

基于脑 - 肠 - 菌轴探讨 FD 相关研究进展

范明明 常 雨 张艮霜 林 伟 韩海瑞 王 顺

〔作者简介〕 范明明,医学博士,教授,硕士生导师,主任医师。目前担任中华中医药学会脾胃病分会青年委员、中国医师协会中医师分会委员、中国民族医药学会科普分会常务理事、黑龙江省中医药学会脾胃病分会秘书长兼知名专家、黑龙江省健康科普专家库专家。先后承担 3 项省部级科研项目,荣获省部级科学技术奖 7 项。发表论文共 30 余篇,参编“十二五”国家重点图书出版规划项目,以副主编身份编撰高等职业教育“十三五”规划教材等。

摘 要 肠道菌群是现代医学研究的热点之一,是众多消化系统、神经系统疾病的致病因素。功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是临床中常见的功能性胃肠病。肠道菌群与脑 - 肠轴之间有着不可分割的相互调控作用,越来越多的证据表明,肠道菌群是该系统的关键组成部分,所以我们可以将中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统以及肠道菌群视为一个整体,即脑 - 肠 - 菌轴。本文基于脑 - 肠 - 菌轴的研究进展对 FD 相关研究进展做一综述。

关键词 功能性消化不良 肠道菌群 脑 - 肠 - 菌轴 脑 - 肠轴

中图分类号 R57 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.001

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 起源于胃、十二指肠区域,主要症状有餐后饱胀、早饱、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等,可以以一种或多种症状出现^[1]。FD 根据症状不同分为两种亚型,包括餐后不适综合征和上腹部疼痛综合征^[2]。其病因尚未明确,但认为下述因素可能与 FD 发病相关,包括脑 - 肠轴失调、肠道菌群改变、胃肠感觉及动力异常、心理和社会因素与幽门螺杆菌等^[3]。随着对微生物领域研究的深入,越来越多的国内外研究者开始关注肠道菌群失调对 FD 发生的重要性,而比传统脑 - 肠轴更广泛的脑 - 肠 - 菌轴起着维护胃肠道和心理稳态的作用,该轴内的扰动可导致肠道运输、分泌和感觉功能的病理改变,其中感觉功能的变化与功能性胃肠道疾病联系密切。

一、脑 - 肠 - 菌轴结构概述

1. 肠道菌群及脑 - 肠轴:肠道菌群 (gut microbiota, GM) 是指定植在人体肠道内并长期与人体相互依存的细菌群。目前已经鉴定出肠道菌群的 9 个门,其中厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门占比达

到 98%^[4]。其作用包括:物质转化、提供屏障作用、调节固有免疫和获得性免疫等。每个人的肠道菌群都是独一无二的,虽然在青少年时期会趋于稳定,但仍然受环境、饮食、疾病、药物等影响不断变化。脑 - 肠轴 (brain - gut axis, BGA) 是神经系统与胃肠道的双向联结通路,涉及内分泌、免疫等多种调节机制。包括中枢神经系统、自主神经系统、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺、肠神经系统^[5]。其基本互动过程有上行、下行两条通路。

2. 脑 - 肠 - 菌轴:脑 - 肠 - 菌轴 (brain - gut - microbiota axis, BGMA) 由脑 - 肠轴、相关内分泌系统和免疫系统及肠道菌群构成,共同组成了一个复杂的反馈性网络,参与整合胃肠道生理与病理过程^[6]。肠道菌群与传统的脑 - 肠轴之间发生了复杂的不可分割的相互调控关系,大概可以概括为 4 条相互作用途径。

(1) 迷走神经途径:迷走神经被称为肠道和大脑联系的高速公路,它由 80% 的传入纤维和 20% 的传出纤维构成,支配整个消化道,收集食管到结肠的信号传入中枢。迷走神经受体可感知调节性肠道肽、炎症细胞因子、饮食成分和细菌代谢产物,并将该信息递呈给中枢神经系统^[7]。另一方面,中枢神经系统也可以通过刺激迷走神经改变肠道通透性、激活局部免疫来调控肠道菌群的组成^[8]。

(2) 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴:下丘脑 - 垂体 -

基金项目:黑龙江省博士后资助经费项目 (LBH - Z18274);黑龙江中医药科研项目 (ZHY18 - 043)

作者单位:150036 哈尔滨,黑龙江省中医药科学院 (范明明、常雨、张艮霜、林伟、韩海瑞);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学 (王顺)

通信作者:王顺,电子信箱:fmw771ok@163.com

肾上腺 (hypothalamic - pituitary - adrenal, HPA) 轴是脑 - 肠轴的重要组成部分。HPA 轴以其在人体中对压力的自然反应而闻名,皮质醇被认为是该轴的主要肾上腺效应器。Lyte 等对应激反应的相关问题进行研究,研究结果显示,成年无菌小鼠对束缚应激有过于激烈的 HPA 轴反应。Durand 整合了肠道菌群的相关资料,用益生菌嗜酸乳杆菌治疗实验大鼠能够改善由于压力引起的肠道通透性升高,还能抑制 HPA 轴的高反应性^[9]。

(3) 免疫系统:胃肠道是人体内免疫细胞数量最多的地方,与肠道微生物群之间存在着微妙而复杂的联系。肠道菌群可以产生促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。小胶质细胞是大脑中的免疫细胞。给予小鼠双歧杆菌可以通过促进突触形成及小胶质细胞功能,从而形成宿主神经回路。

(4) 内分泌途径:肠道菌群在代谢过程中可以产生多种神经递质、细胞因子及代谢产物。比如五羟色胺 (5 - hydroxytryptamine, 5 - HT)、多巴胺 (dopamine, DA)、 γ - 氨基丁酸 (γ - aminobutyric acid, GABA)、短链脂肪酸 (short - chain fatty acids, SCFA) 等。5 - HT 作为一种抑制性的神经递质,又是重要的胃肠道信号因子。GABA 宿主大脑中最主要的抑制性神经递质,和焦虑、抑郁症状发生有关。SCFA 来源于结肠中厌氧菌主要是厚壁菌和拟杆菌对肠道内膳食纤维的发酵。SCFA 被证明可以通过血 - 脑脊液屏障^[10]。

二、脑 - 肠 - 菌轴影响 FD 的发生、发展

1. 肠道菌群与 FD: (1) FD 患者肠道菌群失调的表现:肠道菌群依据与宿主的关系大致可分为共生菌群 (有益菌)、机会致病菌群 (中性菌)、致病菌群 (有害菌) 3 种。Zhong 等^[11] 研究发现,肠道菌群中链球菌、厌氧菌普雷沃菌、普氏菌、韦荣球菌、放线菌其数量与功能消化不良的发病呈负相关。此外还有研究采用乳果糖氢呼气试验证明 FD 患者存在小肠细菌过度生长的表现。

(2) 胃肠动力异常、肠道屏障功能受损:细菌产生的 SCFA 不仅调节 FD 中十二指肠碳酸氢盐的分泌,同时其快速被十二指肠吸收也可能影响管腔内细菌定殖抑制。此外,已发现由大肠杆菌产生的细菌脂多糖可显著延迟胃排空,而双歧杆菌作为益生菌可显著增强小肠运动。FD 患者存在有十二指肠黏膜的肠渗透性增加,这被认为是允许腔内触发器启动局部和全身免疫激活,导致神经元信号改变,产生消化不良症状。小肠细菌过度生长,可直接损伤紧密连接蛋白

(claudins),引起肠黏膜通透性明显增高,一项实验研究表明,在肠道给药促进 claudin - 3 表达的益生菌后,受损的肠道屏障有效地恢复了其正常功能^[12]。

(3) SCFA: SCFA 是调节脑 - 肠 - 菌轴的重要信号分子,参与多种宿主过程,包括胃肠功能和神经免疫功能等^[13]。SCFA 主要是丁酸、丙酸,通过调节肠道神经元对肠道运动产生直接影响。丁酸能够通过直接或者间接作用提高肠道固有神经及结肠的平滑肌兴奋性。还能通过肠内分泌细胞释放 5 - HT 激活受体,促进肠道蠕动和转运,另一方面还可以通过介导使肠蠕动减弱,从而引发肠道动力紊乱,这些都是通过迷走神经传入纤维完成的。丁酸通过调节转录活性,降低巨噬细胞对炎症致病因子 (如脂多糖) 的炎性反应,参与调节脑 - 肠轴。SCFA 依靠不同机制上调抗炎和下调促炎性细胞因子,通过上调肠道 G 蛋白偶联受体,增强上皮屏障完整性,并诱导和维持调节性 T 细胞,从而发挥抗炎作用。这与 FD 患者肠道动力障碍、内脏超敏反应密切相关。

在 SPF 成年小鼠中根除细菌的抗生素治疗导致小胶质细胞恢复未成熟状态,然后可以通过与复杂微生物群的重新融合使其正常化,这表明在整个成年期需要活跃的微生物信号来保持小胶质细胞的成熟。在饮用水中补充主要 SCFA 混合物可以改善长期的心理社会应激诱导的 HPA 轴过度活动、肠道通透性的改变^[14]。此外,SCFA 在选择性行为测试中降低了焦虑和抑郁样行为。同时伴随着下丘脑、海马和结肠中盐皮质激素受体基因表达的降低,以及结肠中 CRF 受体 1 和 2 的降低。这些数据进一步表明 SCFA 参与应激相关疾病,并加强了 SCFA 在脑 - 肠 - 菌轴中的中介作用。

2. 神经调节:包括情绪、认知和疼痛在内的中枢认知过程在功能性神经成像模式上与特定的大脑区域相关,BGMA 的关键大脑区域之一就是情绪唤醒网络,并且发现这些系统以动态方式与胃肠系统进行沟通^[15]。随着磁共振和正电子发射断层扫描等神经影像技术的发展,会发现前扣带回、岛叶、丘脑等活动异常与 FD 患者对疼痛的敏感度有关。当对 40 例 FD 患者进扫描时,发现岛叶、前扣带皮质、中扣带皮质和中额叶皮质内的糖代谢异常增加。这些异常与受试者焦虑和抑郁评分呈正相关,提示精神因素可能影响这些稳态传入和感觉区域的糖代谢,而不仅仅是内脏传入信号。FD 患者也存在海马和杏仁核协同激活增加的现象。自主神经系统的功能是维持生理稳态的

无意识控制,来自身体内部和外部的压力作用都可以激活它,比如生活压力、肌肉紧张等通过反馈回路发挥功能。其可以分为交感神经和副交感神经两条途径,1/2 的 FD 患者交感神经系统活动增强,1/3 的患者副交感神经系统活动受到抑制,这就使得患者会出现食欲不振、便秘等病理症状。肠神经系统控制整个胃肠道的内稳态,它由许多小神经节组成,这些神经节汇合形成嵌入肠壁内的两个大神经丛。有研究表明,FD 患者黏膜下神经丛存在神经元信号的损伤以及神经元、神经胶质细胞标志物表达模式改变的现象^[16]。

3. HPA 轴:在胃肠道,皮质醇调节应激作用于肠道通透性、肠道运动和分泌。急性和慢性心理压力可能导致该轴持续失衡。在急性应激状态下,肠道通透性增加,可能是内脏超敏反应发展的核心。下丘脑中的内分泌细胞针对应激反应释放出促肾上腺皮质激素释放激素,该激素可激活嗜酸性粒细胞和肥大细胞上的特异受体,增加小肠通透性,最终对胃肠动力、内脏敏感度等胃肠功能进行调节^[17]。肥大细胞稳定剂色甘酸二钠预处理可阻断这种作用。精神因素可以通过 HPA 轴影响人体内脏敏感度、胃肠道动力及胃排空进而调控 FD 的发生、发展。同时解决 HPA 轴的问题在一定程度上可以缓解焦虑、抑郁。

4. 神经递质

(1)5-HT:中枢神经系统内的 5-HT 其实只占全身总量的 5%,剩下的 95%都是由肠道内的肠嗜铬细胞利用饮食中摄取的色氨酸通过 TPH 酶在体内产生^[18]。有研究发现,芽胞形成细菌促进了结肠肠嗜铬细胞合成血清素^[19]。一项研究表明,5-HT 激活胃肠道内源性和外源性传入神经纤维上的多种受体家族,激活内在的兴奋性和抑制性肠运动神经元,并介导许多胃肠功能,包括肠蠕动、电解质分泌、疼痛感知和炎症反应等,这些广泛的影响是由于 5-HT 受体的巨大定位和多样性^[20]。其可能通过受体激动或者拮抗作用,作用较显著的有 5-HT₁、5-HT₃、5-HT₄,作用于胃底平滑肌,对胃肠动力进行促进或者减缓进而对 FD 的发生、发展产生影响。此外,SCFA 可能通过黏膜肥大细胞上的受体使管腔内 5-HT 释放刺激结肠转运。5-HT 与肠道微生物刺激可增加结肠肌层中与肠神经系统相邻的 M2 型巨噬细胞数量,这也与胃肠运动加速相关。同时位于肠道迷走神经传入神经末梢和脊髓传入神经外周末梢的 5-HT₃ 受体在内脏超敏反应和伤害性过程中起着重要作用。

5-HT₃ 受体拮抗剂雷莫司琼可有效降低患者的内脏超敏反应并调节胃肠转运。此外,过量的 5-HT 可触发初级神经元传入,会导致内脏痛觉过敏^[21]。近年来研究也表明,5-HT 水平降低可能降低 FD 患者的疗效。

(2)GABA:GABA 是宿主神经系统的主要抑制性神经递质。已证明能够被大肠杆菌属和乳酸杆菌属合成。有研究发现,*Lactobacillus rhamosus* 这种细菌可以减少压力诱导的皮质酮分泌,增强额叶的 GABAB1b mRNA 水平,减少海马体、杏仁核的 GABAB1b mRNA 水平,同时还能减少前额叶和杏仁核的 GABAA α 2 mRNA 表达,增强海马体的 GABAA α 2 mRNA 表达,这样相反的增强和抑制效果是受体不同的关系。中枢 GABA 受体的异常表达,会导致焦虑、抑郁等精神症状,同时会影响食物吸收、内脏疼痛等。有研究显示,FD 患者的 GABA 水平明显较低,也会影响 FD 患者的治疗效果^[22]。

三、相关治疗研究进展

1977 年,乔治恩格尔教授提出了一个新的医学模式:生物-心理-社会医学模式,FD 最显著的社会心理特征是精神共病。高开良等^[23]进行了历史性队列研究,显示抑郁队列的 FD 发生率是对照组的 1.7 倍。早期研究支持了 FD 病理生理学中的失调作用,并通过分析粪便和胃液表明肠道菌群失调可能与症状发生有关,不仅需要了解肠道微生物组在 FD 中的作用,还需要了解其对心理造成的影响。

精神药物具有镇痛和对情绪的有益作用,治疗 FD 疗效佳,包括三环类抗抑郁药和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等。这些被证明对胃肠运动功能有影响,包括胃调节能力增强、饭前胃放松增强和胃排空率改变,而其对胃肠道运动的影响源于对各种神经递质具有亲和力的受体作用,这些受体不仅位于大脑中,而且遍布整个胃肠道^[24]。抗抑郁药物以自上而下的方式作用于脑-肠-菌轴,机制包括中枢通路上的受体作用以改变疼痛感知,以及肠道外周改变内脏信号。临床试验根据脑-肠-菌轴研究了多种治疗靶点,包括抗益生菌、抑郁药、心理疗法、饮食调整等。

四、展望

FD 在全球的发生率逐渐上升,但其确切发病机制尚未完全阐明,治疗上缺乏特效药物,复发率高,也越来越成为医学研究的重点和难点。对脑-肠-菌轴的认识现在已经发展到研究精神疾病中肠道微生物

物环境的影响,而且肠道菌群的操纵可能促进心理健康。脑-肠-菌轴作为对肠道功能的中枢影响生理学的理解框架,解释了心理和胃肠道症状之间的频繁关联,还为功能性胃肠疾病管理中的行为、药理学和微生物治疗策略的实施提供了合理的基础。深入研究脑-肠-菌轴的作用机制以及解析FD的发病机制,对FD的治疗有重大意义。

参考文献

- 1 李娟娟,王凤云,唐旭东,等. 肠道菌群失调与功能性消化不良的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(1): 77-81
- 2 朱滢,孙超,陈洁,等. 功能性消化不良发病机制及治疗的研究进展[J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2020, 10(6): 272-278
- 3 柳红良,白宇宁. 基于罗马IV标准探讨功能性消化不良中西医结合身心诊疗思路[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1138-1141
- 4 Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, *et al.* Gut microbiota dysbiosis in functional dyspepsia[J]. Microorganisms, 2020, 8(5): 691
- 5 范明明,张湘龙,王顺,等. 基于脑-肠轴理论探讨功能性消化不良的中医研究进展[J]. 中南大学学报: 医学版, 2019, 44(11): 1300-1305
- 6 Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(8): 461-478
- 7 Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. Frontiers in Neuroscience, 2018, 12: 49
- 8 Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, *et al.* Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 312(6): G559-G571
- 9 Labanski A, Langhorst J, Engler H, *et al.* Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: a transdisciplinary challenge[J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 111: 104501
- 10 Fellows R, Denizot J, Stellato C, *et al.* Microbiota derived short chain fatty acids promote histone crotonylation in the colon through

histone deacetylases[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 105

- 11 Fellows R, Denizot J, Stellato C, *et al.* Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine[J]. Gut, 2017, 66(6): 1168-1169
- 12 Priyadarshini M, Kotlo KU, Dudeja PK, *et al.* Role of short chain fatty acid receptors in Intestinal physiology and pathophysiology[J]. Compr Physiol, 2018, 8(3): 1091-1115
- 13 Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, *et al.* SCFA: mechanisms and functional importance in the gut[J]. Proc Nutr Soc, 2020, 80(1): 37-49
- 14 Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan C, *et al.* The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013
- 15 Tait C, Sayuk GS. The brain-gut-microbiota axis: a framework for understanding functional GI illness and their therapeutic interventions[J]. Eur J Intern Med, 2021, 84: 1-9
- 16 张宇迪,刘纯伦. 功能性消化不良与脑-肠轴[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(8): 939-941, 946
- 17 Person H, Keefer L. Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases: Update on the brain-gut-microbiome axis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 107: 110209
- 18 邹毅成,彭桑,邱小蕾,等. 功能性消化不良脑-肠轴神经递质与临床症状关联研究[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2021, 35(2): 116-119
- 19 李波,侍荣华,李宗杰. 肠道菌群-肠-脑轴与心身疾病的相互关系[J]. 生理科学进展, 2018, 49(3): 221-226
- 20 刘涛,刘霞,张驰,等. 基于脑-肠-菌轴阐述针刺与肠易激综合征的关系[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(8): 152-155
- 21 Luo M, Zhuang X, Tian Z, *et al.* Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 1-14
- 22 刘钰,汪良芝. 功能性消化不良伴抑郁、焦虑状态患者脑功能检查的临床分析[J]. 临床荟萃, 2017, 32(9): 770-773
- 23 Kao KL, Sung FC, Huang HC, *et al.* Functional dyspepsia in depression: a population-based cohort study[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(6): e13506
- 24 Zhou W, Li X, Huang Y, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of psychotropic drugs for functional dyspepsia in adults: A systematic review and network Meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(20): e26046

(收稿日期: 2021-11-18)

(修回日期: 2021-12-06)

欢迎订阅

欢迎赐稿