



抑郁症肠道微生物组紊乱假说的现状与展望

叶飞^{1,2}, 郑鹏^{1,2}, 谢鹏^{1,2*}

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学神经科学及脑科学协同创新中心, 重庆 400016)

【摘要】 抑郁症是一种基因与环境交互影响的重大精神疾病。其发病机制学说众多,但仍未获得广泛认同。肠道微生物是人体最大、最直接的外环境,已成为解析抑郁症的全新切入点。根据最新研究进展,本文将从以下几个方面来进行综述:(1) 肠道微生物通过“微生物-肠-脑”轴影响脑神经生化和行为表型;(2) 肠道微生物紊乱与抑郁发生的相关性;(3) 肠道微生物在抑郁发生中的潜在致病机制;(4) 展望以抑郁症肠道微生物紊乱为靶点,开发抑郁症新的诊治方法。

【关键词】 抑郁症;肠道微生物组;微生物-肠-脑轴

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 06-0654-04

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.06.012

Hypothesis and prospects of disturbed gut microbiota in major depressive disorder

YE Fei^{1,2}, ZHENG Peng^{1,2}, XIE Peng^{1,2*}

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;
2. Institute of Neuroscience and the Collaborative Innovation Center for Brain Science, Chongqing Medical University, Chongqing 400016)

【Abstract】 Major depressive disorder (MDD) is one of the severe mental illness caused by genetic and environmental interactions. There are several hypotheses that sought to account for this disorder. However, none of them is widely recognized. Gut microbiome, the largest and most direct external environment for human body, is considered as a new focus in the research of MDD. Based on the new development, we will summarize the following aspects of MDD in this article: (1) How the gut microbiome shapes the brain neurochemistry and behaviors through microbiota-gut-brain axis? (2) Association between disturbances of gut microbiome and MDD; (3) The potential pathogenesis of gut microbiome in the onset of MDD; (4) The prospects of developing new diagnosis and treatment for MDD by targeting microbiota-gut-brain axis.

【Key words】 Major depressive disorder; Gut microbiome; Microbiota-gut-brain axis

Corresponding author: XIE Peng. E-mail: xiepeng@cqmu.edu.cn

抑郁症是一种严重的精神疾病,以显著而持久的情绪低落为主要临床特征,主要累及青壮年人群,给个人、家庭以及社会带来巨大压力和沉重的负担^[1]。随着社会的发展,竞争压力的增加,使得抑郁症的发病率逐年增加。世界卫生组织(WTO)预计全球每年约有1.21亿患者受此病折磨。我国抑郁症的患病率约为6.87%,即约有9000万人受累^[2]。

其中约有2/3的抑郁症患者常常有强烈的自杀意念和自杀行为,且15%~25%的抑郁症患者最终自杀成功^[3]。因此,WHO预测到2020年,抑郁症将成为危害人类健康的第二大疾病,占全球疾病负担的15%^[4]。因此,加强抑郁症防治以及发病机制的研究迫在眉睫。

抑郁症是一种多病因异质性的精神疾病。当

【基金项目】 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病重点专项(No.2016YFC1307200);国家自然科学基金(No.81771490)资助。

【作者简介】 叶飞(1991-),男,硕士研究生,专业:神经病学。E-mail:dr_yefei@outlook.com

【通讯作者】 谢鹏(1958-),男,教授,博士生导师,研究方向:抑郁症的发病机制及生物标志物研究。E-mail:xiepeng@cqmu.edu.cn

前,抑郁症发病机制仍不清楚,代表性学说包括神经递质失衡、神经发生及可塑性障碍、炎性激活、氧化应激障碍以及免疫调节紊乱等^[5]。这些脑内分子异常学说为探索抑郁症的发病机制,开发治疗药物提供一定的理论基础,但也仅能解释抑郁症病理生理的某些方面。据此研发的各类抗抑郁药物也仅能使部分患者受益。例如,临床上广泛运用的针对神经递质失衡学说而开展的抗抑郁治疗,也仅能使 40%~60% 病人症状缓解^[6]。这提示现有的抑郁症脑内分子异常机制可能不足以解释抑郁症这种多病因异质性疾病。在对现有脑内异常分子学说深入研究的同时,更应积极探寻脑外因素在抑郁症发生中的作用,拓宽抑郁症的病因学研究领域。

人体肠道栖居着一千多种微生物,其总数高达 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个,细胞总数量大约是人体细胞总数量的 10 倍,其编码的细菌基因总数量是人体基因总数 100 倍^[7]。因此,肠道微生物组被认为是人体最大、最直接的外环境,对维持人体健康发挥着重要的作用^[8]。

从国际微生物组计划启动以来,肠道微生物组已被证实复杂人体疾病,例如消化系统疾病^[9]、各类代谢性疾病^[10]、肿瘤^[11]及心血管疾病^[12]等疾病中起到重要作用。此外,新近研究表明肠道微生物可调节脑的神经生化及各类脑行为,从而丰富拓展了肠-脑轴,正式命名“微生物-肠-脑轴”这一概念^[13]。脑-肠间是由中枢、自主及肠神经系统,及神经内分泌及免疫系统所构成复杂双向调控网络^[13]。基础研究的突破促进该领域的临床研究,短短几年,肠道微生物组紊乱已发现与抑郁症^[14]、自闭症^[15]、多发性硬化^[16]、帕金森病^[17]及脑血管病^[18]等脑重大疾病发病相关。鉴于肠道微生物的易修饰、可检测的特性,一旦锁定疾病相关关键肠道菌群或其效应分子,将有助于开发出现相关诊治新策略。

1 肠道微生物通过“微生物-肠-脑”轴影响脑神经生化和行为表型

肠道微生物能通过“脑-肠-微生物”轴影响大脑神经生化和行为表型^[19]。无菌小鼠 (germ-free mice, GF) 是采用无菌繁殖、无菌饲养培育出的新型模式动物,其体内不带有任何的微生物。通过比较 GF 小鼠与普通清洁小鼠 (specific pathogen free, SPF),可直接评价肠道菌群对脑的影响。主要的研究发现:①肠道微生物显著影响脑内神经化学:相对于 SPF 小鼠,GF 小鼠脑源性神经营养因子 (brain

derived neurotrophic factor, BDNF) 表达降低^[20]、突触形成与神经营养相关基因表达异常,神经递质 5-羟色胺 (5-HT) 代谢产物增加^[21];将普通 SPF 小鼠的粪便移植于 GF 小鼠后,其中枢 5-HT 代谢异常可部分逆转^[22];相对于 SPF 小鼠,GF 小鼠脑内的 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA) 与 5-HT_{1A} 受体表达水平升高^[23];GF 小鼠在应激状态下表现为高度活化的下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴,采用益生菌 *Bifidobacterium infantis* 可逆转应激状态下 HPA 轴的过度反应^[24]。这些肠道微生物所介导的神经生化改变,与抑郁症患者所伴有的神经递质紊乱,HPA 轴失调相契合,从分子层面提示肠道微生物紊乱可能与抑郁发生相关。

肠道微生物紊乱导致焦虑行为:相对于 SPF 小鼠,GF 小鼠表现为焦虑样行为减少,将 PF 小鼠粪便重定植于 GF 小鼠可显著增加其焦虑样行为^[20,22];Neufeld 等^[25]发现 GF 小鼠在焦虑行为减少同时伴有中央杏仁核、海马齿状颗粒层脑区神经可塑性相关基因改变。Wong 等^[26]发现肠道微生物紊乱与 caspase-1 所致的炎症反应相关,采用基因工程技术或 caspase-1 抑制剂可以减轻焦虑状态,并增强小鼠运动能力。与前期结果一致,我们实验室也发现,缺少肠道微生物的 GF 小鼠相对 SPF 小鼠,旷野实验的中心距离及中心时间增加,提示焦虑行为减少^[27]外,联合运用多种抗生素 (头孢西丁、庆大霉素、甲硝唑、万古霉素) 清除小鼠肠道菌群以模拟 GF 小鼠,该小鼠出现焦虑样表现,且重新定植正常菌群后,焦虑样行为可逆^[28],也有研究发现成年期 GF 小鼠定植来源于 SPF 小鼠肠道菌群,焦虑行为难以逆转^[21,25]。这提示正常菌群对神经系统发育有重要影响,成年后中枢神经系统异常所致焦虑可能难以纠正。

2 肠道微生物紊乱与抑郁发生的相关性

代谢通路是肠道微生物调节人体的重要途径。抑郁症尿液代谢组学研究中,我们发现抑郁症患者尿液 m-hydroxyphenylacetate, hippurate, dimethylamine, dimethylglycine 以及 trimethylamine-N-oxide 浓度较正常对照显著降低^[14]。这从代谢层面提示抑郁症可能伴有肠道微生物组的紊乱。继而,Jiang 等^[29]运用新一代测序技术比较 46 位抑郁症患者和 30 位健康对照的粪便微生物构成,结果显抑郁症患者的粪便菌群比健康人群有明显增高的 α 多样性。抑郁症患者 *Enterobacteriaceae* 和 *Alistipes* 的表达丰

度增多, *Faecalibacterium* 的丰度减少。同时, 我们开展抑郁症患者粪便的 16S rRNA 测序分析, 与之不同的是, 我们发现抑郁症患者与健康对照的 α 多样性无差异, β 多样性显著不同^[27]。抑郁症患者肠道微生物组表型与正常对照显著不同, 两组间共有 54 个差异操作分类单元 (operational taxonomic units, OTUs), 这些差异 OTUs 主要聚焦于 *Firmicutes*, *Actinobacteria* 以及 *Bacteroidetes*。相对于健康对照, 抑郁症 *Actinobacteria* 的表达丰度增加, *Bacteroidetes* 的表达丰度降低。有趣的是, *Firmicutes* 的总体表达丰度两组间无差异, 这是由于归属于 *Firmicutes* 的 OTUs 有的在抑郁症中高表达有的低表达。此外, Naseribafrouei 等^[30] 也通过测序比较 37 位抑郁症患者和 18 位对照的粪便微生物组, 发现抑郁症患者的粪便菌群中 *Bacteroidales*, *Lachnospiraceae* 以及 *Oscillibacter* 的 OTUs 过度表达。这些临床结果的不一致性, 可能与纳入的样本量、人种、饮食习惯以及是否服用抗抑郁药物等相关。但这些不同来源的临床样本都一致提示抑郁症伴有肠道微生物紊乱。

3 肠道微生物在抑郁发生中的潜在致病机制

这一系列临床发现抑郁症伴有肠道微生物组紊乱, 为深入研究紊乱的肠道微生物组是抑郁症发生的结果, 还是潜在新病因奠定基础。为回答该问题, 我们与第三军医大学合作首先比较 GF 与 SPF 小鼠的强迫游泳不动时间, 我们发现 GF 小鼠相对 SPF 小鼠不动时间减少, 提示缺乏肠道菌群可影响抑郁相关行为。在此基础上, 分别将健康对照及抑郁症患者粪便通过灌胃植入无菌小鼠, 构建人源化抑郁小鼠模型^[27]。行为学分析发现, 该人源化小鼠表现出典型的抑郁样行为, 提示肠道微生物组紊乱可能是抑郁发生的潜在新病因。16S rRNA 测序也证实, 该人源化抑郁小鼠模型, 复制抑郁症相关的核心差异菌群。鉴于无菌小鼠存在抑郁相关行为及分子改变, 可能对结果产生潜在影响。Kelly 等^[31] 采用另外一种人源化小鼠构建方法: 首先, 使用多种抗生素最大程度杀灭肠道微生物, 构建出肠道微生物缺乏大鼠模型; 其次, 将抑郁症患者和健康对照的粪便灌胃该大鼠, 该人源化动物模型也诱发出典型抑郁症状。以上研究表明肠道微生物组紊乱为抑郁症发生的潜在新病因。

肠道微生物主要通过代谢、免疫、炎症及神经肽等调节宿主, 导致疾病的发生。现今, 对于肠道微生物组如何通过微生物-肠-脑轴导致抑郁的发生机制

仍不清楚, 我们联合宏基因及代谢组学技术, 发现肠道微生物可能通过调节碳水化合物及氨基酸代谢导致抑郁发生^[27]。Wong 等^[26] 通过抗生素干预 caspase-1 敲除小鼠, 发现肠道微生物可通过肠道微生物-炎症小体-脑轴影响抑郁行为。Zhang 等^[32] 发现外周而不是中枢予以 IL-6R 抗体可起到抗抑郁作用, 可以部分逆转应激导致的肠道菌群紊乱, 提示 IL-6R 可能为肠道微生物导致抑郁的潜在途径。Chen 等^[33] 通过比较 GF 与 SPF 海马中 microRNA 和 mRNA 的水平, 发现系列差异 microRNA 和 mRNA, 这为深入研究肠道菌群如何导致抑郁提供候选靶点。在抑郁症的母婴分离模型 (maternal separation model, MS)^[34] 中, Desbonnet 等^[35] 将 *Bifidobacterium infantis* 和西酞普兰分别给予 MS 成年大鼠的子代, 然后测定在强迫游泳试验 (forced swim test, FST) 下大鼠的状态和刺激下大鼠血中细胞因子等各项炎症介质的水平, 结果发现 MS 大鼠在 FST 中不动时间增多, 外周血中细胞因子 IL-6 的水平升高, 脑干去甲肾上腺素的水平降低。通过给予益生菌喂养后免疫反应恢复正常, 抑郁行为及脑干去甲肾上腺素的水平得到逆转。该项研究既为抑郁症肠道微生物紊乱的神经免疫机制提供了证据, 也提示益生菌具有潜在抗抑郁作用。

4 展望

针对抑郁症这样一种多病因、异质性精神疾病, 发现肠道微生物组紊乱与抑郁症相关, 且可能为其发病潜在新致病因素, 这为抑郁的诊治、发病机制研究提供新的切入点。但需要指出的是, 现有的研究仍处在起步阶段, 受限于纳入人群、样本量不同, 用药及饮食的多样化等因素的影响, 筛选抑郁相关差异菌群仍不尽一致, 仍需采集多中心、高同质的大样本予以验证。当前, 从众多候选差异菌群中, 筛选出抑郁相关的关键菌株仍充满挑战。将抑郁症粪便移植入无菌小鼠, 筛选能在人源化小鼠中定植、且与抑郁症患者变化一致的菌株可能是一种有效的途径。此外, 依托我国丰富临床资源, 组建多中心的临床队列, 统一疾病纳入标准及样本采集方法, 详细记录膳食、用药、临床疾病分型、治疗反应等信息。以肠道微生物宏基因为基础, 多组学联合全面捕获脑疾病的表征, 建立起肠道关键致病菌株与脑疾病诊断、分型、治疗反应的量效关系, 革新抑郁症诊治策略。

参 考 文 献

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical man-

- ual of mental disorders (4th Text Revision ed.) [M]. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000.
- [2] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001 – 05: an epidemiological survey [J]. *Lancet*, 2009, 373; 2041 – 2053.
- [3] Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4; 819 – 828.
- [4] Balestrieri M, Bisoffi G, Tansella M, et al. Identification of depression by medical and surgical general hospital physicians [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2002, 24; 4 – 11.
- [5] Schrott G. Neurobiology: a molecular knife to dice depression [J]. *Nature*, 2014, 516; 45 – 46.
- [6] Taylor MJ, Sen S, Bhaqwaqar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68; 536 – 543.
- [7] Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32; 834 – 841.
- [8] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health; an integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148; 1258 – 1270.
- [9] Butto LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: cause or consequence [J]. *Int J Med Microbiol*, 2016, 306; 302 – 309.
- [10] Martin KA, Mani MV, Mani A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763; 64 – 74.
- [11] Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35; 249 – 255.
- [12] Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ, et al. Brain-gut-bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics [J]. *Circ Res*, 2016, 118; 1327 – 1336.
- [13] Dinan TG, Cryan JF. Brain-gut-microbiota axis and mental health [J]. *Psychosom Med*, 2017, 79(8); 920 – 926.
- [14] Zheng P, Wang Y, Chen L, et al. Identification and validation of urinary metabolite biomarkers for major depressive disorder [J]. *Mol Proteomics*, 2013, 12; 207 – 214.
- [15] Mulle JG, Sharp WG, Rubels JF. The gut microbiome: a new frontier in autism research [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15; 337.
- [16] Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls [J]. *Sci Rep*, 2016, 6; 28484.
- [17] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype [J]. *Mov Disord*, 2015, 30; 350 – 358.
- [18] Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(Suppl): 4586 – 4591.
- [19] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13; 701 – 712.
- [20] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice [J]. *Gut*, 2011, 60; 307 – 317.
- [21] Diaz Heijtz R, Wang S, Anguar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108; 3047 – 3052.
- [22] 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 [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18; 666 – 673.
- [23] Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice [J]. *Neurogastro Motil*, 2011, 23(3); 255 – 264.
- [24] 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 (Lond)*, 2004, 558; 263 – 275.
- [25] Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, et al. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior [J]. *Commun Integr Biol*, 2011, 4; 492 – 494.
- [26] Wong ML, Inserra A, Lewis MD, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21; 797 – 805.
- [27] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induced depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21; 786 – 796.
- [28] Zeng L, Zeng B, Wang H, et al. Microbiota modulates behavior and protein kinase C mediated cAMP response element-binding protein signaling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6; 29998.
- [29] Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48; 186 – 194.
- [30] Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression [J]. *Neurogastro Motil*, 2014, 26; 1155 – 1162.
- [31] Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioral changes in the rat [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82; 109 – 118.
- [32] Zhang L, Hu L, Chen M, et al. Exogenous interleukin-6 facilitated the contraction of the colon in a depression rat model [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58; 2187 – 2196.
- [33] Chen JJ, Zeng BH, Li WW, et al. Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 332; 34 – 41.
- [34] 林泽斯, 王洪琦. 肠易激综合征母婴分离模型应用进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23; 434 – 439.
- [35] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium* infants in the maternal separation model of depression [J]. *Neuroscience*, 2010, 170; 1179 – 1188.