

基于肠道菌群-肠-脑轴探讨膳食营养对消化心身疾病影响的研究进展

章梦琪¹ 李金骁¹ 尚罗锐¹ 周方园¹ 杨胜兰^{2Δ}

[摘要] 消化心身疾病是临床发病率最高的心身疾病,其发病机制和治疗一直备受关注。随着医学模式的转变,肠道菌群-肠-脑轴理论的出现为消化心身疾病的探索提供了可能的内在机制,肠道菌群是该机制的核心。饮食及其营养成分既是致病因素,又是调节肠道菌群的最关键因素。该文通过检索近年来最新文献,基于肠道菌群-肠-脑轴探讨肠道菌群与消化心身疾病、膳食营养之间的关系,以及宏量营养素、微生态制剂干预肠道菌群在消化心身领域的研究进展并提出展望。

[关键词] 肠道菌群;肠道菌群-肠-脑轴;膳食;营养;消化心身疾病

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.01.06

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Research progress on the effects of dietary nutrition on digestive psychosomatic disorders based on microbiota-gut-brain axis

ZHANG Mengqi¹ LI Jinxiao¹ SHANG Luorui¹ ZHOU Fangyuan¹ YANG Shenglan²

(¹Department of Traditional Chinese Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Department of Clinical Nutrition, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: YANG Shenglan, E-mail: yangshenglan005@163.com

Abstract Digestive psychosomatic disorders are the most common psychosomatic disorders in clinical practice, and research into their pathogenesis and treatment have been considerable. With the evolution of medical models, the theory of the microbiota-gut-brain axis has provided a possible internal mechanism for the exploration of digestive psychosomatic disorders, and gut microbiota is the core of this mechanism. In addition to being pathogenic, diet and dietary nutrients are the most critical factors in regulating gut microbiota. Based on the microbiota-gut-brain axis, this review discusses the relationship between gut microbiota, digestive psychosomatic disorders and dietary nutrition, as well as the research progress of the intervention of gut microbiota by macronutrients and microecological agents in psychosomatic domain of the digestive system by searching the latest literature in recent years, and puts forward prospects.

Key words gut microbiota; microbiota-gut-brain axis; diet; nutrition; digestive psychosomatic disorders

传统的“二元论”将人的“身”“心”分开,生物-心理-社会医学模型的转变让我们认识到“心身”的紧密联系,特别是随着肠道菌群-肠-脑轴概念的提出——将大脑的情绪和认知中枢与外周肠道功能连接起来。胃肠道是最能表达情绪的器官,也是心身相关最敏感的靶器官。且许多胃肠道疾病伴随焦虑、抑郁等症状,与精神心理疾病有较高的共病率^[1]。消化心身疾病是指由生物-心理-社会因素导致消化系统发生的器质性病理改变和(或)功能障

碍,其病种和发病率居心身疾病首位,占消化系统疾病谱的45%~75%^[2]。临床常见以躯体功能障碍为主要表现的疾病,如功能性消化不良(FD)、肠易激综合征(IBS)、功能性便秘(FC)、神经性厌食症等;以躯体器质性病变为主要表现的疾病,如胃食管反流病、炎症性肠病(IBD)、消化性溃疡等。饮食失调会导致消化心身疾病的发生,但合理利用营养成分在塑造和调节肠道菌群方面的优势能发挥有益的治疗作用。因此,本文基于肠道菌群-肠-脑轴,探讨肠道菌群与消化心身疾病、膳食营养之间的相关性,并进一步就三大宏量营养素(碳水化合物、蛋白质和脂肪)、益生菌、益生元、合生元以及后生元调控肠道菌群治疗消化心身疾病相关研究

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院中医科(武汉,430022)

²华中科技大学同济医学院附属协和医院临床营养科

^Δ审校者

通信作者:杨胜兰, E-mail: yangshenglan005@163.com

展开讨论。

1 肠道菌群-肠-脑轴:消化心身疾病的病理生理基础

肠道菌群是由细菌、真菌、古生菌、病毒和原生生物组成的复杂的微生物群落,其所含的基因称为“微生物组”,是人类的“第二大基因组”。目前,基于宏基因组学、蛋白组学及转录代谢组学等多组学分析技术手段,可将健康人体中肠道菌群已知的约 160 种细菌分为 6 个优势菌门,包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、疣微菌门和梭杆菌门^[3]。其中,厚壁菌门和拟杆菌门占 90% 以上,其组成比例主要受宿主基因组和环境因素(生活方式、饮食、抗生素或药物的使用)支配^[4]。拟杆菌门/厚壁菌门(B:F)、变形菌门/放线菌门(P:A)的比值和肠型等指标可反映“微生物健康”程度^[3]。B:F 值越高、P:A 值越低以及整体多样性越高,越有益于肠道健康^[5]。作为人体的一个隐形的“微生物器官”,肠道菌群是胃肠系统和生理心理功能的重要组成部分,也是影响脑肠互动的关键“通讯员”。

消化心身医学^[2]始于对功能性胃肠病临床诊治的反思,罗马 IV 标准将其定义为肠-脑互动异常(disorders of gut-brain interaction, DGBI),是一组根据胃肠道症状分类的疾病,与动力紊乱、内脏高敏感、黏膜和免疫功能改变、肠道菌群改变及中枢神经系统(CNS)功能异常等因素相关^[6]。肠道菌群是保护肠道免受病原体侵袭和保持肠道黏膜屏障完整性的关键组分,它的紊乱失调会导致各种胃肠道疾病,最常见的就是 DGBI^[1]。肠道菌群通过与肠-脑轴之间的互动交流来影响宿主的神经内分泌系统和免疫系统,从而对消化心身疾病的躯体症状和大脑行为产生影响。一方面,情绪、压力等精神心理因素可以通过应激反应导致机体自主神经系统(ANS)和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)功能紊乱,从而影响胃肠道动力、改变肠道通透性、破坏肠道黏膜屏障、激活肠黏膜免疫,自上而下影响肠道菌群的结构和功能^[7]。另一方面,肠道菌群通过调控迷走神经、微生物代谢物和神经递质的产生、免疫系统和嗅觉等感觉通路的激活等途径自下而上影响大脑的结构和功能^[8]。肠道菌群代谢物如短链脂肪酸、次级胆汁酸和色氨酸代谢物等,通过与肠内分泌细胞、肠嗜铬细胞和黏膜免疫系统相互作用传播信号并穿过肠道屏障和(或)血脑屏障;还能调节或直接合成神经活性因子如 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等;迷走神经受体感知肠道调节肽、炎症分子、饮食成分和细菌代谢产物等将信号传递给 CNS^[9]。这种依赖于神经、免疫和内分泌调节,肠道菌群通过肠神经系统(ENS)与 CNS 形成的双向互动交流网络,被称为肠道菌群-肠-脑轴^[10]。

2 膳食营养与肠道菌群

2.1 膳食营养调控肠道菌群-肠-脑轴

肠道菌群受宿主遗传、出生时的分娩方式、饮食、药物、生活环境等多种决定性因素影响,在人体生命周期的各个阶段动态变化,发生着“微生物群落的演替”^[11]。Berding 等^[12]研究表明,饮食干预可影响不同人生阶段的肠道菌群-肠-脑轴。在产前和婴儿期,母乳喂养或配方奶喂养以及“断奶反应”的时机对肠道菌群-肠-脑轴的驱动很重要,可能影响大脑和行为;儿童期和青春期是最敏感的时期,健康的饮食习惯对形成健康成熟的菌群和该轴的正常发展十分关键;而老年人微生物多样性降低、有益菌减少等变化使轴的功能趋于不稳定,使宿主处于脆弱易感炎症的状态,而通过膳食调整高龄患者的微生物群和炎症可能是保持认知健康的积极途径。

短期内饮食的改变,可使肠道菌群的结构在 24 h 内发生变化。肠道菌群存在“记忆效应”,受原有饮食模式和当前干预的共同影响,可能至少需要 3 d 才能达到另一种“稳态”,一般短期内变为原有模式又可恢复原有状态。稳定的饮食有益于肠道菌群的稳定,而长期的饮食与肠型密切相关^[12]。2011 年 Arumugam 等^[13]基于肠道菌群优势菌属的相对丰度提出了肠型的概念,即用群体分层的方法来简化描绘复杂的肠道菌群特征,主要有 3 种:肠型 1 拟杆菌属(Bacteroides)、肠型 2 普雷沃菌属(Prevotella)和肠型 3 瘤胃球菌属(Ruminococcus)。饮食结构相似的个体肠道菌群结构也相似,不同人群所特有的肠型可能是导致个体独特饮食的原因。如拟杆菌型多见于高饱和脂肪或高动物蛋白饮食人群,普雷沃菌型多见于高膳食纤维饮食人群^[14-15]。根据肠型制定个体化营养策略,对参与者进行分层可预测其对饮食干预的应答,并用反映“微生物健康”程度的指标评价宿主的结局^[12]。

饮食是调节肠道菌群最重要的因素之一,可影响肠道菌群的组成、多样性和丰富度及其代谢产物等^[15]。饮食影响肠道菌群-肠-脑通讯的机制主要通过肠道菌群衍生的代谢物、激素、免疫、代谢和神经通路。健康的膳食摄入(如膳食纤维、多酚或发酵食品)可促进有益菌的生长,刺激生物活性代谢物、神经递质(如 5-HT)和胃肠激素的产生,或通过食物发酵和(或)肠道菌群产生的微生物代谢物刺激迷走神经,间接或直接影响大脑和行为。肠道菌群产生的神经活性因子对肠-脑轴的调节依赖于宿主的膳食成分,膳食营养素对肠道菌群的不当利用会导致肠道菌群失调,使产生神经活性因子的微生物群的组成和数量发生改变^[16]。不健康的饮食习惯(如西方饮食)可导致有害菌的增殖,这种肠道生态失调可能通过改变胆汁酸代谢、肠道通透性、炎

症和代谢途径导致大脑功能障碍和神经炎症^[12]。正所谓“病从口入”，通过膳食营养调整治理消化心身疾病的源头，一方面避免诱因因素，另一方面经肠道菌群-肠-脑轴改善肠道内环境和精神心理内环境。

2.2 肠道菌群-肠-脑轴调控饮食行为

个体对特定食物的代谢反应存在差异，受个体肠道菌群变化的影响。肠道菌群及其代谢物可能通过肠-脑轴控制进食和能量代谢^[17]。近期研究发现抑郁、焦虑、饮食失调及胃肠紊乱的程度与肠道菌群的各种指标有关^[7]。肠道菌群可能通过分子模拟影响摄食行为，衍生出与宿主体内食欲调节肽相同的蛋白质序列，从而产生免疫球蛋白，抑制胃饥饿素等促食欲激素的降解。Terry 等^[18]研究观察到肽类激素包括瘦素、胃饥饿素 (ghrelin)、肽 YY(PYY) 和神经肽 Y(NPY) 与肠道微生物 (包括乳杆菌属、拟杆菌属、Hp、大肠杆菌和念珠菌属) 的序列同源性，如大肠杆菌可产生酪蛋白水解蛋白酶 B(ClpB)—— α -MSH 的一个小蛋白序列和抗原模拟物，其水平在神经性厌食、神经性贪食及暴食等进食障碍性疾病中升高。因此，肠道菌群来源的肽序列提供了肠道微生物影响宿主进食行为的途径。此外，还能控制味觉来影响宿主对营养物质的摄入和饮食偏好，或是调节神经通路等^[7,19]。肠道菌群可能影响大脑对膳食营养的选择，并介导饮食对健康结局的有益作用。对消化心身疾病而言，进食与其发生、发展密切相关，通过肠道菌群-肠-脑轴建立可持续的稳定食欲反馈，能够改善患者的心身状态，形成积极的良性反应循环。

3 宏量营养素

对回肠造口术受试者的研究发现，大多数膳食营养物质在小肠中被吸收，而剩余约 17% 的蛋白质、5% 的脂肪和 2% 可消化淀粉等宏量营养素到达结肠，选择性地与肠道微生物相互作用，经肠道菌群发酵水解，转化成宿主所需能量或代谢物^[15]。不同的营养成分决定参与的肠道菌群及其代谢产物的不同，而个体肠型的不同对膳食营养素的消化分解也存在明显差异^[20]，高膳食纤维、低脂肪的地中海饮食人群，肠道中以糖酵解的酶、菌群及代谢物为主；而高糖、高蛋白、高脂肪的西方饮食人群，以蛋白水解酶及相关肠道菌群和产物为主。最新的一项研究使用宏基因组测序对膳食成分个性化应答试验纳入的 1098 例受试者进行肠型的深入研究，显示肠道微生物与特定营养素之间存在显著关联^[21]。其中，膳食宏量营养素碳水化合物、蛋白质和脂肪的比例、数量和种类是影响肠道菌群构成的主要驱动因素^[22]。

3.1 碳水化合物

碳水化合物有可消化和不可消化两种形式。

可消化的碳水化合物包括淀粉和糖。大量研究认为精制碳水化合物和糖的高摄入与 IBD 的风险有关，应在饮食中限制精制糖和果糖^[23]。一项总结果糖对动物模型大脑功能影响的研究指出，果糖可以进入大脑隔室代谢并直接作用于 CNS 细胞，高果糖饮食会刺激食欲和食物摄入，诱导炎症反应^[24]。不可消化的碳水化合物，即“膳食纤维”，分为可发酵和不可发酵的。可发酵膳食纤维，包括菊粉、果胶、 β -葡聚糖、低聚果糖和低聚半乳糖，又被称为“菌群可用碳水化合物”(microbiota-accessible carbohydrate, MACs)，以强调肠道菌群利用可发酵膳食纤维的能力^[25]。膳食纤维的摄入影响 IBD 患者病情的缓解和复发，长期摄入膳食纤维能降低患克罗恩病 (CD) 的风险。流行病学研究显示膳食纤维的摄入量与 CD 的发病率呈负相关，但与溃疡性结肠炎无关。IBD 患者不应该严格限制膳食纤维，若在疾病活动期或有肠道狭窄和梗阻的风险时，可减少不可发酵膳食纤维的摄入量^[26]。短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 是 MACs 的主要代谢物，包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。丁酸盐是 SCFAs 的关键有益成分，有抗炎和免疫调节作用，对维持肠黏膜屏障至关重要^[27]。产丁酸盐的菌群主要有厚壁菌门、瘤胃球菌科、毛螺菌科和梭菌科。Dalile 等^[28]指出 SCFAs 在肠道菌群-肠-脑轴中的中介作用，通过 G 蛋白偶联受体 (GPR) 激活途径，或是作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂影响基因转录影响大脑和心理功能。

高 FODMAP (一类不易被小肠吸收的短链碳水化合物，包括可发酵低聚糖、双糖、单糖和多元醇) 饮食会增加小肠水分和结肠中气体产生，易导致腹胀、排气增多。低 FODMAP 饮食主要限制乳糖、麸质、谷物、蔬菜和水果摄入，已被证实能缓解功能性胃肠病患者的胃肠道症状 (腹泻、腹胀、排便习惯改变等) 及焦虑状态，被纳入腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 临床指南中并用于 IBD 的辅助治疗。高纤维饮食可以增加粪便体积，减少转运时间，用于治疗 FC，而低 FODMAP 饮食对便秘的改善不明显，可能与纤维素摄入减少有关^[29]。NICE 指南建议限制高纤维食物 (如全麦面包) 和抗性淀粉 (如加工或重新烹饪的食物) 的摄入，但长期限制纤维的摄入也存在营养不良和菌群失稳的风险。一项研究采用粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 技术，将从低 FODMAP 饮食治疗前 IBS 患者中收集的纵向菌群样本注入小鼠体外肠道器官培养系统中，发现治疗后青春双歧杆菌 (*B. adolescentis*) 丰度降低，肠道炎症及神经肌肉基因组表达均改变^[30]。Singh 等^[31]建议 IBS 患者在营养干预过程中可逐渐补充适当的纤维，如甘蔗渣和车前草具有相对良好的耐受性，并且由于发

酵和产气速度减慢,这两者与可发酵纤维同用时可能具有良好的耐受性。最近,肠道菌群靶向性食品(microbiota-directed food, MDF)崭露头角,以悉生动物模型为起点,利用含特定菌群的动物筛选出具有针对性的膳食成分,形成初步的膳食配方后在悉生动物模型中进行再次验证,获得成熟的 MDF 方案后进行临床验证,挖掘其内在的机制,形成完善的临床干预策略。有研究通过设计不同低短链碳水化合物饮食用于缓解 IBS,还有的针对不同个体补充果胶、低聚糖或膳食纤维靶向调控肠道菌群,开发针对 IBD 患者的膳食干预策略^[32]。

3.2 蛋白质

膳食中的蛋白质未被消化的部分被远端结肠的肠道细菌酵解,产生 SCFAs、支链脂肪酸(BCFAs),以及毒性代谢物如氨、亚硝胺、氧化三甲胺(TMAO)、硫化氢等^[33]。膳食蛋白质的来源、摄入量及氨基酸平衡是影响肠道菌群结构与功能的主要因素。大量研究显示摄入植物性蛋白如大豆能获得较高水平的 B:F 比值且微生物整体多样性更高,而长期的动物性饮食则不利于肠道菌群健康^[7]。大量摄入动物性蛋白尤其是来自红肉、加工肉以及乳制品的蛋白,会导致耐胆汁厌氧菌(拟杆菌属、另枝菌属和嗜胆汁菌属)丰度的增加,产生有害代谢产物如 TMAO 损害肠道屏障,并降低双歧杆菌丰度和 SCFAs,增加 IBD 的风险^[34]。与西方饮食相比,植物性饮食人群肠道有益菌的丰度、多样性、抗炎能力更高,病原体丰度更低。但一些研究认为,不能忽略动物蛋白对于肠道菌群的有利影响,摄入优质的肉类蛋白和推荐量的乳制品,对于提高乳酸杆菌和双歧杆菌的丰度,保持肠道菌群的平衡具有一定优势^[23]。Yang 等^[35]在高蛋白饮食大鼠模型中观察到大肠杆菌、肠球菌和链球菌等条件致病菌增加,瘤胃球菌、阿克曼菌和普拉梭菌等有益菌减少;限制蛋氨酸高脂饮食小鼠摄入,结果产 SCFAs 菌(双歧杆菌、乳酸菌、拟杆菌、玫瑰球菌、粪球菌和瘤胃球菌)和抗炎的颤螺旋菌和棒状杆菌增加,脱硫弧菌减少^[36]。高蛋白饮食会导致碳水化合物利用率的降低,而适当碳水化合物摄入能减少蛋白质发酵产生的有害代谢物,并维持产生有益代谢物的有益菌的丰度^[37]。与标准蛋白饲养的小鼠相比,低蛋白饮食也会产生不利影响,如脱硫弧菌的丰度增加,另枝菌属的丰度降低^[36]。低、中、高蛋白对不同宿主影响的结局仍有待观察,临床上评估不同蛋白摄入量及比例融入不同患者的营养治疗是研究的重难点。

肠道菌群参与的蛋白质代谢过程与肠道菌群-肠-脑轴的关系密切。另枝菌属(*Alistipes*)是拟杆菌目的下属,与炎症信号通路 STAT3 密切相关,它的一种类型(*A. finegoldii*)被认为对溃疡性结

肠炎有保护作用,且临床数据显示抑郁焦虑症患者的另枝菌属的丰度增加,可能与另枝菌属代谢了色氨酸和瓜氨酸,扰乱了肠-脑轴有关^[38]。色氨酸饮食被证实能用于治疗 IBD^[15]。色氨酸的代谢产物(吲哚、吲哚丙酸、吲哚乙酸、粪臭素和色胺)可局部调节肠道免疫应答,并通过全身血液系统激活吲哚-3-丙酸(IPA)的功能性受体孕烷 X 受体(PXR),和(或)芳基羟受体(AhR)促进 IL-22 的表达,增强肠屏障功能,并调节色氨酸经 5-HT 途径转化为血清素和褪黑素^[39]。以 GABA 为代表的微生物蛋白质代谢产物是影响大脑功能和行为重要的抑制性神经递质,且 GABA、谷氨酸、胰高血糖素样肽等作为肠道调节肽还能调控食欲。此外,还有无(低)蛋白等饮食方式用于 IBS 等的治疗。针对消化心身疾病不同患者的特征、基于肠道菌群的特性,筛选适合宿主的膳食蛋白靶向治疗或有重要意义,可以期待 MDF、MMT 等技术的进一步开发。

3.3 脂肪

饮食中合成脂肪的脂肪酸可分为饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFAs)、单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acids, MUFAs)和多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)。大量研究证实,高脂饮食尤其是 SFAs 和反式脂肪酸,会降低 B:F 值和肠道菌群多样性;过表达脂多糖 LPS 等激活模式识别受体,导致促炎状态并增加肠道通透性;刺激硫酸盐还原菌(SRB)的产生,导致黏液层缺陷,增加结肠炎指数和 IBD;还能影响胆汁酸代谢间接调节肠道菌群,促进病原体扩张,从而加重肠道炎症^[25,40]。最新一项临床观察性研究发现 TrFAs 和 SFAs 与泰泽雷拉菌属(*tyzzerella*)呈正相关, SFAs 与促炎的梭杆菌属呈正相关^[41]。

MUFA 是“地中海饮食”的核心组成部分,可促进肠道内双歧杆菌和乳酸杆菌的生长,并促进 SCFAs 生成,具有抗氧化、抗炎、免疫调节等作用^[42]。过量的 MUFA 可能会对肠道菌群产生负面影响。一项系统研究表明,高 MUFA 与副杆菌属、普雷沃菌属、*Turicibacter* 属和肠杆菌科呈正相关,而双歧杆菌属的数量较少^[43]。在高 BMI 群体中检测到 MUFA 血清代谢物与 *Blautia* (在 IBS 高表达)的丰度呈正相关,与软壁菌门的丰度呈负相关。在饮食中用油酸替代棕榈酸能够逆转 SFAs 的有害代谢作用。研究证实油酸通过增加三酰甘油(TAG)、减少二酰甘油(DAG)和神经酰胺的生成来增强 SFAs 的线粒体氧化,从而保护细胞免受炎症的影响,并可能具有预防作用。在 HFD 小鼠中,油酸降低了促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平,并上调了抗炎细胞因子 IL-10 和脂联素水平^[44]。此外,油酸是星形胶质细胞合成的唯一脂

肪酸,作为神经营养因子,可以参与肠-脑轴的调节^[45]。

PUFAs 主要有 ω -3/ ω -3 和 ω -6/ ω -6 PUFAs 两大类。 ω -6 PUFAs 是促炎信号分子的前体,而 ω -3 PUFAs 则抗炎。最近的一项 meta 分析发现,增加 ω -3 PUFAs 可降低 IBD 复发的风险和 IBD 恶化风险,但 ω -6 和总 PUFAs 不影响 IBD 发生^[46]。高比例的 ω -6/ ω -3 通过肠道菌群驱动机制导致肠道屏障通透性增加甚至代谢性内毒素血症,是 IBD 的高发病因素^[40]。欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)指南推荐 IBD 患者摄入的 ω -6/ ω -3 PUFAs 比例为 5:1^[47]。另有研究发现患者的焦虑抑郁状态可能与高 ω -6/ ω -3 比例和(或) ω -3 PUFAs 缺乏有关。 ω -3 PUFAs 能改善大脑海马功能并预防和治疗抑郁症,其益处可能与 PUFAs 参与脑膜结构、功能和信号转导、神经递质的调节、神经形成、抗炎和抗凋亡作用有关。最近,将 PUFAs 视为益生元的观点,提示了另一种通过微生物改变的间接机制^[12]。 ω -3 PUFAs 能够显著增加 α 多样性,升高 B:F 比值,并增加毛螺菌科和双歧杆菌科类群的丰度,从而增加 SCFAs 中丁酸盐的含量^[48]。总之,补充以 ω -3 PUFAs 为主的抗炎饮食更有利于肠道与心理健康。

4 微生物制剂

4.1 益生菌

益生菌是指当给予足够的剂量时,有益于宿主健康的活的微生物^[49]。益生菌通过抵制病原体(占据生态位、分泌抗菌物质或细菌素等)、产生有益代谢物(SCFAs、次级胆汁酸等)、调节免疫等方式有益宿主健康^[50]。2013 年 Dinan 等^[51]首次提出了“精神益生菌”的概念,一类可以通过微生物-肠-脑轴调控调节中枢神经功能,改善行为和心理状态,利于精神心理健康的益生菌^[16]。一项随机对照试验中参与者通过虚拟游戏承受社会压力,结果接受长双歧杆菌 1714 治疗 4 周的受试者更具活力,脑磁图数据提示可能有相应的神经生理改变^[52]。GABA 是乳酸菌和双歧杆菌的代谢产物,GABA 受体在大脑皮质不同区域的表达水平与小鼠的焦虑、抑郁状态和功能性胃肠疾病有密切联系^[53]。一项动物研究显示长期摄入鼠李糖乳杆菌导致小鼠大脑皮质区 GABA 受体表达增加、前额叶皮层和杏仁核减少,小鼠焦虑和抑郁行为减轻。最近一项研究发现鼠李糖乳杆菌的抗焦虑作用与海马 Iba1+小胶质细胞的降低有关^[54]。精神益生菌的组成(单一或多菌种制剂)、摄入量和持续时间可能是显示其对精神症状潜在治疗作用的最显著特征^[55]。据报道,益生菌如凝结芽孢杆菌 MTCC5856 和长双歧杆菌 NCC3001 IBS 对 IBS 患者具有良好的情绪和胃肠功能的双重调节作用。

一项动物实验发现复合乳酸菌制剂能够提高小鼠脑中神经递质(L-Trp、5-HT)、降低 HPA 轴应激激素(ACTH、CORT)和脑中炎症因子(TNF- α 和 IL-1 β)的水平,并且提高小鼠结肠 5-HT、Htr4 基因转录以及肠道短链脂肪酸的水平,缓解应激小鼠的抑郁和便秘症状^[56]。目前,益生菌在 FD、IBS 等功能性胃肠病的治疗中显示出优势,临床前和临床报道显示其治疗精神压力、抑郁和焦虑等的潜力,但其在器质性胃肠道疾病中的作用尚不明确^[1]。益生菌一般作为炎症性疾病的辅助治疗,能否与抗生素联合治疗尚存在争议^[57]。此外,对早产儿、免疫力低下或免疫缺陷者、脓毒症、肠屏障受损患者而言,益生菌存在一定的风险^[58]。

4.2 益生元

国际益生菌和益生元科学协会(ISAPP)对益生元的最新定义:能被宿主微生物选择性利用并有益于宿主健康的底物^[59]。益生元包括具有益生作用的非碳水化合物,属于膳食纤维的一种,如 MACs 可作为益生元被肠道菌群选择性代谢成丁酸盐等有益成分^[40]。益生元不仅有利于胃肠道健康(抑制病原体、激活免疫),还有益于心理健康(影响大脑功能的代谢产物、能量和认知)。膳食中补充益生元可以减轻应激反应、焦虑和抑郁状态,增加海马脑源性神经营养因子(BDNF)和 NMDA 亚基的表达,改变海马突触功能、下丘脑神经元的活动以及增强认知和学习能力^[7]。低聚果糖和低聚半乳糖是研究的主要类别,通过富集乳酸杆菌和(或)双歧杆菌等有益菌,影响肠道菌群-肠-脑轴发挥抗焦虑和抗抑郁作用。利用最新的 MDF 技术,基于患者肠道菌群及特定菌的糖利用特性设计的靶向益生元,如高度乙酰化的甘露聚糖辅以膳食,有望用于改善 IBS、IBD 等的症状^[32]。

4.3 合生元

合生元最初被简单认为是益生菌和益生元的组合,ISAPP 明确其定义为:由活的微生物和宿主微生物选择性利用的底物组成,有益于宿主健康的混合物,有互补型和协同型两种^[60]。互补型合生元由(被证实能独立发挥作用的)益生菌和益生元组成,带来一种或多种健康益处;协同型合生元不需要满足由益生菌和益生元构成的标准,底物被“宿主”微生物选择性利用并协同微生物增效^[61]。总之,合生元 \neq 益生菌+益生元,但其有益作用往往有 1+1>2 的效果。已有临床研究显示合生元在 IBS、Hp 感染、IBD 等疾病中的潜力^[58,60]。最常见的合生元配方包括低聚果糖和(或)菊粉的乳酸杆菌和(或)双歧杆菌^[58]。

4.4 后生元

2021 年 ISAPP 建议将“对宿主健康有益的无生命微生物和(或)其成分的制剂”统称为“后生

元”^[62]。后生元的作用部位不限于肠道,但只能施用于宿主皮肤或黏膜表面,且不用于注射。其发挥益生作用的机制与益生菌相似,主要是调节肠道菌群、局部和全身免疫、全身代谢反应、神经信号传导通路以及增强肠上皮屏障 5 个方面。但后生元因被灭活,更稳定和安全(脓毒症和抗生素耐药的风险降低),更易于工业化生产、储存和运输。对于免疫力低下如老年人群,后生元的适用性更高^[63]。作为功能性补充剂或添加剂,后生元可应用于食品和制药的基质中,成为预防和辅助治疗 IBD、IBS 等疾病的新策略^[58,63]。目前已上市的后生元产品主要是乳杆菌属衍生的^[64]。据报道,一种由鼠李糖乳杆菌 V(DV 菌株)的鼠王酰肽、氨基酸和 DNA 片段制成的后生元药品与益生菌联用,降低了自闭症患者的胃肠道紊乱的程度;而另一种多种有益菌细胞壁分离物的混合物制成的后生元产品,能用于调理肠道营养不良,促进免疫反应的平衡,改善自闭症儿童的症状^[65]。最近,长期服用 ADR-159(一种含有发酵乳杆菌和德氏乳杆菌的共发酵产品,经过广泛的高温后期生产处理)已被证明对健康小鼠的社会行为产生积极影响,并降低基线皮质酮水平,提示后生元有潜在的抗焦虑和抗抑郁作用^[66]。

5 总结与展望

消化心身疾病可以理解为生物-心理-社会模型之下以 DGBI 为特点的消化系统疾病。肠道菌群与中枢神经系统之间的互动主要通过神经、免疫和内分泌等途径实现,影响消化心身疾病的躯体症状和大脑行为。肠道菌群-肠-脑轴的提出为更好地理解肠道菌群在心理障碍方面的潜在作用,尤其是在与以 IBS 为代表的功能性胃肠障碍和以 IBD 为代表的器质性胃肠疾病相关的心理共病以及胃肠精神病学等领域展现出前景,包括膳食营养调整、生态制剂、心理治疗等有益措施。随着对膳食营养与肠道菌群-肠-脑研究的深入,新的发现认为在生命早期就制定干预策略,能最大限度地减少微生物干扰对神经发育和青少年大脑成熟的有害影响,并有助于指导老年人群的营养治疗,以保持认知和精神健康。如今饮食的模式和内容在不断变化,但参与构成的膳食营养素却是可追溯的稳定成分。通过深入了解宏量营养素对肠道菌群的调节机制,可以评估并制定更加精密合理的膳食营养方案。目前膳食营养与肠道菌群-肠-脑轴的相关研究集中在临床前研究,如何转化为有益于人类的临床研究仍有待突破。最新的宏基因组学等技术精准解析个体的肠道菌群组成和疾病相关肠型的优势,有助于我们发掘膳食营养-肠道菌群-肠-脑轴靶向消化心身疾病的精准治疗,还能为疾病的预防和分层治疗提供参考。微生物制剂如益生菌等的研究发现了通过肠道菌群-肠-脑轴改善焦虑、抑郁和主观压力

的初步证据,后生元制剂的出现更是提供了新的治疗选择。此外,FMT、工程化共生菌及 MDF 等新兴微生物疗法的应用值得关注,如何规范化且安全地在人体中开展亟待解决。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Person H, Keefer L. Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases: Update on the brain-gut-microbiome axis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 107: 110209.
- [2] 李军祥, 陈喆, 冯五金, 等. 消化心身疾病中西医结合整体诊治专家指导意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(1): 9-17.
- [3] 句英娇, 王小通, 王隐瑜, 等. 宏基因组及培养组学技术在粪菌移植中的应用[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3594-3605.
- [4] Alfonsetti M, Castelli V, d'Angelo M. Are We What We Eat? Impact of Diet on the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 380.
- [5] Trakman GL, Fehily S, Basnayake C, et al. Diet and gut microbiome in gastrointestinal disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(2): 237-245.
- [6] Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1664-1674.
- [7] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [8] Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, et al. Microbiota and the social brain[J]. *Science*, 2019, 366(6465): eaar2016.
- [9] Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6(2): 133-148.
- [10] Agirman G, Hsiao EY, SnapShot; The microbiota-gut-brain axis[J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2524-2524. e2521.
- [11] Martino C, Dillmore AH, Burcham ZM, et al. Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(12): 707-720.
- [12] Berding K, Vlckova K, Marx W, et al. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health [J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(4): 1239-1285.
- [13] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180.
- [14] 李有宸, 高海女, 李兰娟. 从粪菌移植到下一代益生菌: 挑战与进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(2): 223-227.
- [15] Gong L, Wen T, Wang J. Role of the Microbiome in Mediating Health Effects of Dietary Components[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(46): 12820-12835.
- [16] Giri R, Sharma RK. Psychobiotics in diet: significance

- and applications of neuroactive and psychoactive microbial metabolites[J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(9): 2002-2016.
- [17] Romani-Perez M, Bullich-Vilarrubias C, Lopez-Almela I, et al. The Microbiota and the Gut-Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5830.
- [18] Terry SM, Barnett JA, Gibson DL. A critical analysis of eating disorders and the gut microbiome[J]. *J Eat Disord*, 2022, 10(1): 154.
- [19] Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(10): e143772.
- [20] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat; diet, health and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(1): 35-56.
- [21] Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1, 098 deeply phenotyped individuals [J]. *Nat Med*, 2021, 27(2): 321-332.
- [22] Barber TM, Valsamakis G, Mastorakos G, et al. Dietary Influences on the Microbiota-Gut-Brain Axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3502.
- [23] Yan J, Wang L, Gu Y, et al. Dietary Patterns and Gut Microbiota Changes in Inflammatory Bowel Disease: Current Insights and Future Challenges [J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4003.
- [24] Spagnuolo MS, Iossa S, Cigliano L. Sweet but Bitter: Focus on Fructose Impact on Brain Function in Rodent Models[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 1.
- [25] Zhang P. Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9588.
- [26] 秦妮娜, 于庆涛, 孟妍, 等. 精准营养与饮食干预在炎症性肠病管理过程中作用研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2022, 28(11): 64-70.
- [27] Makki K, Deehan EC, Walter J, et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 705-715.
- [28] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461-478.
- [29] 孙雪, 曹素艳, 刘洁, 等. 功能性胃肠病的心身健康管理[J]. *中国临床保健杂志*, 2022, 25(3): 428-432.
- [30] Bootz-Maoz H, Pearl A, Melzer E, et al. Diet-induced modifications to human microbiome reshape colonic homeostasis in irritable bowel syndrome [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(7): 111657.
- [31] Singh P, Tuck C, Gibson PR, et al. The Role of Food in the Treatment of Bowel Disorders: Focus on Irritable Bowel Syndrome and Functional Constipation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(6): 947-957.
- [32] 陈卫, 翟齐啸, 方卿颖. 膳食因子对肠道菌群的靶向性调节[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(7): 1-8.
- [33] Wu L, Tang Z, Chen H, et al. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health[J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(1): 11-16.
- [34] Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 73.
- [35] Yang Y, Zhang Y, Xu Y, et al. Dietary methionine restriction improves the gut microbiota and reduces intestinal permeability and inflammation in high-fat-fed mice[J]. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5952-5968.
- [36] Wu S, Bhat ZF, Gounder RS, et al. Effect of Dietary Protein and Processing on Gut Microbiota-A Systematic Review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 453.
- [37] Amaretti A, Gozzoli C, Simone M, et al. Profiling of Protein Degraders in Cultures of Human Gut Microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2614.
- [38] Parker BJ, Wearsch PA, Veloo ACM, et al. The Genus *Alistipes*: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 906.
- [39] Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 866-877.
- [40] Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2393.
- [41] Xu AA, Kennedy LK, Hoffman K, et al. Dietary Fatty Acid Intake and the Colonic Gut Microbiota in Humans[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2722.
- [42] Cariello M, Contursi A, Gadaleta RM, et al. Extra-Virgin Olive Oil from Apulian Cultivars and Intestinal Inflammation[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1084.
- [43] Wolters M, Ahrens J, Romani-Perez M, et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health-A systematic review conducted within the MyNewGut project[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(6): 2504-2520.
- [44] Piccinin E, Cariello M, De Santis S, et al. Role of Oleic Acid in the Gut-Liver Axis: From Diet to the Regulation of Its Synthesis via Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2283.
- [45] Romano A, Koczwara JB, Gallelli CA, et al. Fats for thoughts: An update on brain fatty acid metabolism [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 40-45.
- [46] Ajabnoor SM, Thorpe G, Abdelhamid A, et al. Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(5): 2293-2316.
- [47] Bischoff SC, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN

- practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3):632-653.
- [48] Costantini L, Molinari R, Farinon B, et al. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12):2645.
- [49] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8):506-514.
- [50] 黄子誉, 左涛, 兰平. 胃肠道疾病与菌群治疗[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5):732-739.
- [51] Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10):720-726.
- [52] Wang H, Braun C, Murphy EF, et al. Bifidobacterium longum 1714 Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(7):1152-1162.
- [53] 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.
- [54] Liu Y, Sanderson D, Mian MF, et al. Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of Lactobacillus rhamnosus on behavior and the corticosterone stress response [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 195:108682.
- [55] Zagorska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, et al. From probiotics to psychobiotics-the gut-brain axis in psychiatric disorders [J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(8):717-732.
- [56] 邹仁英, 朱慧越, 许梦舒, 等. “精神益生菌”对慢性应激诱导的抑郁和便秘症状的缓解及机制研究[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(3):1-9.
- [57] Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? [J]. *Frontline Gastroenterol*, 2020, 11(1):62-69.
- [58] Martyniak A, Medynska-Przeczek A, Wedrychowicz A, et al. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12):1903.
- [59] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8):491-502.
- [60] Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(11):687-701.
- [61] 徐家菊, 刘丽娜, 杜仁鹏, 等. 乳酸菌合生元的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(10):458-465.
- [62] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9):649-667.
- [63] Siciliano RA, Reale A, Mazzeo MF, et al. Paraprobiotics: A New Perspective for Functional Foods and Nutraceuticals [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1225.
- [64] Teame T, Wang A, Xie M, et al. Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review [J]. *Front Nutr*, 2020, 7:570344.
- [65] 王婷, 彭敏, 童雅琴, 等. 后生元和类生元的研究进展 [J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(3):216-224.
- [66] Warda AK, Rea K, Fitzgerald P, et al. Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 362:213-223.

(收稿日期:2022-12-05)