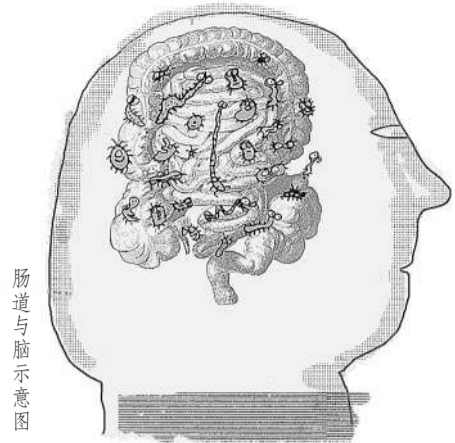


一些精神状态,如抑郁、焦虑等,与胃肠道疾病之间似乎存在某些关联,而肠道微生物对精神状态似乎也有影响,越来越多的科学家开始关注肠脑之间的微妙关系——

# 肠道微生物能影响脑发育吗?

本报记者 常丽君 综合外电



肠道与脑示意图

美国北卡罗莱纳大学教堂山分校医学院的丽贝卡·耐克迈耶是一位神经科学家,她及同事正在进行一项最新的脑发育研究,已经快一年了。她们对30名新生儿进行一系列行为与性格测试,比如让孩子的母亲离开房间,然后再和某个陌生人一起出现,或者戴上万圣节面具变成奇怪的样子。如果一切顺利的话,随后她们会哄孩子们平静地入睡,同时用一个磁共振成像扫描他们的大脑。耐克迈耶看着这些孩子慢慢长到快一岁,已经会爬了,他们对这个世界充满了好奇。

这一研究是一个小项目中的一部分,却受到越来越多的神经科学家的关注。耐克迈耶兴奋地指着从孩子们粪便中取得的微生物——寄居在他们肠道内的细菌、病毒及其他微生物群,她想知道婴儿的肠道微生物是否能影响他们的脑部发育。

## 关键衔接项目

耐克迈耶的研究是个起关键衔接作用的项目。以往研究大多是利用动物实验,将它们饲养在干净的、没有微生物的环境中。已有越来越多的数据显示,肠道微生物会影响宿主行为,改变它们的脑部生理活动和神经生化反应。在对人类的研究上,数据极为有限。但研究人员已经发现,胃肠道疾病和精神状况,如焦虑、抑郁、自闭、精神分裂、神经退行性紊乱等之间存在着关联性。

美国加利福尼亚大学圣迭戈分校的微生物学家罗伯·耐特说:“总的来说,在微生物组研究中,因果联系还有很多问题。在所看到的微生物差异和疾病的关系中,要说出哪个是因、哪个是果是很困难的。”

虽然肠道菌和脑部的互动机制已有了线索,但这些过程在人体发育和健康中究竟有多重要,还没人说得清。但这并不能阻止食品行业的某些公司,他们相信益生菌能帮助解决一些消化问题,改善情绪。而制药公司则渴望找到能治疗神经紊乱的先锋药物,并已经开始投资研究有关的肠道微生物和它们产生的分子。

科学家和投资者都想把问题弄清楚。在过去的两年中,美国国家精神卫生研究所(NIMH)资助了7项试验型研究,每项都达到100万美元,以检验科学家提出的“微生物组—肠—脑轴心”,耐克迈耶的研究就是其中之一。今年,美国海军研究办公室同意拨出1450万美元,在今后的6至7年里研究肠道在认知功能和压力反应中的作用。欧盟也为一项名为MyNewGut的五年计划投入了900万欧元,该计划的一个主要目标就是研究脑部发育和紊乱。

目前最新的研究希望能超越过去的成果,但初步结果暗示答案可能很复杂,研究人员正在揭开一个巨大而多样的系统,在这个系统中,肠道微生物通过激素、免疫分子和它们产生的特定新陈代谢物影响着大脑。

耐克迈耶说:“可能还有更多令人吃惊的情况,远超现有数据所揭示的内容。人们所用的方法有没有一个黄金标准?这里有很多开放式的问题,是非常有探索性的。”

## 肠道与脑关联

人们一般认为,微生物和脑之间几乎不存在什么相互作用,除非是病菌侵入了血脑屏障。血脑屏障是脑部抵抗感染和发炎的细胞屏障,一旦病菌穿过血脑屏障,会造成很大影响,比如,狂犬病毒会引起攻击性、情绪激动和恐水。但几十年来,对体内的大部分天然微生物组,人们在很大程度上还处于未知状态,更别提它们会对神经活动所产生的影响了。

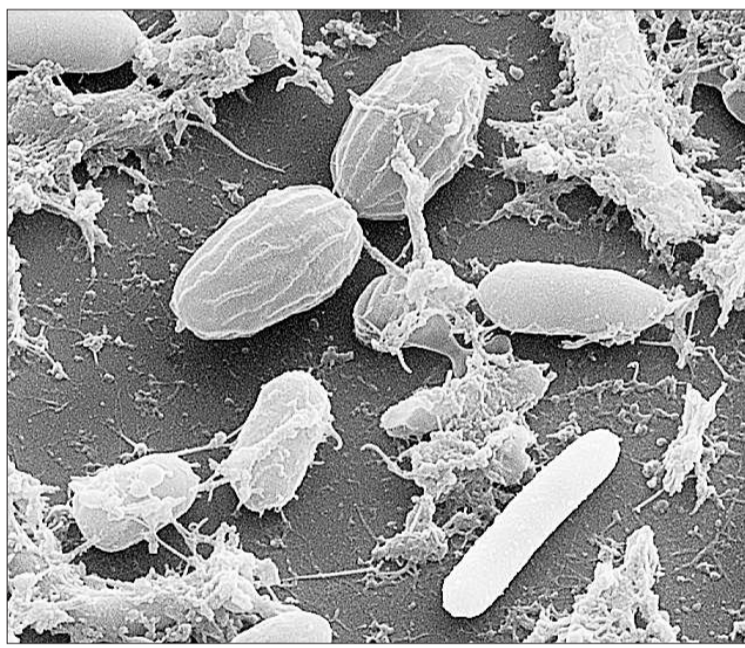
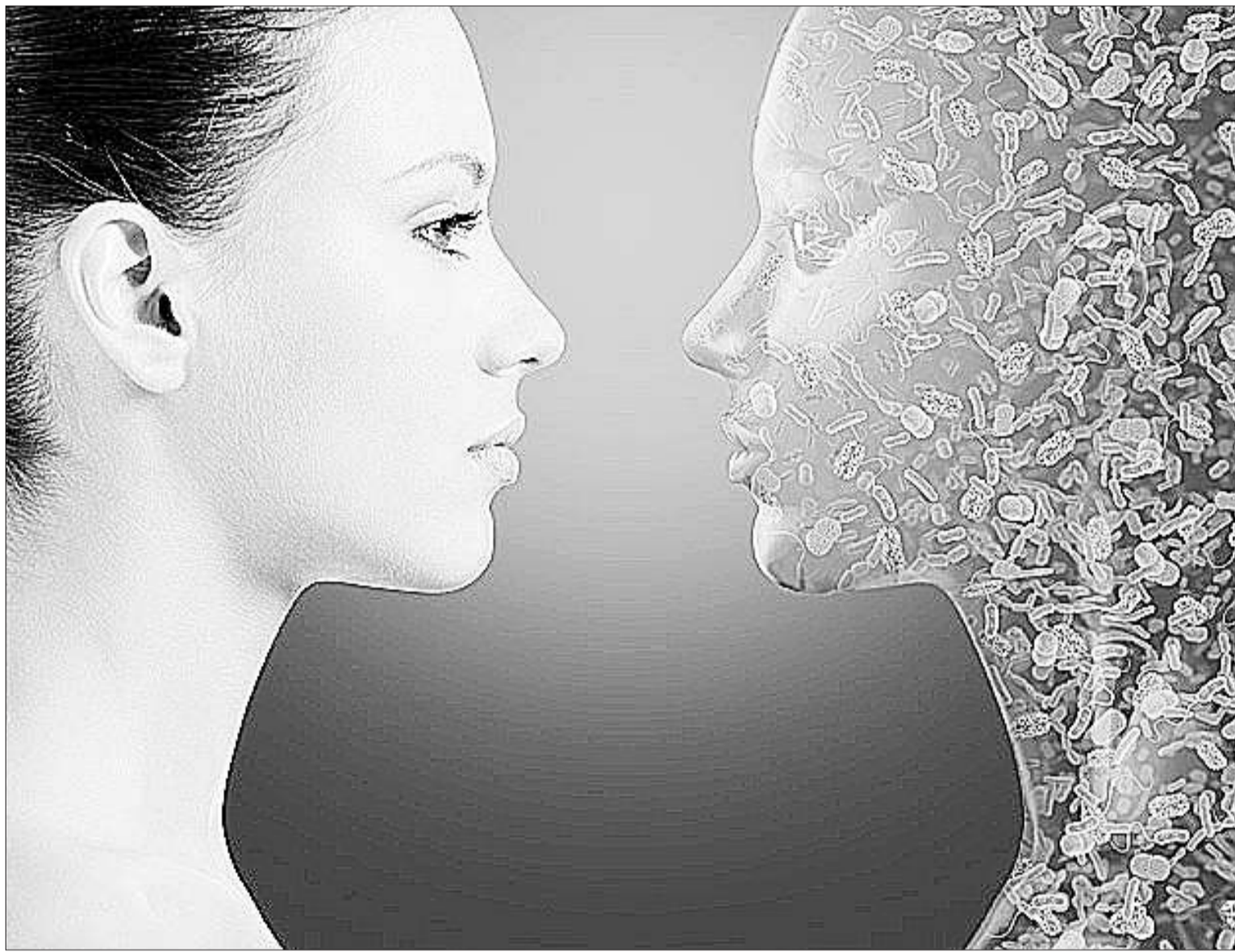
然而情况在慢慢变化。

要揭示肠—脑之间可能的关联,社群研究方面的突破是关键。2000年时,一场洪水污染了加拿大沃克顿镇的饮用水源,将大肠杆菌、空肠弯曲杆菌等病菌带入水中,使大约2300人遭受严重的胃肠道感染,其中许多人发展成了慢性过敏性肠道综合征(IBS)。

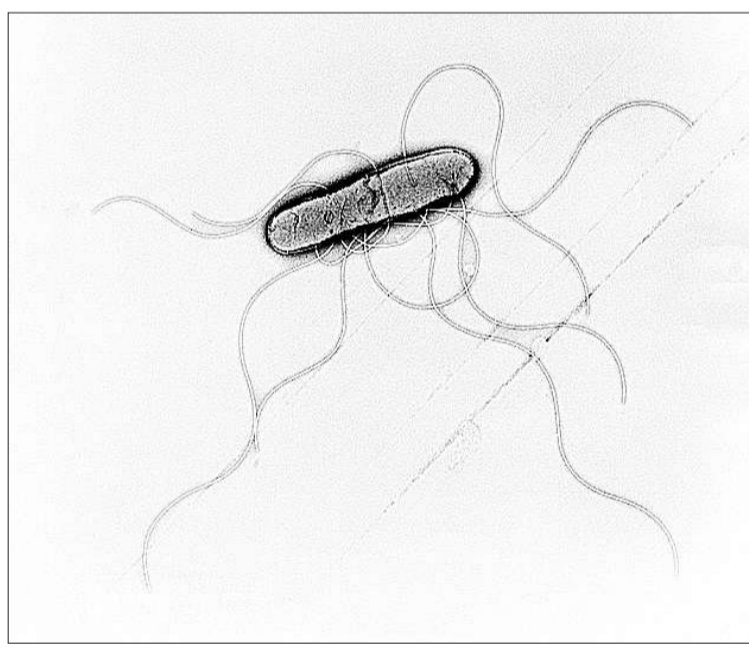
为此,加拿大麦克马斯特大学的肠胃病专家斯蒂芬·柯林斯带领一个研究团队,对沃克顿镇居民开始了历时8年的研究。他们发现,一些非正常精神状态,如抑郁、焦虑等,好像是IBS迟迟无法好转的风险因素。而麦克马斯特大学另一位肠胃病专家普莱米索·伯奇科认为,这是由相互作用引起的微妙问题:精神症状可能是慢性炎症引发的吗?或者说是由感染引起的微生物组失衡引发的?

麦克马斯特大学研究团队开始用小鼠进行实验,希望从动物身上找到答案。在2011年的实验中,他们在不同种类的小鼠之间互相移植了肠道微生物组,结果发现一种小鼠的行为特征与其微生物组是相伴相随的。较内向的小鼠携带了更富冒险精神的小鼠的微生物组后,会表现出更多的探索性行为。“这真令人惊讶!”伯奇科说,“微生物组真能驱动宿主的行为类型,表现出明显不同的行为。”他们在一份尚未发表的研究中指出,把那些罹患IBS并有焦虑症状的人的粪便中微生物提取出来,移植到小鼠体内,小鼠也会出现类似的焦虑行为,而移植健康人的粪便细菌则没有这种影响。

对于这些发现,也有人持怀疑态度。耐特说,随着这一研究领域的发展,微生物学家不得不向行为科学家学习,以了解各种措施,如把动物关在笼子里,会对它们的群体地位、压力反应,甚至微生物组带来怎样的影响。



人类粪便中的细菌的DNA可作为一种“肠道指纹”用于识别不同的人。



脆弱拟杆菌。给小鼠饲喂这种细菌能缓解它们的类自闭症状。

这些实验以及其他类似的研究,创造出一种很不自然的模型——无菌鼠。无菌鼠是经剖腹产出生的小鼠,之所以剖腹,是为了防止它们染上母体生殖道中的微生物。它们会被养在无菌的隔离箱里,吃经过高压消毒的食物,呼吸经过过滤的空气。种种手段都是为了让这些小鼠远离自然环境中那些进化了亿万年的微生物。

在2011年,瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡研究所的免疫学家斯文·皮特森和神经学家罗彻利·迪亚兹·海杰茨通过实验证明,与携带自然微生物的小鼠相比,无菌鼠表现出的焦虑行为更少。但从进化角度看,对那些有很多天敌的小型哺乳动物来说,焦虑少并不总是好事。

卡罗林斯卡研究团队检查了小鼠们的脑部,他们发现,在无菌鼠的纹状体脑区,传递与焦虑行为有关的神经化学物质更少,包括神经递质羟色胺(serotonin)。研究还显示,把成年无菌鼠放到平常环境中,它们的行为无法恢复正常,但经过“平常化”后,它们的后代能恢复正常行为。这表明在微生物产生最强影响的过程中,有一个关键窗口期。

越来越多的证据吸引了更多的研究人员,但大部分研究结果却不是来自神经科学领域。美国加利福尼亚大学生理学家梅兰妮·加里奥说:“这个领域的研究主要是研究肠道的团队在做,还有些集中于生理学方面的人在合作,因此得出的结果倾向于描述周边神经和行为的变化,而不是中枢神经系统的变化。”

但皮特森和迪亚兹·海杰茨的研究刺激了这一领域,他们建议研究人员应超越所看到的现象,深入到影响脑部的机制。NIMH拨款审阅项目办公室的南希·戴尔蒙德说,他们的研究论文在2013年发表后,激发了资助机构的兴趣,NIMH专门成立了一个研究部以推动神经科学的研究,目标是揭示其中的功能机制,开发治疗神经性紊乱的药物或非侵入性疗法。

美国俄勒冈大学的神经学家朱迪斯·埃森已经

获得了一笔资助,研究无斑斑马鱼。斑马鱼有着透明的胚胎,让人能很容易地看到它们的脑部发育情况。埃森说:“虽然‘无菌’是一种很不自然的情况,但它提供了学习微生物功能的机会,让人们知道对于某个器官或某种细胞类型的发育来说,哪些微生物功能很重要。”

## 脑部化学反应

与此同时,研究人员也开始揭示一些信号路径,肠道菌可能是通过这些路径获得脑部信号的。据皮特森和其他研究人员说,微生物的代谢产物会影响成年小鼠血脑屏障的基本生理活动。肠道微生物把复杂的碳水化合物分解成短链脂肪酸,同时伴随着一系列效应:比如脂肪酸丁酸,会通过强化细胞间的连接来加固血脑屏障。

最近的研究也表明,肠道微生物能直接改变神经递质浓度,这样可让它们能与神经元沟通。今年,加利福尼亚大学洛杉矶分校的生物学家伊莲妮·肖发表了她们的研究,检验某些肠道微生物的代谢产物是怎样促进结肠内壁细胞产生羟色胺。有趣的是,一些抗抑郁药物发挥效力靠的就是增加神经连接处的羟色胺。在小鼠体内,周边细胞贡献的羟色胺占60%,而在人体内,这一比例超过90%。

同卡罗林斯卡研究所团队一样,肖的团队也发现无菌鼠血液中的羟色胺浓度明显降低。但她还指出,如果向无菌鼠肠道引入芽孢杆菌(由梭状芽胞杆菌控制,能分解短链脂肪酸),它们的羟色胺血液浓度还能恢复正常。反过来,如果给带有自然菌群的小鼠使用抗生素,它们产生的羟色胺浓度也会降低。“至少在在这些实验操作下,因果关系非常明显。”肖说。

但改变羟色胺浓度是否会引发一连串分子事件,并影响脑部活动?人体是否也有类似情况?这些问题目前还不清楚。肖说:“重复以往的研究非常重要,如果能把这些发现转移到人类身上,将能写入

方面的研究。

今年10月,在美国伊利诺伊州芝加哥市召开的神经科学协会2015年度会议上,克莱恩和同事提交了他们对髓鞘形成的研究。髓鞘是包裹在神经纤维外部,使其绝缘的脂质外膜。髓鞘的形成也受肠道微生物的影响,至少某些特殊脑区会受其影响。另有独立研究显示,在实验中对小鼠诱发类似多发性硬化症(其特点是神经纤维髓鞘脱落)时,无菌鼠能不受影响。马萨诸塞州波士顿一家名为SymbioX Biotherapeutics的公司已经在研究将来能否用特殊肠道菌产生的代谢物来修复多发性硬化症对人体造成的损害。

## 向治疗迈进

宾夕法尼亚大学神经学家特雷西·贝尔表示,她怀疑简单的人类干预法能否获得批准。贝尔在3年前通过电台节目Radiolab听说了克莱恩的研究,当时她正在研究胎盘,想知道母亲的压力是如何影响孩子的,微生物在其中起了什么作用。

今年,贝尔也发表了她的研究。在实验中,贝尔给怀孕母鼠一些压力刺激,结果发现母鼠产道的乳酸菌数量明显降低,产道菌是其后代小鼠肠道微生物的主要来源,这些微生物经产道生产转移给新生小鼠。贝尔还发现,微生物有可能影响小鼠的神经发育,尤其是对雌性小鼠。

贝尔还指出,如果给剖腹产小鼠饲喂有压力的母鼠的阴道微生物,它们的神经发育会大致模仿受压力影响的母鼠。现在她们正在进行另一项研究,看是否能用无压力母鼠的产道菌来治疗有压力母鼠生出的小鼠。

贝尔说,这项研究可能带来“立即的转化效益”。美国纽约大学医学院微生物学家玛丽娅·多明戈斯-贝罗正在负责的一个项目,其研究对象是剖腹产婴儿。她们用取自婴儿母亲产道的纱布擦拭他们的嘴和皮肤,并观察擦拭后对婴儿有什么影响,是否能像通过产道出生的婴儿那样发展出微生物群。“这不是标准的护理措施,但我敢打赌,将来它会成为标准措施的。”多明戈斯-贝罗说。

虽然很多人对微生物与行为之间的关系,以及它们对人体健康的重要性持怀疑态度,但科学家现在的态度似乎比过去更乐观。比如2007年时,现任美国国家卫生研究院院长弗朗西斯·柯林斯提出了“人类微生物组计划”(Human Microbiome Project),这是一项针对人体微生物的大型研究计划,或许有助于揭开精神与健康失调之间的关系。柯林斯说:“我们正在谈论的更加关乎肠道而不是大脑,这确实会让许多人吃惊。虽然这有点儿跳跃,但只是暂时性的后退。”

这一新兴领域跨越免疫学、微生物学、神经科学以及其他学科,正得到许多资助机构的支持。NIMH已经提供了种子资金以研究模型系统和人体微生物,探索该领域是否值得更多投资,这也促使更多研究人员集中到这一领域。在欧洲,MyNewGut计划的实施让这类研究更有价值,比如开发合理的饮食搭配,缓解与脑有关的机体失调。

目前,在耐克迈耶的婴儿研究项目中,在扫描婴儿脑区时,杏仁核和前额叶皮层引起她极大兴趣。因为在啮齿类动物模型中,这两个脑区都受微生物群的影响。但要来自动物的数据和婴儿的数据结合在一起,还很难。一个大问题是如何处理所有的混杂因素。孩子们的饮食习惯、家庭生活及其他环境因素,都会影响他们的微生物组和神经系统发育,这些因素必须分开梳理。

利用人体肠道微生物来治疗精神—健康失调类疾病,可能会由于其他原因而失败。比如微生物与人类基因组之间可能存在某些相互作用。耐克迈耶指出,即使科学家能找到治疗用“微生物黄金组合”,“你的身体可能会排斥它们,返回到原来的状态,因为你自身的基因会助长特定类型的细菌。有待探索的东西还很多,而且非常开放,就像有待开发的西部荒野。”

