何影响脑功能以及行为. 其次, 抗生素处理的动物是可以用于研究微生物紊乱对大脑和行为影响的一种有效的药理学工具. 抗生素处理可以在生命周期的任何阶段进行, 因此与GF动物相比, 它具有更大的时间灵活性和特异性. 抗生素处理还有另外一个优势, 它更能模拟人类的临床情况. 抗生素的灵活性和临床特征传递相关性使其成为研究微生物-肠-脑轴功能的重要工具, 是该领域未来研究的关键要素. 另外, FMT动物是通过口服灌胃的方式将肠道微生物从一个个体移植到另一个个体后的动物, 是研究肠道微生物对宿主功能影响的重要工具. 在临床前研究中, FMT技术已成功用于精神分裂症(schizophrenia, SCZ)^[17,18]、抑郁症(major depressive disorder, MDD)^[19,20]、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)^[21]等疾病动物模型的构建, 这为进一步理解肠道微生物如何影响宿主脑功能提供了良好的载体. 同时, 微生物单细胞技术的开发实现了对

肠道微生物的原位研究; 通过荧光探针在体荧光标记, 可实现对不可培养的肠道细菌进行可视化, 明确其在肠道微结构中的空间分布及影响其代谢活性的内外源因素^[22]。这种三维影像策略有助于人们理解肠道微生物和宿主的相互作用关系。此外, 利用肠道芯片可以模拟肠道中存在的三维结构^[23], 更好地揭示肠道菌群的原位功能, 为进一步解析肠道微生物如何影响宿主脑功能提供了一种全新的方法。

2 肠道微生物与神经精神疾病

越来越多的研究证据表明, 肠道微生物紊乱通过微生物-肠-脑轴参与很多重大神经和精神系统疾病的发病, 如重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)等神经系统疾病和精神分裂症、抑郁症、焦虑症、孤独症谱系障碍等精神系统疾病(表1)。

2.1 肠道微生物与脑血管疾病

脑血管疾病是神经系统中最常见的疾病, 其中脑出血是急性脑血管疾病中最严重的一种类型, 死亡率高达40%~60%。血肿扩大是ICH最重要的死因, 早期识别及干预血肿扩大是降低脑出血死亡率的关键。ICH应激状态可导致机体出现明显的肠道菌群失衡, 从而引起小肠运动的迟缓、肠道黏膜屏障完整性被破坏及肠壁组织学改变, 继而导致T细胞由肠道迁移至大脑, 大脑血肿周围区域的T细胞浸润在ICH诱导的神经炎症和氧化应激中起关键作用^[24,25]。而ICH患者体内的炎症反应和氧化应激与早期血肿扩大密切相关^[26,27]。通过调节肠道菌群结构和功能是否可以干预早期血肿扩大的进程, 仍有待进一步研究。一项研究通过16S rRNA V4基因测序分析了9名急性ICH患者和6名健康者粪便菌群差异, 发现ICH患者存在显著的肠道微生物紊乱, 包括拟杆菌属(*Bacteroides*)、脆弱拟杆菌(*B. fragilis*)等相对丰度的增高, 疣微菌门(Verrucomicrobia)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)、普雷沃氏菌(*P. copri*)等相对丰度的降低^[28]。海绵状血管瘤(cavernous angiomas, CA)是一种罕见的导致脑出血的遗传疾病。2020年, 芝加哥大学医学院研究团队发现, CA患者肠道中内脏臭气杆菌(*O.*

splanchnicus)等革兰氏阴性菌丰度增加, 而普拉氏梭杆菌(*F. prausnitzii*)和青春双歧杆菌(*B. adolescentis*)等革兰氏阳性菌丰度降低, 由这三种菌组成的标志物组在CA诊断中具有良好的敏感性(92%)和特异性(67%)^[29]。CA患者中的肠道细菌失衡会产生更多的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)分子, LPS分子通过血液进入大脑, 作用于大脑的血管壁上, 从而促进病变的进展^[29]。

脑梗塞, 也称为缺血性脑卒中, 是一种常见的脑血管疾病。研究发现, 脑梗塞急性期迅速导致肠道缺血, 损害肠屏障功能, 通过超氧化物和一氧化氮的相互反应, 产生大量硝酸盐, 导致肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)扩张失调, 引起全身炎症反应, 从而加重脑梗死, 肠杆菌科是卒中患者主要不良预后的独立危险因素^[30]。基于食蟹猴的研究发现, 脑梗塞后肠道微生物紊乱、肠黏膜受损、血浆LPS水平和肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 和白细胞介素-6等炎性细胞因子水平持续升高, SCFAs是微生物源的重要免疫调节剂, 可抑制LPS诱导的炎症反应, 而SCFAs水平在脑梗塞后6和12个月显著降低^[31]。前期一项研究表明, 口服非吸收性抗生素会引起肠道微生物群组成改变, 从而减少脑梗塞面积和神经损伤^[32]。移植富含SCFAs的粪便菌群和补充丁酸是治疗缺血性脑卒中的有效方法^[32]。有趣的是, 当老年卒中小鼠接受年轻小鼠(2~3个月)的粪便菌群移植(富含SCFAs的粪便菌群)后, 小鼠大脑和肠道炎症均显著减轻, 行为障碍显著恢复^[33]。同时使用益生元和包含4种SCFAs产生菌的益生菌(发酵乳杆菌(*L. fermentum*)、共生梭状芽孢杆菌(*C. symbiosum*)、普拉氏梭杆菌和长双歧杆菌(*B. longum*))治疗卒中小鼠后, 小鼠的神经功能缺损评分显著改善^[33]。

2.2 肠道微生物与重症肌无力

重症肌无力是一种累及神经肌肉接头处的自身免疫性疾病, 以全身骨骼肌无力为核心特点。肠道微生物是宿主免疫稳态的中央调节器, 它的失调可能参与中枢和外周自身免疫性疾病的发病^[34]。前期研究发现MG患者的肠道菌群结构发生改变, 表现为肠道菌群 α -多样性降低; 与健康者相比, 拟杆菌科(Bacteroidaceae)和普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)等丰度增加, 而瘤胃菌科(Ruminococcaceae)、丹毒丝菌科(Erysipelotrichaceae)、梭菌属(*Clostridium*)及普拉氏梭杆菌等丰度降低, 同时伴有粪便代谢产物的显著改变, 主要涉及

表 1 常见神经精神疾病中肠道微生物改变

Table 1 Alterations in gut microbiota composition in different neuropsychiatric disorders

文献	样本来源	检测方法	微生物改变
Li等人 ^[28]	临床脑出血患者	16S rRNA测序, V4	门水平上: 厚壁菌门/拟杆菌门丰度比增加; 疣微菌门丰度降低 属水平上: 拟杆菌属、氨基酸球菌属、拟杆菌属/普雷沃氏菌属丰度增加; 普雷沃氏菌属、阿克曼氏菌属、布劳特氏菌属丰度降低 种水平上: 卵形拟杆菌、脆弱拟杆菌丰度增加; 普氏菌、阿克曼黏细菌、 伶俐瘤胃球菌丰度降低
Polster等人 ^[29]	临床海绵状血管瘤患者	宏基因测序, 16S rRNA测序, V1-V2/V4	属水平上: 副拟杆菌属和拟杆菌属丰度增加 种水平上: 多形拟杆菌内脏臭气杆菌丰度增加; 普拉氏梭杆菌、 青春双歧杆菌、粪源罗氏菌和单形拟杆菌丰度降低
Xu等人 ^[30]	临床脑梗塞患者, 脑梗塞小鼠模型	16S rRNA测序, V4	科水平上: 肠杆菌科、瘤胃菌科, 韦荣氏菌科和毛螺菌科丰度增加; 拟杆菌科和普雷沃氏菌科丰度降低
Chen等人 ^[31]	脑梗塞食蟹猴模型	16S rRNA测序, V4	门水平上: 拟杆菌门丰度增加; 厚壁菌门丰度降低 属水平上: 普雷沃氏菌属、瘤胃菌属、SMB53、密螺旋体属、螺旋体、 考拉杆菌属、厌氧弧菌属、厌氧细杆菌属和YRC22 丰度增加; 粪杆菌属、 链球菌属、乳酸杆菌属、巨球形菌属、萨特氏菌属、脱硫弧菌属、CF231、 副拟杆菌属和颤螺菌属丰度降低
Zheng等人 ^[35]	重症肌无力患者	16S rRNA测序, V3-V4	80个差异OTUs 科水平上: 34个OTUs丰度增加, 主要归类为拟杆菌科、毛螺菌科、韦荣氏菌科 和普雷沃氏菌科; 46个OTUs丰度降低, 主要归类为毛螺菌科、瘤胃菌科、丹毒丝 菌科、消化链球菌科和梭菌科
Qiu等人 ^[36]	重症肌无力患者	16S rRNA测序, V4	门水平上: 变形菌门和拟杆菌门丰度增加; 厚壁菌门丰度降低 属水平上: 链球菌属、副萨特氏菌属、大肠杆菌属和嗜胆菌属丰度增加; Butyricicoccus、副普雷沃氏菌属、细小单胞菌、乳酸杆菌、粪杆菌属、 梭菌属、真菌属丰度降低 种水平上: 普拉氏梭杆菌丰度降低
Liu等人 ^[37]	儿童重症肌无力患者	宏基因测序	门水平上: 蓝细菌门、Viruses_noname丰度增加; 异常球菌-栖热菌门和 Synergistetes 丰度降低 属水平上: 普雷沃氏菌属、巨单胞菌属、青枯菌属、萨特氏菌属、普罗威登斯 菌属和弧菌属丰度增加; <i>Peptostreptococcaceae noname</i> 、 <i>Methyloversatilis</i> 、嗜 胆菌属、螺杆菌属和锥形杆菌属丰度降低 种水平上: 死亡梭杆菌、马赛拟杆菌、普雷沃氏菌、单形巨单胞菌等16类菌种 丰度增加; 挑剔真杆菌、伶俐瘤胃球菌和Alistipes_ondertonkii等9类菌种丰度 降低
Barichella等人 ^[39]	帕金森患者	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 疣微菌门、变形菌门丰度增加 科水平上: 疣微菌科、肠杆菌科、克氏菌科、双歧杆菌科、红蝱菌科、双歧杆 菌科和副拟杆菌丰度增加; 毛螺菌科丰度降低 属水平上: 阿克曼氏菌属、双歧杆菌属丰度增加; 罗斯氏菌属丰度降低
Cattaneo等人 ^[45]	伴有脑淀粉样变性的老年认知障碍患者	qPCR	属水平上: 大肠杆菌/志贺菌丰度比例增加 种水平上: 直肠真杆菌、脆弱拟杆菌丰度降低
Li等人 ^[47]	阿尔茨海默病患者 轻度认知障碍患者	16S rRNA测序, V3-V4	属水平上(粪便): 乳酸杆菌、多尔氏菌属、双歧杆菌属、链球菌属、布劳特氏 菌属和大肠杆菌属丰度增加; 副拟杆菌属、Alistipes、拟杆菌属、萨特氏菌属和 副普雷沃氏菌属丰度降低 属水平上(血液): 大肠杆菌属、丙酸杆菌属、假单胞菌属、Acidovorax和 Glutamicibacter丰度增加; 不动杆菌属、Aliihoeflea、盐单胞菌属、 Leucobacter、Pannonibacter和苍白杆菌属丰度降低 PCR验证: 大肠杆菌属和乳酸杆菌属在阿尔茨海默病患者和轻度认知障碍 患者均增加; 拟杆菌属丰度降低
Ling等人 ^[48]	阿尔茨海默病患者	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 放线菌门和疣微菌门丰度增加; 厚壁菌门丰度降低 科水平上: 双歧杆菌科、疣微菌科、红蝱菌科、丹毒丝菌科、肠球菌科和棒状 杆菌科等13个菌科丰度增加; 瘤胃菌科、毛螺菌科和梭菌科丰度降低 属水平上: 双歧杆菌属、阿克曼氏菌属、梭菌属、肠球菌属、柯林斯菌属和埃 格特菌属等16个菌属丰度增加; 粪杆菌属、罗斯氏菌属、梭菌属、吉米菌属、 小杆菌属和罗姆布茨菌属等8个菌属丰度降低

(表1续1)

文献	样本来源	检测方法	微生物改变
Zheng等人 ^[17]	精神分裂症患者	16S rRNA测序, V3-V4	77个差异OTUs 科水平上: 23个OTUs丰度增加, 主要归类为韦荣氏菌科、普雷沃氏菌科、拟杆菌科和红蝽菌科; 54个OTUs丰度降低, 主要归类为毛螺菌科、瘤胃菌科、Norank和肠杆菌科
Zhu等人 ^[52]	精神分裂症患者	宏基因测序	83个差异mOTUs 种水平上: 血链球菌、闪烁梭菌、肠酸氨基球菌、弯曲乳酸杆菌、巨球形菌和甲烷短杆菌等55个mOTUs丰度增加; 细金拟杆菌、产气荚膜梭菌、乳酸乳球菌、嗜酸乳杆菌、穗状丁酸弧菌和木假单胞菌等28个mOTUs丰度降低
Zheng等人 ^[20]	抑郁症患者	16S rRNA测序, V3-V5	54个差异OTUs 科水平上: 29个OTUs丰度增加, 主要归类为放线菌科、红蝽菌科、乳杆菌科、链球菌科、优杆菌科、毛螺菌科、瘤胃菌科和丹毒丝菌科; 25个OTUs丰度降低, 主要归类为拟杆菌科、理研菌科、毛螺菌科、酸氨基球菌科、韦荣氏菌科和萨特氏菌科
Chen等人 ^[54]	抑郁症患者	宏蛋白组学	门水平上: 厚壁菌门和放线菌门丰度增加; 拟杆菌门和变形菌门丰度降低 科水平上: 放线菌科、双歧杆菌科、诺卡氏菌科、链霉菌科、紫单胞菌科和梭菌科等9个菌科丰度增加; Mariniabillaceae、普雷沃氏菌科、理研菌科、Chitinophagaceae、颤螺旋菌科和萨特氏菌科等7个菌科丰度降低
Chung等人 ^[55]	抑郁症患者	16S rRNA测序, V3-V4/V4	门水平上: 厚壁菌门和放线菌门丰度增加; 拟杆菌门和变形菌门丰度降低 科水平上: 双歧杆菌科、毛螺菌科、消化链球菌科、紫单胞菌科和链球菌科丰度增加; 产碱杆菌科和普雷沃氏菌科丰度降低 属水平上: 梭菌属、霍尔德曼氏菌属、Adlercreutzia、埃格特菌属、副拟杆菌属和链球菌属等9个菌属丰度增加; 巨单胞菌属、萨特氏菌属和普雷沃氏菌属丰度降低
Lai等人 ^[56]	抑郁症患者	宏基因测序	门水平上: 放线菌门丰度增加; 拟杆菌门丰度降低 科水平上: 微球菌科、Atopobiaceae、太阳杆菌科、红蝽菌科、肠球菌科和乳杆菌科等12个菌科丰度增加; 拟杆菌科、黄杆菌科、鞘脂杆菌科和纤维黏菌科丰度降低 属水平上: 奇异菌属、脱亚硫酸菌属、史雷克氏菌属、Olsenella和鳞球菌属等17个菌属丰度增加; 拟杆菌属、鞘脂杆菌属丰度降低 种水平上: Atopobium parvulum、脱硫弧菌、Treponema brennaborensis、Slackia heliotrinireducens等24个菌种丰度增加; 溃疡拟杆菌丰度降低
Rong等人 ^[57]	抑郁症患者, 双相情感障碍患者	宏基因测序	抑郁症中, 种水平上: 沙门氏菌、福氏志贺氏菌、铜绿假单胞菌、白蚁皮脂杆菌、东方脱硫孢子菌和恶臭假单胞菌等205个菌种丰度增加; 副流感嗜血杆菌、猫胃螺杆菌、嗜沫凝聚杆菌、Desulfobacca acetoxidans、牙龈卟啉单胞菌和黏着海杆菌等25个菌种丰度降低 双相情感障碍中, 种水平上: 直肠真杆菌、化糖梭状芽胞杆菌、大肠杆菌、链球菌、青春双歧杆菌、Akkermansia muciniphila和埃氏巨球形菌等224个菌种丰度增加; 溃疡拟杆菌、生溃疡拟杆菌、副流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、约氏黄杆菌和猫胃螺杆菌等40个菌种丰度降低
Jiang等人 ^[58]	抑郁症患者	16S rRNA测序, V1-V3	门水平上: 变形菌门、梭杆菌门和拟杆菌门丰度增加; 厚壁菌门和放线菌门丰度降低 科水平上: 酸氨基球菌科、肠杆菌科、梭杆菌科、紫单胞菌科和理研菌科丰度增加; 拟杆菌科、丹毒丝菌科、毛螺菌科、普雷沃氏菌科、瘤胃菌科和韦荣氏菌科丰度降低 属水平上: Alistipes、布劳特氏菌属、梭菌属、巨单胞菌属、副拟杆菌属和副萨特氏菌属等13个菌属丰度增加; 拟杆菌属、小杆菌属、粪杆菌属、普雷沃氏菌属、瘤胃球菌属和嗜血杆菌属等9个菌属丰度降低
Lin等人 ^[59]	抑郁症患者	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 厚壁菌门丰度增加; 拟杆菌门丰度降低 属水平上: 普雷沃氏菌属、克雷伯氏菌属、链球菌属和梭杆菌属丰度增加 PCR验证: 普雷沃氏菌属和克雷伯氏菌属丰度增加
Aizawa等人 ^[60]	抑郁症患者	RT-qPCR	属水平上: 双歧杆菌属和乳酸杆菌属丰度增加
Kelly等人 ^[19]	抑郁症患者	16S rRNA测序	科水平上: 热厌氧杆菌科丰度增加; 普雷沃氏菌科丰度降低 属水平上: 埃格特菌属、霍尔德曼氏菌属、Gelria、Turicibacter、副普雷沃氏菌属和厌氧细杆菌属丰度增加; 普雷沃氏菌属和小杆菌属丰度降低

(表1续2)

文献	样本来源	检测方法	微生物改变
Zheng等人 ^[62]	抑郁症患者, 双相情感障碍患者	16S rRNA测序, V3-V4	抑郁症中, 门水平上: 拟杆菌门丰度增加 抑郁症中, 科水平上: 拟杆菌科、假单胞菌科、酸氨基球菌科、梭菌科、明串珠菌科和放线菌等14个菌科丰度增加; 消化链球菌科、乳杆菌科、草酸杆菌科、Synergistaceae、伯克氏菌科和棒状杆菌科等17个菌科丰度降低 双相情感障碍中, 门水平上: 变形菌门、梭杆菌门、Saccharibacteria和Synergistetes丰度增加; 拟杆菌门丰度降低 双相情感障碍中, 科水平上: 肠杆菌科、假单胞菌科、消化链球菌科、norank_c__Cyanobacteria丰度增加; 产碱杆菌科、unclassified_o__Clostridiales、unclassified_p__Firmicutes、unclassified_k__norank、unclassified_o__Bacteroidales和优杆菌科丰度降低
Yang等人 ^[63]	抑郁症患者	宏基因测序	种水平上: 粪便拟杆菌、埃氏拟杆菌、狄氏副拟杆菌、多形类杆菌、马赛拟杆菌和卵形拟杆菌等18个菌种丰度增加; 弗氏柠檬酸杆、粪肠球菌、<i>Blautia</i> sp._CAG:237、<i>Blautia</i> sp._GD8、<i>Blautia</i> sp._Marseille-P2398和<i>Blautia_wexlerae</i>等29个菌种丰度降低
Zheng等人 ^[64]	抑郁食蟹猴模型	16S rRNA测序, V3-V4宏基因测序	28个差异OTUs 科水平上: 14个OTUs丰度增加, 主要归类为韦荣氏菌科和毛螺菌科; 14个OTUs丰度降低, 主要归类为瘤胃菌科 50个差异MGS, 主要归类为厚壁菌门
Coello等人 ^[71]	双相情感障碍患者	16S rRNA测序, V3-V4	属水平上: <i>Flavonifractor</i> 丰度增加
Evans等人 ^[72]	双相情感障碍患者	16S rRNA测序, V4	属水平上: 粪杆菌属丰度降低
Painold等人 ^[73]	双相情感障碍患者	16S rRNA测序, V1-V2	门水平上: 放线菌门丰度增加 科水平上: 红蜡菌科丰度增加; 瘤胃菌科丰度降低 属水平上: 粪杆菌属丰度降低
Hu等人 ^[74]	双相情感障碍患者	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 拟杆菌门丰度增加; 厚壁菌门丰度降低 科水平上: 盐单胞菌科、黄杆菌科和紫单胞菌科丰度增加、毛螺菌科和生丝微菌科丰度降低 属水平上: 副拟杆菌属、拟杆菌属、魏斯氏菌属、嗜盐单胞菌属和<i>Anaerofustis</i>丰度增加; 罗斯氏菌属、粪杆菌属、瘤胃球菌属、<i>Gemmiger</i>、副萨特氏菌属和粪球菌属等8个菌属丰度降低 药物治疗后, 在属水平上: 克雷伯氏菌属、乳酸杆菌属、<i>Anaeroglobus</i>、柯林斯氏菌、副普雷沃氏菌属、<i>Solobacterium</i>和韦荣球菌属丰度增加
Zhang等人 ^[78]	孤独症谱系障碍患儿	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 拟杆菌门/厚壁菌门丰度比增加; 厚壁菌门丰度降低 属水平上: 萨特氏菌属、臭气杆菌属和丁酸弧菌属丰度增加; 韦荣球菌属、链球菌属、大肠杆菌属、放线菌属、细小单胞菌属、布雷德菌属和<i>Peptoniphilus</i>丰度降低
Zhang等人 ^[80]	孤独症谱系障碍患儿	宏基因测序	种水平上: 小韦荣球菌、鼠李糖乳杆菌、黏滑罗斯菌、巴氏链球菌、毗邻颗粒链菌和巨球形菌等12个菌种丰度增加; 长双歧杆菌、普雷沃氏菌、粪便拟杆菌、<i>Dorea unclassified</i>、毛螺旋菌和黏液真杆菌丰度降低
Chen等人 ^[86]	焦虑症患者	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 厚壁菌门丰度降低 科水平上: Burkholderiaceae、肠杆菌科、拟杆菌科丰度增加; 普雷沃氏菌科和Muribaculaceae丰度降低 属水平上: <i>Tyzzereella</i>、<i>Hungatella</i>、大肠杆菌/志贺菌、拟杆菌属丰度增加; 普雷沃氏菌属、小杆菌属、产粪甾醇真菌属、<i>Subdoligranulum</i>、巨单胞菌属和瘤胃菌属等19个菌属丰度降低
Jiang等人 ^[87]	焦虑症患者	16S rRNA测序, V3-V4	门水平上: 梭杆菌门和拟杆菌门丰度增加; 厚壁菌门丰度降低 属水平上: 粪杆菌属、真杆菌属、萨特氏菌属、毛螺菌属和<i>Butyrivibrio</i>丰度增加; 拟杆菌属、瘤胃球菌属和梭杆菌属丰度降低

氨基酸代谢、核苷酸代谢和微生物代谢通路紊乱^[35,36]。进一步分析发现, 由梭菌科(Clostridiaceae)、毛螺菌科(Lachnospiraceae)、丹毒丝菌科、拟杆菌科4个OTUs和6个差异代谢产物(亮氨酸、胞嘧啶、草

酸、N-乙酰色氨酸、d-甘油酸和黄嘌呤)组成的生物标志物组能以100%的准确率区分MG和健康者, 显著高于单独的微生物或代谢标志物^[35]。另一项基于宏基因的研究发现, 由死亡梭杆菌(*F. mortiferum*)、粪普雷

沃氏菌(*P. stercorea*)、普雷沃氏菌(*P. copri*)、单形巨单胞菌(*M. funiformis*)和超巨巨单胞菌(*M. hypermegalae*)5个菌株组成的标志物组对MG的诊断率达0.94,同时伴随血液中丁酸和异丁酸含量降低,结果提示肠道微生物改变通过影响SCFAs的产生参与MG的发病^[37]。采用双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和乳酸杆菌(*Lactobacillus*)治疗可以通过增加血清中转化生长因子- β 的水平和外周血白细胞中调节性T细胞百分比,从而缓解大鼠实验性MG症状^[38]。

2.3 肠道微生物与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,是一种常见的老年神经系统退行性疾病,预期寿命的提高伴随PD发病率的显著增加。研究数据表明,PD患者的肠道微生物群发生独特改变,例如毛螺菌科相对丰度降低,而毛螺菌科丰度的降低和乳杆菌科(Lactobacillaceae)、克氏菌科(Christensenellaceae)丰度的升高与临床症状(认知障碍、步态障碍和姿势不稳)严重程度有关^[39],PD中这些微生物改变可作为PD早期生物标志物^[40]。 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)聚集在PD的发病机理中起着关键作用。在小鼠胃肠道中注射的致病性 α -Syn可通过迷走神经传递至大脑,诱导小鼠产生类似PD的症状,提示肠-脑轴在PD发病中起重要作用^[41]。同时,肠道微生物及其代谢产物,例如SCFAs、胆汁酸等,可诱导小鼠出现PD相关运动缺陷和肠道功能障碍,促进 α -Syn的聚集和 α -Syn依赖的神经炎症激活。将PD患者粪便菌群移植到 α -Syn过表达小鼠,小鼠运动症状加剧,表明 α -Syn过度表达(遗传学)和肠道微生态失调(环境)共同影响小鼠的疾病结局^[42]。 δ -分泌酶(天冬酰胺内肽酶)参与 α -Syn和Tau蛋白的切割,形成 α -Syn N103/Tau N368复合体,并介导其纤维化和从肠道到大脑的逆行传播,触发与运动功能障碍相关的黑质多巴胺能神经元丢失,参与PD病理过程^[43]。最新研究发现,肠道致病微生物来源的抗原表位肽的改变与异常的炎症反应和谷氨酸、丙酸盐的生物合成显著相关,抗原表位肽的改变可能加重PD的病理学,并可能成为PD的潜在生物标志物^[44]。

2.4 肠道微生物与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种起病隐匿的、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经系统退行性疾病,

是老年期最常见的一种痴呆类型。临床研究表明,在伴有脑淀粉样变性的老年认知障碍患者肠道中,直肠真杆菌(*E. rectale*)和脆弱拟杆菌等具有抗炎活性的菌株丰度降低,大肠杆菌/志贺菌(*Escherichia/Shigella*)等具有促炎活性的菌株丰度增加^[45,46]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)(AD前期阶段)患者和AD患者的肠道微生物组成相似,提示AD前期阶段就存在明显的肠道微生态失调,基于差异肠道菌群构建的诊断模型,可以93%(28/30)的敏感度鉴别出MCI患者^[47]。在AD患者中,粪便菌群多样性和丰度显著降低,粪杆菌属(*Faecalibacterium*)等产丁酸的菌属丰度显著降低,粪杆菌属的丰度与AD患者的MMSE, WAIS和Barthel量表评分等临床指标呈正相关;相反,双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等产乳酸的菌属丰度增加,双歧杆菌属的丰度与上述临床指标呈负相关;同时,AD患者肠道菌群失调引起机体脂肪酸代谢和叶酸生物合成等代谢通路功能异常,从而促进宿主免疫功能紊乱^[48]。另外,肠道菌群与AD的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)病理发展相关。近期一项研究发现,将老龄(16月龄)AD小鼠模型的粪便菌群移植给年轻(3月龄)AD小鼠模型后,可促进后者的A β 斑块形成,但菌群移植对野生型小鼠无影响,该研究结果提示,虽然肠道菌群的变化自身无法单独诱导A β 斑块形成,但可在AD遗传背景下促进AD的进展^[49]。采用双歧杆菌制剂(SLAB51)治疗3xTg-AD转基因小鼠后,小鼠肠道菌群组成及与能量、氨基酸和核苷酸代谢相关的功能出现改善,受损的神经元蛋白水解功能(泛素-蛋白酶体和自噬系统)被显著修复,A β 蛋白的聚集减少,认知功能提高,从而缓解小鼠的AD进程^[50]。在临床上,补充含双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌的发酵乳产品可显著改善AD患者的认知、感觉和情绪功能^[51]。

2.5 肠道微生物与精神分裂症

精神分裂症是目前精神疾病中致残率最高的一类精神疾病。谢鹏教授团队^[17]通过16S测序,发现与健康对照者相比,SCZ患者肠道微生物群系 α -多样性显著降低,肠道微生物组成改变。韦荣氏菌科(Veillonellaceae)的相对丰度与SCZ严重程度呈负相关;拟杆菌科、链球菌科(Streptococcaceae)和毛螺菌科与SCZ严重程度呈正相关。同时,由气球菌科(Aerococcaceae)、双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)、布鲁氏菌科(Brancel-

laceae)、巴斯德氏菌科(Pasteurellaceae)和理研菌科(Rikenellaceae)组成的微生物标志物组,能很好地鉴别SCZ患者和健康对照者,受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积达0.769.此外,把SCZ患者的粪便菌群移植到GF小鼠后,小鼠出现空间认知能力下降等SCZ相关行为.与对照小鼠相比,移植SCZ患者粪便菌群的小鼠海马中谷氨酸含量较低,谷氨酰胺和 γ -氨基丁酸含量较高,提示肠道微生物可能通过谷氨酸和 γ -氨基丁酸代谢通路的异常去影响精神分裂症的发病.西安交通大学的马现仓教授团队^[18]也做了类似的研究,他们将SCZ患者的粪便菌群移植给经抗生素处理的小鼠体内,发现该小鼠表现出运动距离增加、学习能力下降等SCZ样行为学异常,同时该小鼠的外周血和大脑中色氨酸降解的犬尿氨酸代谢途径增强,前额叶皮质中的多巴胺和海马中的5-羟色胺水平升高,提示肠道菌群组成改变可以通过调节色氨酸-犬尿氨酸代谢途径参与SCZ的发病机制.此外,最新机制研究发现,SCZ相关的肠-脑功能模块主要涉及SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸和异戊酸)的合成、色氨酸代谢及神经递质(谷氨酸、 γ -氨基丁酸和一氧化氮)的合成和降解^[52].

2.6 肠道微生物与抑郁症

抑郁症是严重危害人类健康的重大精神疾病,它具有患病率高、自杀率高和复发率高的特点,给家庭和社会带来沉重的负担.越来越多的研究提示肠道微生物紊乱与MDD发病密切相关.尽管不同研究发现MDD患者肠道菌群组成改变存在差异^[20,53-60],但是放线菌门(Actinobacteria)和埃格特菌属(*Eggerthella*)丰度的增加,拟杆菌门(Bacteroidetes)、普雷沃氏菌科、粪球菌属(*Coprococcus*)、粪杆菌属和萨特氏菌属(*Sutterella*)丰度的降低是最一致的改变^[61].最新数据分析发现,拟杆菌属是MDD的特征性改变^[62],MDD患者主要伴有9株拟杆菌菌株的富集和5株布劳特氏菌菌株的耗竭^[63],这为针对这些候选菌株开发MDD相关的诊断试剂盒奠定了基础.MDD患者伴有肠道微生物的紊乱,这是一个原因还是一个结果呢?为解决这一科学问题,谢鹏教授团队^[20]将MDD患者的粪便菌群以灌胃的方式移植到GF小鼠体内,构建“人源化”小鼠模型,发现该小鼠的强迫游泳及悬尾实验静止不动时间显著延长(典型的抑郁样行为),且其肠道微生物组成改变与提

供粪便微生物的MDD患者一致.与上述结果一致,国际著名的微生物专家克莱恩(John F. Cryan)教授团队^[19]将MDD患者粪便菌群移植到经抗生素处理的大鼠体内,发现接受MDD患者粪便移植的大鼠表现出快感缺失(抑郁症特征样行为).证实肠道微生物的紊乱可能是MDD发生的潜在原因.

进一步的分子机制研究发现,这些紊乱的肠道微生物主要通过调控碳水化合物和肠源性 γ -氨基丁酸、苯丙氨酸、色氨酸等分子通路参与MDD发病^[20,63].尽管基于临床的发现为MDD研究提供了很好的证据,但是临床样本容易受药物、饮食、地域等各种混杂因素的影响.然而相对于啮齿类动物,猴的肠道微生物组成与人类更加接近,且它受其他临床上难以排除的混杂因素的影响更小.因此,进一步基于非人灵长类自然抑郁猴的肠-脑轴分子机制研究发现,紊乱的肠道微生物主要通过调控甘油磷脂和鞘脂代谢,介导抑郁样行为的发生^[64].此外,基于GF小鼠和MDD患者粪便菌群移植小鼠的研究发现,肠道微生物紊乱可引起CREB和Ras/MAPK信号通路功能障碍,从而参与调节抑郁样行为^[65-68].同时,研究还发现,肠道微生物紊乱可降低内源性大麻素(endocannabinoid, eCB)信号通路功能,从而诱导小鼠抑郁样行为,选择性增强中枢eCB信号可缓解小鼠抑郁样行为^[69].

2.7 肠道微生物与双相障碍

双相障碍(bipolar disorder, BD)是严重的精神障碍,具有复发率高、自杀率高、致残率高的特点.BD患者往往经历两个阶段,一是抑郁发作,二是躁狂发作.在临床上,BD容易和MDD或SCZ混淆,早期识别和及早干预对BD的防控具有重要的临床价值.研究发现,BD患者在抑郁或者躁狂发作期,肠道微生物的多样性和组成发生了显著变化^[70].前期研究发现,与健康对照者相比,BD患者的肠道微生物中放线菌门、红螺菌科(Coriobacteriaceae)和黄杆菌属(*Flavobacterium*)丰度增加,粪杆菌属丰度降低^[71-73].未进行药物治疗的BD患者中多种丁酸产生菌丰度降低,包括罗斯氏菌属(*Roseburia*)、粪杆菌属和粪球菌属^[74].丁酸盐在中枢神经系统可以调节海马功能并促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达^[75],由此推测肠道产丁酸菌丰度的降低可通过降低脑内BDNF的表达参与BD发病机制.噻硫

平单药治疗后BD患者肠道微生物组成发生变化, 如克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)和韦荣球菌属(*Veillonella*)丰度增加^[74]。非典型抗精神病药物治疗后BD患者的肠道菌群结构也发生显著改变, 尤其是女性患者, 主要表现为毛螺菌科丰度增加, 阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)和萨特氏菌属丰度降低^[76]。在最新的研究中, 除前期发现的结果以外, 还发现普雷沃氏菌属_9(*Prevotella_9*)和假单胞菌属(*Pseudomonas*)与BD发病密切相关, 同时由26个OTUs组成的微生物标志物组对BD患者有很高诊断效率, 曲线下面积在训练集为0.967、测试集为0.741^[62]。在BD患者中, 放线菌门、红螯菌目、红螯菌科和拟杆菌属被证明与脂质和葡萄糖代谢有关^[77]; 黄杆菌属丰度的增加, 可能与氧化应激和炎症反应有关^[71]; 粪杆菌属在肠道中具有抗炎活性, 而其相对丰度在BD患者中降低。综上所述, BD患者肠道微生物紊乱与异常的炎症反应、代谢过程和氧化应激有关。

2.8 肠道微生物与孤独症谱系障碍

孤独症谱系障碍是一类复杂的神经系统发育障碍性疾病, 主要特征为社会交往障碍和重复刻板行为, 其发病率呈逐年上升趋势, 且具有性别差异, 男女比例约为4.5:1。ASD儿童的消化道疾病占到30%~70%, 是共患率最高的共患病。前期研究比较了35名ASD患者和6名健康对照者的粪便微生物组成差异, 发现ASD患者中拟杆菌门/厚壁菌门(*Bacteroidetes/Firmicutes*)比例显著增加, 萨特氏菌属、臭气杆菌属(*Odoribacter*)和丁酸弧菌属(*Butyricimonas*)的相对丰度明显高于对照组, 而韦荣球菌属和链球菌属(*Streptococcus*)的相对丰度明显低于对照组; 丁酸可以促进黏蛋白的合成, 增强肠道紧密连接的完整性, 而ASD患者中产生丁酸菌群丰度的降低, 可通过导致肠道通透性的异常增加参与疾病发生; 通路富集分析发现, ASD中精氨酸-鸟氨酸代谢、乙醚脂质代谢等代谢通路被激活, 而类固醇激素生物合成和糖胺聚糖降解等代谢通路被抑制^[78]。Mazmanian教授团队^[21]将ASD患者的粪便菌群移植到GF小鼠, 该小鼠的子代出现刻板行为和社交活动障碍等ASD特征行为, 同时ASD肠道微生物谱的改变垂直并稳定地传递给子代, 并且引起子代小鼠大脑ASD相关基因的广泛选择性剪接改变和肠道内牛磺酸、5-氨基酮草酸等小分子代谢物降低, 给予牛磺酸、5-氨基酮

草酸可显著改善ASD小鼠刻板行为和社交活动。同时最新研究发现, 肠道微生物群可以通过介导大脑应激反应的离散神经元回路(下丘脑室旁核中CRH⁺神经元、终纹床核和海马齿状回中糖皮质激素受体表达神经元)影响小鼠社交行为; 定植粪肠球菌(*E. faecalis*)可降低小鼠皮质酮水平, 促进小鼠社交行为^[79]。ASD患者中肠道保护性菌群相对丰度降低, 引起微生物相关解毒酶表达降低, 从而导致微生物解毒作用缺陷, 造成谷胱甘肽耗竭, 引起线粒体功能障碍, 最终导致ASD的发生发展^[80]。这些差异表达的微生物相关解毒酶对ASD具有较高诊断效率, ROC曲线下面积高达0.88^[80]。此外, 研究还发现, ASD患者中肠道菌群代谢产物对甲酚含量增高^[81], 给予对甲酚后可诱导小鼠出现ASD的核心症状, 增高的对甲酚可通过损害腹侧被盖区多巴胺能神经元的兴奋性影响ASD的发病和症状^[82]。

2.9 肠道微生物与焦虑症

焦虑症是一种以广泛、持续性紧张焦虑或反复发作的惊恐不安为主要特征的神经症性障碍, 可分为慢性焦虑, 即广泛性焦虑(*generalized anxiety disorder, GAD*)和急性焦虑, 即惊恐发作两种形式。肠道微生物的缺乏会引起小鼠焦虑样行为改变^[83], 在关键发育期重定植无特定病原体小鼠的粪便菌群可以使GF小鼠的焦虑样行为趋于正常^[84], 提示肠道微生物与焦虑样行为产生密切相关。前期研究发现, 使用氨苄青霉素后, 可引起小鼠肠道产酸克雷伯氏菌(*K. oxytoca*)、大肠埃希氏杆菌(*E. coli*)和摩氏摩根菌(*M. morganii*)等在内的变形菌门(*Proteobacteria*)的数量增加, 激活肠道单核细胞/巨噬细胞, 引起胃肠道炎症, 从而诱导神经炎症, 最终导致焦虑的发生^[85]。GAD患者肠道微生物丰富度和 α -多样性显著降低, 产粪甾醇真菌属(*Eubacterium_coprostanoligenes_group*)、瘤胃菌属(*Ruminococcaceae_UCG-014*)和普雷沃氏菌(*Prevotella_9*)的丰度与焦虑严重程度呈负相关, 而拟杆菌属和大肠杆菌/志贺菌的丰度与焦虑严重程度呈正相关^[86]。粪杆菌属、直肠真杆菌和萨特氏菌属等产生SCFAs细菌的丰度增加与GAD症状缓解有关^[87]。前期一项荟萃分析纳入了22项临床前研究和14项临床研究, 分析了益生菌在抗焦虑中的作用, 发现益生菌可显著缓解动物的焦虑样行为, 鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)是唯一的具有抗焦

虑作用的菌株;而在人体试验中,益生菌并未表现出显著的抗焦虑作用^[88]。

3 基于肠道微生物的诊断和治疗前景

鉴于肠道菌群失调及其来源的标志物水平与疾病的严重程度相关,因此基于肠道微生态的研究可为神经精神系统疾病的诊断和治疗提供新的思路。越来越多的研究以疾病关键肠道菌群或其来源的分子改变为基础构建了疾病的预测和诊断模型。但是基于肠道菌群改变的诊断策略仍有待进一步优化标准化流程,减少实验室之间的差异。微生物-肠-脑轴研究的深入有利于人们研究脑疾病的治疗,筛选新的干预靶点,实现“脑病肠治”,并根据菌群改变选择个性化治疗方案,同时利用益生菌、益生元和药物等进行靶向调节肠道菌群,改善微生物-肠-脑轴功能,促进临床精准转化。

目前,调节肠道菌群的方式主要包括以下三种。首先是FMT。它是指将健康人的粪便菌群移植到患者体内,重建患者肠道微生态,以此实现治疗疾病的目的。在我国有将近70多家医院开展了菌群移植和粪菌移植。随着科学技术的发展,南京医科大学第二附属医院张发明教授团队^[89]基于智能化粪菌分离系统及严格质控相关漂洗过程研发出洗涤菌群移植技术(washed microbiota transplantation, WMT), WMT在量化和质控移植的洗涤菌群、提高临床治疗安全性等方面明显优于传统的FMT。其次是益生菌、益生元。益生菌是指适量服用对人体健康有益的、活的微生物。一代益生菌来源于有限的种属,最常见的就是乳酸菌属和双歧杆菌属。目前它主要作为食品中的膳食补充剂,用于调节肠道菌群结构,改善肠道功能,并没有严格按照药物开发的标准进行开发。而益生元则是可以被宿主微生物选择利用的底物,作为肠道益生菌的“食物”,可促进肠道有益菌的生长,调节肠道菌群结构,从而改善宿主健康。同时益生元可以通过抑制病原菌生长及刺激肠道黏膜免疫改善疾病症状。最后是活体生物药。它是指含有活的微生物的药物,也被称为二代益生菌。在临床上活体生物药是作为药品使用,必须要有明确的临床适应证。目前临床已经获批的活体生物药很少,主要包括德国获批的Mutaflor、日本获批的MIYAIRI 588和我国获批的SK08活菌散,这些活体生物药将为疾病适应证提供新的临床选择。通过FMT,益生菌、

益生元或活体生物药重建宿主肠道菌群平衡,改善微生物-肠-脑轴的功能,从而减轻疾病症状,即是当前神经精神科学研究的热点,同时针对微生物-肠-脑轴的检测及干预更是未来神经精神疾病诊断和防治的重要方向。

4 结论和展望

前期大量的临床前和临床研究证实了肠道微生物紊乱参与神经精神疾病的发病,并初步探索了其肠-脑分子机制。动物模型的构建为探索肠道微生物在疾病病理中的作用提供了重要的载体,然而将这些发现延伸到人类疾病的诊治仍然面临着巨大挑战,这主要是由于动物和人类之间存在明显的生物学差异,人类肠道菌群的复杂性、个体性和动态性加剧了这种挑战。人肠道中大约有 10×10^{14} 个细菌,然而分离出来的却只有1500多种细菌种类,目前在肠道微生物领域的研究仍处于起步阶段。进一步明确健康状态下的肠道微生物组成和各种混杂因素对微生物特征的影响,是阐述疾病发病机制中肠道微生物改变是否有致病作用的第一步。未来的研究必须考虑这些影响肠道微生物组成和功能的因素,以及在健康和疾病状态中微生物-宿主相互作用的双向性。此外,将微生物群系数数据与其他组学数据(转录组、蛋白组、代谢组和脑网络组)进行关联分析,能够使人们同时从微生物组成和功能层面,以及宿主基因、转录、蛋白、代谢和脑功能层面,全面筛选神经精神疾病相关的生物标志物,获得与其他组学标志物变化相关联的特定微生物及其基因,从而深入解析疾病发生发展过程的肠-脑轴分子机制,基于此开发可供临床选择的诊断试剂盒和治疗策略。从不断发现肠菌,到认识肠菌,最后不断利用肠菌,使其帮助实现人类健康。然而基于肠道菌群的诊治策略在临床领域的应用仍然面临重大挑战,包括缺乏基于大型临床队列的微生物标志物验证,缺乏微生物群系数数据分析和处理的标准化流程,以及缺乏对不同疾病中微生物相关肠-脑分子机制的个性化理解。尽管存在诸多挑战,但随着该领域的蓬勃发展,可以预期在不久的将来,人们可以通过智能设备,对肠道菌群及其代谢产物等健康指标进行实时监测,通过菌群移植和微生态制剂等方法对肠道菌群进行个性化干预,实现肠道菌群的“初始化”,将疾病扼杀在摇篮中。

参考文献

- 1 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016, 164: 337–340
- 2 Cummings J H, Macfarlane G T. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *Clin Nutr*, 1997, 16: 3–11
- 3 Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17: 223–237
- 4 Tao J, Li S, Gan R Y, et al. Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: effects and potential mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60: 1025–1037
- 5 Riva A, Kuzyk O, Forsberg E, et al. A fiber-deprived diet disturbs the fine-scale spatial architecture of the murine colon microbiome. *Nat Commun*, 2019, 10: 4366
- 6 Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*, 2019, 68: 1417–1429
- 7 Neufeld K M, Kang N, Bienenstock J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23: 255–e119
- 8 Cryan J F, Dinan T G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 701–712
- 9 Han W, Tellez L A, Perkins M H, et al. A neural circuit for gut-induced reward. *Cell*, 2018, 175: 665–678.e23
- 10 Kaelberer M M, Buchanan K L, Klein M E, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*, 2018, 361
- 11 Luo Y, Zeng B, Zeng L, et al. Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. *Transl Psychiatry*, 2018, 8: 187
- 12 Dinan T G, Cryan J F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37: 1369–1378
- 13 Merola B, Longobardi S, Colao A, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuropsychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci*, 1994, 741: 263–270
- 14 Vitetta L, Vitetta G, Hall S. The brain-intestinal mucosa-appendix- microbiome-brain loop. *Diseases*, 2018, 6: 23
- 15 McCarville J L, Chen G Y, Cuevas V D, et al. Microbiota metabolites in health and disease. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 147–170
- 16 Williams S C P. Gnotobiotics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1661
- 17 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. *Sci Adv*, 2019, 5: eaau8317
- 18 Zhu F, Guo R, Wang W, et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 2905–2918
- 19 Kelly J R, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*, 2016, 82: 109–118
- 20 Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*, 2016, 21: 786–796
- 21 Sharon G, Cruz N J, Kang D W, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*, 2019, 177: 1600–1618.e17
- 22 Wang W, Zhang N, Du Y, et al. Three-dimensional quantitative imaging of native microbiota distribution in the gut. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 3055–3061
- 23 Ashammakhi N, Nasiri R, Barros N R, et al. Gut-on-a-chip: current progress and future opportunities. *Biomaterials*, 2020, 255: 120196
- 24 Cheng Y, Zan J, Song Y, et al. Evaluation of intestinal injury, inflammatory response and oxidative stress following intracerebral hemorrhage in mice. *Int J Mol Med*, 2018, 42: 2120–2128
- 25 Yu X, Zhou G, Shao B, et al. Gut microbiota dysbiosis induced by intracerebral hemorrhage aggravates neuroinflammation in mice. *Front Microbiol*, 2021, 12: 647304
- 26 Di Napoli M, Parry-Jones A R, Smith C J, et al. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014, 45: 59–65

- 27 Zheng G R, Chen B, Shen J, et al. Serum myeloperoxidase concentrations for outcome prediction in acute intracerebral hemorrhage. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 330–336
- 28 Li Y S, Xu H C, Wang J Y, et al. Analysis of bacterial flora structure of patients with cerebral hemorrhage due to hyperactivity of liver-yang by 16S rRNA gene sequencing technique (in Chinese). *Chin J Exp Trad Med Form*, 2019, 25: 83–88 [李裕思, 许华冲, 王俊月, 等. 16S_rRNA基因测序技术分析肝阳上亢型脑出血患者的肠道菌群结构. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25: 83–88]
- 29 Polster S P, Sharma A, Tanes C, et al. Permissive microbiome characterizes human subjects with a neurovascular disease cavernous angioma. *Nat Commun*, 2020, 11: 2659
- 30 Xu K, Gao X, Xia G, et al. Rapid gut dysbiosis induced by stroke exacerbates brain infarction in turn. *Gut*, 2021, 70: 1486–1494
- 31 Chen Y, Liang J, Ouyang F, et al. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys. *Front Neurol*, 2019, 10: 661
- 32 Chen R, Xu Y, Wu P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104403
- 33 Lee J, d'Aigle J, Atadja L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice. *Circ Res*, 2020, 127: 453–465
- 34 Levy M, Kolodziejczyk A A, Thaïs C A, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 219–232
- 35 Zheng P, Li Y, Wu J, et al. Perturbed microbial ecology in myasthenia gravis: evidence from the gut microbiome and fecal metabolome. *Adv Sci*, 2019, 6: 1901441
- 36 Qiu D, Xia Z, Jiao X, et al. Altered gut microbiota in myasthenia gravis. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2627
- 37 Liu P, Jiang Y, Gu S, et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed potential microbial marker set for diagnosis of pediatric myasthenia gravis. *BMC Med*, 2021, 19: 159
- 38 Consonni A, Cordiglieri C, Rinaldi E, et al. Administration of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains modulates experimental myasthenia gravis and experimental encephalomyelitis in Lewis rats. *Oncotarget*, 2018, 9: 22269–22287
- 39 Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 2019, 34: 396–405
- 40 Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, et al. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain*, 2021, 144: 2571–2593
- 41 Kim S, Kwon S H, Kam T I, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron*, 2019, 103: 627–641.e7
- 42 Sampson T R, Debelius J W, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 2016, 167: 1469–1480.e12
- 43 Ahn E H, Kang S S, Liu X, et al. Initiation of Parkinson's disease from gut to brain by δ -secretase. *Cell Res*, 2020, 30: 70–87
- 44 Li Z, Lu G, Li Z, et al. Altered Actinobacteria and Firmicutes phylum associated epitopes in patients with Parkinson's disease. *Front Immunol*, 2021, 12: 632482
- 45 Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 60–68
- 46 Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 329–336
- 47 Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 1357–1366
- 48 Ling Z, Zhu M, Yan X, et al. Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in Chinese patients With Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 634069
- 49 Wang M, Cao J, Gong C, et al. Exploring the microbiota-Alzheimer's disease linkage using short-term antibiotic treatment followed by fecal microbiota transplantation. *Brain Behav Immun*, 2021, 96: 227–238
- 50 Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep*, 2017, 7: 2426
- 51 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013,

- 144: 1394–1401.e4
- 52 Zhu F, Ju Y, Wang W, et al. Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia. [Nat Commun](#), 2020, 11: 1612
- 53 Chen J J, Zheng P, Liu Y Y, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. [Neuropsychiatr Dis Treat](#), 2018, Volume 14: 647–655
- 54 Chen Z, Li J, Gui S, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. [Neuroreport](#), 2018, 29: 417–425
- 55 Chung Y C E, Chen H C, Chou H C L, et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. [J Psychiatr Res](#), 2019, 111: 74–82
- 56 Lai W T, Zhao J, Xu S X, et al. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in bipolar disorder with current major depressive episode patients. [J Affect Disord](#), 2021, 278: 311–319
- 57 Rong H, Xie X H, Zhao J, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. [J Psychiatr Res](#), 2019, 113: 90–99
- 58 Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. [Brain Behav Immun](#), 2015, 48: 186–194
- 59 Lin P, Ding B, Feng C, et al. *Prevotella* and *Klebsiella* proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. [J Affect Disord](#), 2017, 207: 300–304
- 60 Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. [J Affect Disord](#), 2016, 202: 254–257
- 61 Simpson C A, Diaz-Arteche C, Eliby D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression—a systematic review. [Clin Psychol Rev](#), 2021, 83: 101943
- 62 Zheng P, Yang J, Li Y, et al. Gut microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression. [Adv Sci](#), 2020, 7: 1902862
- 63 Yang J, Zheng P, Li Y, et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. [Sci Adv](#), 2020, 6: eaba8555
- 64 Zheng P, Wu J, Zhang H, et al. The gut microbiome modulates gut-brain axis glycerophospholipid metabolism in a region-specific manner in a nonhuman primate model of depression. [Mol Psychiatry](#), 2021, 26: 2380–2392
- 65 Liu L, Wang H, Yu Y, et al. Microbial regulation of a lincRNA-miRNA-mRNA network in the mouse hippocampus. [Epigenomics](#), 2020, 12: 1377–1387
- 66 Wang H, Liu L, Rao X, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals perturbed pathways in the hippocampus of gut microbiota dysbiosis mice. [Transl Psychiatry](#), 2020, 10: 346
- 67 Huang C, Yang X, Zeng B, et al. Proteomic analysis of olfactory bulb suggests CACNA1E as a promoter of CREB signaling in microbiota-induced depression. [J Proteomics](#), 2019, 194: 132–147
- 68 Liu L, Wang H, Rao X, et al. Comprehensive analysis of the lysine acetylome and succinylome in the hippocampus of gut microbiota-dysbiosis mice. [J Adv Res](#), 2021, 30: 27–38
- 69 Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. [Nat Commun](#), 2020, 11: 6363
- 70 Huang T T, Lai J B, Du Y L, et al. Current understanding of gut microbiota in mood disorders: an update of human studies. [Front Genet](#), 2019, 10: 98
- 71 Coello K, Hansen T H, Sørensen N, et al. Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. [Brain Behav Immun](#), 2019, 75: 112–118
- 72 Evans S J, Bassis C M, Hein R, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. [J Psychiatr Res](#), 2017, 87: 23–29
- 73 Painold A, Mörk S, Kashofer K, et al. A step ahead: exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. [Bipolar Disord](#), 2019, 21: 40–49
- 74 Hu S, Li A, Huang T, et al. Gut microbiota changes in patients with bipolar depression. [Adv Sci](#), 2019, 6: 1900752
- 75 Lucidi L, Pettorruso M, Vellante F, et al. Gut microbiota and bipolar disorder: an overview on a novel biomarker for diagnosis and treatment. [Int J Mol Sci](#), 2021, 22: 3723

- 76 Flowers S A, Evans S J, Ward K M, et al. Interaction between atypical antipsychotics and the gut microbiome in a bipolar disease cohort. *Pharmacotherapy*, 2017, 37: 261–267
- 77 McElroy S L, Keck Jr P E. Metabolic syndrome in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75: 46–61
- 78 Zhang M, Ma W, Zhang J, et al. Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China. *Sci Rep*, 2018, 8: 13981
- 79 Wu W L, Adame M D, Liou C W, et al. Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain. *Nature*, 2021, 595: 409–414
- 80 Zhang M, Chu Y, Meng Q, et al. A quasi-paired cohort strategy reveals the impaired detoxifying function of microbes in the gut of autistic children. *Sci Adv*, 2020, 6: eaba3760
- 81 Needham B D, Adame M D, Serena G, et al. Plasma and fecal metabolite profiles in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 2021, 89: 451–462
- 82 Bermudez-Martin P, Becker J A J, Caramello N, et al. The microbial metabolite p-Cresol induces autistic-like behaviors in mice by remodeling the gut microbiota. *Microbiome*, 2021, 9: 157
- 83 Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 666–673
- 84 Zeng L, Zeng B, Wang H, et al. Microbiota modulates behavior and protein kinase C mediated cAMP response element-binding protein signaling. *Sci Rep*, 2016, 6: 29998
- 85 Jang H M, Lee H J, Jang S E, et al. Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunol*, 2018, 11: 1386–1397
- 86 Chen Y H, Bai J, Wu D, et al. Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: severity and early treatment response. *J Affect Disord*, 2019, 259: 56–66
- 87 Jiang H Y, Zhang X, Yu Z H, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*, 2018, 104: 130–136
- 88 Reis D J, Ilardi S S, Punt S E W. The anxiolytic effect of probiotics: a systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PLoS ONE*, 2018, 13: e0199041
- 89 Zhang T, Lu G, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and *in vitro* screening. *Protein Cell*, 2020, 11: 251–266

Gut microbiota: a new insight into neuropsychiatric disorders

LIU LanXiang^{1,2}, WANG HaiYang² & XIE Peng^{1,2,3}

1 Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China;

2 NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment on Brain Functional Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

3 Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

In the last decade, it has become increasingly recognized that the balance of gut microbiota plays an important role in maintaining health of the host. Numerous clinical and preclinical studies have shown that the changes in gut microbiota composition are associated with a variety of neuropsychiatric disorders, e.g., Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, and depression. However, the underlying molecular mechanisms are complex and remain unclear. The behavioral phenotypes can be transmitted from human to animals through gut microbiota transplantation, indicating that gut microbiota may be an important regulator of neuropsychiatric diseases. However, further researches are needed to determine whether the animal-based findings can be extended to humans, and elucidate all the relevant potential mechanisms of gut microbiota regulating brain diseases. Such researches could help to develop new microbiota-based strategies for diagnosis and treatment, and promote the clinical management of neuropsychiatric diseases. In this paper, we review the dysbiosis of gut microbiota and the corresponding mechanisms in the common neuropsychiatric diseases, and look forward to its potential role in the diagnosis and treatment of neuropsychiatric diseases in the future.

gut microbiota, neuropsychiatric disorders, gut-brain axis

doi: [10.1360/SSV-2021-0325](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0325)