

肠道菌群与神经性厌食症

王美鸥 马菁 张岚

四川大学华西医院心理卫生中心, 成都 610041

通信作者: 张岚, Email: zhangzilan102@126.com

【摘要】 神经性厌食症(AN)是一种严重的精神障碍,死亡率高。目前关于 AN 的病因及发病机制尚不明确,多项研究表明,AN 与肠道菌群之间存在联系。本文综述了 AN 患者肠道菌群研究的最新成果。现有研究发现,与健康人群相比,AN 患者在肠道菌群丰度、多样性等方面均发生了变化,但不同研究对发生变化的菌群种类得出的结论尚不一致。治疗前后的研究结果提示,AN 患者肠道菌群发生了改变,治疗后的肠道菌群表现出有益菌丰度和多样性增加的趋势,但未恢复到正常状态。目前有关肠道菌群在 AN 中的潜在机制主要集中于神经、免疫、内分泌等方面。同时,提出肠道菌群与 AN 关系的未来研究方向。

【关键词】 肠道菌群; 神经性厌食症; 脑-肠轴

基金项目: 国家自然科学基金(82271580); 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0184)

DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20240730-00347

Gut microbiota and anorexia nervosa

Wang Mei'ou, Ma Jing, Zhang Lan

Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Zhang Lan, Email: zhangzilan102@126.com

【Abstract】 Anorexia nervosa (AN) is a serious mental disorder with a high mortality rate. At present, the etiology and pathogenesis of AN is still unclear. A number of studies have shown that there is a relationship between AN and gut microbiota. This study reviews the latest findings in the study of gut microbiota in patients with AN. Existing studies have found that compared with healthy people, patients with AN have changed in the abundance and diversity of gut microbiota, but different research results are not consistent on the species of the changed microbiota. After treatment, the gut microbiota showed an increasing trend in the abundance and diversity of beneficial bacteria, but did not return to the normal state. At present, the potential mechanisms of gut microbiota in AN are mainly focused on neurological, immune, endocrine and other aspects. Future research directions on the relationship between gut microbiota and AN are also proposed.

【Key words】 Gut microbiota; Anorexia nervosa; Brain-gut axis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(82271580); The Key Development Projects of the Sichuan Provincial Department of Science and Technology(2022YFS0184)

DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20240730-00347

神经性厌食症(anorexia nervosa, AN)是指个体通过节食等手段,故意造成并维持体重明显低于正常标准的一种精神障碍,分为限制型和暴食清除型两种亚型^[1]。该病多发于青春期早期,女性多见,终生患病率约为 0.89%^[2]。AN 常导致个体出现营养不良、代谢和内分泌紊乱等多种躯体和精神问题^[3],严重时可危及生命,是精神科死亡率最高的疾病之一^[4]。目前 AN 的病因和发病机制尚不明确,已有研究表明,AN 的发病可能与遗传、早期生活经历、青春期前后的生物及心理社会等多因素相关^[5],但这些因素无法完全解释该疾病。

肠道菌群是寄生在肠道内微生物的总称^[6]。既往研究表明,肠道菌群能帮助消化和分解食物,为人体提供许多无

法获取的必需营养素^[7],在调节胃肠功能、维持肠道屏障完整性等方面发挥重要作用^[8],人体内肠道菌群的改变可以直接或间接导致多种疾病的发生^[9]。肠道菌群与大脑发育乃至神经精神疾病密切相关。本文就 AN 患者肠道菌群的研究进展进行综述,为进一步探索该病的病因、发病机制以及寻找可能的治疗方法提供参考。

一、文献检索

作者在中国知网,万方数据库和 Pubmed 数据库检索中文和英文文献,检索时间从文献建库至 2024 年 7 月。中文检索词包括:进食障碍、神经性厌食、肠道菌群、肠道微生物等。英文检索词包括:anorexia nervosa, eating disorder, microbiome, gut flora, gut microflora, intestinal flora, intestinal micro-

biota, brain gut axis, gut brain axis。通过阅读检索文献的标题及摘要对文献进行筛选,尽可能将高质量文献全面纳入。纳入标准:(1) 患者符合 AN 的诊断标准;(2) 纳入了健康对照;(3) 比较 AN 与健康对照肠道菌群差异的研究;(4) 动物研究;(5) 中文和英文文献。排除标准:(1) 综述论文、指南、病例报告、评论、社论和声明;(2) 与 AN 无关的研究;(3) 与肠道菌群无关的研究。将检索出符合标准的文献进行全文阅读并且根据研究内容进一步筛选。最终纳入英文文献 59 篇。19% 是近 2 年的研究,46% 是近 5 年的研究,83% 是近 10 年的研究。

二、AN 患者肠道菌群的变化

1. AN 患者肠道菌群的变化:AN 患者肠道菌群丰度及多样性发生改变。Armougom 等^[10]对 9 名 AN 患者的粪便进行了研究发现,与健康人群相比,AN 患者肠道史密氏杆菌的浓度明显升高。史密氏杆菌是一种古生菌,它通过回收甲烷中的氢来提高营养物质转化为卡路里的效率,从而有助于个体从低热量的饮食中增加能量获取^[11]。AN 患者史密氏杆菌的增多可能是一种适应性机制,这一机制使得患者能够最大限度地利用低能量食物^[3,12-13]。AN 患者粪便中黏蛋白降解菌和肠杆菌科增加^[12-13]。Hanachi 等^[14]研究发现,与健康对照相比,AN 患者促炎致病细菌克雷伯氏菌属、沙门氏菌属数量增加,保护肠道黏膜屏障的真杆菌属含量明显降低,产丁酸盐的罗斯氏菌减少。黏蛋白是肠道细胞抵御病原体、物理和化学损伤的重要屏障,丁酸盐也可以通过维持细胞之间的紧密连接、减少肠道相关免疫细胞的激活来维持肠道结构的完整性^[15]。因此粪便中黏蛋白降解菌增加、罗斯氏菌减少可能会导致肠道通透性增加、肠道屏障受损,从而引发免疫炎症反应^[16],影响肠道附着微生物的生存,进而改变肠道从食物中获取能量的效率^[17]。肠杆菌科在正常人群肠道中只占约 0.1%,而在炎症肠道疾病人群中明显增加^[18],患者粪便中肠杆菌科增加同样提示 AN 患者可能存在肠道慢性炎症反应。肠道屏障减弱和通透性增加可能导致更多细菌及其产物进入肠壁并发生移位,诱导自身抗体的产生^[19]。在某些情况下,这些抗体可以作为神经肽的部分同系物,与食欲和饱腹感调节激素的受体发生交叉反应,从而改变摄食行为^[20]。AN 患者常常表现出的饥饿感减少、饱腹感增加以及食物所带来的享乐反馈减少可能与此有关。

AN 患者肠道菌群多样性发生变化。研究发现,AN 患者肠道菌群 alpha 多样性降低,提示肠道微生态系统的稳定性下降^[14,21]。

2. AN 亚型肠道菌群的变化:有学者进一步对 AN 不同亚型的肠道菌群进行了研究。Morita 等^[22]对 14 名限制型及 11 名暴食清除型 AN 患者的研究发现,只有在暴食清除型患者检测到了艰难梭菌。Monteleone 等^[23]对 17 名限制型及 6 名暴食清除型 AN 患者进行了研究发现,与健康对照相比,AN 两个亚组均显示菌群 alpha 多样性降低,且与限制型患者相比,暴食清除型患者肠道菌群的变化更显著。只有暴食

清除型患者检测到艰难梭菌的原因可能是该亚型患者频繁呕吐导致了食道和胃部出现异常,因此患者的特异性行为(如反复清除)可能是艰难梭菌定植的危险因素。该亚型患者肠道菌群变化更显著的原因可能是在急性期当中两种亚型 AN 患者的饮食在数量和质量上都不同于健康人群^[24],而暴食清除型患者的暴食清除行为可能导致了更特殊的营养异常。多项横断面研究均显示,AN 患者肠道菌群在数量、丰度、多样性等方面发生了变化。

3. AN 治疗对肠道菌群的影响:相比于治疗前,经过住院期间的营养支持等治疗后患者菌群多样性与健康人群差异更小,肠道菌群的代谢途径部分恢复,表明更健康的肠道是更加多样化的^[11-12,25-27]。上述纵向研究提示,AN 患者肠道菌群的失调可能随着体重恢复和症状改善而趋于正常化。菌群的变化并非只是疾病所致,它们可能在 AN 的发生和发展中均扮演重要角色,因此需要进一步研究去探索肠道菌群与 AN 之间的因果关系。

基于之前的发现,有研究者进一步进行了动物实验,以验证相关发现。Glenny 等^[28]的研究表明,AN 患者的肠道菌群对无菌小鼠的体重未产生影响,该研究结果与 Hata 等^[29]的研究结果相反。Hata 等^[29]的研究报道,与定植了健康人群粪便微生物群的无菌小鼠相比,定植了 AN 患者粪便微生物群的无菌小鼠体重增加率降低。Breton 等^[30]的研究发现,与对照组小鼠相比,厌食症小鼠肠道菌群出现失调现象。

在目前的研究中,肠道菌群的测定均通过 16S rRNA 基因测序进行,菌群失调这一概念表现为丰度和多样性等发生了改变。但多数研究在菌群组成、丰度、多样性等方面的结果尚不一致。肠道菌群是复杂多样的,不同研究结果的差异可能受饮食、地域、检测技术、遗传、样本量、疾病严重程度等影响。在菌群移植的动物研究中亦如此,人类微生物组之间存在着高度的个体变异性,少数捐赠者的肠道菌群无法完全代表不同个体间的差异。因此未来的研究需要控制更多的混杂因素,提高样本的质量与数量,以更严谨的手段探索 AN 与肠道菌群之间的联系。

三、肠道菌群在 AN 中可能的作用机制

1. 微生物-肠-脑轴:肠道菌群通过微生物-肠-脑轴与大脑相互作用,调节各种生理过程^[31]。例如,从健康人的肠道菌群中分离出来的鼠李糖乳杆菌 JB-1 通过调节大脑中 γ -氨基丁酸的表达减少了小鼠的焦虑和压力相关行为,而这些生物学和行为效应在小鼠被切断迷走神经后未再见到^[32],证明了微生物和大脑之间的通信作用。肠道微生物通过迷走神经、免疫、内分泌等途径与中枢神经系统进行双向交流,这种交流通路被称为“微生物-肠-脑轴”^[33]。随着对 AN 的不断深入研究,发现 AN 患者存在肠道菌群失调,肠道菌群可能通过微生物-肠-脑轴影响 AN 的发生发展。肠道的肠内分泌细胞在调节肠道肽如胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)的释放、控制调节食物摄入和能量消耗的肠-脑信号传导方面发挥重要作用。向人体注射高剂量的 CCK 片段 CCK-4 会诱发惊恐发作^[34],并在脑干的某些区域引发恶心和呕

吐^[35]。因此在 AN 患者中,进餐时释放的肠道肽可能会到达大脑中的受体,并在开始进食时引发焦虑反应^[36]。

2. AN 与免疫炎症反应:AN 的炎症和免疫功能失调之间存在相关性。多项研究提示,AN 患者血清中包括肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 在内的细胞因子水平升高^[37],表明其处于慢性炎症状态。肿瘤坏死因子- α 不但能增加白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 的表达,还能显著降低生长激素释放肽的水平^[38]。生长激素释放肽可以刺激食欲,增加食物摄入量及脂肪储存,因此 AN 患者的慢性炎症状态可能会导致疾病持续存在并促进病情恶化。而 Keeler 等^[39]的研究没有发现 AN 患者促炎细胞因子水平升高,且与健康人群相比,恢复期 AN 患者肿瘤坏死因子- α 浓度降低。因此,在成人 AN 患者中促炎细胞因子的变化仍不明确。这些不同结果的潜在原因可能是由病程、长期治疗和慢性化效应等引起的^[40]。

微生物在维持肠道屏障连续性方面发挥着关键作用,它们通过参与肠细胞的成熟和交换促进肠上皮的正常功能^[41]。当肠道屏障遭到破坏时,一些促炎细菌产物如脂多糖通过激活其内源性受体 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 促进炎症反应、诱导食物摄入量及体重下降。Belmonte 等^[42]报道了活动型厌食症小鼠模型肠上皮细胞 TLR4 表达增加,而 Tirelle 等^[43]的研究发现,拥有 TLR4 基因的雄性小鼠比没有 TLR4 基因的小鼠体重减轻更显著。

鉴于微生物调节肠道屏障功能的能力,肠道菌群影响 AN 的机制之一可能是通过该屏障的失调产生的^[11]。除了引起非特异性免疫炎症反应外,细菌和细菌亚成分在穿过肠道屏障时也会诱导特异性自身抗体产生,这些自身抗体会导致 AN 患者食欲紊乱、食物摄入量减少^[44] 以及患自身免疫性疾病的风险增加^[7]。

有研究发现,由大肠杆菌种的共生细菌和一些致病菌株分泌的细菌蛋白-酪蛋白水解酶 B (caseinolytic peptidase B, ClpB)^[45],这种蛋白质是 α -黑素细胞刺激素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 的抗原模拟物。 α -MSH 参与正常食物摄入的控制,通过激活下丘脑 POMC 神经元来抑制食欲。ClpB 能在生物体中诱导 IgG 自身抗体的产生并与 α -MSH 受体发生交叉反应,可能通过影响对食物摄入的调节而诱发厌食症^[3]。研究表明,AN 患者血浆 ClpB 和抗 α -MSH IgM 抗体水平升高^[46-47]。因此,自身抗体的产生可能是 AN 中一个重要的潜在现象,代表了肠道微生物组影响大脑和复杂行为(如饥饿和饱腹感)的一种机制^[48]。

3. AN 与内分泌代谢:肠道细菌能产生范围广泛的神经活性化合物,因此肠道菌群被称为“被忽视的内分泌器官”^[49]。在 AN 患者的肠道中发现类腐败梭菌富集,该细菌是多种色氨酸分解代谢产物的生产者,包括吲哚-3-丙酸、吲哚丙酸、吲哚乙酸和色胺,这些代谢产物都参与食欲调节和心理健康^[50]。在 AN 患者中检测到吲哚-3-乙酸和吲哚-3-丙酸的血清浓度比健康人群高。吲哚能调节结肠内分泌 L 细胞胰高血糖素样肽-1 的分泌,胰高血糖素样肽-1 在刺激

胰腺 β 细胞分泌胰岛素、抑制食欲和减缓胃排空方面发挥着关键作用^[51]。

除色氨酸代谢产物外,肠道微生物还可以通过发酵膳食纤维产生包括乙酸、丙酸和丁酸等在内的短链脂肪酸。在肠道中,短链脂肪酸可以促进胰高血糖素样肽-1 和酪酪肽等抑制食欲激素的分泌,从而调节糖异生过程,增加饱腹感并抑制食欲^[52]。短链脂肪酸不仅能作用于肠道屏障,还能作用于血脑屏障以及大脑神经元,例如,其可以通过增加谷氨酸神经元的 POMC/CART 神经传导和减少下丘脑弓状核 γ -氨基丁酸能神经元的 NPY/AGRP 神经传导来介导食欲下降^[53]。

4. 肠道菌群与身体质量指数:肠道菌群与 AN 患者身体质量指数之间也存在关联。Million 等^[54]研究发现,AN 患者身体质量指数与史密斯氏甲烷杆菌、大肠杆菌丰度呈负相关,与罗伊氏乳酸杆菌丰度呈正相关。这一结果证明了史密斯氏甲烷杆菌在 AN 患者中的特征性改变。罗伊氏乳酸杆菌在保护肠道微生态平衡、抑制大肠杆菌等有害菌生长等方面发挥重要作用,研究提示,体重低于正常水平的 AN 患者肠道微生态失衡的风险增加、有害菌增多。

四、总结与展望

AN 是一种严重的精神障碍,该病涉及社会、心理、生物等多种因素,目前病因及病理生理机制仍不清楚。肠道菌群被认为是 AN 的因果解释因素之一。有关肠道菌群在 AN 中的潜在机制主要集中于神经、免疫、内分泌等方面。已有关于 AN 患者粪便微生物群移植研究的个案,研究发现,经过移植后的患者肠道细菌种类丰富度和均匀度增加,但未发现患者临床症状改善^[55]。更多关于肠道微生物移植的研究是有必要的,菌群移植、益生菌、益生元治疗 AN 可能是一种有效途径。

虽然近年来国外已有相关研究报告了 AN 患者肠道菌群发生了生态失调,但不同的研究结果使得患者肠道菌群的特点未能达到明确共识。只有极少数微生物物种的增加或减少被反复描述,但也有研究结果与之相反。然而,由于人类微生物群组成的个体间差异很大,且与种族和居住地区等因素密切相关^[56]。需要思考与正常体重人群的比较是否真的可以获取正确的信息。如果要将肠道菌群视为 AN 的病因学因素,其不仅要与正常体重人群不同,还要与其他疾病所致营养不良状态的人群不同^[57]。肠道菌群是否在 AN 的病理生理机制中发挥作用仍有待进一步探索。未来的研究应尽可能扩大样本量,同时制订标准化的研究方案,完善中国人群中 AN 患者不同亚型肠道菌群特点的研究、AN 患者与其他疾病所致营养不良肠道菌群的研究以及动物实验,进一步探索肠道菌群与 AN 发生发展的因果关系,探索特定菌群特征的变化是否对疾病的发展和预后有指示作用,以期寻找更有效的治疗方法来减轻 AN 患者的症状,改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王美鸥:负责选题设计,选题实施、文献检索、筛选,结果解释;马菁:参与选题设计,选题实施,结果解释,论文修改;张

岚:负责选题设计,选题实施,结果解释,论文审改

参 考 文 献

- [1] Call C, Walsh BT, Attia E. From DSM-IV to DSM-5: changes to eating disorder diagnoses [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2013, 26 (6):532-536. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328365a321.
- [2] Qian J, Wu Y, Liu F, et al. An update on the prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eat Weight Disord*, 2022, 27 (2): 415-428. DOI: 10.1007/s40519-021-01162-z.
- [3] Karakula-Juchnowicz H, Pankowicz H, Juchnowicz D, et al. Intestinal microbiota - a key to understanding the pathophysiology of anorexia nervosa? [J]. *Psychiatr Pol*, 2017, 51 (5): 859-870. DOI: 10.12740/PP/65308.
- [4] Carr J, Kleiman SC, Bulik CM, et al. Can attention to the intestinal microbiota improve understanding and treatment of anorexia nervosa? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10 (5): 565-569. DOI: 10.1586/17474124.2016.1166953.
- [5] Di Lodovico L, Mondot S, Doré J, et al. Anorexia nervosa and gut microbiota: a systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 106: 110114. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110114.
- [6] Sudo N. Possible role of the gut microbiota in the pathogenesis of anorexia nervosa [J]. *Biopsychosoc Med*, 2021, 15 (1): 25. DOI: 10.1186/s13030-021-00228-9.
- [7] Seitz J, Trinh S, Herpertz-Dahlmann B. The microbiome and eating disorders [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2019, 42 (1): 93-103. DOI: 10.1016/j.psc.2018.10.004.
- [8] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (6): 341-352. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
- [9] Alt F W. *Advances in immunology* [M]. Burlington: Elsevier Science, 2014.
- [10] Armougou F, Henry M, Vialettes B, et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (9): e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
- [11] Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, et al. The intestinal microbiota in acute anorexia nervosa and during renourishment: relationship to depression, anxiety, and eating disorder psychopathology [J]. *Psychosom Med*, 2015, 77 (9): 969-981. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000247.
- [12] Mack I, Cuntz U, Grämer C, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26752. DOI: 10.1038/srep26752.
- [13] Borgo F, Riva A, Benetti A, et al. Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0179739. DOI: 10.1371/journal.pone.0179739.
- [14] Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, et al. Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: an explicative factor of functional intestinal disorders? [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (5): 2304-2310. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.004.
- [15] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 439-453. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
- [16] Roubalová R, Procházková P, Papežová H, et al. Anorexia nervosa: gut microbiota-immune-brain interactions [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39 (3): 676-684. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.023.
- [17] Seiler N, Raul F. Polyamines and the intestinal tract [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2007, 44 (4): 365-411. DOI: 10.1080/10408360701250016.
- [18] Winter SE, Bäumler AJ. Dysbiosis in the inflamed intestine: chance favors the prepared microbe [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5 (1): 71-73. DOI: 10.4161/gmic.27129.
- [19] Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (1): 11-25. DOI: 10.1038/nrendo.2016.150.
- [20] Fetissov SO, Lucas N, Legrand R. Ghrelin-reactive immunoglobulins in conditions of altered appetite and energy balance [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 10. DOI: 10.3389/fendo.2017.00010.
- [21] Mörl S, Lackner S, Müller W, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls [J]. *Int J Eat Disord*, 2017, 50 (12): 1421-1431. DOI: 10.1002/eat.22801.
- [22] Morita C, Tsuji H, Hata T, et al. Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0145274. DOI: 10.1371/journal.pone.0145274.
- [23] Monteleone AM, Troisi J, Serena G, et al. The gut microbiome and metabolomics profiles of restricting and binge-purging type anorexia nervosa [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (2): 507. DOI: 10.3390/nut13020507.
- [24] Jáuregui Lobera I, Bolaños Ríos P. Choice of diet in patients with anorexia nervosa [J]. *Nutr Hosp*, 2009, 24 (6): 682-687.
- [25] Schulz N, Belheouane M, Dahmen B, et al. Gut microbiota alteration in adolescent anorexia nervosa does not normalize with short-term weight restoration [J]. *Int J Eat Disord*, 2021, 54 (6): 969-980. DOI: 10.1002/eat.23435.
- [26] Andreani NA, Sharma A, Dahmen B, et al. Longitudinal analysis of the gut microbiome in adolescent patients with anorexia nervosa: microbiome-related factors associated with clinical outcome [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2304158. DOI: 10.1080/19490976.2024.2304158.
- [27] Fouladi F, Bulik-Sullivan EC, Glennly EM, et al. Reproducible changes in the anorexia nervosa gut microbiota following inpatient therapy remain distinct from non-eating disorder controls [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14 (1): 2143217. DOI: 10.1080/19490976.2022.2143217.
- [28] Glennly EM, Fouladi F, Thomas SA, et al. Gut microbial communities from patients with anorexia nervosa do not influence body weight in recipient germ-free mice [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1-15. DOI: 10.1080/19490976.2021.1897216.
- [29] Hata T, Miyata N, Takakura S, et al. The gut microbiome derived from anorexia nervosa patients impairs weight gain and behavioral performance in female mice [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (10): 2441-2452. DOI: 10.1210/en.2019-00408.
- [30] Breton J, Tirelle P, Hasanat S, et al. Gut microbiota alteration in a mouse model of anorexia nervosa [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (1): 181-189. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.002.
- [31] Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders [J]. *Protein Cell*, 2023, 14 (10): 762-775. DOI: 10.1093/procel/pwad026.
- [32] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *J Physiol*, 2004, 558 (Pt 1): 263-275. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388.
- [33] Wei Y, Peng S, Lian C, et al. Anorexia nervosa and gut microbiome: implications for weight change and novel treatments [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16 (4): 321-332. DOI: 10.1080/17474124.2022.2056017.
- [34] Schunck T, Erb G, Mathis A, et al. Functional magnetic resonance imaging characterization of CCK-4-induced panic attack and subsequent anticipatory anxiety [J]. *Neuroimage*, 2006, 31 (3): 1197-

1208. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.035.
- [35] Wang QP, Guan JL, Pan W, et al. A diffusion barrier between the area postrema and nucleus tractus solitarius[J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2035-2043. DOI: 10.1007/s11064-008-9676-y.
- [36] Frostad S. Are the effects of malnutrition on the gut microbiota-brain axis the core pathologies of anorexia nervosa? [J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (8): 1486. DOI: 10.3390/microorganisms10081486.
- [37] Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, et al. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 103: 252-264. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.002.
- [38] Ren K, Yong C, Yuan H, et al. TNF- α inhibits SCF, ghrelin, and substance P expressions through the NF- κ B pathway activation in interstitial cells of Cajal[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(6): e7065. DOI: 10.1590/1414-431x20187065.
- [39] Keeler JL, Patsalos O, Chung R, et al. Reduced MIP-1 β as a trait marker and reduced IL-7 and IL-12 as state markers of anorexia nervosa[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 814. DOI: 10.3390/jpm11080814.
- [40] Specht HE, Mannig N, Belheouane M, et al. Lower serum levels of IL-1 β and IL-6 cytokines in adolescents with anorexia nervosa and their association with gut microbiota in a longitudinal study[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 920665. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.920665.
- [41] Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(1): 3-20; quiz 21-22. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
- [42] Belmonte L, Ahamrah N, Nobis S, et al. A role for intestinal TLR4-driven inflammatory response during activity-based anorexia[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35813. DOI: 10.1038/srep35813.
- [43] Tirelle P, Salaün C, Kauffmann A, et al. Intestinal epithelial toll-like receptor 4 deficiency modifies the response to the activity-based anorexia model in a sex-dependent manner: a preliminary study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3607. DOI: 10.3390/nu14173607.
- [44] Sirufo MM, Magnanini LM, Ginaldi L, et al. Anorexia nervosa and autoimmune comorbidities: a bidirectional route? [J]. *CNS Neurol Ther*, 2022, 28(12): 1921-1929. DOI: 10.1111/cns.13953.
- [45] Tenouné N, Chan P, Breton J, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(10): e458. DOI: 10.1038/tp.2014.98.
- [46] Breton J, Legrand R, Akkermann K, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders[J]. *Int J Eat Disord*, 2016, 49(8): 805-808. DOI: 10.1002/eat.22531.
- [47] Roubalova R, Prochazkova P, Dvorak J, et al. Altered serum immunological and biochemical parameters and microbiota composition in patients with AN during realimentation[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 680870. DOI: 10.3389/fnut.2021.680870.
- [48] Seitz J, Keller L, Trinh S, et al. Gut microbiome and anorexia nervosa: the relationship between microbiome and gut-brain interaction in the context of anorexia nervosa [J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(12): 1115-1121. DOI: 10.1007/s00115-020-01003-x.
- [49] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8): 1221-1238. DOI: 10.1210/me.2014-1108.
- [50] Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3294. DOI: 10.1038/s41467-018-05470-4.
- [51] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409-1439. DOI: 10.1152/physrev.00034.2006.
- [52] Dhoptkar N, Keeler JL, Mutwalli H, et al. Gastrointestinal symptoms, gut microbiome, probiotics and prebiotics in anorexia nervosa: a review of mechanistic rationale and clinical evidence[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2023, 147: 105959. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2022.105959.
- [53] Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(3): 328-336. DOI: 10.1017/S0029665114001657.
- [54] Million M, Angelakis E, Maraninchi M, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(11): 1460-1466. DOI: 10.1038/ijo.2013.20.
- [55] Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, et al. The intestinal microbiota and metabolites in patients with anorexia nervosa[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-25. DOI: 10.1080/19490976.2021.1902771.
- [56] Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, et al. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry[J]. *Transl Res*, 2017, 179: 223-244. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.10.002.
- [57] Garcia N, Gutierrez E. Anorexia nervosa and microbiota: systematic review and critical appraisal[J]. *Eat Weight Disord*, 2023, 28(1): 1. DOI: 10.1007/s40519-023-01529-4.

(收稿日期: 2024-07-30)

(本文编辑: 杨祥伟)