

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药对肠道菌群影响的

研究进展

屠宏伟 刘鹏鸿 张克让

030001 太原,山西医科大学第一医院精神卫生科(屠宏伟、刘鹏鸿、张克让);030001 太原,山西医科大学第一临床医学院(屠宏伟)

通信作者:张克让,Email:atomsxmu@vip.163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.03.008

【摘要】 肠道内存在人体最大的微生态环境,对于维持人体的健康发挥着重要作用。近年来,相关研究表明肠道菌群的多样性在抑郁症以及其他精神疾病的发生中起着重要作用。但是肠道菌群在治疗抑郁症中的作用仍有待阐明。现阶段,临床常用的治疗抑郁症的一线药物为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药(SSRIs),大量动物和临床研究表明SSRIs可以改变肠道菌群的分布,而这种改变或许与SSRIs发挥抗抑郁作用的机制有关。现就SSRIs抗抑郁药物对肠道菌群的影响及其机制展开综述,以期给临床治疗提供新思路。

【关键词】 抑郁症; 肠道菌群; 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂; 益生菌; 综述

Research progress on the effect of SSRIs antidepressants on the composition of gut microbiota

Tu Hongwei, Liu Penghong, Zhang Kerang

Department of Psychiatry, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Tu HW, Liu PH, Zhang KR); The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Tu HW)

Corresponding author: Zhang Kerang, Email: atomsxmu@vip.163.com

【Abstract】 There is the largest micro ecological environment in the gut, which plays an important role in maintaining human health. Recent studies have shown that the diversity of gut microbiota plays an important role in the occurrence of depression and other mental diseases. However, the role of intestinal flora in the treatment of depression remains to be elucidated. At present, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are commonly used as the first-line drugs in the treatment of depression. Many animal and clinical studies have shown that SSRIs can change the distribution of intestinal flora, and this change may be related to the mechanism of antidepressant effect of SSRIs. This article reviews the effects of SSRIs antidepressants on intestinal flora and its mechanism, to provide new ideas for clinical treatment.

【Key words】 Depression disorder; Gut microbiota; Selective serotonin reuptake inhibitors; Probiotic; Review

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)被用于治疗抑郁症、强迫症、焦虑症等精神疾病,最常用于治疗抑郁症^[1]。SSRIs在世界范围内被普遍使用,在西方人口中,年使用率约为10%^[1-2];而在我国对于抗抑郁药物使用调查中,SSRIs抗抑郁在治疗中占主导地位^[3-4]。尽管SSRIs是最常用的抗抑郁药,但SSRIs治疗抑郁症的机制仍存在许多不确定性。使用SSRIs后,其经过肝脏代谢后即可进入大

脑的突触间隙发挥作用,然而,抑郁症症状的减轻需要数周时间^[5],这与其直接通过血-脑脊液屏障的机制不符。此外,在所有的抑郁症患者中,使用SSRIs后只有约60%的患者症状得到缓解^[6],且相较于安慰剂,继续服用SSRIs防止复发的作用较小,这表现在复发率中仅有13%的差异^[7]。由于其较低的缓解率和高复发率给患者及其家庭带来巨大的负担,因此必须更好地了解可能介导SSRIs抗抑郁的途径。

一、SSRIs可改变肠道菌群分布

越来越多的证据表明 SSRIs 可改变肠道菌群的分布。多项基础研究为 SSRIs 的抗菌活性提供了证据, Ramsteijn 等^[8]探讨了 SSRIs 对妊娠和哺乳期大鼠肠道菌群的影响, 该研究使用雌性大鼠母体脆弱性模型(MV)将大鼠暴露于早期生活压力, 形成抑郁样表型, 并检测盐酸氟西汀治疗的 MV 大鼠在妊娠期和哺乳期的肠道菌群多样性和代谢能力, 结果表明, 氟西汀对 MV 大鼠的肠道菌群多样性和代谢活性具有重大影响, 例如普雷沃菌属、颤螺旋菌属和瘤胃球菌属(*ruminococcus*)的丰度降低。另一项动物实验研究表明, 氟西汀改变了大鼠和小鼠的肠道菌群^[9], 该研究在体外测试了精神药物(艾司西酞普兰、盐酸氟西汀、文拉法辛、碳酸锂、丙戊酸钠、阿立哌唑等)对鼠李糖乳杆菌 6118 和大肠杆菌 APC105 生长的影响。每种药物以 3 种不同浓度(100、400 和 600 $\mu\text{g/ml}$)进行评估, 结果发现氟西汀和艾司西酞普兰对人体肠道中的两个细菌菌株具有特异性的抗菌活性, 400 $\mu\text{g/ml}$ 和 600 $\mu\text{g/ml}$ 氟西汀完全抑制鼠李糖乳酸杆菌的生长, 而 600 $\mu\text{g/ml}$ 艾司西酞普兰和所有 3 种剂量的氟西汀均能抑制大肠杆菌的生长; 且使用氟西汀、锂盐、丙戊酸和阿立哌唑可改变肠道微生物组成, 相较于实验组锂、丙戊酸和阿立哌唑处理的大鼠的肠道菌群丰富度和多样性显著增加。在门水平方面, 锂盐引起放线菌(*actinobacteria*)显著增加, 拟杆菌(*bacteroidetes*)减少; 丙戊酸引起放线菌、厚壁菌门(*firmicutes*)增加, 拟杆菌减少; 氟西汀引起脱铁杆菌门(*deferribacteres*)减少, 阿立哌唑引起厚壁菌门增加。在科水平方面, 锂盐、丙戊酸和阿立哌唑显著提高了消化链球菌(*peptostreptocaceae*)、梭菌科(*clostridiaceae*)和瘤胃球菌科(*ruminococcaceae*)的水平。除了 SSRIs, 其他抗抑郁药物也会引起肠道菌群改变。一项关于抗抑郁药物对肠道菌群影响的研究同样发现, 口服 SSRIs 会改变肠道菌群的组成^[10], 该研究用 5 种抗抑郁药(氟西汀、西酞普兰、文拉法辛、度洛西汀和地昔帕明)之一治疗抑郁模型小鼠, 并使用 16s rRNA 基因测序分析肠道菌群, 发现抗抑郁药降低了肠道细菌的丰富度并增加了其 β 多样性。其中 β 多样性是生物多样性的基本组成, 是研究群落结构以及影响群落组成的重要指标。在属水平方面, 抗抑郁药减少了瘤胃球菌属、安德克氏菌属(*adlercreutzia*)和未分类的 α 变形杆菌纲(*alphaproteobacteria*)的丰度, 这些变化可以被认为与先前的体外研究一致, 表明单胺

类再摄取抑制剂可以具有抗菌作用^[11-13]。进一步将瘤胃球菌(*R. flavefaciens*)或阿德勒克罗伊茨菌(*A. equolifacien*)移植给抑郁模型小鼠, 结果发现, 瘤胃球菌可以消除抗抑郁药的抗抑郁作用, 而补充阿德勒克罗伊茨菌没有这种作用。该研究表明, 抗抑郁药物可能通过降低瘤胃球菌属的丰度发挥抗抑郁作用。此外, Bohnert 等^[14]通过分析西酞普兰、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀四种 SSRIs 对大肠杆菌的抗菌活性, 发现舍曲林是最有效的抗菌化合物, 可导致快速的尼罗红外排泄抑制^[15], 且呈剂量依赖性; 而尼罗红是肠杆菌科细菌外排泵(AcrAB-TolC)复合物的极佳底物, 如果使用泵蛋白表达升高的菌株, 尼罗红将从预载细胞中快速挤出; 肠杆菌科细菌外排泵是大肠杆菌中主要组成性表达的外排泵系统, 对多种抗生素具有耐药性, 外排泵抑制剂和抗菌剂会减慢尼罗红外排的能力。Ayaz 等^[16]发现, 舍曲林可以抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌的生长, 并且与抗生素结合也具有协同作用。同时, 舍曲林可抑制新型隐球菌的丰度, 具有抗真菌活性^[17]。Costa Silva 等^[18]发现, SSRIs 对白色念珠菌、热带念珠菌具有体外抗真菌活性。其能导致细胞质膜和线粒体膜完整性发生变化, 从而导致细胞死亡。可见, SSRIs 可以改变肠道菌群分布, 但是其机制需要进一步探明。

二、SSRIs 改变肠道菌群结构的机制

1. SSRIs 具有抗菌活性: SSRIs 可能通过以下几种方式发挥抗菌活性作用改变肠道菌群。(1)抑制外排泵。在细菌细胞中能将药物排出至细胞外的外排蛋白被称作外排泵。精神类药物已显示出对几类微生物的抗菌活性, 这些药物中部分抗抑郁药物如新型抗抑郁药舍曲林、氟西汀和帕罗西汀在人类细胞中起着外排泵抑制剂的作用^[11]。外排泵抑制剂可以抑制耐药细菌对药物的外排, 从而恢复其对抗生素的敏感性^[19]。近几年的耐药研究显示, 细菌对药物的主动外排在多重耐药方面发挥着重要作用, 即抗菌药物进入菌内, 会激活细菌内膜的外排蛋白或调节蛋白将药物排出, 使细菌细胞内的药物浓度降低, 从而导致药物对细菌的作用减弱或失去药效。外排系统可从细胞质中挤出抗菌剂和其他药物。研究发现, 在低于最小抑菌浓度时, 舍曲林和帕罗西汀均能抑制大肠杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的外排泵活性^[14, 20], 但具体机制不详。(2)肠道菌群与 SSRIs 直接接触。服用 SSRIs 的抑郁症患者小肠和结肠中同时存在的微生物群落每天至少要

暴露于高浓度的SSRIs中4 h^[21],而哺乳动物肠道中微生物的平均倍增时间约为3 h^[22]。因此,这种暴露可能会对微生物种群产生长期影响,尤其是考虑到抑郁症患者需长期服用SSRIs。此外,SSRIs的代谢产物也通过胃肠道,并且可能对微生物种群产生额外的影响。(3)亚抑制浓度。鉴于SSRIs对不同肠道菌群菌株之间功效的巨大差异以及肠道中SSRIs的浓度会发生波动,应考虑亚抑制浓度(最小抑菌浓度)的影响。研究表明,大多数抗生素在亚抑制浓度范围内具有双相效应^[23],低浓度通常会刺激生长,高浓度的抑制作用逐渐增强。人们认为,对微生物的刺激作用或抑制作用是由于生存率的变化所致,在低浓度时,这种变化大于负面影响,在肠道SSRIs浓度较高的情况下,某些菌群可能会快速增长,而其他菌群则受到抑制。(4)抑制氨基酸转运蛋白。SSRIs与5-羟色胺结合位点结合并防止构象变化竞争性抑制5-羟色胺转运蛋白(SERT)^[24-25],考虑到SERT和细菌氨基酸转运蛋白之间的高度相似性,SSRIs可能在微生物中发挥类似作用,并阻止氨基酸转运蛋白的活性,从而对肠道菌群的生长和存活产生有害影响。

2. SSRIs可能直接与肠道细胞和(或)免疫细胞相互作用,调节肠道环境:SSRIs可能直接与肠道细胞和(或)免疫细胞相互作用,调节肠道环境^[26]。一种途径可能是改变肠道5-羟色胺浓度,这可能影响大部分肠神经元,并改变肠蠕动和反射性电解质分泌,运动和黏膜环境的变化随后也会影响肠道菌群。最近的一项研究同样发现,口服SSRI会导致肠系膜传入神经中迷走神经纤维的活动增加,并通过Simpson and Shannon多样性指数测定,发现肠道菌群微生物多样性显著降低^[27]。其次,SSRIs也会影响免疫系统。Evans等^[28]的研究显示,SSRIs增强了自然杀伤(natural killer, NK)细胞在体外的溶细胞功能。此外, Hernandez等^[29]报道,在人类中长期使用SSRIs治疗会增加NK细胞的增殖。此外,SSRIs可抑制B细胞凋亡^[30],促进Th1应答超过Th2应答^[31],而Th1/Th2的波动会引起免疫功能改变,这可能会导致肠道免疫发生紊乱,从而会对肠道菌群结构产生影响。因此,与免疫系统的相互作用和肠道调节可能是SSRIs操纵微生物组的另一种方式。此外,SSRIs的代谢产物也通过胃肠道,并且可能对微生物种群产生额外的影响^[21];而且肠道微生物本身可能代谢SSRIs,例如已发现氟西汀在体外可被许多肠道微生物菌株代谢^[32],虽然尚未表现出SSRIs代谢物对肠

道微生物的影响,但其可能影响肠道中的动态代谢网络,并改变肠道菌群组成和功能。

3. SSRIs通过脑-肠轴改变肠道菌群分布:SSRIs可能会通过大脑与肠道之间的沟通间接影响肠道菌群^[33]。抑郁症往往伴随着HPA轴的过度激活,脑脊液中促肾上腺皮质激素释放激素浓度的增加可能会导致肠上皮细胞的增加^[34],导致肠道通透性增加。因此,HPA轴为微生物群穿过上皮屏障提供了一条途径,并通过肠黏膜直接作用于免疫细胞和神经细胞,从而改变肠道菌群分布。SSRIs可通过诱导的调节作用转化为中央核中糖皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素基因表达的减少,使得HPA轴的功能下调^[35],从而改变肠道菌群分布。

综上所述,目前有大量证据表明SSRIs可能改变肠道菌群的群落结构,这可能会对SSRIs抗抑郁疗效产生影响。然而目前关于SSRIs对哪些肠道菌群产生影响以及通过什么机制影响肠道菌群尚无定论,未来仍需要大量实验从临床、动物、细胞及分子水平对该问题进行探讨。

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 文章构思、文献收集、撰写及修订为屠宏伟,文章选题、质量控制及审校为刘鹏鸿,文章整体负责、监督管理为张克让

参 考 文 献

- [1] Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(7): 849-857. DOI: 10.1007/s00228-014-1676-z.
- [2] Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011—2014 [J]. *NCHS Data Brief*, 2017(283): 1-8.
- [3] 王君, 刘秀平, 赵晓彦, 等. 精神科门诊一日精神药物使用情况调查[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2015, 24(4): 276-279. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2015.04.009.
Wang J, Liu XP, Zhao XY, et al. Psychotropics use in out-patient clinic of psychiatry: a single day survey[J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2015, 24(4): 276-279.
- [4] 陈燕兰. 某院2019年门诊使用抗抑郁药处方调查与分析[J]. *北方药学*, 2020, 17(12): 155-156. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2020.12.078.
- [5] Jeon SW, Kim YK. Molecular neurobiology and promising new treatment in depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 381. DOI: 10.3390/ijms17030381.
- [6] Zhao B, Li Z, Wang Y, et al. Manual or electroacupuncture as an add-on therapy to SSRIs for depression: a randomized controlled trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 114: 24-33. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.005.
- [7] Gueorguieva R, Chekroud AM, Krystal JH. Trajectories of relapse in randomised, placebo-controlled trials of treatment discontinuation in major depressive disorder: an individual

- patient-level data meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(3): 230-237. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30038-X.
- [8] Ramsteijn AS, Jašarević E, Houwing DJ, et al. Antidepressant treatment with fluoxetine during pregnancy and lactation modulates the gut microbiome and metabolome in a rat model relevant to depression[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 735-753. DOI: 10.1080/19490976.2019.1705728.
- [9] Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(5): 1671-1685. DOI: 10.1007/s00213-018-5006-5.
- [10] Lukić I, Getselter D, Ziv O, et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 133. DOI: 10.1038/s41398-019-0466-x.
- [11] Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, García-Rodríguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 14(3): 177-180. DOI: 10.1016/s0924-8579(99)00154-5.
- [12] Muñoz-Bellido JL, Muñoz-Criado S, García-Rodríguez JA. In-vitro activity of psychiatric drugs against *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2) [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37(5): 1005-1009. DOI: 10.1093/jac/37.5.1005.
- [13] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. *Nature*, 2018, 555(7698): 623-628. DOI: 10.1038/nature25979.
- [14] Bohnert JA, Szymaniak-Vits M, Schuster S, et al. Efflux inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors in *Escherichia coli*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9): 2057-2060. DOI: 10.1093/jac/dkr258.
- [15] Bohnert JA, Karamian B, Nikaido H. Optimized Nile Red efflux assay of AcrAB-TolC multidrug efflux system shows competition between substrates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9): 3770-3775. DOI: 10.1128/AAC.00620-10.
- [16] Ayaz M, Subhan F, Ahmed J, et al. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance[J]. *J Biol Res (Thessalon)*, 2015, 22(1): 4. DOI: 10.1186/s40709-015-0028-1.
- [17] Rossato L, Loreto ÉS, Zanette RA, et al. In vitro synergistic effects of chlorpromazine and sertraline in combination with amphotericin B against *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*[J]. *Folia Microbiol (Praha)*, 2016, 61(5): 399-403. DOI: 10.1007/s12223-016-0449-8.
- [18] Costa Silva RA, da Silva CR, de Andrade Neto JB, et al. In vitro anti-*Candida* activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates[J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 341-348. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.04.008.
- [19] Hiltunen T, Virta M, Laine AL. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1712): 20160039. DOI: 10.1098/rstb.2016.0039.
- [20] Kaatz GW, Moudgal VV, Seo SM, et al. Phenylpiperidine selective serotonin reuptake inhibitors interfere with multidrug efflux pump activity in *Staphylococcus aureus*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 22(3): 254-261. DOI: 10.1016/s0924-8579(03)00220-6.
- [21] McGovern AS, Hamlin AS, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2019, 53(12): 1151-1166. DOI: 10.1177/0004867419877954.
- [22] Myhrvold C, Kotula JW, Hicks WM, et al. A distributed cell division counter reveals growth dynamics in the gut microbiota[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10039. DOI: 10.1038/ncomms10039.
- [23] Davies J, Spiegelman GB, Yim G. The world of subinhibitory antibiotic concentrations[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2006, 9(5): 445-453. DOI: 10.1016/j.mib.2006.08.006.
- [24] Grouleff J, Koldsø H, Miao Y, et al. A distributed cell division counter reveals growth dynamics in the gut microbiota[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(3): 619-628. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00359.
- [25] Singh SK, Yamashita A, Gouaux E. Antidepressant binding site in a bacterial homologue of neurotransmitter transporters[J]. *Nature*, 2007, 448(7156): 952-956. DOI: 10.1038/nature06038.
- [26] Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut: functions, dysfunctions and therapeutic targets[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8): 473-486. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105.
- [27] McVey Neufeld KA, Bienenstock J, Bharwani A, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14290. DOI: 10.1038/s41598-019-50807-8.
- [28] Evans DL, Lynch KG, Benton T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor and substance P antagonist enhancement of natural killer cell innate immunity in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(9): 899-905. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.08.012.
- [29] Hernandez ME, Martinez-Fong D, Perez-Tapia M, et al. Evaluation of the effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(2): 88-95. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.11.005.
- [30] Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, et al. Immunomodulatory effects mediated by serotonin[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 354957. DOI: 10.1155/2015/354957.
- [31] Martino M, Rocchi G, Escelsior A, et al. Immunomodulation mechanism of antidepressants: interactions between Serotonin/Norepinephrine balance and Th1/Th2 balance[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2012, 10(2): 97-123. DOI: 10.2174/157015912800604542.
- [32] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes[J]. *Nature*, 2019, 570(7762): 462-467. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3.
- [33] Du Y, Gao XR, Peng L, et al. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression[J]. *Heliyon*, 2020, 6(6): e04097. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097.
- [34] Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients[J]. *Science*, 1984, 226(4680): 1342-1344. DOI: 10.1126/science.6334362.
- [35] Tafet GE, Nemeroff CB. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 443. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00443.

(收稿日期: 2021-11-03)

(本文编辑: 赵金鑫)