



肠道微生物与血清素互作研究进展

刘子昱, 慕春龙*, 朱伟云

动物消化道营养国际联合研究中心, 南京农业大学消化道微生物研究室, 江苏省消化道营养与动物健康重点实验室, 江苏 南京 210095

刘子昱, 慕春龙, 朱伟云. 肠道微生物与血清素互作研究进展. 微生物学报, 2022, 62(4): 1334–1344.

Liu Ziyu, Mu Chunlong, Zhu Weiyun. Research advances in interaction between gut microbiota and serotonin. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(4): 1334–1344.

摘要: 肠道微生物在肠道稳态和大脑健康中发挥着举足轻重的作用。血清素是大脑的一种重要的单胺类神经递质, 90%以上在结肠肠嗜铬细胞中由色氨酸代谢转化而来, 在机体发挥广泛作用。近年来的研究表明, 血清素对机体发挥的作用可能受到肠道微生物影响。肠道中某些微生物具有产生血清素的能力, 同时, 微生物群及其代谢产物(如丁酸)能通过影响色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)活性或色氨酸代谢去向, 调节机体血清素水平。反过来, 血清素及其再摄取抑制剂能够调节肠道微生物组成和功能。肠道微生物-血清素系统互作对宿主健康具有重要意义, 其互作机制还有待进一步了解和认识。本文综述了近年来肠道微生物、血清素及两者互相作用的研究进展, 为深入研究肠道微生物与血清素互作对宿主肠道与大脑健康的调控提供参考。

关键词: 肠道微生物; 血清素; 色氨酸; 肠-脑轴

基金项目: 国家自然科学基金(31902166); 中央高校基本科研业务费专项资金(KYQN202041)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31902166) and by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (KYQN202041)

*Corresponding author. E-mail: muchunlong@njau.edu.cn

Received: 31 August 2021; Revised: 16 October 2021; Published online: 28 October 2021

Research advances in interaction between gut microbiota and serotonin

LIU Ziyu, MU Chunlong*, ZHU Weiyun

Jiangsu Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health, Laboratory of Gastrointestinal Microbiology, Nanjing Agricultural University, National Center for International Research on Animal Gut Nutrition, Nanjing 210095, Jiangsu, China

Abstract: Gut microbiota plays an essential role in intestinal homeostasis and brain health. Serotonin is an important monoamine neurotransmitter in the brain. More than 90% of serotonin is converted from tryptophan metabolism in colonic enterochromaffin cells and exerts system-wide regulations. Recent studies have demonstrated that the effects of serotonin may be affected by gut microbiota. Specific microbes in the gut have the ability to produce serotonin. The gut microbiota and its metabolites, such as butyric acid, can regulate the level of serotonin by affecting the activity of tryptophan hydroxylase or the metabolism of tryptophan. In turn, serotonin and serotonin reuptake inhibitors can modulate the composition and function of gut microbiota. The gut microbiota-serotonin interaction is of great significance to the host health, and the mechanism underlying the interaction remains to be elucidated. This article reviews the research progress on gut microbiota, serotonin, and their interaction, aiming to provide references for in-depth investigation on how the gut microbiota-serotonin interaction regulates gut and brain health.

Keywords: gut microbiota; serotonin; tryptophan; gut-brain axis

哺乳动物的胃肠道微生物组成和功能丰富多样,与宿主健康密切相关。近年来的研究表明,血清素对机体发挥的作用可能受到肠道微生物影响,而血清素也能够调节肠道微生物组成和功能。色氨酸是血清素唯一的前体物质,大量研究表明色氨酸代谢是建立微生物-肠-脑轴联系的关键代谢途径^[1]。血清素作为一种单胺类神经递质,具有调控情绪、精力、记忆力等作用,血清素的缺少与抑郁症的发生密切相关^[2]。与此同时,血清素在机体外周也发挥着广泛的生理作用。本文综述了肠道微生物、血清素以及两者之间相互影响的研究进展,为深入理解它们在机体肠道稳态与大脑功能中的调节机制提供参考。

1 肠道微生物组成及在肠-脑轴中的作用

动物的消化道是一个复杂多样的微生物群

落栖息地,主要包括细菌、病毒、古菌和真核生物^[3]。其中细菌占主要部分,在门水平上分为厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)等。诸多研究表明,肠道微生物的组成受发育阶段、肠道部位和外源干预等多种因素的影响。从婴儿时期到老年时期,肠道微生物的组成是不断发生变化的^[4]。此外,婴儿早期肠道微生物组成的改变与后期疾病发生密切相关^[5]。对动物肠道微生物的研究发现,猪小肠和大肠微生物的组成和结构大不相同,对营养物质的代谢呈区室化特征^[6];小肠肠腔和肠壁不同生态位点微生物组成也不同,对氨基酸代谢呈现差异性^[7]。抗生素干预能够改变仔猪小肠微生物的组成,降低乳酸杆菌在回肠的相对丰度,同时增加了链球菌(*Streptococcus*)等潜在致病菌的相对丰度,可能使肠道环境更

为脆弱和敏感^[8]。

肠道微生物在调节胃肠道运动、消化、吸收、代谢及免疫等生理学方面都具有重要作用。研究表明,微生物能够通过代谢、内分泌和神经途径参与调节肠-脑轴功能^[9]。例如,罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)可能通过依赖迷走神经的途径,逆转母体高脂饮食引起的后代下丘脑室旁核中催产素水平不足的缺陷^[10];抗生素处理引起的肠道菌群紊乱会增加脑部神经肽 Y 和血浆皮质酮激素的水平,这些因素都有可能降低下丘脑 CA1 区脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的转录水平^[11]。肠道微生物能通过产生活性代谢物质,如短链脂肪酸、色胺,影响脑肠肽和神经递质(如血清素)合成,进一步调节大脑功能和行为;而神经系统功能的紊乱也可能影响肠道微生物的组成和结构^[12]。近年来的研究表明,脑-肠轴之间的这种双向调节机制,参与并影响了许多脑肠疾病的发生,包括肠易激综合征等胃肠疾病以及帕金森病^[13]、癫痫^[14]和自闭症谱系障碍^[15]等神经疾病。由此可见,微生物在维持肠道稳态与大脑健康中发挥着重要作用。

2 血清素研究进展

2.1 血清素的合成及分泌

血清素又称 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),是中枢神经系统中一类非常重要的单胺类神经递质,大脑产生的 5-HT 只占机体总量的一小部分,机体约 90%的 5-HT 都是在结肠肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, ECs)中合成的。ECs 主要位于肠黏膜上皮层,通过色氨酸羟化酶 1 (tryptophan hydroxylase, TPH1)将色氨酸转变为 5-羟基色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)。5-HTP 又在 L-氨基酸脱羧酶(L-amino acid decarboxylase, L-AADC)的作用下转变为

5-HT。哺乳动物中大多数色氨酸都在吲哚胺 2,3-双加氧化酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)的作用下沿着犬尿氨酸途径降解,只有 1%的色氨酸能进入 5-HT 合成途径^[16]。新生成的 5-HT 被囊泡单胺转运体 1 包装成颗粒或者小泡的形式,在受到物理和化学因素刺激下从 ECs 基底边缘附近或顶膜被分泌至固有层间隙或肠腔。5-HT 被分泌后进入不同的作用途径(图 1)。5-HT 通过与附近神经纤维受体结合,激活内源和外源性初级传入神经,或者进入血液被血小板吸收存储参与机体循环,进一步扩散至肠腔内刺激肠道运动,并加速结肠运输。肠道内已发挥作用的 5-HT 在 5-HT 再摄取转运蛋白(serotonin transporter, SERT)的协助下,进入周围上皮细胞,被单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA)降解为 5-羟基吲哚乙酸。SERT 是一类钠和氯偶联依赖性的转运蛋白,它能加速 5-HT 的跨膜转运从而终止胞外 5-HT 信号通路,主要在肠上皮细胞、血小板、肠神经元和中枢神经细胞中表达。

2.2 血清素的功能

5-HT 具有广泛的生理功能,已有很多研究表明其对肠道和神经功能的调节作用。在肠道层面,外周 5-HT 能广泛调节肠道功能^[17]。外源性 5-HT 以及黏膜的物理或化学刺激诱导的内源性 5-HT 的释放,能作用于肠黏膜 5-HT₃ 和 5-HT_{1P} 或 5-HT₇ 受体,并刺激内源性初级传入神经元,引起结肠移行运动复合体蠕动反射。当小鼠 5-HT 缺失或其受体被拮抗时,该蠕动反射会减弱或消失,这表明 5-HT 在肠道蠕动反射的生理现象中起着至关重要的作用^[18]。肠道黏膜的免疫功能是维持肠道健康的重要屏障,5-HT 合成的异常与结直肠癌的发生发展也有关联。在致癌物诱导的小鼠结直肠癌模型中,

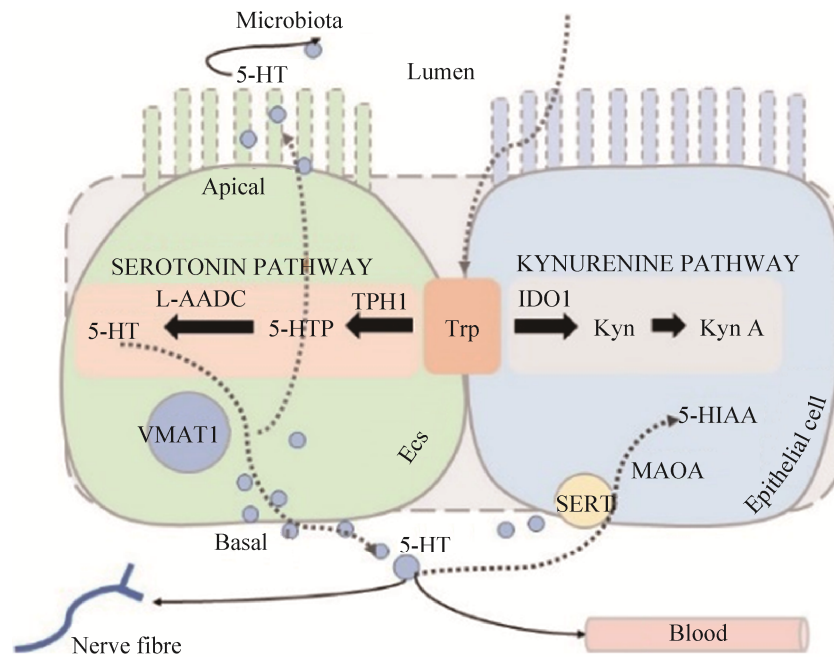


图 1 哺乳动物肠上皮细胞 5-HT 合成及分解代谢作用途径

Figure 1 5-HT synthesis and catabolism pathways in mammalian intestinal epithelial cells.

DNA 损伤修复能力下调, 通过外源补充 5-HTP 促进 5-HT 合成后, 结肠隐窝 DNA 损伤修复能力也得以恢复, 进而降低结直肠癌的发生率^[19]。然而, 过多的 5-HT 可能也会引起胃肠道的腹泻。在新型冠状病毒引起的腹泻患者血液中, 5-HT 水平和促炎细胞因子白细胞介素 IL-6 呈正相关, 5-HT 水平的增加可能导致腹泻并影响新冠患者病情的严重程度^[20]。在神经功能层面, 5-HT 能影响机体情绪控制、体温调节、食欲、痛觉等生理功能^[21]。此外, 5-HT 在维持神经和免疫系统双向通讯上也发挥着重要作用^[16]。许多外周的免疫细胞, 如 T 淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞等可能具有产生、存储或感受 5-HT 的能力^[22]。

5-HT 能在肝脏和脂肪组织中影响能量代谢和肥胖发生。来自肠道的 5-HT 能作用于肝脏上的 5-HT_{2B} 受体, 减少肝细胞对葡萄糖的摄取并促进糖异生, 而抑制肠源性 5-HT 合成能通过肠-肝轴减少 5-HT_{2A} 受体信号转导, 改善脂肪

肝^[23]。血清和肠道 5-HT 水平降低都能相互独立地改变小鼠对葡萄糖的耐量, 表明肠道源 5-HT 是肠道微生物影响宿主葡萄糖代谢的重要信号分子^[24]。脑干神经元合成的 5-HT 能通过激活下丘脑腹内侧核神经元上的 5-HT_{2C} 受体来促进骨骼的生长^[25], 而 ECs 合成的 5-HT 能通过调控转录因子 FOXO1 抑制骨骼的形成^[26]。这些结果也表明, 虽然机体内发挥生理功能的 5-HT 能由大脑、肠道和其他局部组织合成, 但 5-HT 发挥的功能不仅限于该部位。

以秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 为模型研究发现, 5-HT 是调节产卵行为的关键因子。秀丽隐杆线虫肠道微生物的代谢产物—2,5-二酮哌嗪 (2,5-diketopiperazine, DKP) 胶霉毒素, 能与 5-HT 协同诱导线虫的产卵行为; 在 5-HT 的存在下, DKP 胶霉毒素通过影响与 G 蛋白偶联的 5-HT 受体—SER-1 和 SER-7, 加强 5-HT 下游信号通路传导, 支配产卵肌, 影响线

虫的繁殖行为^[27]。这一研究拓展了对于 5-HT 生理功能的认识,也为研究动物和人体内是否存在相似的机制提供借鉴。

3 肠道微生物调控 5-HT 水平

3.1 特定微生物直接产生 5-HT

对微生物进行体外培养和筛选,研究人员发现一些细菌具备产生 5-HT 的能力。从蠕虫肠道微生物中分离出来的棒杆菌(*Corynebacterium* sp.)等多个厌氧细菌在体外用脑心浸出液肉汤厌氧培养的过程中能产生 5-HT^[28]。摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、蜂房哈夫尼亚菌(*Hafnia alvei*)和克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)能在组氨酸脱羧酶肉汤培养基中产生 5-HT^[29]。该作者在后续的研究中又发现,链球菌、乳杆菌、乳球菌(*Lactococcus*)能在精氨酸脱羧酶肉汤中产生 5-HT^[30]。这些结果提供了微生物具有产生 5-HT 能力的证据,然而微生物通过何种代谢途径发挥作用,其具体的分子机制还不明确,有待更多研究。

3.2 肠道微生物及其代谢产物影响 TPH 活性,调控 5-HT 合成

肠道微生物组成复杂,如何从复杂的微生物区系中筛选出具有特定调节功能的细菌是肠道微生物领域研究的难点和热点。如前所述,色氨酸氢化酶 TPH1 是机体肠道 5-HT 的限速酶,肠道微生物的定殖与 TPH1 表达密切相关,筛选特异性、具有 TPH1 调节能力的微生物或代谢物也成为 5-HT 研究的热点领域。使用广谱抗生素进行肠道微生物干预,是研究微生物与宿主功能相关性的主要方法之一。用广谱抗生素处理小鼠后,肠道微生物群的丰富度和多样性显著下降,嗜铬粒蛋白 A 阳性细胞丰度无明显变化(即 ECs 数量不变化),但 *Tph1* 基因表达量降低了^[31],表明肠道存在调节 *Tph1* 的因子,

而且和微生物存在关联。

基于无菌小鼠和细胞模型的研究,提供了机制层面的解析。和无菌小鼠相比,正常小鼠和定殖人肠道微生物的人源化小鼠结肠黏膜 *Tph1* 基因表达量显著提高,而 5-HT 分解代谢相关基因 *Maoa* 表达量没有差异^[32]。梭菌属细菌包含很多产芽孢菌。给无菌小鼠定殖产芽孢菌(spore-forming bacteria),能上调结肠 *Tph1* 表达和下调血清素转运体 *Slc6a4* (solute carrier family 6 member 4)表达,增加结肠和血液中 5-HT 的水平,进一步影响胃肠道运动和血小板功能^[33]。和无菌小鼠相比,单定殖多枝梭状芽孢杆菌(*Clostridium ramosum*)能促进小鼠结肠干细胞祖细胞向分泌 5-HT 谱系细胞分化,上调 *Tph1* 基因的表达,提高肠道内 5-HT 的水平^[34]。这些暗示肠道微生物来源的因素影响了 *Tph1* 的表达,尤其是梭菌属细菌。使用人肠嗜铬细胞系 BON 细胞进行体外培养,研究人员发现,微生物代谢物乙酸和丁酸能够诱导锌指转录因子 ZBP-89 的表达,与 *Tph1* 基因启动子结合,增加 BON 细胞中 *Tph1* 基因的表达量^[32]。 α -生育酚、胆酸、脱氧胆酸、丙酸、丁酸、酪胺等多种代谢物,能上调大鼠胰岛素瘤贴壁细胞(RIN14B)中 *Tph1* 基因的表达^[33]。肠道内存在多种产丁酸的细菌,包括柔嫩梭菌(*Clostridium leptum*)、真杆菌属(*Eubacterium*)和罗氏菌属(*Roseburia*)等细菌,丁酸对 *Tph1* 表达的调节也为这些细菌与肠黏膜互作提供潜在途径。上述研究表明,微生物及其代谢产物能通过调节 TPH1 的活性(图 2),影响外周 5-HT 的生物合成水平,调控胃肠道运动。

近些年,已有较多研究关注益生菌干预通过调节微生物-肠-脑轴调控机体健康。通过益生菌调控肠道菌群平衡,可能影响大脑 5-HT 水平。成年人口服益生菌(*Lactobacillus plantarum*

DR7) 12 周后能降低应激诱导的排便频率, 增加肠道微生物群落的均匀度和丰富度^[35]。肠道微生物在不同分类水平上的变化与 5-HT 代谢途径中关键酶的基因表达变化存在相关性, 比如拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、拟杆菌纲(*Bacteroidia*)和拟杆菌目(*Bacteroidales*)的丰度与 TPH2 基因表达量呈正相关, 而相关神经递质通路的变化与人类压力和焦虑症状又具有一定联系^[36]。嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)是最近备受关注的一种益生菌, 它在维持肠道环境稳态和肠道屏障完整性方面发挥重要作用^[37]。给成年小鼠口服嗜黏蛋白阿克曼菌及其释放的胞外小泡(extracellular vesicles, EVs), 能显著增加结肠组织和海马区中 5-HT 水平, 并且能显著增强 *Tph1* 基因的表达, EVs 可能通过血脑屏障进入大脑显著增强 *Tph2* 基因的表达^[38]。此外, 该作者还发现普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)及其 EVs 在调控 5-HT 水平及相关基因的表达方面也发挥重要作用^[39]。以上研究将益生菌对宿主健康的调控与肠道和大脑 5-HT 的变化关联起来, 为有效治疗 5-HT 系统失衡而导致的肠脑疾病提供了参考。目前对肠道细菌胞外小泡研究还有限, 其对 5-HT 的调节作用有助于理解肠道微生物对机体健康的作用机制。

3.3 肠道微生物影响色氨酸代谢去向, 调节机体 5-HT 水平

肠道内合成的 5-HT 不能通过血脑屏障进入大脑, 但是胃肠道中的色氨酸却能通过血液循环抵达大脑, 调节外周 5-HT 的合成。因此, 色氨酸代谢与 5-HT 的合成存在关联。色氨酸在胃肠道内的代谢途径主要有 3 个^[40]: 肠道微生物的吲哚及其衍生物代谢途径、宿主犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)氧化降解途径和宿主 5-HT 合成途径。肠道微生物对色氨酸的代谢可能与宿主 ECs 合成 5-HT 间存在一种潜在竞争关系, 进而

影响机体 5-HT 水平。

大肠微生物对色氨酸的代谢影响其在体内的代谢去向。有研究发现, 大肠微生物能够有效影响芳香族氨基酸的代谢^[41-42], 改变血液中芳香族氨基酸的水平^[42]。对人肠道微生物功能进行分析, 研究人员发现至少有 10% 的人体内肠道微生物能够表达并编码色氨酸脱羧酶, 将色氨酸脱羧为色胺, 影响血液中色氨酸的水平^[43]。使用抗生素改变猪大肠微生物组成后, 粪样中乳酸杆菌和双歧杆菌的相对丰度增加, 微生物对芳香族氨基酸的代谢增强, 而对碳水化合物代谢的代谢减弱, 导致进入血液和下丘脑中的芳香族氨基酸的浓度减少, 同时, 下丘脑中 5-HT 和多巴胺的浓度也减少^[44]。相反的, 使用玉米淀粉灌注增加大肠的碳水化合物底物浓度, 能够减少微生物对芳香族氨基酸的代谢, 增加进入血液和下丘脑的芳香族氨基酸, 增加下丘脑多巴胺和 5-HT 的合成^[45]。这些结果提示, 大肠微生物的碳水化合物代谢和氨基酸代谢与大脑神经递质的合成密切相关, 尤其是色氨酸代谢。

色氨酸的代谢去向参与调节疾病的发展过程。与正常小鼠相比, 系统性红斑狼疮易感小鼠粪样中普雷沃菌属(*Prevotella*)、帕拉普氏菌属(*Paraprevotella*)和乳酸杆菌属的相对丰度显著增加, 体内的色氨酸代谢发生了显著变化, 主要表现为血清中色氨酸和 5-HT 水平下调、犬尿氨酸的水平显著上调。该研究表明, 肠道微生物结构的变化可能会阻碍利用色氨酸合成 5-HT 的代谢途径, 进而合成更多的 Kyn^[46]。Kyn 能激活人类 CD4⁺T 细胞中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)^[47], 被激活的 mTORC1 能促进 CD4⁺T

细胞产生大量能与自身抗原结合的高亲和力抗体^[48]，进一步诱导系统性红斑狼疮病的发生。此外，有研究发现抑郁症患者机体内 Kyn 水平升高，而 5-HT 水平降低^[35]。这可能是由于特定菌群 *Blautia* 与色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan-2,3-dioxygenase, TDO)的表达有关，而 TDO 能与 TPH2 竞争大脑中的色氨酸转化为 Kyn。因此，微生物除了能直接生成 5-HT 和调控合成 5-HT 所需的酶表达之外，还能通过影响其前体物质色氨酸代谢来间接调控机体 5-HT 水平(图 2)。这些研究将肠道微生物、色氨酸代谢和机体免疫系统紧密联系在一起，拓宽了关于色氨酸代谢去向与疾病发生机制的认识。

4 5-HT 及其再摄取抑制剂对肠道微生物组成和功能的影响

肠道微生物及其代谢产物在调控机体 5-HT 水平上发挥着重要作用，鉴于肠道微生物与大脑双向互作的机制，5-HT 能否调控肠道微生物组成和功能也引起更多关注。然而，如何从复杂多样的肠道微生物中筛选出能够响应 5-HT

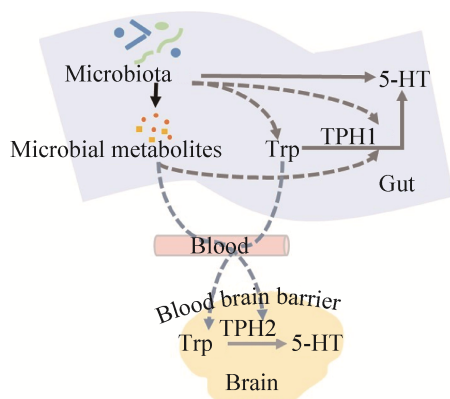


图 2 肠道微生物及其代谢产物调控机体 5-HT 水平

Figure 2 Intestinal microbiota and their metabolites regulate 5-HT levels in the body.

的特定菌群是当前研究的一大难点。基于去甲肾上腺素对屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) NCIMB 10415 活性影响的相关研究，Scardaci 等^[49]发现，在体外培养时用不同浓度的 5-HT 处理该菌能影响其益生潜力。其中，50 $\mu\text{mol/L}$ 的 5-HT 能显著改善该菌的生长效率、自动聚集性、耐胆盐性、生物膜形成能力和抗生素敏感性等多项生理学特性。蛋白质组学的数据表明，用 5-HT 处理后的屎肠球菌能高表达一种与 DNA 结合的调节蛋白 VicR，与它相关的跨膜受体蛋白 VicK 能感受 5-HT，两者相辅相成使得该菌能感知外界环境的变化并作出反应。该研究通过体外试验，揭示了适宜浓度的 5-HT 能影响肠道微生物对环境的适应力，也为益生菌更好地在复杂多变的肠道环境内定殖提供了一定的参考和借鉴意义。Kwon 等发现^[50]，*Tph1*^{-/-} 和 *Tph1*^{+/-} 基因敲除小鼠肠道内 5-HT 水平不同，肠道微生物的组成也存在差异。增加肠道内 ECs 分泌的 5-HT 能抑制肠上皮细胞产生 β -防御素，改变肠道微生物的组成与结构。其中，*Tph1*^{-/-} 小鼠肠道内拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门的相对丰度都显著增加。该研究表明了肠源性 5-HT 能影响小鼠肠道微生物的组成。微生物这种能够感应肠道内 5-HT 水平变化并作出反应的能力表明，肠道菌群可能存在或者能够表达某种能接收 5-HT 信号的受体。

氟西汀是一种常用的抗抑郁药物，属于选择性 5-HT 再摄取抑制剂，能抑制 5-HT 再摄取来维持突触间隙中 5-HT 的水平^[51]。口服氟西汀或者 5-HT 能够降低肠道 SERT 表达，增加肠道产芽孢菌的相对丰度^[52]。在这些芽孢杆菌中，血尿杆菌 (*Turicibacter sanguinis*) 能表达一种钠依赖性神经递质转运蛋白，这种蛋白质在序列和结构上与哺乳动物的 SERT 具有 34% 的同源性，能起到感受并转运 5-HT 的作用^[52]。除了

钠依赖性神经递质转运蛋白, 5-HT 还能被某些细菌细胞膜结合组氨酸传感器激酶(membrane-bound histidine sensor kinase, HKs)上的 CpxA 受体所感应, 并诱导其去磷酸化, 降低细菌毒力基因的表达。有研究表明, 通过口服氟西汀或遗传手段抑制 SERT 来增加小鼠 5-HT 水平, 能降低肠出血性大肠杆菌(enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)和柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)病原体的毒力。此外, CpxA 受体也存在于沙门氏菌(*Salmonella*)和耶尔森菌(*Yersinia enterocolytica*)等肠道病原体的 HKs 上^[53]。以上研究从分子层面解释了肠道源的 5-HT 能在体内被某些特定的肠道微生物群所感受, 进而影响肠道微生物的活性, 参与调节肠道稳态和机体健康。

口服氟西汀能够显著改变肠道微生物组成。Zhang 等^[54]发现, 给慢性不可预测轻度应激诱导的抑郁大鼠口服氟西汀会改变其肠道微生物的组成和功能。氟西汀连续口服 6 周以后, 大鼠肠道内拟杆菌门相对丰度增加, 厚壁菌门相对丰度降低, 厚壁菌门/拟杆菌门比例降低。研究表明, 自闭症谱系障碍患者肠道内厚壁菌门/拟杆菌门比例升高^[55], 因此该比率的降低可能与抑郁状况的改善有关。口服氟西汀的抑郁大鼠体内碳水化合物代谢、信号转导和膜转运等途径被显著下调, 这可能是因为抑郁大鼠具有更大的能量需求, 而服药后能缓解这一需求。此外, 口服氟西汀还会影响大鼠对抗生素的耐药性, 如对氨基糖苷类耐药性增强、对四环素类耐药性降低。肠道微生物的变化, 为评估氟西汀类抗抑郁药物对机体肠道环境的影响提供了一个有效的评判指标。

5 小结与展望

肠道微生物在肠-脑轴中发挥着重要作用。5-HT 作为连接肠道微生物和大脑的一种重要

信号分子, 在调控神经系统和胃肠道功能方面都具有重要作用。此外, 5-HT 在调控机体脂代谢和免疫系统等方面也起着重要作用。迄今, 有较多研究证明肠道微生物能直接或间接在 ECs 合成 5-HT 的过程中发挥作用, 但 5-HT 对肠道微生物影响的相关研究仍较少。肠道微生物群与宿主的 5-HT 系统能双向传递信号, 共同维护肠道稳态与机体健康。因此, 需要更多的研究以深入解析肠道微生物与 5-HT 互作的机制, 如通过人为干预肠道微生物调节宿主 5-HT 合成, 或者通过药物影响机体 5-HT 的合成与分解进而调控特定肠道微生物群, 能够为治疗肠道微生物紊乱相关的神经和胃肠疾病提供新的思路。

参考文献

- [1] Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. *Advances in Nutrition*, 2020, 11(3): 709–723.
- [2] Israelyan N, Margolis KG. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacological Research*, 2018, 132: 1–6.
- [3] Rajilić-Stojanović M, De Vos WM. The first 1 000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews*, 2014, 38(5): 996–1047.
- [4] Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, De Vos W, Gueimonde M, Margolles A, Van Sinderen D, Ventura M. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2017, 81(4): e00036–e00017.
- [5] Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the pediatric gut microbiome: impact on health and disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2018, 356(5): 413–423.
- [6] 朱伟云, 余凯凡, 慕春龙, 杨宇翔. 猪的肠道微生物与宿主营养代谢. *动物营养学报*, 2014, 26(10): 3046–3051.

- Zhu WY, Yu KF, Mu CL, Yang YX. Gut microbiota and host nutrition metabolism in pigs. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2014, 26(10): 3046–3051. (in Chinese)
- [7] Yang YX, Dai ZL, Zhu WY. Important impacts of intestinal bacteria on utilization of dietary amino acids in pigs. *Amino Acids*, 2014, 46(11): 2489–2501.
- [8] Yu M, Mu CL, Zhang CJ, Yang YX, Su Y, Zhu WY. Marked response in microbial community and metabolism in the ileum and cecum of suckling piglets after early antibiotics exposure. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1166.
- [9] 高侃, 慕春龙, 朱伟云. 微生物-肠-脑轴的研究进展. *微生物学报*, 2019, 59(9): 1737–1746.
Gao K, Mu CL, Zhu WY. Advances in microbiota-gut-brain axis. *Acta Microbiologica Sinica*, 2019, 59(9): 1737–1746. (in Chinese)
- [10] Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, 2016, 165(7): 1762–1775.
- [11] Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, Zinser E, Bordag N, Magnes C, Fröhlich E, Kashofer K, Gorkiewicz G, Holzer P. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2016, 56: 140–155.
- [12] Mu CL, Yang YX, Zhu WY. Gut microbiota: the brain peacekeeper. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 345.
- [13] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 2016, 167(6): 1469–1480.e12.
- [14] Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173(7): 1728–1741.e13.
- [15] Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, Zink EM, Casey CP, Taylor BC, Lane CJ, Bramer LM, Isern NG, Hoyt DW, Noecker C, Sweredoski MJ, Moradian A, Borenstein E, Jansson JK, Knight R, Metz TO, Lois C, Geschwind DH, Krajmalnik-Brown R, Mazmanian SK. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*, 2019, 177(6): 1600–1618.e17.
- [16] Mondanelli G, Volpi C. The double life of serotonin metabolites: in the mood for joining neuronal and immune systems. *Current Opinion in Immunology*, 2021, 70: 1–6.
- [17] Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 10(8): 473–486.
- [18] Smith TK, Gershon MD. CrossTalk proposal: 5-HT is necessary for peristalsis. *The Journal of Physiology*, 2015, 593(15): 3225–3227.
- [19] Sakita JY, Bader M, Santos ES, Garcia SB, Minto SB, Alenina N, Brunaldi MO, Carvalho MC, Vidotto T, Gasparotto B, Martins RB, Silva Jr WA, Brandão ML, Leite CA, Cunha FQ, Karsenty G, Squire JA, Uyemura SA, Kannen V. Serotonin synthesis protects the mouse colonic crypt from DNA damage and colorectal tumorigenesis. *The Journal of Pathology*, 2019, 249(1): 102–113.
- [20] Lee SW, Yang JM, Yoo IK, Moon SY, Ha EK, Yeniova AÖ, Cho JY, Kim MS, Shin JI, Yon DK. Proton pump inhibitors and the risk of severe COVID-19: a post-hoc analysis from the Korean nationwide cohort. *Gut*, 2021, 70(10): 2013–2015.
- [21] Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66(9): 1673–1680.
- [22] Wu H, Denna TH, Storkersen JN, Gerriets VA. Beyond a neurotransmitter: the role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacological Research*, 2019, 140: 100–114.
- [23] Choi W, Namkung J, Hwang I, Kim H, Lim A, Park HJ, Lee HW, Han KH, Park S, Jeong JS, Bang G, Kim YH, Yadav VK, Karsenty G, Ju YS, Choi C, Suh JM, Park JY, Park S, Kim H. Serotonin signals through a gut-liver axis to regulate hepatic steatosis. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 4824.
- [24] Martin AM, Yabut JM, Choo JM, Page AJ, Sun EW, Jessup CF, Wesselingh SL, Khan WI, Rogers GB, Steinberg GR, Keating DJ. The gut microbiome regulates host glucose homeostasis via peripheral serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(40): 19802–19804.
- [25] Yadav VK, Oury F, Suda NN, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich

- JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen RE, Horvath TL, Karsenty G. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 2009, 138(5): 976–989.
- [26] Kode A, Mosialou I, Silva BC, Rached MT, Zhou B, Wang J, Townes TM, Hen RE, DePinho RA, Guo XE, Kousteni S. FOXO1 orchestrates the bone-suppressing function of gut-derived serotonin. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(10): 3490–3503.
- [27] Chen YC, Seyedsayamdost MR, Ringstad N. A microbial metabolite synergizes with endogenous serotonin to trigger *C. elegans* reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(48): 30589–30598.
- [28] Roshchina VV. New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 874: 25–77.
- [29] Özoğul F. Production of biogenic amines by *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Hafnia alvei* using a rapid HPLC method. *European Food Research and Technology*, 2004, 219(5): 465–469.
- [30] Özoğul F, Kuley E, Özoğul Y, Özoğul İ. The function of lactic acid bacteria on biogenic amines production by food-borne pathogens in arginine decarboxylase broth. *Food Science and Technology Research*, 2012, 18(6): 795–804.
- [31] Ge XL, Ding C, Zhao W, Xu LZ, Tian HL, Gong JF, Zhu MS, Li JS, Li N. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *Journal of Translational Medicine*, 2017, 15(1): 13.
- [32] Reigstad CS, Salmonson CE, Iii JFR, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*, 2015, 29(4): 1395–1403.
- [33] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, 161(2): 264–276.
- [34] Mandić AD, Woting AN, Jaenicke T, Sander A, Sabrowski W, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, Blaut M. *Clostridium ramosum* regulates enterochromaffin cell development and serotonin release. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 1177.
- [35] Liu GX, Chong HX, Chung FYL, Li Y, Liong MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 modulated bowel movement and gut microbiota associated with dopamine and serotonin pathways in stressed adults. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(13): 4608.
- [36] Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes*, 2019, 10(4): 355–373.
- [37] Shin J, Noh JR, Chang DH, Kim YH, Kim MH, Lee ES, Cho S, Ku BJ, Rhee MS, Kim BC, Lee CH, Cho BK. Elucidation of *Akkermansia muciniphila* probiotic traits driven by mucin depletion. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1137.
- [38] Yaghoobfar R, Behrouzi A, Ashrafi F, Shahryari A, Moradi HR, Choopani S, Hadifar S, Vaziri F, Nojumi SA, Fateh A, Khatami S, Siadat SD. Modulation of serotonin signaling/metabolism by *Akkermansia muciniphila* and its extracellular vesicles through the gut-brain axis in mice. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 22119.
- [39] Yaghoobfar R, Behrouzi A, Zare Banadkoki E, Ashrafi F, Lari A, Vaziri F, Nojumi SA, Fateh A, Khatami S, Siadat SD. Effect of *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, and their extracellular vesicles on the serotonin system in intestinal epithelial cells. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2021, 13(6): 1546–1556.
- [40] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 716–724.
- [41] 马梅蕾, 何香玉, 朱伟云. 体外法研究猪后肠道对芳香族氨基酸的发酵特性. *微生物学报*, 2016, 56(11): 1786–1793.
Ma ML, He XY, Zhu WY. Metabolic pattern of pig hindgut bacteria on aromatic amino acids by an *in vitro* fermentation method. *Acta Microbiologica Sinica*, 2016, 56(11): 1786–1793. (in Chinese)
- [42] Davila AM, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benetti PH, Sanz Y, Tomé D. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host. *Pharmacological Research*, 2013, 68(1): 95–107.

- [43] Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, Ishihara A, Kashyap PC, Fraser JS, Fischbach MA. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(4): 495–503.
- [44] Gao K, Pi Y, Mu CL, Peng Y, Huang Z, Zhu WY. Antibiotics-induced modulation of large intestinal microbiota altered aromatic amino acid profile and expression of neurotransmitters in the hypothalamus of piglets. *Journal of Neurochemistry*, 2018, 146(3): 219–234.
- [45] Gao K, Pi Y, Mu CL, Farzi A, Liu Z, Zhu WY. Increasing carbohydrate availability in the hindgut promotes hypothalamic neurotransmitter synthesis: aromatic amino acids linking the microbiota-brain axis. *Journal of Neurochemistry*, 2019, 149(5): 641–659.
- [46] Choi SC, Brown J, Gong MH, Ge Y, Zadeh M, Li W, Croker BP, Michailidis G, Garrett TJ, Mohamadzadeh M, Morel L. Gut microbiota dysbiosis and altered tryptophan catabolism contribute to autoimmunity in lupus-susceptible mice. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(551): eaax2220.
- [47] Perl A, Hanczko R, Lai ZW, Oaks Z, Kelly R, Borsuk R, Asara JM, Phillips PE. Comprehensive metabolome analyses reveal N-acetylcysteine-responsive accumulation of kynurenine in systemic lupus erythematosus: implications for activation of the mechanistic target of rapamycin. *Metabolomics*, 2015, 11(5): 1157–1174.
- [48] Choi SC, Titov AA, Abboud G, Seay HR, Brusko TM, Roopenian DC, Salek-Ardakani S, Morel L. Inhibition of glucose metabolism selectively targets autoreactive follicular helper T cells. *Nature Communications*, 2018, 9: 4369.
- [49] Scardaci R, Manfredi M, Barberis E, Scutera S, Marengo E, Pessione E. Serotonin exposure improves stress resistance, aggregation, and biofilm formation in the probiotic *Enterococcus faecium* NCIMB10415. *Microbiology Research*, 2021, 12(3): 606–625.
- [50] Kwon YH, Wang HQ, Denou E, Ghia JE, Rossi L, Fontes ME, Bernier SP, Shajib MS, Banskota S, Collins SM, Surette MG, Khan WI. Modulation of gut microbiota composition by serotonin signaling influences intestinal immune response and susceptibility to colitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 7(4): 709–728.
- [51] Sjöstedt P, Enander J, Isung J. Serotonin reuptake inhibitors and the gut microbiome: significance of the gut microbiome in relation to mechanism of action, treatment response, side effects, and tachyphylaxis. *Frontiers in Psychiatry*, 2021, 12: 682868.
- [52] Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, Pronovost GN, Aleksandrova AA, Riley NG, Vavilina A, McGinn J, Rendon T, Forrest LR, Hsiao EY. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut. *Nature Microbiology*, 2019, 4(12): 2064–2073.
- [53] Kumar A, Russell RM, Pifer R, Menezes-Garcia Z, Cuesta S, Narayanan S, MacMillan JB, Sperandio V. The serotonin neurotransmitter modulates virulence of enteric pathogens. *Cell Host & Microbe*, 2020, 28(1): 41–53.e8.
- [54] Zhang WJ, Qu W, Wang H, Yan H. Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Translational Psychiatry*, 2021, 11(1): 131.
- [55] Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 2017, 5(1): 24.

(本文责编 张晓丽)