

进食障碍与肠道菌群相互作用机制研究进展

齐林青 韩柏

030001 太原,山西医科大学第一医院精神卫生科

通信作者:韩柏,Email:hanbai68@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.019

【摘要】 人体内存在的脑-肠轴可能是大脑与胃肠道之间的关键调控通路,而肠道菌群是这条通路的重要参与者。进食障碍可能通过异常的进食行为使肠道菌群发生紊乱,而肠道菌群的紊乱也会通过多种机制影响进食障碍的发生发展,现归纳总结近年来国内外关于进食障碍与肠道菌群关系的研究,为研究和治疗进食障碍提供思路参考。

【关键词】 进食障碍; 肠道菌群; 综述

Research progress on the interaction mechanism between eating disorders and intestinal flora

Qi Linqing, Han Bai

Department of Mental Health, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Han Bai, Email: hanbai68@163.com

【Abstract】 The brain-gut axis in the human body may be a key regulatory pathway between the brain and the gastrointestinal tract, and intestinal flora is an important player in this pathway. Eating disorder (ED) may cause intestinal flora disorder through abnormal eating behavior, and intestinal flora disorder may also affect the occurrence and development of ED through a variety of mechanisms. This paper summarizes domestic and foreign studies on the relationship between eating disorder and intestinal flora in recent years, and opens a new idea for the research and treatment of ED.

【Key words】 Eating disorder; Intestinal flora; Review

进食障碍(eating disorder, ED)是一种严重的精神疾病,主要特征是摄食行为的失调和心理功能的紊乱,以及对认知、生理和社会功能产生负面影响。《精神疾病诊断与统计手册》第5版中把ED分为了神经性厌食症(anorexia nervosa, AN)、神经性贪食症(bulimia nervosa, BN)、暴食障碍(binge-eating disorder, BED)^[1]。ED的病因至今虽未完全阐明,但其与生物及社会心理因素是密不可分的。普遍认为患者对体型体重问题消极的自我评价、共存的人格障碍^[2-3]等社会心理因素是导致ED的主要病因,但是食欲下降以及胃肠不适、便秘等症状说明ED也可能是生物因素参与致病的。无论原因是什么,它通常会导致患者对进食行为的控制,产生极端的限制饮食、暴饮暴食和催吐行为。

许多研究显示肠道菌群(gut microbiota)对于维持机体的正常生理过程是非常重要的,并且它的失衡状态会增加罹患各种神经精神疾病的风险^[4],菌群失衡、肠道通透性的增加以及随之产生的慢性炎

症反应可能导致很多神经精神疾病的发生^[5]。这种“脑-肠轴(brain-gut-axis)”的通讯系统,说明肠道微生物群是心理和生理之间联系的关键机制,而且催吐和导泄,以及常规的营养康复治疗均会影响肠道微生物群,这种变化可以通过脑-肠轴的反馈以进一步改变疾病进展^[6-7]。鉴于宿主的饮食是决定肠道微生物特征性的关键因素,并且ED的特征在于食物摄入的失调,因此假设ED与肠道微生物群改变之间存在关联是合乎逻辑的。所以,深入理解肠道菌群对宿主的影响,对于防治ED的发生发展都有着重要的指导意义。迄今为止,ED的3种主要类型中,只有AN与肠道菌群相关的研究报道^[8-9],且多数ED多以限制型AN开始,逐步进展为BN或暴食/清除型AN^[10],现就近年来肠道菌群与ED间相互作用关系的研究进展做一综述。

一、ED患者的肠道菌群

ED患者摄食行为的改变对肠道菌群的特征性影响较大,其限制饮食的行为使得肠道内营养物质

的特征比如数量、类型等发生了改变,各种细菌对营养成分和环境的需求也不同,通过降解各自首选的肠道内能量底物,使得肠道内产生特定的优势菌群,例如,肠道中的罗斯菌更偏好肠道中的碳水化合物成分,拟杆菌更易在蛋白质及动物油脂成分中生长^[11]。Armougom等^[12]的研究发现,在肠道内低营养低能量摄入时,甲烷杆菌大量繁殖,使CO₂产生减少,甲烷气体增多,从而使肠道蠕动减慢,产生便秘。为了更好地验证ED患者肠道菌群的变化,Sammaliev等^[13]使用高通量测序法发现AN患者入院前后肠内微生物种群的多样性相对较低,而且其多样性与患者抑郁自评量表分值呈负相关。另一项PCR的研究显示^[9],与对照组相比,AN患者的链球菌属、梭菌属和拟杆菌属等类群的丰度较低,并且粪便中的乙酸盐和丙酸盐等短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)含量较低。这些都说明了临床上ED患者的肠道菌群存在异常,但这一领域目前只有关于AN的研究,且具体机制还需进一步探索。

二、肠道菌群对ED发生发展的影响

脑-肠轴是一种脑与肠道的双向通信系统,存在神经、激素和免疫等多种途径的调节方式,最初因其在调节消化功能和食物摄入中的作用而得到广泛认可。目前越来越多的研究聚焦于肠道菌群在神经精神疾病进展中发挥的作用。

1. 肠道菌群对宿主食欲调节的影响:食欲控制的失衡和饱腹感的异常,是ED患者常见的临床表现,同样也是脑-肠轴通讯系统改变的结果。从物种进化的角度看,调节宿主食物摄入的关键因素可能是微生物种群选择的结果,因为任何特定的微生物种群都会影响宿主的食物摄入偏好,所形成的正反馈回路导致宿主产生特定的食物摄入模式,从而改变宿主的食欲。在动物实验中发现,肠内分泌细胞表达的Toll样受体,与细菌产物如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、鞭毛蛋白(flagellin)结合激活后,可以改变调节饱腹感和饥饿感的激素—胆囊收缩素的分泌^[14];不仅如此,von Meyenburg等^[15]的发现说明LPS可通过激活中枢神经系统中Toll样受体-4/MyD88信号通路而引起厌食症状,另一方面LPS也可以直接破坏血脑屏障,增加细胞因子对中枢食欲调节的影响^[16]。

另一个关键机制是肠道菌群通过对激素的影响来调节食物摄入。肠道菌群可以产生类似哺乳动物食欲调节激素的序列的肽,这些肽模拟宿主激素的作用,产生干扰正常食欲调节的自身免疫反

应^[17],在此种“分子模拟”机制中,最重要的一种是 α -黑素细胞刺激素(alpha-melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)的模拟物, α -MSH是调节食欲的关键物质,使用药物阻断它时会导致明显的暴饮暴食和体重增加,而药物刺激会出现厌食症状和体重减轻^[18-19],通过模拟其作用,可以抑制宿主的食欲。蛋白质组学分析显示,大肠杆菌产生的酪蛋白分解蛋白酶B(caseinolytic protease B, ClpB)蛋白是 α -MSH的抗原模拟物,与对照组相比,ED组小鼠血浆ClpB蛋白水平较高^[20]。与Breton等^[20]对ED患者血浆ClpB蛋白及ClpB蛋白抗体升高的研究相一致。最近,Fetissov和Höckfelt^[21]发现ClpB可能通过其抗原作用间接参与ED的病理生理过程,且抗ClpB抗体中和ClpB的能力是患者发生暴食发作的基础。

另外,肠道菌群还可以通过代谢产生的化学物质来影响宿主的食欲,SCFAs是肠道内细菌通过对未被消化吸收的食物成分发酵而成的产物,是肠内微生物的主要代谢物,乙酸、丙酸、丁酸含量最高,占结肠SCFAs的90%以上,比例为3:1:1^[22]。其中含量最高的乙酸增加可以使下丘脑 γ -氨基丁酸神经传递和丙酮酸循环途径的乳酸产生增加。氧化代谢导致ATP产生增加,降低AMP:ATP比率,从而降低AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活性,并降低了乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的抑制作用,增加了丙二酰辅酶A的水平,刺激 γ -氨基丁酸能神经元的传递,从而减少食欲冲动^[23]。综上所述,肠道菌群通过多种机制,参与ED的发生发展。

2. 肠道菌群对宿主行为的影响:肠道菌群产生大量的化合物,其中有许多可以影响人类情绪、认知、行为的神经递质,包括多巴胺、5-羟色胺、乙酰胆碱和 γ -氨基丁酸,以及它们的前体比如色氨酸等^[24-25],同时肠道菌群的易位也使得血脑屏障的通透性降低^[26],这些产物便跨越血脑屏障引起神经精神疾病。

肠道细菌对宿主行为和精神活动的影响机制主要是通过通过对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的作用来调节的,HPA轴是一个主要的神经内分泌系统,它参与对心理和生理应激的反应,是ED的病因和进展的基础^[27]。已经有实验证明,LPS可以诱导人类的外周和脑内的一些反应,通过结合到其受体如巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞上,诱导白细胞介素-1、白细胞介素-6

和肿瘤坏死因子- α 等细胞因子的产生,引起了免疫-内分泌-神经系统的一系列变化,最后激活HPA轴^[28],以此使宿主产生行为的改变。Dantzer等^[29]发现,细菌产物激活免疫系统产生的细胞因子介导的免疫反应使宿主产生了食欲下降、运动活动减少、社交活动减少以及认知能力下降。

三、益生菌膳食对ED治疗的价值

ED虽然有多种表现形式,但营养康复治疗是其必不可少的一环,通过高热量食物摄入的营养康复,可以很快纠正各种生理问题^[30]。基于ED与肠道菌群之间的关系,益生菌膳食为目前的治疗方向开辟了新的方向。肠道内非常适合低能量环境(如AN)或能量变化的环境(如BN和BED)的肠道细菌可能更容易存活并占主导地位,因此在制定益生菌膳食的营养康复计划前,还应该检测ED患者肠内微生物种群的特征,并做好相对个体化的分类。尽快使患者的体重增加固然重要,然而脂肪、蛋白质、碳水化合物以及纤维可以显著改变肠道菌群的组成^[31]。回顾肠道菌群与ED发生的关系,在多营养元素的康复中加用益生菌膳食治疗可能有助于增加食欲及体重,减少焦虑和抑郁情绪,改变异常的进食及行为模式。

四、小结

ED作为一种严重的精神疾病,摄食行为与肠道菌群的改变是相互作用的结果,摄食行为的改变使肠道微生物的某些种属占据优势,其对肠道内营养物质的降解促使宿主在进食上产生正反馈作用的选择,而紊乱的肠道菌群也通过多种途径影响宿主的摄食行为异常和精神活动变化,今后的营养康复方案应包括更多样化益生菌食物,这可能对保持正常的肠道内菌群结构有益。改善肠道菌群虽然重要,但ED的治疗仍应以增加患者体重、健康饮食教育及心理社会支持等方式。越来越多的研究证明肠道菌群通过脑-肠轴影响ED的发生发展,但目前大多局限于AN,且多以动物实验为主,期望未来更多的研究揭示肠道菌群与其他类型ED的关系,也期望更多大样本量的实验来发现某些菌群与疾病表象之间的相关性,为研究ED与肠道菌群的联系、新的防治措施及合理的益生菌膳食治疗制定更加科学的方案。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、文献查阅与整理、论文撰写、论文修订为元林青,韩柏审核

参 考 文 献

- [1] 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册[M].张道龙,译.北京:北京大学出版社,2015.
- [2] Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, et al. Risk factors for anorexia nervosa: three integrated case-control comparisons[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(5): 468-476. DOI: 10.1001/archpsyc.56.5.468.
- [3] Fairburn CG, Welch SL, Doll HA, et al. Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study[J]. Arch Gen Psychiatry, 1997, 54(6): 509-517. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830180015003.
- [4] 李沁芮,韩颖,杜军保,等.肠道菌群与神经精神系统疾病研究进展[J].生理科学进展,2016,47(5):365-368.
- [5] Dubois T, Reynaert C, Jacques D, et al. Role of gut microbiota in the interaction between immunity and psychiatry: a literature review[J]. Psychiatr Danub, 2019, 31 Suppl 3: 381-385.
- [6] Lam YY, Maguire S, Palacios T, et al. Are the Gut Bacteria Telling Us to Eat or Not to Eat? Reviewing the Role of Gut Microbiota in the Etiology, Disease Progression and Treatment of Eating Disorders[J]. Nutrients, 2017, 9(6).pii: E602. DOI: 10.3390/nu9060602.
- [7] Budhran A, Parvathy S, Kremenchutzky M, et al. Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2017, 23(5): 628-636. DOI: 10.1177/1352458516682105.
- [8] Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, et al. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology[J]. Psychosom Med, 2015, 77(9): 969-981. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000247.
- [9] Morita C, Tsuji H, Hata T, et al. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145274. DOI: 10.1371/journal.pone.0145274.
- [10] Eddy KT, Dorer DJ, Franko DL, et al. Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(2): 245-250. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07060951.
- [11] Chung WS, Walker AW, Louis P, et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level[J]. BMC Biol, 2016, 14: 3. DOI: 10.1186/s12915-015-0224-3.
- [12] Armougom F, Henry M, Vialettes B, et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients[J]. PLoS One, 2009, 4(9): e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
- [13] Samnaliev M, Noh HL, Sonnevile KR, et al. The economic burden of eating disorders and related mental health comorbidities: An exploratory analysis using the U.S. Medical Expenditures Panel Survey[J]. Prev Med Rep, 2015, 2: 32-34. DOI: 10.1016/j.pmedr.2014.12.002.
- [14] Raybould HE. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents[J]. Auton Neurosci, 2010, 153(1/2): 41-46. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.07.007.
- [15] von Meyenburg C, Hrupka BH, Arsenijevic D, et al. Role for CD14, TLR2, and TLR4 in bacterial product-induced anorexia[J].

- Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 287(2): R298-R305. DOI: 10.1152/ajpregu.00659.2003.
- [16] Banks WA, Gray AM, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 223. DOI: 10.1186/s12974-015-0434-1.
- [17] Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms[J]. Bioessays, 2014, 36(10): 940-949. DOI: 10.1002/bies.201400071.
- [18] Hill JW, Faulkner LD. The Role of the Melanocortin System in Metabolic Disease: New Developments and Advances[J]. Neuroendocrinology, 2017, 104(4): 330-346. DOI: 10.1159/000450649.
- [19] Anderson EJ, Çakir I, Carrington SJ, et al. 60 YEARS OF POMC: Regulation of feeding and energy homeostasis by α -MSH[J]. J Mol Endocrinol, 2016, 56(4): T157-T174. DOI: 10.1530/JME-16-0014.
- [20] Breton J, Legrand R, Akkermann K, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders[J]. Int J Eat Disord, 2016, 49(8): 805-808. DOI: 10.1002/eat.22531.
- [21] Fetissov SO, Hökfelt T. On the origin of eating disorders: altered signaling between gut microbiota, adaptive immunity and the brain melanocortin system regulating feeding behavior [J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 48: 82-91. DOI: 10.1016/j.coph.2019.07.004.
- [22] Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 185. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00185.
- [23] Dicken MS, Tooker RE, Hentges ST. Regulation of GABA and glutamate release from proopiomelanocortin neuron terminals in intact hypothalamic networks[J]. J Neurosci, 2012, 32(12): 4042-4048. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6032-11.2012.
- [24] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264-276. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
- [25] Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study[J]. Front Syst Neurosci, 2013, 7: 9. DOI: 10.3389/fnsys.2013.00009.
- [26] Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation[J]. Ann Surg, 1990, 212(4): 496-510, 511-512. DOI: 10.1097/0000658-199010000-00012.
- [27] Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, et al. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders[J]. Neuropsychobiology, 2008, 57(3): 95-115. DOI: 10.1159/000138912.
- [28] Tilders FJ, DeRijk RH, Van Dam AM, et al. Activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial endotoxins: routes and intermediate signals[J]. Psychoneuroendocrinology, 1994, 19(2): 209-232. DOI: 10.1016/0306-4530(94)90010-8.
- [29] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GC, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(1): 46-56. DOI: 10.1038/nrn2297.
- [30] Peebles R, Lesser A, Park CC, et al. Outcomes of an inpatient medical nutritional rehabilitation protocol in children and adolescents with eating disorders[J]. J Eat Disord, 2017, 5: 7. DOI: 10.1186/s40337-017-0134-6.
- [31] Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, et al. The influence of diet on the gut microbiota[J]. Pharmacol Res, 2013, 69(1): 52-60. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.10.020.

(收稿日期: 2019-06-21)

(本文编辑: 戚红丹)