

王丽群, 庞日朝, 胡晓敏, 等. 肠道菌群对色氨酸代谢的影响研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 129-136.
Wang LQ, Pang RZ, Hu XM, et al. Research progress on the effect of gut microbiota on tryptophan metabolism [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 129-136.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.04.019

肠道菌群对色氨酸代谢的影响研究进展

王丽群¹, 庞日朝², 胡晓敏¹, 叶佳美¹, 张安仁^{3*}

(1. 成都中医药大学养生康复学院, 成都 610075; 2. 西部战区总医院康复医学科, 成都 610083;
3. 同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科, 上海 200434)

【摘要】 肠道菌群作为一个复杂的微生态系统, 与宿主建立了密切联系, 在调节与营养、免疫系统激活和宿主防御相关的生理功能中起着核心作用。肠道菌群与宿主之间相互作用的主要方式之一是通过代谢产物。色氨酸(tryptophan, TRP)作为一种必需氨基酸, 参与体内多种生理功能, 影响人体的生长和健康。TRP代谢的异常与许多疾病有关。肠道菌群产生的TRP分解代谢物是微生物群落以及宿主-微生物之间相互作用的重要信号分子, 在维持健康和疾病发病机理中具有重要作用。通过系统阐述肠道菌群的分类和功能, 肠道菌群对TRP代谢途径及其相关疾病影响的研究, 以及肠道菌群影响TRP代谢的潜在机制, 为疾病发病机制和治疗等临床研究提供新的视角。

【关键词】 肠道菌群; 色氨酸代谢; 犬尿氨酸; 5-羟色胺

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)04-0129-08

Research progress on the effect of gut microbiota on tryptophan metabolism

WANG Liqun¹, PANG Rizhao², HU Xiaomin¹, YE Jiamei¹, ZHANG Anren^{3*}

(1. School of Health and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China.
2. Department of Rehabilitation Medicine, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083.
3. Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University School of Medicine, Shanghai 200434)

【Abstract】 As a complex microecosystem, the gut microbiota has a close relationship with the host and plays a central role in regulating physiological functions related to nutrition, immune system activation and host defense. Tryptophan (TRP), an essential amino acid, must be obtained from the diet. TRP participates in a variety of physiological functions and affects the growth and health of the human body. Abnormal TRP metabolism has been associated with many diseases. One of the main ways in which the gut microbiota interacts with the host is through metabolites. Tryptophan catabolites produced by gut microbiota are important signaling molecules in the microbial community and in host-microbe crosstalk, and play an important role in physiological and pathological processes. This study describes research progress on the classification and function of gut microbiota, the influence of gut microbiota on TRP metabolic pathways and related diseases, and the potential mechanism of these effects, and discusses new clinical research for disease pathogenesis and treatments.

【Keywords】 gut microbiota; tryptophan metabolism; kynurenine; serotonin

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81973927)。

【作者简介】 王丽群(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 脊髓损伤康复的临床及基础研究。E-mail: 1184311372@qq.com

【通信作者】 张安仁(1964—), 男, 教授, 研究方向: 脊髓损伤康复的临床及基础研究。E-mail: 1518526780@qq.com

肠道是一个复杂的微生态系统,拥有一个密集而多样的微生物群落,称为肠道菌群,该菌群与宿主共同进化以建立相互关系。肠道菌群被认为是一种虚拟内分泌器官,产生的分子能够与宿主生理相互作用并触发局部和全身反应,宿主-微生物群的生物串扰是疾病发病机理的主要因素^[1-2]。研究表明,大量的代谢物能够驱动宿主与其微生物组之间的串扰。色氨酸(tryptophan, TRP)是一种必需氨基酸,必须从饮食中获取。饮食中缺乏 TRP 会损害肠道免疫力并改变肠道微生物群落^[3],TRP 代谢对肠道菌群起着重要的调节作用,因此 TRP 作为宿主微生物串扰中的关键必需氨基酸,受到越来越多的关注。同时,肠道菌群也会对 TRP 的代谢产生重要影响,表明肠道菌群与 TRP 代谢之间的相互作用影响宿主的全身稳态。本文主要阐述了肠道菌群的分类和功能,肠道菌群对 TRP 代谢影响及相关疾病的研究,为疾病发病机制和治疗等临床研究提供新的视角。

1 肠道菌群的分类和功能

肠道菌群是个庞大复杂的群体,种类达 500 种,细菌总数达 100 万亿。肠道菌群主要是由厌氧兼性厌氧菌和需氧菌组成,其中厌氧菌占 99% 以上^[4]。在人体肠道微生物群落中,目前已发现的细菌有 9 个门,包括厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、梭杆菌门(Fusobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)、蓝细菌(Cyanobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)和 VadinBE97 菌门,其中最主要的是厚壁菌门和拟杆菌门。肠道是细菌最佳的营养环境,正常情况下,肠道菌群、宿主与外部环境建立起一个动态平衡,肠道菌群的种类和数量是相对稳定的,但会受到年龄、性别、药物、饮食等多种因素的影响而发生改变,引起肠道菌群失调。肠道微生物群在免疫发育和活动、代谢和营养稳态、大脑功能和行为等多个方面对宿主具有重要意义^[5]。其中对胃肠道代谢物的合成、消化、发酵和次级代谢的调节是肠道微生物群的基本功能之一。大量与肠道微生物相关的胃肠道代谢物具有生物活性并影响宿主细胞的分化、迁移、增殖和凋亡过程,从而对宿主产生多种生理或病理作用,表明代谢物能够驱动宿主与其微生物组之间的串扰^[6]。目前研究主要涉及宿主-微生物群相互作用的代谢物有:

一,短链脂肪酸,由纤维发酵产生的细菌产生;二,胆汁酸,在影响宿主之前被肠道微生物转化;三,色氨酸代谢。其中色氨酸代谢是本文阐述的重点,色氨酸代谢产物胃肠道和外周中都发挥着重要作用,而肠道菌群影响着色氨酸代谢。

2 色氨酸的代谢途径

TRP 除了在体内被用于合成蛋白质之外,在胃肠道中主要遵循三种代谢途径:犬尿氨酸途径、5-羟色胺途径和微生物代谢途径。

2.1 犬尿氨酸途径

机体内约有 95% 的 TRP 通过犬尿氨酸途径被代谢为犬尿氨酸(kynurenine, KYN)^[7]。KYN 的产生依赖于肝细胞中的色氨酸 2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)和存在于其他细胞中的引哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)^[8]。TDO 可以由糖皮质激素或 TRP 本身诱导,而 IDO 受某些炎症因子刺激的影响,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 g(interferon-g, IFN-g)、干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ),其中 IFN- γ 是最有效的诱导剂^[9]。KYN 一旦产生,便会通过两种不同的途径进一步代谢:犬尿酸途径和喹啉酸途径。KYN 在犬尿酸途径中被犬尿氨酸氨基转移酶催化转氨生成犬尿酸并随尿排出。在喹啉酸途径中,KYN 首先被犬尿氨酸羟化酶羟化生成 3-羟基犬尿氨酸,进而被 3-羟基邻氨基苯甲酸 3,4-双氧化酶催化形成喹啉酸或吡啶甲酸等代谢物^[10]。喹啉酸被认为是一种兴奋性 N-甲基 D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体激动剂,具有神经毒性,而犬尿酸则是一种神经保护性 NMDA 拮抗剂和 $\alpha 7$ 烟碱胆碱能激动剂^[11]。

2.2 5-羟色胺途径

5-羟色胺(serotonin, 5-HT)又名血清素,因此 TRP 代谢的 5-羟色胺途径又被称为血清素途径。大约 1%~2% 的 TRP 在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的作用下被羟化生成 5-羟色氨酸(5-Hydroxytryptophan, 5-HTP)^[12],TPH 主要以两种亚型存在:色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)和色氨酸羟化酶 2(tryptophan hydroxylase 2, TPH2),TPH1 主要存在于肠道肠嗜铬细胞、脾脏、松果体和胸腺中,TPH2 完全存在于神经元细胞中^[13]。5-HTP 进而在芳香羧酸脱羧酶的作用下脱

羧后形成 5-HT, 5-HT 通过单胺氧化酶和醛脱氢酶转化为最终产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindolacetic acid, 5-HIAA), 可在尿液中迅速排出^[14]。5-HT 主要由胃肠道中的肠嗜铬细胞产生, 是一种重要的胃肠道信号分子, 它将信号从肠道传递到内在或外在的神经元, 并影响肠道蠕动和运动、分泌、血管扩张和营养物质的吸收^[15]。

2.3 微生物代谢途径

虽然大多数 TRP 都在小肠中被消化吸收, 但是部分 TRP 仍可以到达结肠, 并被结肠中的多种共生菌群降解。吲哚是 TRP 的主要细菌分解产物, 在色氨酸酶的分解下形成。色氨酸酶在大肠杆菌、梭状芽孢杆菌、霍乱弧菌、变形杆菌、志贺氏菌和粪肠球菌等多种肠道微生物中均有表达^[16]。吲哚吸收后被氧化成吲哚基, 与硫酸盐偶联形成吲哚酚硫酸盐, 并以尿的形式排出体外^[17]。肠道微生物通过其他各种途径将 TRP 转化色胺、吲哚-3-丙酸(indolepropionic-3- acid, IPA)、吲哚乳酸(indolelactic acid, ILA)、吲哚-3-乙酸(indoleacetic-3- acid, IAA)、吲哚-3-醛(indole-3-aldehyde, IAlD)、吲哚丙烯酸(indoleacrylic acid, IA)和粪臭素等。

3 肠道菌群对色氨酸代谢及其相关疾病的影响

3.1 犬尿氨酸途径

越来越多的研究报告了肠道菌群对色氨酸犬尿氨酸代谢途径及其相关疾病的影响。在没有肠道菌群或菌群失调的情况下, 血浆中 TRP 的浓度会增加, 犬尿氨酸途径代谢减少, 从而导致犬尿氨酸/色氨酸含量(KYN/TRP)比值降低, 但在菌群移植后会使得血浆中的 TRP 和犬尿氨酸途径的代谢正常化, 从而对各种疾病产生重要影响。

研究发现抑郁症患者的肠道菌群会发生改变, 血浆中 TRP 浓度降低, 这与 IDO 活性增强有关, 神经毒性喹啉酸增加和神经保护性犬尿酸减少, KYN/TRP 比值的增加, 而益生菌可重塑抑郁症患者的肠道菌群并影响犬尿氨酸代谢途径。Desbonnet 等^[18]使用婴儿双歧杆菌治疗抑郁症大鼠 14 d 后, 显著增加了血浆 TRP 浓度和犬尿酸/犬尿氨酸比值, 降低了 KYN/TRP 比值和 IDO 活性, 同时还导致额叶皮层中 5-HIAA 浓度的降低, 表明双歧杆菌使犬尿氨酸途径中 IDO 活性降低, 血浆 TRP 的可用性增加, 在该途径下游进一步产生神经保护性犬尿酸的趋势增加。最近, Rudzki 等^[19]将 60 名重度抑郁症患

者随机分配到一项干预 8 周的安慰剂对照试验中, 30 名患者接受益生菌植物乳杆菌 229v(LP299v)治疗, 另外 30 名患者接受安慰剂治疗, 结果显示益生菌 LP299v 降低了重度抑郁症患者血浆中的 KYN 浓度和增加了 3-羟基犬尿氨酸/犬尿氨酸比值, 并且益生菌 LP299v 改善了患者的认知能力。Kazemi 等^[20]对抑郁症患者进行益生菌(瑞士乳杆菌和长双歧杆菌)和安慰剂干预 8 周后也得到类似结果, 与安慰剂组相比, 益生菌组的 KYN/TRP 比值显著降低, 并且抑郁症状得到缓解。

神经退行性疾病中犬尿氨酸代谢途径的激活导致犬尿氨酸失衡, 进而产生神经毒性代谢产物, 神经毒性和神经变性的升高, 而肠道菌群会影响犬尿氨酸代谢途径。多发性硬化症(MS)是中枢神经系统的自身免疫性疾病, 与脱髓鞘和神经元丢失有关, 犬尿氨酸途径产生神经保护性和神经毒性代谢产物(如喹啉酸)可影响 MS。在 MS 研究进展中, 犬尿氨酸途径的激活很可能是由于促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IFN-g)从而促进 IDO-1 表达。在 MS 的实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)模型中, 观察到大鼠血清中喹啉酸和 KYN/TRP 比值的水平显著升高, 并且这些水平与疾病严重程度的增加相关^[21]。阿尔茨海默氏病(AD)也与犬尿氨酸途径有关, 特别是与喹啉酸相关的炎症因子导致 IDO-1 和 TDO 的表达增加, 进而导致犬尿氨酸代谢途径激活和喹啉酸的积累^[22]。研究发现, 肠道微生物群可以影响神经细胞小胶质细胞以调节喹啉酸产生^[23], 喹啉酸是兴奋毒性 NMDA 受体激动剂, 而 NMDA 受体的表达也受肠道微生物群的调节, 表明肠道微生物群可能潜在地影响犬尿氨酸代谢途径并影响相关神经退行性疾病。

3.2 肠道菌群对 5-HT 途径的影响

肠道菌群对 5-HT 的 TRP 代谢也具有重要影响。很多细菌菌株都能在体外从 TRP 中产生 5-HT, 这些菌株包括大肠杆菌、植物乳杆菌(F18595)、嗜热链球菌、摩根杆菌、肺炎克雷伯氏菌和哈夫尼亚菌等^[24-25]。5-HT 主要在肠道中合成, 肠道微生物群是肠道 5-HT 产生的主要参与者, 这已在 GF 小鼠中得到证实, 与常规 SPF 小鼠相比, GF 小鼠的结肠和血清中的 5-HT 含量显著降低, 并且在整个远端结肠和近端结肠中均可观察到, 而在小肠中则没有, 这表明微生物群在调节结肠 5-HT 中具有特殊作用^[26]。同时, 5-HT 参与情绪、行为和认知功能的

调节。

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种慢性反复发作的肠道疾病,5-HT 在调节肠胃蠕动、分泌和感觉中起着关键作用,有证据表明,IBS 与肠道 5-羟色胺能神经元信号不足有关^[27]。Jalanka-Tuovinen 等^[28]研究表明 IBS 患者的肠道菌群多样性发生了改变,并显示出健康对照者和 IBS 患者之间以及 IBS 患者亚组之间的微生物群组成差异。尽管 IBS 的病因学尚不清楚,但至少在某些亚组患者中,怀疑致病菌肠道菌群在 IBS 发病机理中的作用。在中枢神经系统中,5-HT 参与情绪、行为和认知功能和精神疾病。使用急性色氨酸耗竭技术研究 5-HT 对情绪的影响,其中降低饮食中色氨酸的水平会导致脑部 5-HT 水平的降低,从而可以分析 5-HT 依赖性行为^[29]。同时,肠道菌群影响焦虑和抑郁相关的行为。Bravo 等^[30]研究发现,与对照喂养的小鼠相比,鼠李糖乳杆菌的慢性治疗诱导了皮质海马和杏仁核中 GABA 受体的改变,同时还降低了应激诱导的皮质酮水平以及与焦虑和抑郁相关的行为。肠道菌群对焦虑和抑郁相关行为的影响越来越明显,对 TRP 和 5-HT 代谢影响的也越来越重要,提示肠道菌群可能通过调节 TRP 和 5-HT 对焦虑和抑郁产生影响。

3.3 微生物代谢途径

肠道菌群能够直接代谢色氨酸并改变其宿主中色氨酸的可用性。肠道菌群可以将 TRP 直接代谢为色胺、粪臭素、IPA、IAA、IAc 和 ILA 等代谢产物,这些细菌色氨酸分解代谢物是芳香烃受体(AHR)的配体,AHR 与 AHR 配体结合可以刺激下游靶基因的表达,促使肠道菌群中的有益菌胜过致病菌,从而调节宿主肠内和全身稳态,进而对 MS 和炎症肠病等疾病产生影响。

Rothhammer 等^[31]在 MS 患者的中枢神经系统(central nervous system, CNS)病变中检测到了星形胶质细胞对 I 型干扰素(type I interferons, IFN-I)的转录反应,AHR 激动剂的循环水平降低。他们发现通过补充色氨酸代谢产物吲哚、硫酸吲哚酚、IPA 和 IAld,可减轻经抗生素治疗的 EAE 模型小鼠的 CNS 炎症。进一步研究发现星形胶质细胞中的 IFN-I 信号传导通过配体激活的转录因子 AHR 和细胞因子信号传导抑制因子减少炎症和 EAE 评分。这些发现表明,CNS 中产生的 IFN-I 与来自色氨酸的肠道菌群代谢产物结合,可以激活星形胶质细胞中的

AHR 信号传导并抑制 CNS 炎症。Lamas 等^[32]在患有炎症肠病的小鼠的微生物群中也观察到 AHR 配体数量降低,尤其是在缺乏炎症肠病易感基因 *CARD9* 的小鼠中。*CARD9* 通过增加炎症因子 IL-22 的产生来促进结肠炎的恢复,而 *Card9*^{-/-}小鼠更易患结肠炎。*Card9*^{-/-}小鼠中的微生物群发生了改变,并且微生物群从 *Card9*^{-/-}小鼠转移至野生型小鼠,*Card9*^{-/-}小鼠无法将色氨酸代谢为可充当 AHR 配体的代谢物。用能够代谢色氨酸的乳杆菌菌株或用 AHR 激动剂治疗小鼠后,肠道炎症减弱。

4 肠道菌群调节色氨酸代谢的潜在作用机制

4.1 肠道菌群通过影响 IDO 调节犬尿氨酸途径

虽然肠道菌群对色氨酸犬尿氨酸代谢途径机制尚不清楚,但肠微生物群主要是通过多种途径调节犬尿氨酸代谢中 IDO 的表达和活性。肠道菌群可以影响犬尿氨酸途径中酶的活性。相比于具有正常肠道菌群的小鼠,无菌(germ-free, GF)小鼠肠道的 IDO 表达不足^[33]。Harrington 等^[34]对 IFN- γ 基因敲除小鼠和 GF 小鼠的实验表明,IFN- γ 基因上调依赖于正常的共生菌群,由于 IFN- γ 是 IDO 最有效的诱导剂,因此在小鼠肠道菌群的定植后 IDO 表达的增加。Clarke 等^[35]发现 GF 小鼠的血浆中 KYN/TRP 比值降低,但是将断奶(3 周龄)后的 GF 小鼠从 GF 设施中移出,然后在饲养常规小鼠的笼子中生长至 8~9 周龄,以达到定植正常菌群的目的,结果发现菌群定植小鼠的 KYN/TRP 比值可恢复至正常水平。其他学者报道了小鼠菌群定植后的第 4 天和第 30 天血浆^[36] KYN 浓度和 KYN/TRP 比值都有相似程度的增加。然而,并非所有细菌均能促进 IDO 活性的活性。有研究团队对自发性自身免疫性糖尿病(BioBreeding diabetes-prone, BBDP)大鼠喂养约翰逊氏乳杆菌后发现,约翰逊氏乳杆菌抑制了 IDO 的活性,同时 BBDP 大鼠的血清 KYN 浓度降低,该研究团队认为约翰逊氏乳杆菌让回肠中过氧化氢(H₂O₂)浓度升高可能是抑制 IDO 活性的原因^[37]。这与 Gao 等人^[38]的报告一致,约翰逊氏菌定植后 IDO 活性降低的主要机制是回肠腔内 H₂O₂ 的产生增多,H₂O₂ 充当信号分子,并通过影响宿主-菌群共生相互作用来抑制 IDO 的活性。另一项研究^[39]发现 H₂O₂ 可以通过激活过氧化物酶以诱导蛋白质氧化并抑制 IDO 活性。Moloney 等^[40]通过比较常规小鼠、GF 小鼠和菌群移植小鼠海马体

中的 miRNA,显示微生物群调节与犬尿氨酸途径代谢相关的 miRNA 的表达,并证明肠道菌群调节海马体中犬尿氨酸途径基因的表达。REGA3 是胃肠道内的一种抗菌蛋白,它能够影响肠道菌群的组成,从而增加乳酸杆菌的数量。最近,有研究报道^[41],由 REGA3 增加的乳酸杆菌可能通过产生鸟氨酸上调肠道上皮细胞中的 IDO1 以产生 KYN。

4.2 肠道菌群通过影响 TPH 调节 5-HT 途径

研究报告了肠道微生物群调节 5-HT 的潜在机制,肠道菌群可能通过 TPH 影响 5-羟色胺途径。研究发现,相比于无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 小鼠,GF 小鼠的肠道肠嗜铬细胞在形态上更大,提示肠道微生物可能会影响肠嗜铬细胞的发育和功能^[42],而肠嗜铬细胞主要表达 TPH1,因此肠道菌群可能通过调节肠嗜铬细胞中 TPH1 的表达来响应细菌起源的各种生化物质,从而影响 5-HT 的合成。Sjögren 等^[43]发现,尽管结肠和血清中 5-HT 水平不足,但 GF 小鼠粪便和血清中的 TRP (TPH1 的底物) 水平显著增加,这表明宿主 TPH1 表达的中断导致了 TRP 的积累。Yano 等^[26]进一步研究发现,口服 TPH1 的产物 5-羟色氨酸 (5-HTP) 可充分缓解 GF 小鼠结肠和血清 5-HT 表达的不足,而补充 TPH1 的底物 TRP 则无恢复 5-HT 的表达,表明微生物群通过提高结肠肠嗜铬细胞中 TPH1 的表达来促进 5-HT 的合成。为进一步研究肠道菌群影响 5-HT 产生的机制,研究者将 GF 小鼠结肠中脱氧胆酸的腔内浓度提高到 SPF 小鼠的水平,发现可以增加结肠和血清中的 5-HT,因此他们认为肠道微生物通过将肝脏分泌的胆酸转化为脱氧胆酸进而促进 5-HT 的产生。此外,有研究报道^[44],TPH1 缺陷型 ($TPH1^{-/-}$) 小鼠肠道中的 5-HT 含量显著降低。Kwon 等人^[45]观察到同窝 $TPH1^{-/-}$ 和 $TPH1^{+/+}$ 小鼠之间的肠道微生物组成有显著差异,他们利用离体共生的体外系统评估发现,5-HT 在体外以浓度依赖性和物种特异性的方式直接调节共生细菌的生长。另一项研究^[46]通过实时荧光定量 PCR 和蛋白质免疫印迹比较 GF 小鼠、常规饲养小鼠和定植了人类肠道菌群 (HM) 小鼠的近端结肠节段中 TPH1 mRNA 和蛋白的表达,发现 HM 小鼠的 TPH1 mRNA 和蛋白表达均明显高于 GF 小鼠,同时 GF 小鼠结肠中 5-HT 的含量显著低于 HM 小鼠。为了确定 TPH1 mRNA 和蛋白的表达是否对人类肠道菌群具有特异性,还评估了常规饲养小鼠 TPH1

mRNA 和蛋白的表达,发现其 TPH1 mRNA 表达的增加与 HM 小鼠类似。这些研究结果表明,微生物群的缺乏与结肠 TPH1 表达的降低有关,人体和小鼠肠道微生物群都可以影响 5-HT 的生物合成途径。该研究还在体外人肠嗜铬细胞模型中发现,由远端肠道微生物产生的短链脂肪酸(丁酸和乙酸)能显著提高 TPH1 mRNA 表达,提示肠道微生物通过短链脂肪酸影响肠嗜铬细胞和 TPH1,进而促进结肠中 5-HT 的产生。

肠道菌群还可能通过 5-羟色胺转运蛋白 (serotonin transporter, SERT) 影响 TRP 代谢产生 5-HT。SERT 可以促进 5-HT 被细胞内的单胺氧化酶降解,并维持在体内的正常水平,而在 $SERT^{-/-}$ 小鼠的血浆中缺乏 5-HT^[47]。最近, Singhal 等^[48]评估了 $SERT^{+/+}$ 和 $SERT^{-/-}$ 小鼠的粪便和盲肠微生物的组成,发现与 $SERT^{+/+}$ 小鼠相比, $SERT^{-/-}$ 小鼠的微生物群落结构发生了显著变化。 $SERT^{+/+}$ 小鼠具有更多的肠道微生物共存菌群网络,而 $SERT^{-/-}$ 小鼠的微生物组则由不连续的子网络组成,这表明 $SERT^{-/-}$ 小鼠的肠道细菌之间的相互作用丧失, SERT 缺乏改变了细菌群落结构。Golubeva 等^[49]评估了孤独症谱系障碍的 $BTBR$ 小鼠模型和 $C57BL/6$ 小鼠的结肠和回肠组织中 5-HT 的可用性,相比于 $C57BL/6$ 小鼠, $BTBR$ 小鼠结肠和回肠组织中的 5-HT 水平降低了 50%,且 $BTBR$ 小鼠的 TPH1 表达下调和 SERT 基因表达上调。由于 TPH 的活性决定了 TRP 产生的 5-HT 的量,而 SERT 基因控制着 5-HT 的摄取和分解,因此研究结果表明 5-HT 合成的减少和分解的增加,导致 $BTBR$ 小鼠结肠和回肠中 5-HT 的生物利用度降低。同时,他们发现 5-HT 在结肠和回肠组织中浓度和可用性与梭状芽孢杆菌属的相对丰度密切相关,而且芽孢杆菌属与 TPH1 和 SERT 基因表达水平之间也存在很强的相关性,这证实了梭状芽孢杆菌细菌在 TRP 产生 5-HT 中的重要性。

此外, Hata 等^[50]发现,在 GF 小鼠的盲肠和结肠腔内的 5-HT 水平显著低于 SPF 小鼠,而且在 SPF 小鼠中,大多数 5-HT 是非结合的游离形式,而在 GF 小鼠中,大约有 50% 的 5-HT 以葡萄糖醛酸结合形式存在,说明肠道菌群对葡萄糖醛酸结合的 5-HT 的去共轭过程可能有助于促进肠腔内游离 5-HT 的产生。另外有研究报道^[51],肠道菌群可以通过调节肌间神经丛中的神经元释放 5-HT 和激活 5-HT₄

受体。

4.3 肠道菌群直接代谢 TRP 并改变其宿主中 TRP 的可用性

研究表明,肠道菌群能够直接代谢 TRP 并改变其宿主中 TRP 的可用性。肠道菌群可以将 TRP 直接代谢为色胺、粪臭素、IPA、IAA、IAld 和 ILA 等代谢产物。研究发现,萎缩芽孢杆菌 C89 中非核糖体肽合成酶基因簇之后最下游的芳族 L-氨基酸脱羧酶与 TRP 脱羧形成色胺有关^[52]。同时,嗜线虫致病杆菌也能代谢 TRP 产生色胺^[53]。值得注意的是,Williams 等^[54]研究发现生孢梭菌能够通过特定的色氨酸脱羧酶将 TRP 脱羧成色胺。Wikoff 等^[55]研究发现生孢梭菌在培养物中可以产生 IPA,于是用生孢梭菌 ATCC15579 菌株对 GF 小鼠进行定植,并在定植后每隔一段时间采集血样。结果发现在引入微生物后不久的样品中未检测到 IPA,在定植后第 5 天首次在血清中观察到 IPA,在第 10 天达到与正常养殖小鼠相当的水平,这表明将体内能够产生 IPA 的生孢梭菌定植于胃肠道可以将 IPA 引入宿主的血液中。有学者进一步研究发现^[56],通过基因工程阻断生孢梭菌降解 TRP 的功能后,小鼠血液中的 IPA 水平降低。罗伊氏乳杆菌可以将 TRP 转化为 IAA^[57]。Wilck 等^[58]通过 16SrDNA 基因测序分析了来自正常盐饮食和高盐饮食喂养的小鼠的粪便,发现高盐饮食会改变小鼠的粪便微生物组并消耗乳酸杆菌,同时显著降低粪便中 IAA 和 ILA 的含量,而 IAld 的含量没有发生变化。他们进一步分离小鼠粪便发现上述乳酸杆菌为鼠李糖乳杆菌,并且在用鼠李糖乳杆菌分离物单克隆的小鼠粪便中检测到 ILA、IAA 和 IAld,而在 GF 小鼠粪便中则没有,表明鼠李糖乳杆菌具有产生 ILA、IAA 和 IAld 的能力。最初研究表明,肠道微生物(乳杆菌属、普雷沃菌属、梭菌属、放线菌属和巨球藻属等)能通过最接近粪臭素的前体 IAA 的脱羧作用进行合成粪臭素^[59]。随着研究的进一步深入,发现肠道微生物能够直接代谢 TRP 合成粪臭素。Whitehead 等^[60]在培养德雷克氏梭菌和粪味梭菌的常规培养基中补充 TRP,到 48 h 观察到粪臭素和 IAA 的产生,表明这两种细菌均可降解色氨酸形成 IAA 和粪臭素。

5 总结

肠道微生物群对 TRP 的犬尿氨酸、5-HT 和微生物代谢途径具有重要影响。越来越多的研究表

明的 TRP 代谢许多疾病有关,例如炎症性肠病、肠易激综合征、神经退行性疾病和精神障碍(焦虑、抑郁、孤独症等)^[61-62]。色氨酸代谢物是疾病病理的,因此可进一步开发相关药物,如使用抑制剂来阻止某些途径中的酶,降低神经毒性代谢物水平,同时提高神经保护性代谢产物,进而达到治疗相关疾病的作用。同时,肠道菌群在这些疾病中也具有重要作用,表明肠道微生物的作用可能部分地由 TRP 代谢介导。TRP 代谢物直接或间接地被肠道菌群控制,表明可以通过多种研究方法来帮助确定肠道菌群对各种疾病的影响,包括使用缺乏菌群的无菌动物、益生菌补充剂、抗生素管理和粪移植研究。通过益生菌影响肠道菌群的组成来调节 TRP 代谢可能是一种潜在和有效的治疗方法。因此,本文通过系统阐述肠道菌群对 TRP 代谢途径及其相关疾病的影响,可以对疾病发病机制和治疗等临床提供新的视角。然而,由于肠道微生物群-宿主之间相互作用的复杂性以及疾病和模型的复杂性,而且目前大多数研究都是基础研究,因此对肠道菌群通过 TRP 代谢影响宿主健康的研究仍需进一步深入。

参考文献:

- [1] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237.
- [2] Gheorghe CE, Martin JA, Manriquez FV, et al. Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 48: 137-145.
- [3] Borghi M, Puccetti M, Pariano M, et al. Tryptophan as a central hub for host/microbial symbiosis [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2020, 13: 1178646920919755.
- [4] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine [J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [5] Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, et al. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity [J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 572-580.
- [6] 王晓宇, 马富强, 张晓宁, 等. 不可预期应激刺激对大鼠消化道免疫和微生物菌群的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(8): 1-9.
- [7] Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL, et al. Kynurenes: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health [J]. *Science*, 2017, 357(6349): eaaf9794.
- [8] O' Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 32-48.
- [9] Dehghani M, Kazemi Shariat Panahi H, Guillemin GJ, et al. Microorganisms, Tryptophan metabolism, and kynurenine

- pathway: a complex interconnected loop influencing human health status [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2019, 12: 1178646919852996.
- [10] Badawy AA. Tryptophan metabolism, disposition and utilization in pregnancy [J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(5): e00261.
- [11] Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD⁺ synthesis, and mitochondrial function: Targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 132: 110841.
- [12] Yabut JM, Crane JD, Green AE, et al. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: new implications for an ancient molecule [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1092–1107.
- [13] Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform [J]. *Science*, 2003, 299(5603): 76.
- [14] Lesurtel M, Soll C, Graf R, et al. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(6): 940–952.
- [15] Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8): 473–486.
- [16] Boon N, Kaur M, Aziz A, et al. The Signaling molecule indole inhibits induction of the ar2 acid resistance system in *Escherichia coli* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 474.
- [17] Lee JH, Wood TK, Lee J, et al. Roles of indole as an interspecies and interkingdom signaling molecule [J]. *Trends Microbiol*, 2015, 23(11): 707–718.
- [18] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat [J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(2): 164–174.
- [19] Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 100: 213–222.
- [20] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 522–528.
- [21] Flanagan EM, Erickson JB, Viveros OH, et al. Neurotoxin quinolinic acid is selectively elevated in spinal cords of rats with experimental allergic encephalomyelitis [J]. *J Neurochem*, 1995, 64(3): 1192–1196.
- [22] O' Farrell K, Harkin A. Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112: 307–323.
- [23] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112: 399–412.
- [24] Roshchina VV. New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 874: 25–77.
- [25] Özoğul F, Kuley E, Özoğul Y, et al. The function of lactic acid bacteria on biogenic amines production by food-borne pathogens in arginine decarboxylase broth consequently, the function of LAB strains on ammonia (AMN) and BAs production by gram negative and positive FBPs varied depending on [J]. *Food Sci Technol Res*, 2013, 18(6): 795–804.
- [26] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264–276.
- [27] Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI disorders: an update on clinical and experimental studies [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2012, 3(4): e13.
- [28] Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome [J]. *Gut*, 2014, 63: 1737–1745.
- [29] Young SN. Acute tryptophan depletion in humans: A review of theoretical, practical and ethical aspects [J]. *J Psychiatry Neurosci JPN*, 2013, 38(5): 294–305.
- [30] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 16050–16055.
- [31] Rothhammer V, Maccanfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 586–597.
- [32] Lamas B, Richard ML, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands [J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 598–605.
- [33] Rhee SJ, Walker WA, Cherayil BJ, et al. Salmonella infection and the age-specific response to enteric expression of IFN- γ and its target genes developmentally regulated intestinal [J]. *J Immunol*, 2012, 175: 1127–1136.
- [34] Harrington L, Srikanth CV, Antony R, et al. Deficiency of indoleamine 2, 3-dioxygenase enhances commensal-induced antibody responses and protects against *Citrobacter rodentium*-induced colitis [J]. *Infect Immun*, 2008, 76(7): 3045–3053.
- [35] Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 666–673.
- [36] El Aidy S, Kunze W, Bienenstock J, et al. The microbiota and the gut-brain axis: insights from the temporal and spatial mucosal alterations during colonisation of the germfree mouse intestine [J]. *Benef Microbes*, 2012, 3(4): 251–259.
- [37] Valladares R, Bojilova L, Potts AH, et al. *Lactobacillus johnsonii* inhibits indoleamine 2, 3-dioxygenase and alters

- tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats [J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1711–1720.
- [38] Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 13.
- [39] Freewan M, Rees MD, Plaza TS, et al. Human indoleamine 2,3-dioxygenase is a catalyst of physiological heme peroxidase reactions; implications for the inhibition of dioxygenase activity by hydrogen peroxide [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(3): 1548–1567.
- [40] Moloney GM, O'Leary OF, Salvo-Romero E, et al. Microbial regulation of hippocampal miRNA expression; Implications for transcription of kynurenine pathway enzymes [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 334: 50–54.
- [41] Qi H, Li Y, Yun H, et al. *Lactobacillus* maintains healthy gut mucosa by producing L-Ornithine [J]. *Commun Biol*, 2019, 2: 171.
- [42] Uribe A, Alam M, Johansson O, et al. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107: 1259–1269.
- [43] Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357–1367.
- [44] Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI disorders: an update on clinical and experimental studies [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2012, 3(4): e13.
- [45] Kwon YH, Wang H, Denou E, et al. Modulation of gut microbiota composition by serotonin signaling influences intestinal immune response and susceptibility to colitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(4): 709–728.
- [46] Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395–1403.
- [47] Greig CJ, Zhang L, Cowles RA. Potentiated serotonin signaling in serotonin re-uptake transporter knockout mice increases enterocyte mass and small intestinal absorptive function [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(21): e14278.
- [48] Singhal M, Turturice BA, Manzella CR, et al. Serotonin transporter deficiency is associated with dysbiosis and changes in metabolic function of the mouse intestinal microbiome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2138.
- [49] Golubeva AV, Joyce SA, Moloney G, et al. Microbiota-related changes in bile acid & tryptophan metabolism are associated with gastrointestinal dysfunction in a mouse model of autism [J]. *EbioMedicine*, 2017, 24: 166–178.
- [50] Hata T, Asano Y, Yoshihara K, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180745.
- [51] De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(25): 6458–6463.
- [52] Yuwen L, Zhang FL, Chen QH, et al. The role of aromatic L-amino acid decarboxylase in bacillamide C biosynthesis by *Bacillus atrophaeus* C89 [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1753.
- [53] Proschak A, Schultz K, Herrmann J, et al. Cytotoxic fatty acid amides from *Xenorhabdus* [J]. *Chembiochem*, 2011, 12(13): 2011–2015.
- [54] Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(4): 495–503.
- [55] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(10): 3698–3703.
- [56] Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 648–652.
- [57] Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺ CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells [J]. *Science*, 2017, 357(6353): 806–810.
- [58] Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 585–589.
- [59] Cook KL, Rothrock MJ, Loughrin JH, et al. Characterization of skatole-producing microbial populations in enriched swine lagoon slurry [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2007, 60(2): 329–340.
- [60] Whitehead TR, Price NP, Drake HL, et al. Catabolic pathway for the production of skatole and indoleacetic acid by the acetogen *Clostridium drakei*, *Clostridium scatologenes*, and swine manure [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(6): 1950–1953.
- [61] Bosi A, Banfi D, Bistoletti M, et al. Tryptophan metabolites along the microbiota-gut-brain axis: an interkingdom communication system influencing the gut in health and disease [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2020, 13: 1178646920928984.
- [62] Comai S, Bertazzo A, Brughera M, et al. Tryptophan in health and disease [J]. *Adv Clin Chem*, 2020, 95: 165–218.

[收稿日期]2020-09-10