

用益生菌治疗抑郁症

2016-04-15 中国科学报

■中国科学报记者 胡珉琦

早在 20 世纪末，美国哥伦比亚大学神经学家迈克·格尔松教授就提出由肠管、肠道神经系统和肠道微生物形成了人体的第二大脑——肠脑。目前，逐渐增多的科学证据表明，肠道菌群会通过肠—脑轴影响人们的情绪与行为。

近年来，抑郁症在各国的发病率不断上升，在世界十大医疗疾病负担中排名第四，根据世界卫生组织 2001 年的报告，到 2020 年抑郁症可能上升到第二位。新近的科学研究发现，平衡肠道菌群可能是治疗应激相关精神疾病特别是抑郁症的潜在有效方法。

益生菌左右情绪

抑郁症是一种情感障碍性疾病，典型症状是情感低落、兴趣和愉快感缺乏及意志行为减退，还包括有不适宜的负罪感、自杀念头、注意力不集中、失眠、食欲障碍等症状。抑郁的发病机制非常复杂，一般认为是由社会、环境和个体三方面因素相互作用引起。目前，有越来越多的研究暗示肠道微生物可能发挥了重要作用。对于抑郁症患者的情绪认知行为表现，生理生化异常例如脑 5-HT 水平降低、皮质醇水平增加、慢性炎症，以及菌群改变，益生菌都可以产生影响。

中国科学院心理健康重点实验室行为生物学研究组十几年来一直关注肠道微生物与健康的关系，他们通过大鼠慢性束缚应激模型新近发现，慢性束缚应激引起了大鼠肠道菌群的改变，焦虑和抑郁样行为增加，记忆受损，同时伴随有类似于抑郁症的生理生化异常表现。

而当研究人员为这些大鼠补充瑞士乳杆菌 NS8，不仅能够调节肠道菌群，改善焦虑、抑郁和记忆，还能调节生理生化指标，整体效果优于常用抗抑郁药西酞普兰。这个结果也暗示着，补充益生菌可能是治疗应激相关精神疾病特别是抑郁症的潜在有效方法。

事实上，关于益生菌可以作用于情绪的研究并不在少数。来自爱尔兰科克大学学院和加拿大麦克马斯特大学的研究小组就通过动物实验发现，益生菌能缓解焦虑情绪。

他们将一种常见的益生菌添加在食物中喂养实验鼠，持续 6 个星期。结果行为测试表明，与摄入不添加益生菌的同样膳食的实验鼠相比，前者较少表现出情绪压力和焦虑。例如在啮齿动物不适应的开阔环境中，它们能花更多的时间去探索，被放进水里时，体内反映情绪压力的激素水平上升幅度也比较小。

研究人员进一步检查发现，这些实验鼠脑部伽马氨基丁酸 (GABA) 受体基因的活动情况发生了改变，总体效果是减轻焦虑。GABA 是一种重要的神经递质，许多用于抗焦虑药物是针对它发挥作用的。

肠道菌群如何影响大脑

早在 20 世纪人们还很难想象肠道菌群与大脑之间的联系，然而随着对肠道菌群调控功能了解的不断深入，科学家们认为，肠道菌群不仅调节肠道，还能影响脑的活动甚至行为。对中国科学院心理健康重点实验室研究员金锋而言，这个偶然的发现最早是在 2003 年。此后，研究小组花费了大量时间去寻找答案——肠道菌群和大脑究竟是如何互相作用的。

金锋介绍说，肠道的神经元一直被误以为仅仅是控制消化和蠕动，实际上肠道通过迷走神经直连头脑，可以将信息从肠道传播到头脑。肠道拥有独立于大脑的复杂神经系统，其神经元数量远远超过脊髓和外周神经系统。肠脑负责向头脑递送所需的 95% 的五羟色胺和 50% 的多巴胺。如果肠道传递的这些物质减少，会使信息传递减少。如果将迷走神经切断，动物的很多本能行为会消失。“因此，肠道菌群正是通过由免疫、神经内分泌和迷走神经途径构成的肠—脑轴影响脑和行为的。”

不过金锋也指出，肠—脑轴的 3 条途径并不是相互独立、相互排斥的，肠道菌群可能通过其中一条或多条途径影响脑功能和行为，不同的肠道菌也可能对肠—脑轴产生不同的影响。

与抑郁症的相互作用

如果补充益生菌可能是未来一种新的或者辅助治疗心理疾病的方法，在抑郁症患者中，微生物到底是如何发挥作用的，恐怕是人们最为关心的问题。

抑郁症患者往往会出现胃肠病、过敏等并发症，以及慢性炎症状态，对这些疾病的治疗可以改善情绪，提高生活质量分数。金锋表示，大量临床试验已经证明，益生菌可以治疗胃肠病、过敏，且具有良好的抗炎症作用，能够纠正免疫失衡。

此外，肠道菌群会影响宿主的代谢。例如，色氨酸的代谢与抑郁症有关，色氨酸是 5-HT 的前体，色氨酸耗竭能引起抑郁。抑郁症患者脑内 5-HT 水平降低，在感染状态下，微生物可能影响色氨酸代谢。而益生菌可以通过增加 5-HT 前体色氨酸的可获得性来最终增加 5-HT 水平从而改善情绪。

抑郁的动物实验模型还发现，补充益生菌能改善抑郁大鼠的情绪状态，影响各种生化指标包括脑单胺类神经递质、下丘脑 CRF 和血浆皮质酮、色氨酸代谢途径中间产物以及细胞因子水平等。

值得一提的是，此次金锋团队新发现 NS8 通过纠正环境压力和遗传缺陷两种完全不同抑郁模型的异常菌群，显著减少大鼠的抑郁样行为表现，从菌—肠—脑轴的多种途径纠正生理异常，达到治疗目的。

在环境压力模型中，NS8 直接参与纠正大鼠的异常菌群，通过神经（恢复海马 5-HT 和 NE 水平，增加海马 BDNF mRNA 表达）、免疫（提高血浆 IL-10 水平）和神经内分泌（降低血浆 CORT 和 ACTH 含量）等多条途径，减少了大鼠的抑郁样行为和焦虑样行为，缓解认知损伤。遗传缺陷模型中，NS8 参与改善该品系大鼠的菌群异常，通过神经（增加海马 DA 和 BDNF 含量）和神经内分泌（增加海马 GR 含量）途径，降低大鼠的抑郁样行为，治疗这种由于遗传因素造成的抑郁。

金锋坦言，目前关于益生菌改善情绪和行为的证据还主要集中在动物研究，为数不多的临床试验研究对象主要还是健康人群。

但是，一项随机、双盲、安慰剂对照的实验中，研究者在实验前以及服用益生菌发酵的酸奶或是安慰剂 3 周后，对健康被试的情绪和认知功能进行了测试。结果发现，实验前高抑郁水平的被试在服用益生菌后，他们的情绪得到了显著改善。在一项初步临床研究中，服用干酪乳杆菌两个月相对于安慰剂可以显著改善慢性疲劳综合征患者的焦虑和抑郁情绪。“这足以说明益生菌在改善人类情绪和促进心理健康方面的巨大潜力。”

《中国科学报》（2016-04-15 第 4 版 新知）