

肠道菌群及其代谢产物与抑郁症的关系

王玉芬 田腾达 任建华 易孟莹 柳小璇 原洪^(通讯作者)

西安培华学院, 陕西西安, 710125;

摘要: 抑郁症是一种复杂的多因素精神障碍疾病, 其病理生理机制尚未完全阐明。近年来, 随着微生物组学的发展, “肠-脑轴”理论揭示了肠道菌群在脑功能与行为调控中的关键作用, 证实了肠道菌群与中枢神经系统之间的“肠-脑轴”调控机制与抑郁症的发生密切相关。本文系统综述了正常人体肠道菌群的动态变化特征、抑郁症患者肠道菌群的失衡模式, 深入分析了肠道菌群代谢产物(如短链脂肪酸、色氨酸代谢物、神经活性物质)与抑郁症的关系, 旨在为抑郁症的预防和治疗提供了全新的、有潜力的理论基础。

关键词: 抑郁症; 肠道菌群; 肠-脑轴; 代谢产物

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.070

引言

抑郁症是一种全球范围内高发的精神心理疾病, 其高发病率、高复发率及部分患者对现有治疗方法(如抗抑郁药、心理治疗)反应不佳, 促使研究者探寻其深层病因。近年来的突破性研究表明, 肠道——这个容纳了约100万亿微生物的“第二大脑”——与中枢神经系统之间存在密切的双向通信网络, 即“肠-脑轴”^[1]。“肠-脑轴”概念的提出与深化, 揭示了肠道菌群与中枢神经系统之间通过神经、内分泌、免疫、代谢等多种途径实现双向调控的机制^[1]。

肠道菌群是定植于人体胃肠道内的复杂微生物群落, 其包含了细菌、真菌、病毒等多种微生物。作为“肠-脑轴”这一轴线的核心组成部分, 肠道菌群不仅调控局部肠道健康, 更能通过产生大量代谢产物(如短链脂肪酸、胆汁酸、神经递质前体等)、调节免疫系统、激活神经通路和调控炎症反应等途径影响宿主的行为、情绪和认知功能。

基于此, 本文围绕肠道菌群及其关键代谢产物与抑郁症的关联展开综述, 并展望其临床转化前景。

1 肠道菌群与抑郁症

肠道菌群的结构与功能并非一成不变, 它会受到年龄、分娩方式、饮食、生活习惯、疾病状态等多种因素的影响而发生动态变化; 而抑郁症患者的肠道菌群在物种组成、多样性、代谢功能等方面均表现出与健康人群的显著差异, 这种失衡可能通过肠-脑轴机制参与抑郁症的发病过程。

1.1 正常人体肠道菌群的变化

正常人体肠道菌群的建立始于新生儿时期, 其结构

与功能会随着年龄增长、饮食、外界环境变化而逐渐成熟并趋于稳定, 不同生理阶段的肠道菌群具有不同的特征。

新生儿刚出生时肠道处于无菌状态, 出生后数小时内, 肠道开始定植细菌。自然分娩的新生儿首先从母体产道获得乳杆菌、双歧杆菌等有益菌, 而剖宫产的新生儿则主要从环境中定植葡萄球菌、肠球菌等条件致病菌; 出生后1-3个月, 随着母乳喂养的进行, 双歧杆菌成为肠道菌群的优势菌, 其占比可超过90%; 断乳后, 随着辅食的添加, 拟杆菌门、厚壁菌门的占比显著上升, 双歧杆菌占比相对下降, 肠道菌群的结构趋向成人模式过渡; 青春期至成年期(20-60岁), 肠道菌群的结构趋于稳定, 拟杆菌门与厚壁菌门成为绝对优势菌门, 放线菌门(如双歧杆菌)、变形菌门(如大肠杆菌)等占比较低, 此时肠道菌群的代谢功能完善, 可高效参与碳水化合物、脂肪、蛋白质的代谢, 同时通过产生短链脂肪酸(SCFAs, 如丁酸、丙酸)维持肠道屏障功能、调节免疫反应。老年人群(60岁以上)肠道菌群的多样性明显降低, 双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量减少, 肠杆菌科、梭杆菌科等潜在致病菌数量增加, 这种变化可能与老年人消化功能减退、免疫功能下降、慢性疾病高发等因素相关^[2]。

正常菌群通过以下四种方式维持宿主健康: (1) 代谢层面, 发酵膳食纤维产生短链脂肪酸等物质, 不仅为肠道细胞供能, 更作为信号分子调节全身能量平衡与基因表达; (2) 屏障层面, 通过占据空间、竞争营养和分泌抗菌物质构成生物防线, 并强化黏液层与上皮紧密连接, 抵御病原入侵; (3) 免疫层面, 从生命早期便开始“教育”免疫系统, 引导免疫细胞分化, 建立对

共生体的耐受与对病原的有效防御,维持免疫稳态;(4)神经层面,作为“肠-脑轴”的关键媒介,菌群直接合成神经递质,并通过代谢产物激活神经与内分泌通路,深层影响情绪、应激与认知功能^[3]。这四个功能紧密交织、相互促进——代谢产物驱动屏障与免疫调节,健全的屏障为菌群提供稳定环境,平衡的免疫又保障了微生物生态健康,而神经系统的反馈则进一步调控肠道生理,共同形成一个动态、精密的健康维护网络。

总体而言,正常人体肠道菌群具有“动态平衡”的特征,其结构与功能的稳定是维持机体健康的重要保障,而任何打破这种平衡的因素都可能导致肠道菌群失衡,进而引发一系列健康问题,包括精神心理疾病。

1.2 抑郁症患者肠道菌群的变化

大量临床研究通过 16S rRNA 测序或宏基因组学技术发现,抑郁症患者的肠道菌群生态与健康对照存在显著差异,主要表现为菌群多样性降低、菌群组成比例失衡及代谢功能异常等,且这些失衡表现均与抑郁症的严重程度密切相关^[4]。

1.2.1 菌群多样性降低

抑郁症患者肠道菌群的 α 多样性(群落内多样性)普遍下降,显著低于健康人群,提示菌群生态系统稳定性减弱,肠道菌群对外界干扰的抵抗力减弱,更容易受到环境因素的影响而发生进一步失衡^[5-6]。

1.2.2 菌群组成比例失衡

F/B 比值升高被认为是肠道菌群失衡的重要标志,其可能通过影响肠道屏障功能、促进炎症反应等途径参与抑郁症的发病。抑郁症患者肠道菌群的优势菌门比例发生明显改变,拟杆菌门占比显著降低,厚壁菌门占比显著升高,厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值升高^[5]。此外,在属水平上,抑郁症患者肠道内有益菌(双歧杆菌属、乳杆菌属等产 SCFAs 菌)数量显著减少,潜在致病菌(肠杆菌科、梭杆菌属、脱硫弧菌属等)数量显著增加。

1.2.3 代谢功能异常

宏基因组功能预测分析显示,抑郁症患者肠道菌群的代谢通路也存在显著异常,包括 SCFAs 合成通路受损、色氨酸代谢通路紊乱、胆汁酸代谢异常等^[7]。

综上所述,抑郁症患者存在显著的肠道菌群失衡,这种失衡可能通过影响神经递质合成、激活炎症反应、调控 HPA 轴功能等途径参与抑郁症的发病过程,为靶向肠道菌群的抑郁症治疗提供了理论基础。

2 肠道菌群代谢产物与抑郁症

肠道菌群失调通过其代谢产物影响“肠-脑轴”,是介导抑郁发生的关键机制。

2.1 短链脂肪酸(SCFAs)

SCFAs 是肠道有益菌发酵碳水化合物的产物,是连接菌群与大脑最重要的分子之一。SCFAs 主要包括丁酸、丙酸、乙酸、异丁酸、异戊酸等,主要由厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门等菌群中的一些成员产生,抑郁症患者粪便中丁酸、丙酸的浓度普遍降低,提示 SCFAs 合成通路受损与抑郁症病理相关^[5,7]。

2.1.1 丁酸

丁酸是肠道上皮细胞的主要能量来源,能增强肠屏障功能,防止脂多糖等毒素入血引发全身炎症;同时能通过血脑屏障,发挥神经保护作用,促进脑源性神经营养因子表达,抑制小胶质细胞过度激活,减轻神经炎症,并在表观遗传层面调控与情绪相关的基因表达^[8]。

2.1.2 丙酸和乙酸

乙酸主要由双杆菌属、乳酸杆菌属和埃希氏菌属产生,能调节肠道 pH、促进产丁酸盐的细菌繁殖并防止病原体进入肠道;丁酸由罗氏菌属和梭状芽胞杆菌属产生,能保持肠壁的完整性来抵抗炎症,靶向肠-脑轴保护神经系统^[7]。丙酸和乙酸能够进入循环系统,影响外周和中枢免疫。研究表明,抑郁症患者粪便和血液中 SCFAs 水平异常,补充 SCFAs 或其产菌在动物模型中显示出抗抑郁效果。

2.2 色氨酸代谢通路

色氨酸是人体不能合成的必需氨基酸,通过摄入外源性食物并经肠道菌群产生,约 95% 的色氨酸由肠道菌群代谢,其代谢流向深刻影响大脑功能。色氨酸代谢通路分为 5-羟色胺(5-HT)、犬尿氨酸(Kynurenine, KYN)和吲哚衍生物三种途径。

2.2.1 5-HT 途径

5-HT(一种重要的抗抑郁相关神经递质)降低是抑郁发生的关键,人体约 90% 的 5-HT 在肠道中由嗜铬细胞合成,其合成高度依赖菌群提供的色氨酸及其对肠嗜铬细胞的直接调节^[7]。菌群紊乱可降低色氨酸的可用性,色氨酸代谢通路紊乱,肠道菌群对色氨酸的分解增加,导致血清中 5-HT 前体色氨酸的浓度降低,同时产生大量吲哚类物质,而吲哚类物质可通过抑制色氨酸羟化酶活性进一步减少 5-HT 的合成。

2.2.2 犬尿氨酸途径

在慢性炎症状态下,色氨酸代谢更多转向犬尿氨酸途径,产生喹啉酸等神经毒性物质^[7]。喹啉酸可过度激

活 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 引发氧化应激、神经元损伤与凋亡, 这一通路 with 抑郁的神经退行性病理密切相关。

2.3 其他神经活性物质

2.3.1 γ -氨基丁酸 (GABA)

GABA 作为中枢神经系统的关键抑制性神经递质, 由乳酸菌和双歧杆菌直接合成, 其系统功能低下与焦虑和抑郁密切相关^[9]。肠道菌群的 GABA 降解能力增强能够加剧抑郁症状, 这可能是通过影响大脑中 GABA 水平, 进而干扰了中枢神经系统的正常功能。

2.3.2 次级胆汁酸

次级胆汁酸由肠道菌群修饰初级胆汁酸产生, 能作为信号分子激活肠道和大脑中的法尼醇 X 受体和 G 蛋白偶联胆汁酸受体, 调节情绪和认知。胆汁酸代谢异常, 肠道菌群对初级胆汁酸的转化能力下降, 导致次级胆汁酸的浓度降低, 而次级胆汁酸可通过激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (TGR5) 调节神经炎症、神经发生与情绪行为^[7]。因此, 抑郁症患者常伴随次级胆汁酸水平降低。

2.4 免疫炎症通路

紊乱的菌群导致肠屏障受损 (“肠漏”), 使细菌脂多糖等进入循环, 激活全身低度慢性炎症。促炎细胞因子 (如 IL-1 β , IL-6, TNF- α) 可穿透血脑屏障或通过神经信号传导, 激活脑内小胶质细胞, 引发神经炎症, 进而抑制神经发生、减少单胺类神经递质, 并损害突触可塑性, 这是抑郁症的核心病理机制之一^[5]。

3 结论与展望

综上所述, 越来越多的研究证明肠道菌群及其代谢产物在抑郁症的病理生理中扮演着关键角色。菌群失调通过影响 SCFAs、色氨酸代谢、神经递质合成以及全身/神经炎症, 多维度破坏 “肠-脑轴” 稳态, 从而参与抑郁的发生与发展。

基于此, 靶向肠道菌群的干预策略展现出巨大的治疗潜力:

(1) 精准微生物疗法: 开发基于特定益生菌 (如产丁酸菌、产 GABA 菌)、益生元或合生元的 “精神益生菌” 制剂。

(2) 饮食干预: 推广富含膳食纤维、多酚的饮食模式 (如地中海饮食), 以塑造有益的菌群结构, 促进有益代谢产物的生成。

(3) 粪便微生物移植: 在严格伦理和安全性评估下, 探索其对难治性抑郁症的治疗价值。

(4) 联合治疗: 将微生物靶向干预与传统抗抑郁治疗相结合, 可能提高疗效、减少副作用。

未来研究需解决以下挑战: 明确抑郁症特异性的 “微生物标志物”; 阐明代谢产物作用的具体分子机制; 开展大规模、长期、随机对照的临床研究以验证疗效。总之, 从 “微生物-肠-脑轴” 的角度理解并干预抑郁症, 为破解这一复杂疾病开辟了充满希望的新前沿。

参考文献

- [1] 刘悦, 杨恬怡, 齐鑫, 等. 基于肠-脑轴探讨肠道菌群调节抑郁症的机制及研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2024, 45(06): 135-139.
- [2] 王凯新, 董晓梦, 苏毅鹏, 等. 肠道菌群与抑郁症关系的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(04): 1094-1100.
- [3] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [4] 周星宇. 基于宏基因组-代谢组研究抑郁症相关菌株及其潜在机制[D]. 重庆医科大学, 2024.
- [5] 谢雅静. 肠道菌群在抑郁症发生与治疗中的作用及机制研究[D]. 齐鲁工业大学, 2023.
- [6] 刘青丽, 杨慧, 胡胜, 等. 肠道菌群及其代谢物在抑郁症诊断和治疗中的作用研究进展[J]. 徐州医科大学学报, 2025, 45(05): 380-385.
- [7] 蒋玉珍, 刘俊熙, 杨扬, 等. 基于肠-脑轴探讨植物多糖干预肠道菌群抗抑郁的研究进展[J]. 食品工业科技, 2024, 45(17): 406-415.
- [8] 刘聪. 肠道菌群及其代谢物丁酸通过 PI3K-AKT 通路改善高盐小鼠认知功能损伤的研究[D]. 广州医科大学, 2022.
- [9] 谢明君, 孙鹏, 熊鹰, 等. 肠道菌群失调与抑郁症的相关性及中医药防治研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(12): 60-66.

作者简介: 王玉芬 (2001年4月), 女, 朝鲜族, 吉林省安图县, 本科生, 710125, 医学检验技术。

资助项目: 2025年陕西省大学生创新训练计划项目; 项目名称: 肠道菌群及其代谢产物介导酸枣多糖改善小鼠抑郁症的作用与机制研究; 项目编号: (S202511400024)