

• 综 述 •

肠道微生物与癌症患者抑郁症发生关系的研究进展*

景双艳¹综述,王晓宁¹,吴 洋^{2△} 审校

(1. 甘肃中医药大学,甘肃兰州 730000;2. 甘肃省人民医院,甘肃兰州 730000)

摘 要: 癌症患者预后差,生存率低,心理健康状况差,多数患者常伴有抑郁症的发生。目前研究结果显示,肠道菌群是人体最大的菌库,疾病的发生会引起肠道菌群的变化,进而诱发癌症的发生如肝癌和乳腺癌。“肠道菌群-肠道-脑”反应轴在调控机体复杂的生理过程中发挥重要作用,该文就此肠道微生物与乳腺癌和肝癌患者抑郁症的关系进行综述。

关键词: 肠道菌群; 抑郁症; 乳腺癌; 肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.024

中图法分类号:R749.4

文章编号:1673-4130(2020)07-0877-04

文献标识码:A

Research progress on the relationship between intestinal microecology and depression in cancer patients*

JING Shuangyan¹, WANG Xiaoning¹, WU Yang^{2△}

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Cancer patients have poor prognosis, low survival rate, poor mental health status, most of the patients often accompanied by depression. Current research results show that the gut flora is the largest microflora in human body, and the occurrence of diseases will cause changes in the gut flora, which will further induce the occurrence of cancers such as liver cancer and breast cancer. The “gut flora-gut-brain” response axis plays an important role in regulating the body’s complex physiological processes. This paper reviews the relationship between intestinal microecology and depression in patients with breast cancer and liver cancer.

Key words: gut flora; depression; breast cancer; liver cancer

癌症患者心理上的变化比普通患者更加明显,会感到悲伤、焦虑、空虚、绝望、无助、毫无价值、内疚、烦躁、羞愧或不安等^[1]。有研究表明,癌症患者抑郁的发生率高达 60%^[2]。而肝癌和乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,发病率和病死率高。近几十年来,与肠道微生物有关的疾病已成为全世界最严重的公共卫生问题之一。2001 年,世界卫生组织(WHO)指出,益生菌作为活的微生物,当以一定量摄取时,会为宿主带来健康益处。据报道肠道益生菌在肠道和大脑双向沟通中起主要作用^[3]。科学家们越来越相信,肠道中巨大的微生物群可能会对心理状态产生重大影响^[4]。因此,探索癌症患者抑郁症的发生与肠道微生物的关系有参考意义。

1 癌症患者抑郁症发生的研究现状

癌症患者在经历放化疗和手术后,身心上承受着巨大压力。MICHEL 等^[5]利用症状简表(BCI)在 160 名青少年癌症幸存者中,发现 21% 的幸存者表示感到痛苦,普遍存在抑郁、焦虑等不良情绪。有研究者利

用 BCI 在 110 例新诊断的乳腺癌患者中,发现大约 20% 的乳腺癌患者患有抑郁症^[6]。ROHDE 等^[7]对 71 541 例头颈癌(HNC)患者进行回顾性分析,发现 HNC 中重度抑郁症的总患病率为 9.3%。原发性肝癌患者并发抑郁症的概率约为 76.47%^[8]。越来越多的数据表明,癌症患者普遍存在抑郁状态。

2 肠道菌群影响抑郁症

人体肠道内的微生物中,超过 99% 都是细菌,存活的数量大约有 100 兆个,有 500~1 000 个不同的种类。有研究者在最近一期胃肠病学杂志上发表的一项试验报道了益生菌、长双歧杆菌 NCC3001 与肠易激综合征(IBS)患者抑郁评分之间的关系。IBS 被认为是一种肠道疾病,许多 IBS 患者会出现抑郁和焦虑症状^[9]。因此,这项试验的结果可能对 IBS 患者有很大的影响,并导致益生菌与双歧杆菌的使用增加。

抑郁症表现为明显而持久的心境沉闷、意识呆滞,有强烈的自杀倾向。通过比较抑郁症患者和健康人的肠道菌群发现,抑郁症患者肠内有益菌的数量明

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA035)。

△ 通信作者, E-mail: 785473759@qq.com。

本文引用格式:景双艳,王晓宁,吴洋. 肠道微生物与癌症患者抑郁症发生关系的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 877-879.

显少于有害菌。NASERIBAFROUEI 等^[10]分析 55 例个体(其中抑郁症患者 37 例,非抑郁症患者 18 例)粪便菌种,发现肠道菌群的变化与抑郁症有密切的联系。通过对小鼠体内定殖 IBS 患者的肠道菌群分析后发现小鼠有类似抑郁症的症状,其大脑神经活动增强,肠道免疫也被激活,同时肠道菌群也发生了改变,一些细菌如乳酸杆菌和双歧杆菌的数量明显减少。乳酸杆菌可以通过改变肠道中细菌的比例来影响肠道微生态,这样大大减少肠道疾病的发生率,以此又间接缓解了精神性疾病^[11]。

3 肠道菌群-肠道-脑

“肠道菌群-肠道-脑”参与的脑肠之间的联系是抑郁症状与胃肠功能异常的重要途径。慢性精神应激等因素导致肠道黏膜免疫屏障功能的失调,例如上皮细胞屏障功能的破坏、Treg 细胞分化和树突状细胞分泌谱的改变^[12]、肠道微生态的失衡和代谢谱的改变^[13-14],这些免疫调节都可间接影响脑^[15]。

在动物模型和人体的研究中,越来越多的证据表明了肠道微生物群与大脑之间的交流即所谓的“肠-脑轴”^[16]。其现象尚未在神经性厌食症(AN)患者身上进行研究,肠道微生物影响大脑功能的具体机制尚不清楚。然而,AN 患者常伴有焦虑和抑郁共同表现,高达 80% 的患者在其一生中会出现严重抑郁症,而高达 75% 的患者会患有某种形式的焦虑症,包括社交恐惧症、特定恐怖症和广泛性焦虑症^[17]。肠道微生物群在体质量增加/减少和能量提取中发挥可证明的作用^[18-19],AN 主要表现为体质量过重失调,因此探索肠道微生物群在 AN 中的作用是一个合理且不可避免的研究。研究结果表明,肥胖和瘦个体肠道微生物群的组成不同,由于肠道微生物群在代谢功能和体质量调节中起关键作用,因此,肠道菌群-肠道-脑轴与精神病理学的相关性在 AN 中是有意义的。

4 肠道菌群、乳腺癌与抑郁症

女性最常诊断的 3 种癌症是乳腺癌、肺癌和结直肠癌。乳腺癌是女性癌症死亡的第二大原因,占女性所有新增癌症诊断的 29%。乳腺癌患者在接到确诊后,首先会因为乳房疾病或外观改变而使自己变得自卑;之后可能会因为化疗而产生严重反应,带来难以忍受的痛苦;又加之她们对恶性肿瘤的认知程度不同,会给心理上带来巨大的压力。这些负面情绪都有可能使患者产生抑郁、焦虑的表现。从而达到抑郁症、焦虑症的临床诊疗标准^[20]。

人类胃肠道含有上千种细菌的共同体,数量达 1 014 个细胞,是真核细胞数量的 10 倍以上。然而,最近的一篇论文指出,这个比例可能接近 1 : 1^[21]。肠道细菌主要是厌氧菌,产生许多重要的代谢物,包括短链脂肪酸、B 族维生素、叶酸和生物素,所有这些都可以调节表观遗传过程,进而影响肿瘤发生,许多研究都集中在各类癌症病因学中的作用^[22]。一些研

究调查了乳腺癌患者和非乳腺癌患者之间肠道微生物组的差异,发现它们的微生物组成存在显著差异^[23]。

胃肠微生物群作为一种共生体提供对入侵病原体的保护作用,辅助免疫系统发育,营养物质回收和吸收及分子分解。它可以通过这些生物活性来避免癌变。到目前为止,已经开展了一些研究来阐述胃肠微生物组与乳腺癌的关系,暗示乳腺癌与胃肠微生物组的雌激素依赖性和雌激素非依赖性功能实质上相关。来自动物实验的证据也证实了微生物群落中乳房肿瘤相关的变化。可能的机制涉及雌激素代谢,免疫调节,肥胖状态等。根据目前的证据,提出乳腺癌未来管理策略,如抗菌药物和饮食干预。总之,需要进行大规模的临床研究和基于台架的研究来验证这些关联并阐述其机制,从而降低乳腺癌的风险并改善已经诊断出的结果。

5 肠道菌群、肝癌与抑郁症

如今,肝脏疾病在发病率和病死率方面代表了世界上主要的健康问题之一^[24]。肝癌的发病情况是长期的物理和化学因素作用,不良习惯、行为造成的,再加上负面情绪刺激,导致癌症的发生。癌症患者经历了情绪变化,包括焦虑和抑郁情绪在内。在一项研究中,77% 的癌症患者有焦虑的经历,这种焦虑也可能与抑郁症有关。患者被诊断为肝癌时,会产生多种复杂的心理变化,这些变化常同死亡的发生相关联,癌症患者伴烦闷,抑郁是常见的,至少有 25% 的癌症住院患者有抑郁症状^[25]。而且肝癌术前焦虑的患病率在 11%~80%,患病率高低取决于评估方法^[26]。

肠道菌群的变化似乎在诱导和促进肝损伤进展中起重要作用。在人体构造中,肝脏与肠道菌群相互合作,互相影响^[27],肠道菌群失衡的水平与肝硬化病情发展的严重程度呈正相关,肝硬化患者免疫力下降,肠蠕动能力减弱,导致低蛋白血症,使菌群失衡^[28]。毛螺菌、双歧杆菌等有益菌在肝硬化患者中显著减少,而肠杆菌、链球菌等隐藏的致病菌则显著增加^[29]。肠道菌群失衡也会使肝脏疾病加重,肠源性内毒素血症致使肝脏疾病进一步发展。内毒素到达肝脏后与肝细胞上的 TLR4 发生作用,启动 LPS/TLR4 途径,引起炎症因子 α 干扰素、白细胞介素-1、白细胞介素-6 改变,该因子的参与引发肝癌^[30-31]。肠道菌群被认为是促进因子和大量肝脏病理的潜在治疗靶标,这种联系影响营养物质吸收和沉积到肝脏中,但由于门静脉血液中病原体相关分子模式的传递,也会诱导 Toll 样受体的激活,因此可能引发肝脏损害的发展及其随后的进展,导致进入更高级阶段,包括肝硬化^[32]和肝癌。肠肝轴还包括肠渗透性(IP)程度。它变化很大并且与几个因素相互关联,其中大多数因素依赖于肠道菌群^[24]。酒精消耗是肝病的另一个主要原因,酒精性肝病(ALD)与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

似乎受到肠道菌群组成的影响,并且在啮齿动物模型和人类患者队列中,菌群失调与 ALD 和 NAFLD 相关。一些微生物代谢产物,如短链脂肪酸和胆汁酸,与菌群失调特别相关。最近的研究强调了肠道菌群在肝脏疾病发展中的因果作用,益生菌或益生元的使用改善了与肝脏疾病相关的一些参数^[33]。

6 小 结

综上所述,抑郁症作为目前社会中的流行病,间接影响着各种疾病。抑郁症患者的肠道微生态发生变化,与癌症的发生密切相关。通过改善患者肠道菌群而替代了传统手术放化疗达到治疗的目的,将是研究的新途径。目前有益菌(益生菌、双歧杆菌、乳酸菌)可帮助有效的缓解精神疾病,但能否治愈,还有待探索。未来,需要进行更大规模的临床研究来验证这种关联性。本课题将在接下来的研究中收集更多的临床患者标本来阐述癌症与肠道微生态的关系,从而操纵微生物群或特定的微生物功能来降低癌症的风险,并改善癌症患者的预后。

参考文献

- [1] JEONG L K, JAE LIM C, et al. Depression symptom and professional mental health service use[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15(1): 261.
- [2] SPIEGEL D, GIESE-DAVIS J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3): 269-282.
- [3] EMGE J R, HYNNH K, MILLER E N, et al. Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016, 310(11): 989-998.
- [4] SCHMID T, CHARLE S. Mental health; thinking from the gut[J]. Nature, 2015, 518(7540): 12-15.
- [5] MICHEL G, FRANÇOIS C, HARJU E, et al. The long-term impact of cancer: evaluating psychological distress in adolescent and young adult cancer survivors in Switzerland[J]. Psychooncol, 2019, 28(3): 577-585.
- [6] CHANG H A, BARRETO N, DAVTYAN A, et al. Depression predicts longitudinal declines in social support among women with newly diagnosed breast cancer[J]. Psychooncol, 2019, 28(3): 635-642.
- [7] ROHDE R L, ADJEI BOAKYE E, CHALLAPALLI S D, et al. Prevalence and sociodemographic factors associated with depression among hospitalized patients with head and neck cancer-Results from a national study[J]. Psychooncol, 2018, 27(12): 2809-2814.
- [8] 程金来, 冷静, 夏猛. 原发性肝癌并发抑郁症的发病机理及中西医治疗研究进展[J]. 广西医学, 2018, 40(24): 2938-2941.
- [9] BARBARA G, FEINLE-BISSET C, GHOSHAL U C, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders[J]. Gastroenterol, 2016, 150(6): 1305-1318.

- [10] NASERIBAFROUEI A, HESTAD K, AVERSHINA E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(8): 1155-1162.
- [11] GAREAU M G. Cognitive function and the microbiome[J]. Int Rev Neurobiol, 2016, 131(1): 227-246.
- [12] WU W, SUN M, ZHANG H P, et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation[J]. Gut, 2014, 63(1): 1883-1892.
- [13] BAILEY M T, DOWD S E, GALLEY J D, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(3): 397-407.
- [14] AOKI-YOSHIDA A, AOKI R, MORIYA N, et al. Omics studies of the murine intestinal ecosystem exposed to subchronic and mild social defeat stress[J]. J Proteome Res, 2016, 15(9): 3126-3138.
- [15] 郑啸, 王广基, 郝海平. 抑郁症中的免疫代谢调控异常与药物干预研究进展[J]. 药学学报, 2017, 52(1): 19-25.
- [16] CRYAN J F, O' MAHONY S M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(3): 187-192.
- [17] 于林, 胡号应, 丁国安, 等. 肠道微生物在抑郁症发病中的作用及其研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 30(11): 5011-5014.
- [18] CALVANI R, MICCHELI A, CAPUANI G, et al. Gut microbiome-derived metabolites characterize a peculiar obese urinary metabolite[J]. Inter J Obesity, 2010, 34(6): 1095-1098.
- [19] KOOTTE R S, VRIEZE A, HOLLEMAN F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(2): 112-120.
- [20] 董玉霞, 高雪燕, 孟祥军. 乳腺癌人心理健康状况研究进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(1): 124-126.
- [21] CONSORTIUM H M P. A framework for human microbiome research[J]. Nature, 2012, 486(7402): 215.
- [22] AZAD M B, KOZYRSKYJ A L. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012(1740/2522): 932072.
- [23] BLASER M J. Equilibria of humans and our indigenous microbiota affecting asthma[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(2): 69-71.
- [24] FEDERICO A, DALLIO M, CAPRIO G G, et al. Gut microbiota and the liver[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2017, 63(4): 385-398.
- [25] 赵清侠, 许丽荣, 杨莹, 等. 原发性肝癌患者血清 VEGF 浓度与抑郁症发生的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 96-98.
- [26] KIL H K, KIM W O, CHUNG W Y, et al. Preoperative anxiety and pain sensitivity are independent predictors of propofol and sevoflurane requirements in general anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 2012, 108(1): 119-125.

力度、放液的速度、管内余液是否排空等,尤其是无法体验不同黏度液体的加样感觉。

4.2 降低了学生对实验误差的分析能力 虚拟仿真实验基于计算机平台保证了实验的准确性,却使实验者丧失了对实验误差的实际感知体验。实验者通过虚拟仿真系统完成实验,无法展示实验过程中由于操作手法不规范、加样量不准确、实验条件(温度、湿度)改变等所带来的实验误差,实验者无法分析实验误差的来源,无法纠正不标准的操作。

因此建设虚拟仿真实验应采用适用的原则,建立以实为主、以虚补实、虚实结合、以虚促实^[15]、相互补充的实践教学体系,推动虚拟仿真实验教学中心快速、有序地建设与发展。

5 虚拟仿真实验教学的展望

本院虚拟仿真实验教学已从 2015 级启动使用,相关课程的课终形态学考试也逐步通过形态库完成,收到了较为满意的教学效果。由于虚拟仿真实验教学相比传统实验教学,更加强调学员的自主学习和个性化发展,教学组织形式更加开放多样,对学员的考核更灵活多样,势必给实验教学的组织管理和质量保障带来了一定的难度,对师资的也提出了更高的要求。应在虚拟仿真实验教学改革与建设过程中,打造一只高水平的师资队伍,对虚拟仿真实验教学过程实行全面管理,充分发挥专业特色,提高创新人才培养质量,提升学校办学水平,逐步形成特色鲜明的医学检验虚拟仿真实验室。

参考文献

[1] 王艳,刘昕,丁雪梅,等.虚拟仿真实验教学系统通用模型研究[J].实验室科学,2017,20(1):65-67.
[2] 雷冬,朱飞鹏,殷德顺,等.力学虚拟仿真教学实验室建设的探讨[J].实验技术与管理,2014,31(12):95-96.

[3] 武其文,张鹏,黄丽珠,等.虚拟实验室在《临床检验基础学》实验课中的应用[J].安徽卫生职业技术学院学报,2015,14(5):85-86.
[4] 刘慧萍,张国民,阳力争.基于虚拟仿真实验技术的生化实验教学初探[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(14):85-87.
[5] 张任平.基于虚拟仿真实验室的创新性实验教学改革探索[J].教育教学论坛,2017,20(11):273-274.
[6] 亓涛,童晓文,张继瑜,等.虚拟仿真教学在医学检验技术教学中的应用[J].中华检验医学杂志,2015,38(10):716-718.
[7] 刘亚丰,余龙江.虚拟仿真实验教学中心建设理念及发展模式探索[J].实验技术与管理,2016,33(4):108-110.
[8] 周世杰,吉家成,王华.虚拟仿真实验教学中心建设与实践[J].计算机教育,2015,32(9):5-11.
[9] 胡征.高校虚拟仿真实验教学模式的研究[J].魅力中国,2014,22(13):184-185.
[10] 郭静,刘晓燕,朱学江,等.虚拟仿真教学平台在基础医学教学中的应用[J].南京医科大学学报(社会科学版),2014,14(6):498-500.
[11] 费嫦,张荔茗,桂芳,等.医学检验实验教学虚拟仿真平台建设初探[J].卫生职业教育,2015,33(18):54-56.
[12] 胡晓松,潘克俭,张晓.依托虚拟仿真实验教学平台促进医学生实践创新能力[J].中国现代教育装备,2015,22(1):6-8.
[13] 倪雪,胡景明,徐光辉,等.虚拟仿真实验室建设研究与思考[J].课程教育研究:学法教法研究,2015,33(30):241-242.
[14] 田婧,罗通,罗华锋,等.新建本科院校虚拟仿真实验室的建设及教学[J].实验科学与技术,2015,13(6):219-222.
[15] 刘亚丰,吴元喜,苏莉,等.信息化背景下虚拟仿真实验教学中心建设规划与实践[J].高校生物学教学研究,2015,5(3):39-43.

(收稿日期:2019-08-08 修回日期:2019-12-15)

(上接第 879 页)

[27] CHASSAING B, ETIENNE-MESMIN L, GEWIRTZ A T. Microbiota-liver axis in hepatic disease[J]. Hepatol, 2014,59(1):328-339.
[28] 郭栗良子,王立生.肝硬化患者肠道菌群失衡的研究现状[J].中国微生态学杂志,2018,20(1):104-108.
[29] 蒋建文,任志刚,郑树森.肠道微生态与肝癌关系研究新进展[J].传染病信息,2016,29(5):264-266.
[30] FARHAN D, SUKUMAR S, VON STEIN-LAUSNITZ A, et al. Masking ability of bi-and tri-laminate all-ceramic veneers on tooth-colored ceramic discs[J]. J Esthet Re-

stor Dent, 2014,26(4):232-239.

[31] 王磊熙,候静,张德凯.肠道稳态失调与肝脏疾病的关联[J].医学综述,2018,22(7):1383-1387.
[32] 王小琪,于淑清,马列清.慢性病毒性肝炎肝硬化合并慢性肾脏病病人的营养状况分析[J].肠外与肠内营养,2018,20(4):234-237.
[33] CASSARD A M, GERARD P, PERLEMUTER G. Microbiota, liver diseases, and alcohol[J]. Microbiol Spectr, 2017,5(4):1128-1129.

(收稿日期:2019-09-15 修回日期:2020-01-05)