

نقش محوری روده-مغز در اختلالات روان-عصبی:

گفت‌وگوی میکروبیوم و متابولیت‌ها

فاطمه عالیپور

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

fatemeh.alipour۳۱۷@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: محور روده-مغز به عنوان یک شبکه ارتباطی دوطرفه میان دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی، نقشی اساسی در تنظیم عملکردهای عصبی، ایمنی و غدد درون‌ریز ایفا می‌کند. این مطالعه به بررسی نقش متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم روده در پاتوفیزیولوژی اختلالات روان-عصبی، از جمله افسردگی اساسی، اختلالات اضطرابی و بیماری‌های نورودژنراتیو می‌پردازد.

روش‌ها: این مقاله مروری با جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های داده معتبر شامل Science of Web, Scopus, PubMed و Scholar Google برای مقالات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۶ انجام شد. مطالعات مرتبط با متابولیت‌های میکروبی، مسیرهای سیگنالینگ و مداخلات درمانی هدفمند استخراج و تحلیل شدند.

یافته‌ها: متابولیت‌های کلیدی میکروبی شامل اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)، متابولیت‌های تریپتوفان (از جمله سروتونین و کینورنین)، اسید گاما-آمینوبوتیریک (GABA) و اسیدهای صفراوی، از طریق مسیرهای عصبی، ایمنی و غدد درون‌ریز بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند. شواهد نشان می‌دهد که دیس‌بیوز روده با کاهش تنوع میکروبی و افزایش باکتری‌های پروالتهابی، از طریق القای نوروالتهاب و اختلال در محور HPA به پاتوژنز اختلالات روان-عصبی کمک می‌کند. مداخلات هدفمند مانند پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و رژیم‌های غذایی مدیترانه‌ای پتانسیل درمانی قابل توجهی نشان داده‌اند.

نتیجه‌گیری: درک مکانیسم‌های مولکولی محور روده-مغز، رویکردهای جدیدی برای تشخیص زودهنگام و درمان شخصی‌سازی شده اختلالات روان-عصبی فراهم می‌کند. با این حال، نیاز به کارآزمایی‌های بالینی استاندارد و طولانی‌مدت برای تأیید اثربخشی مداخلات میکروبیوم محور ضروری است.

واژگان کلیدی: محور روده-مغز، میکروبیوم، متابولیت‌های میکروبی، اختلال افسردگی اساسی، بیماری‌های نورودژنراتیو

۱. مقدمه

انسان مدرن میزبان اکوسیستمی پیچیده از میکروارگانیسم‌ها است که عمدتاً در دستگاه گوارش ساکن هستند و مجموعاً میکروبیوم روده نامیده می‌شوند. این اجتماع میکروبی که شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و باستانیان است، نقشی فراتر از هضم و جذب مواد غذایی ایفا می‌کند و به عنوان یک اندام متابولیکی مجازی، هموستاز میزبان را از طریق تولید طیف گسترده‌ای از متابولیت‌های زیست‌فعال تنظیم می‌نماید (al et Cryan, ۲۰۱۹). ارتباط میان این اکوسیستم میکروبی و مغز از طریق محور روده-مغز-میکروبیوم (Axis Microbiota-Gut-Brain) برقرار می‌شود که یک شبکه ارتباطی دوطرفه شامل مسیرهای عصبی، غدد درون‌ریز، ایمنی و متابولیکی است (Mazmanian, and Cryan, ۲۰۲۲).

حدود دو هزار سال پیش، بقراط، پدر پزشکی مدرن، ادعا کرد که "همه بیماری‌ها از روده آغاز می‌شوند". امروزه، با پیشرفت فن‌آوری‌های توالی‌یابی با توان بالا و رویکردهای چند-omics، این ادعای باستانی تأیید علمی یافته است و شواهد قانع‌کننده‌ای نشان می‌دهد که تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده با طیف وسیعی از اختلالات عصبی و روانپزشکی از جمله افسردگی، بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون مرتبط است (al et Zhang, ۲۰۲۵). این اختلالات که بیش از یک میلیارد نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهند، بار عظیمی بر سیستم‌های بهداشتی و جوامع انسانی وارد می‌آورند (Organization, Health World, ۲۰۲۳).

میکروبیوم روده بزرگسالان عمدتاً از دو شاخه Bacteroidetes و Firmicutes تشکیل شده است، اگرچه نسبت آنها در میان جمعیت‌های مختلف متفاوت است. سایر شاخه‌ها شامل Proteobacteria, Actinobacteria و Verrucomicrobia هستند که همگی در کنار یکدیگر سلامت انسان را حفظ می‌کنند (al et Zhang, ۲۰۲۵). عواملی مانند جنسیت، سن، ورزش، سبک زندگی، داروها و رژیم غذایی می‌توانند بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده تأثیر بگذارند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

این مقاله مروری جامع با هدف بررسی نقش متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم روده در پاتوفیزیولوژی اختلالات روان-عصبی، با تمرکز ویژه بر افسردگی اساسی، اختلالات اضطرابی و بیماری‌های نورودژنراتیو نگاشته شده است. در این راستا، مسیرهای سیگنالینگ کلیدی شامل اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، متابولیت‌های تریپتوفان، GABA و اسیدهای صفراوی مورد بررسی قرار می‌گیرند و در نهایت، رویکردهای درمانی هدفمند مبتنی بر میکروبیوم معرفی می‌شوند.

۲. محور روده-مغز-میکروبیوم: زیرساخت ارتباطی

۱.۲. تعریف و مؤلفه‌ها

محور روده-مغز-میکروبیوم (MGBA) یک سیستم ارتباطی دوطرفه است که دستگاه گوارش را به سیستم عصبی مرکزی (CNS) متصل می‌کند و شامل مسیرهای عصبی، غدد درون‌ریز، ایمنی و متابولیکی است (al et Cryan, ۲۰۱۹). این محور از چندین مؤلفه

کلیدی تشکیل شده است: میکروبیوم روده، سد اپیتلیال روده، سیستم عصبی روده‌ای (ENS)، عصب واگ، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و سد خونی-مغزی (BBB) (al et Zhang, ۲۰۲۵).

ارتباطات عصبی از طریق عصب واگ و سیستم عصبی روده‌ای صورت می‌گیرد. تقریباً ۸۰ درصد الیاف عصب واگ آوران هستند و اطلاعات مربوط به متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم را به هسته مجرای انفرادی در ساقه مغز منتقل می‌کنند (al et Yuan, ۲۰۲۶). مسیرهای ایمنی شامل سیتوکین‌های پیش‌التهابی هستند که در پاسخ به جابه‌جایی باکتریایی و لیپوپلی‌ساکارید (LPS) آزاد می‌شوند و بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند (al et Zheng, ۲۰۲۵). مسیرهای غدد درون‌ریز عمدتاً از طریق محور HPA عمل می‌کنند، جایی که استرس مزمن منجر به افزایش کورتیزول و تغییر در نفوذپذیری روده و ترکیب میکروبیوم می‌شود (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۲.۲. دیس‌بیوز روده و اختلالات روان-عصبی

دیس‌بیوز روده به تغییر در ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده اطلاق می‌شود که با کاهش تنوع میکروبی و افزایش باکتری‌های پروالتهابی همراه است (al et Zhang, ۲۰۲۵). شواهد متعدد نشان می‌دهد که دیس‌بیوز روده در طیف وسیعی از اختلالات روان-عصبی نقش دارد. در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی، کاهش معنی‌داری در فراوانی باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات و پروپیونات مانند *Faecalibacterium* و *Coproccoccus* مشاهده شده است (al et Yuan, ۲۰۲۶). همچنین، در بیماری آلزایمر و پارکینسون، تغییرات میکروبیوم روده پیش از بروز علائم بالینی قابل تشخیص است (al et Zhang, ۲۰۲۵).

مطالعات حیوانی با استفاده از مدل‌های موش عاری از میکروب (Germ-Free) و پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT) نقش علی دیس‌بیوز را در ایجاد رفتارهای شبه‌افسردگی و اضطرابی نشان داده‌اند (al et Zhang, ۲۰۲۵). به عنوان مثال، پیوند میکروبیوم بیماران افسرده به موش‌های عاری از میکروب منجر به بروز رفتارهای شبه‌افسردگی در گیرندگان شد، در حالی که پیوند میکروبیوم از افراد سالم علائم افسردگی را کاهش داد (al et Zhang, ۲۰۲۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد که دیس‌بیوز روده ممکن است یک عامل محرک مهم در پاتوفیزیولوژی افسردگی باشد.

۳. متابولیت‌های میکروبی: پیام‌رسان‌های کلیدی محور روده-مغز

متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم روده به عنوان پیام‌رسان‌های کلیدی در ارتباط دوطرفه بین میکروبیوم و میزبان عمل می‌کنند. این متابولیت‌ها شامل اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، متابولیت‌های اسیدهای آمینه (به ویژه تریپتوفان)، اسیدهای صفراوی، انتقال‌دهنده‌های عصبی و لیپیدها هستند که از طریق ترویج ارتباط روده-مغز در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک بیماری‌ها شرکت می‌کنند (al et Zhang, ۲۰۲۵; al et Yuan, ۲۰۲۶).

۱.۳. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه شامل استات، پروپیونات و بوتیرات هستند که عمدتاً از تخمیر فیبرهای غذایی توسط باکتری‌های روده تولید می‌شوند (al et Yuan, ۲۰۲۶). این متابولیت‌ها از طریق چندین مکانیسم بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند:

اولاً، SCFAs به عنوان مهارکننده‌های هیستون داستیلاز (HDAC) عمل می‌کنند و بیان ژن‌های مرتبط با نوروپلاستیسیته و التهاب را تنظیم می‌نمایند (al et Yuan, ۲۰۲۶). بوتیرات به ویژه با افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و ترویج نورونز در هیپوکامپ، نقشی کلیدی در بهبود خلق و خو و عملکرد شناختی ایفا می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶; al et Zheng, ۲۰۲۵).

ثانیاً، SCFAs با فعال‌سازی گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G مانند GPR۱۰۹A و GPR۴۳، پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی را مهار می‌نمایند (al et Zheng, ۲۰۲۵). این اثرات ضدالتهابی به ویژه در کاهش نوروالتهاب مرتبط با افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو حائز اهمیت است.

ثالثاً، SCFAs از طریق تأثیر بر سد خونی-مغزی و تنظیم عملکرد میکروگلیا، هموستاز عصبی را حفظ می‌کنند (al et Yuan, ۲۰۲۶). مطالعات نشان داده است که بوتیرات از طریق ترویج بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) در آستروسیت‌ها، به بقا و تمایز نورون‌ها کمک می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

شواهد بالینی نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی، سطح پلاسمایی بوتیرات و پروپیونات به طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم است و این کاهش با شدت علائم افسردگی همبستگی دارد (al et Yuan, ۲۰۲۶; al et Zheng, ۲۰۲۵).

۲.۳. متابولیت‌های تریپتوفان: مسیر سروتونین و کینورنین

تریپتوفان یک اسید آمینه ضروری است که از طریق دو مسیر اصلی متابولیزه می‌شود: مسیر سروتونین (5-HT) و مسیر کینورنین (al et Yuan, ۲۰۲۶). میکروبیوم روده با تنظیم در دسترس بودن تریپتوفان و بیان آنزیم‌های کلیدی مانند ایندول آمین ۲،۳-دی‌اکسی‌ژناز (IDO) و تریپتوفان ۲،۳-دی‌اکسی‌ژناز (TDO)، نقش مهمی در این مسیرها ایفا می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶; al et Zhang, ۲۰۲۵).

مسیر سروتونین: تقریباً ۹۰ درصد سروتونین بدن در سلول‌های انتروکرومافین روده تولید می‌شود و میکروبیوم روده از طریق تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، بر بیان ژن TPH۱ (آنزیم محدودکننده سرعت سنتز سروتونین) تأثیر می‌گذارد (al et Yuan, ۲۰۲۶). سروتونین محیطی اگرچه نمی‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند، اما از طریق تأثیر بر عصب واگ و سیستم ایمنی، عملکرد مغز را تعدیل می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶). کاهش سطح سروتونین محیطی در بیماران افسرده با اختلال در سیگنالینگ عصب واگ و افزایش التهاب سیستمیک همراه است (al et Yuan, ۲۰۲۶).

مسیر کینورنین: در شرایط التهاب، آنزیم IDO که توسط سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترفرون-گاما و فاکتور نکروز تومور-آلفا القا می‌شود، تریپتوفان را به سمت مسیر کینورنین هدایت می‌کند و در نتیجه تولید سروتونین کاهش می‌یابد (al et Yuan, ۲۰۲۶).

متابولیت‌های مسیر کینورنین شامل کینورنین، اسید کینورنیک و اسید کینولینیک هستند که اثرات متضادی بر عملکرد مغز دارند: اسید کینورنیک خاصیت محافظت نورونی دارد، در حالی که اسید کینولینیک خاصیت نوروٹوکسیک دارد و از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA به تخریب نورونی کمک می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶). در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی، نسبت کینورنین به تریپتوفان به طور معنی‌داری افزایش یافته است که نشان‌دهنده فعال‌سازی مسیر کینورنین و القای نوروالتهاب است (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۳.۳. اسید گاما-آمینوبوتیریک (GABA)

GABA مهم‌ترین انتقال‌دهنده عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی است که از طریق گیرنده‌های GABA_A و GABA_B، فعالیت عصبی را مهار می‌کند و در تنظیم اضطراب، استرس و خواب نقش دارد (al et Yuan, ۲۰۲۶). میکروبیوم روده از طریق تولید مستقیم GABA یا از طریق تنظیم در دسترس بودن سوبسترای آن (گلوتامات)، بر سیگنالینگ GABA تأثیر می‌گذارد (al et Yuan, ۲۰۲۶). سویه‌های باکتریایی مانند *brevis Lactobacillus* و *dentium Bifidobacterium* قادر به تولید GABA هستند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

مطالعات نشان داده است که تجویز سویه‌های باکتریایی تولیدکننده GABA در مدل‌های حیوانی، رفتارهای شبه‌اضطرابی و شبه‌افسردگی را کاهش می‌دهد و این اثرات از طریق مسیر عصب واگ میانجی‌گری می‌شوند (al et Yuan, ۲۰۲۶). اگرچه GABA تولید شده در روده نمی‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند، اما از طریق تأثیر بر سیستم عصبی روده‌ای و عصب واگ، عملکرد مغز را تعدیل می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶). علاوه بر این، استرس مزمن با کاهش گیرنده‌های GABA در نواحی کلیدی مغز مانند آمیگدال و هیپوکامپ، به افزایش آسیب‌پذیری در برابر اختلالات اضطرابی و افسردگی کمک می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۴.۳. اسیدهای صفراوی و سایر متابولیت‌ها

اسیدهای صفراوی که در کبد سنتز می‌شوند، توسط میکروبیوم روده به اسیدهای صفراوی ثانویه مانند اسید لیتوکولیک و اسید دئوکسی‌کولیک تبدیل می‌شوند (al et Yuan, ۲۰۲۶). این متابولیت‌ها از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های هسته‌ای مانند FXR و گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G مانند TGR۵، بر متابولیسم انرژی، پاسخ‌های ایمنی و عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند (al et Yuan, ۲۰۲۶). مطالعات اخیر نشان داده است که اسیدهای صفراوی ثانویه می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و بر عملکرد نورون‌ها و میکروگلیا تأثیر بگذارند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

سایر متابولیت‌های مهم شامل متابولیت‌های کولین (مانند تری‌متیل آمین -IN اکسید)، متابولیت‌های اسیدهای آمینه شاخه‌دار و مشتقات ایندول هستند که هر کدام از طریق مکانیسم‌های خاص خود بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند (al et Yuan, ۲۰۲۶; et Zheng, ۲۰۲۵).

۴. مسیرهای سیگنالینگ محور روده-مغز**۱.۴. مسیر عصبی: عصب واگ و سیستم عصبی روده‌ای**

عصب واگ به عنوان اصلی‌ترین مسیر ارتباطی بین روده و مغز، اطلاعات مربوط به متابولیت‌های میکروبی و وضعیت دستگاه گوارش را به سیستم عصبی مرکزی منتقل می‌کند (al et Cryan, ۲۰۱۹). تقریباً ۸۰ درصد الیاف عصب واگ آوران هستند و از طریق گیرنده‌های مختلف بر روی سلول‌های انتروکرومافین و سلول‌های ایمنی روده، تغییرات محیط روده را حس می‌کنند (al et Yuan, ۲۰۲۶). فعال‌سازی عصب واگ منجر به تعدیل سیستم عصبی خودکار، کاهش پاسخ‌های التهابی از طریق رفلکس کولینرژیک ضدالتهاب و تنظیم خلق و خو می‌شود (al et Yuan, ۲۰۲۶).

مطالعات حیوانی نشان داده است که قطع عصب واگ (واگوتومی) اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی پروبیوتیک‌ها را از بین می‌برد، که نشان‌دهنده نقش محوری این مسیر در ارتباط روده-مغز است (al et Yuan, ۲۰۲۶). به عنوان مثال، تجویز *Lactobacillus JB-1 rhamnosus* در موش‌ها منجر به تغییر در بیان گیرنده‌های GABA در مغز و کاهش رفتارهای شبه‌اضطرابی شد، اما این اثرات در موش‌های واگوتومی شده مشاهده نشد (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۲.۴. مسیر ایمنی: نوروالتهاب و سیتوکین‌ها

سیستم ایمنی به عنوان یک واسطه کلیدی در ارتباط روده-مغز عمل می‌کند (al et Zheng, ۲۰۲۵). دیس‌بیوز روده با افزایش نفوذپذیری روده (سندرم روده نشتی) منجر به جابه‌جایی باکتریایی و ورود لیپوپلی‌ساکارید (LPS) به جریان خون سیستمیک می‌شود (al et Yuan, ۲۰۲۶). LPS از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های TLR۴ بر روی سلول‌های ایمنی، تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و $IL-6$ را القا می‌کند که می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کرده و نوروالتهاب را در مغز تحریک نمایند (al et Yuan, ۲۰۲۶; al et Zheng, ۲۰۲۵).

نوروالتهاب از طریق فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌ها، تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی در مغز و اختلال در نوروپلاستیسیته و نورونز، به پاتوفیزیولوژی افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو کمک می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶). متاآنالیزها نشان داده است که بیماران مبتلا به افسردگی اساسی دارای افزایش معنی‌داری در سطح پلاسمایی $IL-6$ و $TNF-\alpha$ هستند و این افزایش با شدت علائم افسردگی همبستگی دارد (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۳.۴. مسیر غدد درون‌ریز: محور HPA

محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) به عنوان سیستم پاسخ‌دهنده اصلی به استرس، نقش کلیدی در ارتباط روده-مغز ایفا می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶). استرس مزمن با آزادسازی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) از هیپوتالاموس، منجر به ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) از هیپوفیز و نهایتاً افزایش کورتیزول از غدد فوق‌کلیوی می‌شود (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۲۰۲۶). کورتیزول از طریق تأثیر بر سلول‌های اپیتلیال روده، سلول‌های ایمنی و سلول‌های انتروکرومافین، بر عملکرد روده و ترکیب میکروبیوم تأثیر می‌گذارد (al et Yuan, ۲۰۲۶).

از سوی دیگر، میکروبیوم روده از طریق تولید متابولیت‌هایی مانند SCFAs و GABA، بر تنظیم محور HPA تأثیر می‌گذارد (Yuan et al, ۲۰۲۶). مطالعات نشان داده است که موش‌های عاری از میکروب پاسخ استرسی افزایش یافته‌ای نشان می‌دهند که با کلونیزاسیون باکتریایی اصلاح می‌شود (al et Yuan, ۲۰۲۶). همچنین، بیماران مبتلا به افسردگی اساسی اغلب دارای اختلال در تنظیم محور HPA و افزایش سطح کورتیزول هستند که با تغییرات میکروبیوم روده همراه است (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۵. نقش محور روده-مغز در اختلالات روان-عصبی خاص

۱.۵. اختلال افسردگی اساسی (MDD)

اختلال افسردگی اساسی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی است و سازمان بهداشت جهانی آن را به عنوان چهارمین عامل بار بیماری‌ها در جهان معرفی کرده است (al et Zhang, ۲۰۲۵). شواهد گسترده نشان می‌دهد که دیس‌بیوز روده در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش دارد (al et Zhang, ۲۰۲۵; al et Yuan, ۲۰۲۶). بیماران مبتلا به افسردگی اساسی کاهش تنوع میکروبی و تغییرات خاص در ترکیب میکروبیوم روده، از جمله کاهش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات مانند *Faecalibacterium* و *Coprococcus* و افزایش باکتری‌های پروتئوباکتریایی مانند *Proteobacteria* را نشان می‌دهند (al et Zhang, ۲۰۲۵; Yuan et al, ۲۰۲۶).

متابولیت‌های میکروبی نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی افسردگی ایفا می‌کنند. کاهش SCFAs، به ویژه بوتیرات و پروپیونات، با افزایش نوروالتهاپ و کاهش نوروپلاستیسیته در هیپوکامپ همراه است (al et Yuan, ۲۰۲۶). همچنین، افزایش نسبت کینورنین به تریپتوفان نشان‌دهنده فعال‌سازی مسیر کینورنین و کاهش در دسترس بودن تریپتوفان برای سنتز سروتونین است (al et Yuan, ۲۰۲۶). اختلال در تولید GABA توسط میکروبیوم نیز با افزایش اضطراب و اختلال در تنظیم هیجانی در بیماران افسرده مرتبط است (Yuan et al, ۲۰۲۶).

پیوند میکروبیوم مدفوع از بیماران افسرده به موش‌های عاری از میکروب منجر به بروز رفتارهای شبه‌افسردگی در گیرندگان می‌شود که نشان‌دهنده نقش علی میکروبیوم در ایجاد افسردگی است (al et Zhang, ۲۰۲۵). این یافته‌ها، میکروبیوم روده را به عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای افسردگی معرفی می‌کنند.

۲.۵. اختلالات اضطرابی

اختلالات اضطرابی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی هستند و با ترس و نگرانی مزمن، افزایش برانگیختگی فیزیولوژیکی و اختلال در عملکرد روزمره مشخص می‌شوند (al et Yuan, ۲۰۲۶). شواهد نشان می‌دهد که دیس‌بیوز روده و اختلال در تولید GABA و سروتونین توسط میکروبیوم، در پاتوفیزیولوژی اختلالات اضطرابی نقش دارند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

مطالعات حیوانی نشان داده است که تجویز پروبیوتیک‌های تولیدکننده GABA مانند *brevis Lactobacillus* و *dentium Bifidobacterium* رفتارهای شبه‌اضرابی را در موش‌ها کاهش می‌دهد (al et Yuan, ۲۰۲۶). همچنین، استرس مزمن با تغییر در ترکیب میکروبیوم روده و کاهش تولید GABA و سروتونین، به افزایش پاسخ‌های اضطرابی کمک می‌کند (Yuan et al, ۲۰۲۶). در بیماران مبتلا به اختلال اضطراب فراگیر، کاهش تنوع میکروبی و کاهش فراوانی باکتری‌های تولیدکننده SCFAs گزارش شده است (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۳.۵. بیماری‌های نورودژنراتیو: آلزایمر و پارکینسون

بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون دو بیماری شایع نورودژنراتیو هستند که با تجمع پروتئین‌های غیرطبیعی، نوروالتهاب و مرگ سلول‌های عصبی مشخص می‌شوند (al et Zhang, ۲۰۲۵). شواهد فزاینده نشان می‌دهد که تغییرات میکروبیوم روده ممکن است سال‌ها قبل از بروز علائم بالینی در این بیماری‌ها قابل تشخیص باشد و به عنوان یک بیومارکر زودهنگام عمل کند (al et Zhang, ۲۰۲۵).

در بیماری آلزایمر، افزایش باکتری‌های پروالتهابی مانند *Proteobacteria* و کاهش باکتری‌های تولیدکننده SCFAs مانند *Firmicutes* گزارش شده است (al et Zhang, ۲۰۲۵). متابولیت‌های میکروبی مانند SCFAs و متابولیت‌های تریپتوفان از طریق تنظیم نوروالتهاب و عملکرد میکروگلیا، بر تجمع پروتئین آمیلوئید-بتا و پروتئین تاو تأثیر می‌گذارند (al et Zhang, ۲۰۲۵). در مدل‌های حیوانی آلزایمر، پیوند میکروبیوم از موش‌های سالم منجر به کاهش آسیب‌شناسی آمیلوئیدی و بهبود عملکرد شناختی می‌شود (al et Zhang, ۲۰۲۵).

در بیماری پارکینسون، دیس‌بیوز روده و افزایش نفوذپذیری روده سال‌ها قبل از بروز علائم حرکتی قابل تشخیص است (al et Zhang, ۲۰۲۵). تجمع پروتئین آلفا-سینوکلئین در روده و مهاجرت آن به مغز از طریق عصب واگ، یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی برای نقش روده در پاتوژنز بیماری پارکینسون است (al et Zhang, ۲۰۲۵). کاهش فراوانی باکتری‌های تولیدکننده SCFAs و افزایش باکتری‌های مرتبط با التهاب در بیماران پارکینسونی گزارش شده است (al et Zhang, ۲۰۲۵).

۶. رویکردهای درمانی هدفمند مبتنی بر میکروبیوم

۱.۶. پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت تجویز به مقدار کافی، مزایای سلامتی برای میزبان به همراه دارند (al et Zhang, ۲۰۲۵). سویه‌های مختلف پروبیوتیک از جمله *Lactobacillus*، *Bifidobacterium* و *Saccharomyces* در مطالعات حیوانی و انسانی، پتانسیل درمانی خود را در اختلالات روان-عصبی نشان داده‌اند (al et Zhang, ۲۰۲۵). مکانیسم‌های اثر پروبیوتیک‌ها شامل تولید متابولیت‌های مفید مانند SCFAs و GABA، تعدیل پاسخ‌های ایمنی، بهبود سد اپیتلیال روده و تأثیر بر عصب واگ است (al et Zhang, ۲۰۲۵; al et Yuan, ۲۰۲۶).

پری‌بیوتیک‌ها ترکیبات غیرقابل هضمی هستند که به عنوان سوسترا برای باکتری‌های مفید روده عمل می‌کنند و رشد آنها را تحریک می‌نمایند (al et Zhang, ۲۰۲۵). فیبرهای غذایی، اینولین و فروکتو-الیگوساکاریدها از جمله پری‌بیوتیک‌های شناخته شده هستند که با افزایش تولید SCFAs، بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند (al et Zhang, ۲۰۲۵). سین‌بیوتیک‌ها ترکیبی از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها هستند که به طور هم‌افزا عمل می‌کنند (al et Zhang, ۲۰۲۵).

نتایج کارآزمایی‌های بالینی در مورد اثربخشی پروبیوتیک‌ها در افسردگی و اضطراب امیدوارکننده بوده است، هرچند برخی مطالعات نتایج متناقضی گزارش کرده‌اند (al et Zhang, ۲۰۲۵; al et Yuan, ۲۰۲۶). یک متآنالیز از کارآزمایی‌های بالینی نشان داد که تجویز پروبیوتیک‌ها به طور معنی‌داری علائم افسردگی و اضطراب را کاهش می‌دهد، به ویژه در افراد با اختلالات خلقی خفیف تا متوسط (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۲.۶. پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT)

پیوند میکروبیوم مدفوع شامل انتقال میکروبیوم از یک فرد سالم به یک فرد بیمار است و یکی از مؤثرترین روش‌ها برای تعدیل میکروبیوم روده محسوب می‌شود (al et Zhang, ۲۰۲۵). FMT در درمان عفونت‌های مقاوم *difficile Clostridioides* بسیار موفق بوده است و اخیراً به عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه برای اختلالات روان-عصبی مورد بررسی قرار گرفته است (al et Zhang, ۲۰۲۵).

مطالعات حیوانی نشان داده است که FMT از افراد سالم به مدل‌های حیوانی افسردگی و آلزایمر، علائم بیماری را کاهش می‌دهد (al et Zhang, ۲۰۲۵). در یک کارآزمایی بالینی مقدماتی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی، FMT از افراد سالم منجر به بهبود علائم افسردگی در برخی بیماران شد، اگرچه نتایج قطعی نیستند و نیاز به مطالعات بزرگ‌تر و با کنترل بهتر وجود دارد (al et Zhang, ۲۰۲۵). چالش‌های FMT شامل استانداردسازی، ایمنی و پذیرش توسط بیماران است.

۳.۶. مداخلات غذایی

رژیم غذایی به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده، نقش کلیدی در تنظیم محور روده-مغز ایفا می‌کند (al et Yuan, ۲۰۲۶). رژیم غذایی مدیترانه‌ای که سرشار از فیبر، میوه‌ها، سبزیجات، روغن زیتون و ماهی است، با افزایش تنوع میکروبی و تولید SCFAs همراه بوده و با کاهش خطر افسردگی و اختلالات شناختی مرتبط است (al et Yuan, ۲۰۲۶).

مکمل‌های غذایی مانند اسیدهای چرب امگا-۳، ویتامین‌های گروه B، زینک و منیزیم نیز از طریق تأثیر بر میکروبیوم و متابولیسم تریپتوفان، بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارند (al et Yuan, ۲۰۲۶). غذاهای تخمیری مانند ماست، کفیر و کیمچی که حاوی پروبیوتیک‌های طبیعی هستند، نیز به عنوان رویکردهای غذایی برای بهبود سلامت روان مورد توجه قرار گرفته‌اند (al et Yuan, ۲۰۲۶).

۷. تأثیر میکروبیوم بر فارماکوکینتیک داروها

میکروبیوم روده علاوه بر نقش مستقیم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها، بر فارماکوکینتیک داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات روان-عصبی نیز تأثیر می‌گذارد (al et Zhang, ۲۰۲۵). بسیاری از داروها به صورت خوراکی تجویز می‌شوند و قبل از جذب، با میکروبیوم روده در تماس هستند. میکروبیوم از طریق تولید آنزیم‌هایی که داروها را متابولیزه می‌کنند، بر فراهمی زیستی، اثربخشی و عوارض جانبی داروها تأثیر می‌گذارد (al et Zhang, ۲۰۲۵).

به عنوان مثال، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRIs) مانند فلوکستین و سرتالین که به عنوان داروهای خط اول افسردگی استفاده می‌شوند، می‌توانند ترکیب میکروبیوم روده را تغییر دهند و این تغییرات به نوبه خود بر پاسخ به درمان تأثیر بگذارند (al et Zhang, ۲۰۲۵). همچنین، لوودوپا که برای درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود، توسط آنزیم‌های باکتریایی به دوپامین تبدیل می‌شود که می‌تواند بر جذب دارو و عوارض جانبی آن تأثیر بگذارد (al et Zhang, ۲۰۲۵).

درک این تعاملات دوسویه بین میکروبیوم و داروها، می‌تواند به شخصی‌سازی درمان و بهینه‌سازی رژیم‌های دارویی برای بیماران مبتلا به اختلالات روان-عصبی کمک کند (al et Zhang, ۲۰۲۵).

۸. جدول خلاصه متابولیت‌های کلیدی و نقش آنها

منابع	نقش در اختلالات روان-عصبی	مکانیسم اثر اصلی	منبع تولید	متابولیت
al et Yuan ۲۰۲۶; ,al et Zhang et Zheng ۲۰۲۵; ,al ۲۰۲۵	کاهش در افسردگی و بیماری‌های نورودژنراتیو؛ اثرات ضدالتهابی و نوروپروتکتیو	مهار HDAC، فعال‌سازی گیرنده‌های GPR۴۱/۴۳/۱۰۹A، تنظیم عملکرد میکروگلیا و سد خونی-مغزی	تخمیر فیبرهای غذایی توسط باکتری‌های روده	اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs)
al et Yuan ۲۰۲۶; ,al et Zheng ۲۰۲۵	کاهش در افسردگی اساسی؛ بهبود نوروپلاستیسته و عملکرد شناختی	مهار HDAC، افزایش BDNF و GDNF، تقویت سد روده	<i>Faecalibacterium Roseburia prausnitzii</i>	بوتیرات
al et Yuan ۲۰۲۶	کاهش در افسردگی و اختلالات اضطرابی؛ تنظیم پاسخ‌های ایمنی	فعال‌سازی گیرنده‌های GPR۴۱/۴۳، تنظیم اشتها و متابولیسم	باکتری‌های جنس <i>Bacteroides</i> و <i>Prevotella</i>	پروپیونات
al et Yuan ۲۰۲۶	کاهش در افسردگی؛ اختلال در تنظیم هیجانی	تنظیم خلق و خو، اشتها، خواب و تحرک روده؛ فعال‌سازی عصب واگ	سلول‌های انتروکرومافین (تحت تأثیر میکروبیوم)	سروتونین (۵-HT)
al et Yuan ۲۰۲۶	افزایش در افسردگی و نوروالتهاب؛ نقش در نوروتوکسیسته	پیش‌ماده اسید کینورینیک و اسید کینولینیک؛ فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA	مسیر متابولیک تریپتوفان (تحت تأثیر IDO)	کینورین
al et Yuan ۲۰۲۶	اثرات نوروپروتکتیو؛ کاهش در افسردگی و بیماری آلزایمر	آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA و گیرنده‌های αV -nicotinic	مسیر کینورین (تحت تأثیر میکروبیوم)	اسید کینورینیک
al et Yuan ۲۰۲۶	کاهش در اختلالات اضطرابی و افسردگی؛ تنظیم پاسخ به استرس	فعال‌سازی گیرنده‌های GABA _A و GABA _B ؛ مهار فعالیت عصبی	تولید مستقیم توسط باکتری‌ها (مانند <i>Lactobacillus brevis</i>)	GABA
al et Yuan ۲۰۲۶	تنظیم متابولیسم انرژی و پاسخ‌های ایمنی؛ نقش در بیماری‌های نورودژنراتیو	فعال‌سازی گیرنده‌های FXR و TGR۵؛ عبور از سد خونی-مغزی	تبدیل اسیدهای صفراوی اولیه توسط میکروبیوم	اسیدهای صفراوی ثانویه

۹. نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

درک نقش محور روده-مغز و متابولیت‌های میکروبی در پاتوفیزیولوژی اختلالات روان-عصبی، تحولی اساسی در رویکردهای تشخیصی و درمانی این بیماری‌ها ایجاد کرده است (al et Zhang, ۲۰۲۵). شواهد قانع‌کننده‌ای از نقش دیس‌بیوز روده و تغییرات متابولیت‌های میکروبی در افسردگی، اختلالات اضطرابی و بیماری‌های نورودژنراتیو وجود دارد و رویکردهای درمانی هدفمند مبتنی بر میکروبیوم پتانسیل بالایی برای بهبود نتایج درمانی نشان داده‌اند (al et Yuan, ۲۰۲۶; al et Zheng, ۲۰۲۵).

با این حال، چالش‌های متعددی بر سر راه ترجمه بالینی این یافته‌ها وجود دارد (al et Zhang, ۲۰۲۵). ناهمگونی روش‌های مطالعه، تفاوت‌های فردی در ترکیب میکروبیوم، تأثیر عوامل مخدوشگر مانند رژیم غذایی و داروها و نبود بیومارکرهای استاندارد، از جمله موانع اصلی هستند (al et Yuan, ۲۰۲۶). همچنین، مشخص نیست که آیا دیس‌بیوز روده یک عامل علی است یا یک پیامد بیماری (al et Zhang, ۲۰۲۵).

تحقیقات آینده باید بر روی کارآزمایی‌های بالینی با طراحی استاندارد و طولانی‌مدت، توسعه بیومارکرهای میکروبی و متابولومیکس برای تشخیص زودهنگام و پیش‌بینی پاسخ به درمان، و رویکردهای شخصی‌سازی شده مبتنی بر پروفایل میکروبیوم هر فرد متمرکز شوند (al et Yuan, ۲۰۲۶; al et Zhang, ۲۰۲۵). ترکیب رویکردهای چند-omics (ژنومیکس، متاژنومیکس، متاترانسکریپتومیکس، متابولومیکس و پروتئومیکس) می‌تواند به درک جامع‌تری از مکانیسم‌های مولکولی محور روده-مغز منجر شود (al et Yuan, ۲۰۲۶).

به طور کلی، محور روده-مغز به عنوان یک هدف درمانی جدید و امیدوارکننده برای اختلالات روان-عصبی مطرح است و تحقیقات آتی می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتر و شخصی‌سازی شده برای این بیماری‌ها کمک شایانی نماید (al et Zhang, ۲۰۲۵).

۱۰. محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه مروری با محدودیت‌هایی همراه است. اولاً، به دلیل تنوع زیاد در روش‌های مطالعه، جمعیت‌های مورد بررسی و عوامل مخدوشگر، تجمیع و مقایسه نتایج مطالعات مختلف با دشواری همراه است. ثانیاً، بسیاری از مطالعات موجود بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده‌اند و تعمیم نتایج به انسان‌ها با احتیاط صورت می‌گیرد. ثالثاً، علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه، هنوز مکانیسم‌های دقیق ارتباط بین متابولیت‌های خاص میکروبی و فنوتیپ‌های بالینی به طور کامل شناخته نشده است. با این حال، این مقاله با ارائه یک چارچوب مفهومی جامع و مرور سیستماتیک شواهد موجود، می‌تواند به عنوان پایه‌ای برای تحقیقات آینده در این حوزه عمل کند.

منابع

۱. Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A.V., Guzzetta, K.E., Jaggar, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Moloney, G., Moloney, R.D., O'Leary, O.F., Quigley, E.M.M., ... Dinan, T.G). ۲۰۱۹. (The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, ۹۹(۴), ۱۸۷۷-۲۰۱۳.
۲. Cryan, J.F., & Mazmanian, S.K). ۲۰۲۲. (Microbiota-brain axis :A gut feeling. *Nature Reviews Neuroscience*, ۲۳(۸), ۴۵۶-۴۶۹.
۳. Yuan, M., Qin, F., Wu, L., Du, J., Jiang, N., Yang, B., & Zhang, W). ۲۰۲۶. (Gut microbiota-driven metabolites modulate the development of stress-related mental disorders. *Translational Psychiatry*, ۱۶, Article ۱۷۸.
۴. Zhang, F., Ding, K., & Zhang, L.M). ۲۰۲۵. (The role of the gut microbiota in neuropsychiatric disorders and therapy. *Ageing Research Reviews*, ۱۱۲, ۱۰۲۸۹۴.
۵. Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E). ۲۰۲۵. (The gut-immune-brain axis in health and disease. *Cellular & Molecular Immunology*, ۲۲, ۱۲۸۷-۱۳۱۲.
۶. World Health Organization). ۲۰۲۳. (*Depression and other common mental disorders : Global health estimates*. Geneva :World Health Organization.