

**TỔNG QUAN VỀ VAI TRÒ TRỤC NÃO – RUỘT – VI KHUẨN CHỈ
TRONG RỐI LOẠN DẠ DÀY RUỘT VÀ TRẠNG THÁI TÂM THÂN KINH:
TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH**

*Nguyễn Thị Mộng Trinh**

Trường Đại học Trà Vinh

**Email: ntmtrinh@tvu.edu.vn*

TÓM TẮT

Trục não – ruột – hệ vi sinh vật có vai trò trong việc duy trì cân bằng nội mô, điều hoà hệ thống và viêm hệ thống thần kinh của cơ thể. Hệ vi sinh vật đường ruột và não bộ giao tiếp với nhau qua nhiều con đường bởi tín hiệu 2 chiều: Não – ruột và ruột – não, chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau trong cơ thể và môi trường dưới nhiều kết nối. Ở một khía cạnh khác, sự đa dạng của hệ vi sinh vật đường ruột có xu hướng giảm dần theo tuổi. Trong khi, trạng thái căng thẳng, lo lắng tác động đáng kể đến trục não – ruột – hệ vi sinh vật ở tất cả các giai đoạn của cuộc đời. Gần đây hệ vi sinh đường ruột nổi lên như người đóng vai trò quan trọng và là từ khoá chính trong tìm kiếm trục não – ruột – hệ vi sinh vật. Vì vậy, sự ảnh hưởng giữa não và hệ vi sinh vật được nhận thức với thuật ngữ mới ra đời đó là “trục não – ruột – hệ vi sinh vật”. Bài tổng quan này cung cấp những hiểu biết hiện tại về vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột trên hành vi và chức năng não bộ và các rối loạn dạ dày ruột thông qua vai trò trục não – ruột. Đồng thời, nhận diện các liệu pháp tiềm năng trong chiến lược điều trị các rối loạn dạ dày ruột và rối loạn chức năng của não.

Từ khoá: Trục não – ruột, hệ vi sinh vật, căng thẳng, rối loạn dạ dày ruột.

ABSTRACT

**REVIEW THE ROLE OF THE GUT – MICROBIOTA – BRAIN AXIS
IN GASTROINTESTINAL DISORDER AND NEUROPSYCHIATRIC:
FROM THEORY TO PRACTICE**

*Nguyen Thi Mong Trinh**

Tra Vinh University

The gut – microbiota – brain axis plays a role in the maintenance of homeostasis, systemic regulation, and inflammation of the nervous system in the body. The gut microbiome and the brain communicate through many pathways by two-way signals: brain-gut and gut-brain, influenced by many factors in the body and environment under many connections. On the other hand, the diversity of the gut microbiota tends to decrease with age. Meanwhile, stress and anxiety significantly affect the brain-gut-microbiome axis at all stages of life. Recently, the gut microbiome has emerged as the key player and keyword in the search for the brain-gut-microbiome axis. Therefore, the influence between the brain and the microbiome is meaningful

with the newly born term "gut-microbiota-brain axis". The review provides current information on the influence of the intestinal microbiome on cerebral behavior and gastrointestinal disorders through the gut-brain axis. At the same time, identify potential therapies to treat gastrointestinal disorders and cerebral dysfunction.

Keywords: Gut – brain axis, microbion, stress, gastrointestinal disorder.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

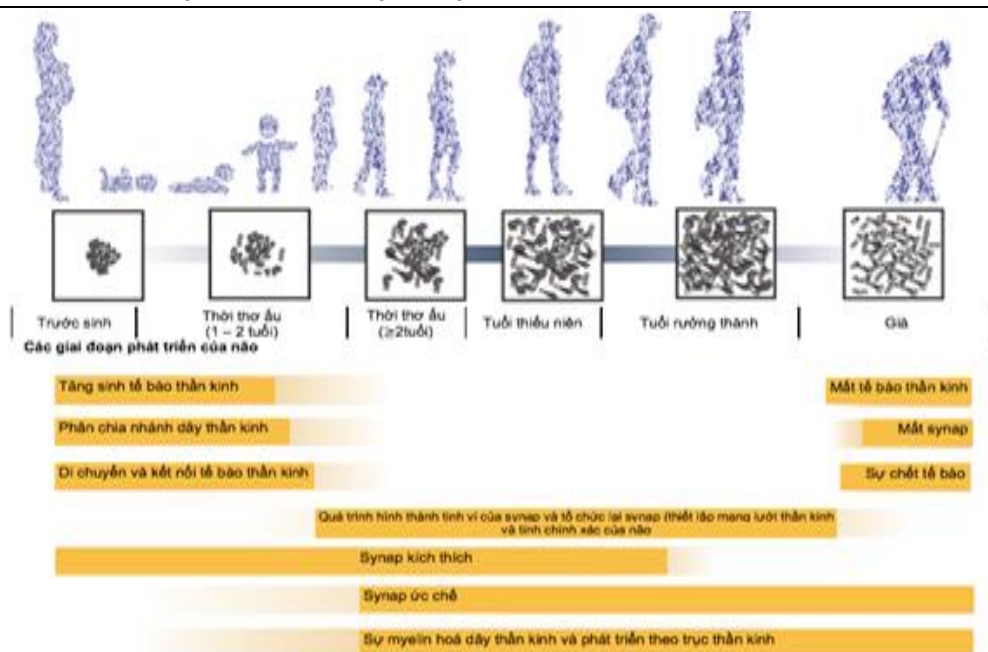
Theo Hippocrates of Kos (460-370 trước công nguyên) đã từng nói “Tất cả bệnh tật bắt đầu từ ruột”. Từ đó cho thấy mối liên quan mật thiết của hệ thống ruột có tác động trực tiếp hoặc gián tiếp đến cơ quan khác. Điều này được thể hiện bởi vai trò trục não – ruột – hệ vi sinh vật đường ruột trong việc duy trì cân bằng nội mô, điều hoà hệ thống và hệ thống thần kinh trong cơ thể [6], [9], [18]. Hệ vi sinh vật đường ruột và não bộ giao tiếp với nhau qua nhiều con đường bởi tín hiệu 2 chiều: Não – ruột và ruột – não, chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau trong cơ thể và môi trường dưới nhiều kết nối như hệ thống miễn dịch, hệ thống thần kinh phế vị, hệ thống thần kinh ruột, các sản phẩm chuyển hoá của vi sinh vật [1], [6], [7]... Mặt khác, sự đa dạng của hệ vi sinh vật đường ruột có xu hướng giảm dần theo tuổi trong khi trạng thái căng thẳng và lo lắng có tác động đáng kể đến trục não – ruột – hệ vi sinh vật ở tất cả các giai đoạn của cuộc đời [9]. Gần đây, hệ vi sinh vật đường ruột nổi lên như người đóng vai trò quan trọng và là từ khoá chính trong tìm kiếm trục não – ruột – hệ vi sinh vật. Vì vậy, sự ảnh hưởng giữa não và hệ vi sinh vật được nhận thức với thuật ngữ mới ra đời đó là “trục não – ruột – hệ vi sinh vật” [16]. Tín hiệu nền tảng cho mạng lưới giao tiếp giữa vi khuẩn chí đường ruột và trục não – ruột có những thú vị đặc biệt, làm cơ sở khoa học cho các nhà nghiên cứu tiếp tục tìm kiếm những liệu pháp can thiệp tiềm năng cũng như hiểu rõ hơn về cơ chế gây rối loạn ở các cơ quan thông qua vai trò trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí.

Kết quả từ các nghiên cứu của Appleton [1], Aziz [2], Cenit [5], Chakrabarti [6] Cryan [9], Mukhtar [16] và Rutsch A [18] đã cho thấy hệ vi khuẩn chí không chỉ tác động đáng kể trên các rối loạn về tiêu hoá (hội chứng ruột kích thích, viêm dạ dày ruột, đau nội tạng...) mà còn gây nên tác động khác như lo âu, căng thẳng, tự kỷ, béo phì, đái tháo đường, Parkinson... Điều này đã được chứng minh trong các nghiên cứu dựa vào mô hình thực nghiệm trên động vật và con người. Trong đó đáng kể là tác động của hệ vi khuẩn chí trên tiến trình viêm của hệ thần kinh trung ương mà một trong những con đường chính là thông qua trục não – ruột [16], [18]. Sự hiểu biết về vai trò trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí tác động đến trạng thái tâm thần kinh và rối loạn cơ quan khác đang thu hút nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu trong nhiều chuyên khoa [9], [18]. Tại Việt Nam, hiện có ít thông tin khoa học thảo luận về vấn đề này cũng như chưa được quan tâm nhiều trong thực tiễn y khoa lâm sàng. Xuất phát từ cơ sở trên, bài viết này nhằm cung cấp cho người đọc một cái nhìn tổng quan về các dữ liệu khoa học hiện tại và bằng chứng khách quan về vai trò trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí đối với cơ thể dựa trên cơ sở sinh lý và sinh lý bệnh trong mối liên quan với các rối loạn dạ dày ruột và trạng thái tâm thần kinh (lo âu, căng thẳng...). Đồng thời, nhận diện các liệu pháp tiềm năng trong chiến lược điều trị các rối loạn dạ dày ruột và rối loạn tâm thần kinh dựa trên sự tác động đến hệ vi sinh vật đường ruột thông qua trục não – ruột.

II. VAI TRÒ TRỰC NÃO – RUỘT: MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỆ VI SINH VẬT VÀ HỆ THẦN KINH TRONG RỐI LOẠN ĐƯỜNG TIÊU HOÁ VÀ TÂM THẦN KINH

2.1. Trực não – ruột và hệ vi sinh vật đường ruột

Bernard [9], một trong những người tiên phong đầu tiên trong việc thử nghiệm mô hình động vật. Ông đưa ra khái niệm “*milieu interieur*” – môi trường bên trong, nói rằng “sự ổn định của môi trường bên trong là điều kiện cho sự sống tự do và độc lập” mở đường cho sự hiểu biết về cân bằng nội mô vật chất. Tiếp theo đó, Ivan Pavlov, một trong những người tham gia nghiên cứu mô hình thực nghiệm động vật kinh điển, tiến hành quan sát quá trình tiêu hoá trên đoạn ruột chó dưới sự hướng dẫn của Carl Ludwig. Nghiên cứu này là nền tảng cho sự hiểu biết về vai trò quyết định của trực não – ruột trong quá trình cân bằng nội mô đối với sức khoẻ và bệnh tật. Năm 1980, nhờ sự phát triển của kỹ thuật y học hình ảnh về não, tính “hai chiều” của trực não – ruột đã xuất hiện. Các nghiên cứu đã chỉ ra, trạng thái căng phồng của ruột gây ra kích hoạt hoạt động các con đường bên trong não và những con đường này phát tín hiệu gây rối loạn chức năng ở hệ tiêu hoá như hội chứng ruột kích thích và rối loạn dạ dày ruột chức năng với sự mất điều hoà của trực não – ruột – hệ vi khuẩn chí. Vai trò của hàng nghìn tỷ vi sinh vật trong ruột đã xuất hiện trong vai trò trực não – ruột. Năm bằng chứng được đưa ra đó là: (1) Nghiên cứu ở các động vật không có mầm bệnh thì não bị ảnh hưởng bởi sự vắng mặt các vi khuẩn chí; (2) Ghi nhận sự thay đổi hành vi trên mô hình động vật và người với những nhóm vi sinh vật nhất định; (3) Nghiên cứu trên dân số bị nhiễm khuẩn đã chứng minh có sự thay đổi về các biểu hiện ở não – ruột; (4) Các nghiên cứu tiền lâm sàng với việc sử dụng kháng sinh ở giai đoạn đầu đời/tuổi trưởng thành cho thấy tác động lâu dài lên chức năng của não, tuỷ sống và hệ thần kinh ruột; (5) Nghiên cứu lâm sàng sử dụng kháng sinh đường ruột cải thiện bệnh não gan [4], [9]. Phần lớn các vi sinh vật cư trú ở hệ thống đường tiêu hoá là vi khuẩn, ký sinh trùng, virus, nấm men và động vật nguyên sinh, trong đó quần thể vi khuẩn chiếm ưu thế và nổi bật nhất. *Firmicutes* và *Bacteroides* chiếm ít nhất $\frac{3}{4}$ hệ vi sinh vật. Chúng có các chức năng trao đổi chất và sinh lý quan trọng, góp phần vào việc cân bằng nội môi trong suốt cuộc đời. Hình 1 mô tả các giai đoạn phát triển của đời người với sự thay đổi cấu trúc não và sự phát triển hệ vi sinh vật.



Hình 1. Biểu đồ dòng thời gian về sự thay đổi đa dạng của hệ vi sinh vật theo tuổi thọ của con người và những thay đổi điển hình trong quá trình phát triển hệ thần kinh [9]

Sau sinh, hệ vi khuẩn chí đường ruột được đặc trưng bởi sự phong phú của họ *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, số ít của *Lachnospiraceae* và *Ruminococcaceae*. Sau 1-3 tuổi, có sự gia tăng về vi khuẩn kỵ khí. Hệ vi sinh vật của trẻ tiếp tục phát triển và hỗ trợ các con đường tổng hợp các vitamin, con đường chống viêm và tổng hợp folate. Tuổi thanh thiếu niên có lượng *Bifidobacterium* và *Clostridium* cao hơn; *Prevotella* và *Sutterella* thấp hơn. Những khác biệt này cũng tương tự như hệ vi sinh vật ở trẻ em. Ngoài ra, sự suy giảm hệ vi sinh vật do sự tác động của kháng sinh trong thời gian dài ở tuổi vị thành niên đã làm thay đổi nhận thức, hành vi xã hội, trạng thái lo lắng, giảm nồng độ oxytocin, vasopressin và thay đổi chuyển hoá tryptophan ở tuổi trưởng thành. Tính ổn định của hệ vi sinh vật đường ruột ở tuổi trưởng thành sẽ giảm dần khi về già. Lão hoá liên quan đến những thay đổi trong sinh lý đường ruột, bao gồm thiếu hụt HCl, rối loạn vận động dạ dày và sự thoái hoá hệ thống thần kinh ruột, gây ảnh hưởng đáng kể đến thành phần và chức năng của hệ vi khuẩn chí đường ruột. Sự suy giảm tính đa dạng của hệ vi khuẩn đường ruột là một yếu tố bất lợi ở người lớn tuổi, một số nghiên cứu đã chỉ ra có sự giảm sút đáng kể nhóm vi khuẩn có lợi là *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* trong quá trình lão hoá. Họ *Bacteroidetes*, *Clostridium cluster* và *Faecalibacterium prausnitzii* sản sinh butyrate có tác dụng chống viêm, ngược lại họ *Porphyromonadaceae* liên quan đến sự suy giảm nhận thức, lo lắng và rối loạn cảm xúc (được ghi nhận trong mô hình thực nghiệm ở chuột già). Cả lão hoá và tình trạng căng thẳng đều làm suy yếu tính toàn vẹn và chức năng của hàng rào dạ dày ruột. Sự phong phú của *Bifidobacterium* có tương quan chặt chẽ với các gen liên quan đến chức năng ruột già trong giai đoạn đầu của lão hoá và tương quan nghịch với cytokine tiền viêm và hoạt động chống viêm ở người [9].

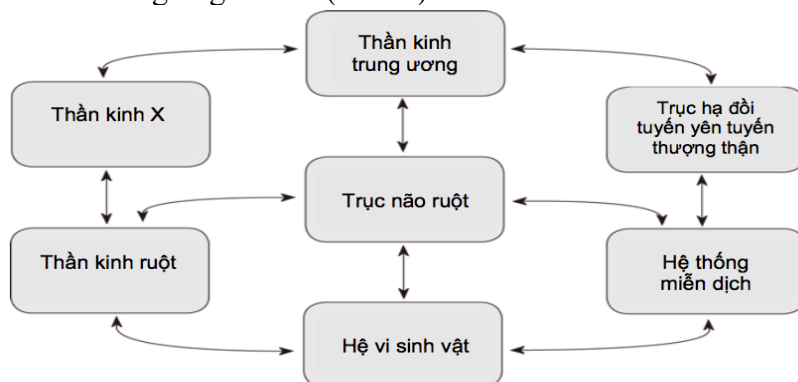
2.2. Sự tác động giữa hệ vi sinh vật đường ruột và tín hiệu hai chiều trục não ruột

Các công trình nghiên cứu trước đây tập trung vào cảm giác no và chức năng tiêu hoá trong mối liên quan được thiết lập giữa trục não – ruột. Còn các nghiên cứu gần đây

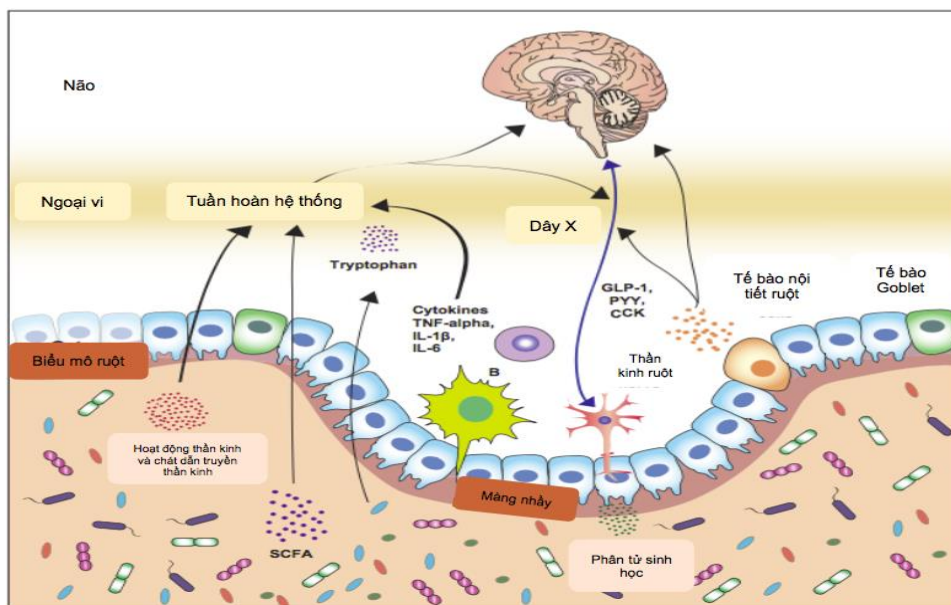
tập trung vào sự thay đổi nhận thức, tâm lý và hành vi bởi tín hiệu hai chiều của trục não – ruột (bao gồm cả tình trạng viêm cấp tính và mạn tính ở ruột). Đây là cơ sở phát triển các liệu pháp tiềm năng thông qua tác động trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí với các rối loạn tâm thần kinh cũng như chức năng nhận thức và các rối loạn dạ dày ruột (ví dụ viêm ruột, hội chứng ruột kích thích...) [1], [2], [6], [7], [9].

Các lĩnh vực về vi sinh học và khoa học thần kinh đã chứng minh mối liên quan của hệ vi khuẩn chí đường ruột tác động đến hành vi và nhận thức của con người. Điều này đã được thực hiện và kiểm chứng trong vai trò của trục não – ruột thông qua việc sử dụng các liệu pháp tác động lên hệ vi khuẩn chí như kháng sinh, probiotics... [7], [9], [16], [18], [19]. Ngoài ra, tình trạng căng thẳng đầu đời có thể biến đổi phức hợp hệ vi khuẩn chí, nhấn mạnh vai trò của não tác động lên ruột thông qua trục não – ruột. Thêm nữa, ở những con chuột khoẻ mạnh, sau khi gây nhiễm vi khuẩn gây bệnh như *Campylobacter jejuni* hoặc *Citrobacter rodentium* đã có những hành vi lo âu, điều đó đã chỉ ra con đường tác động ngược lại của vi sinh vật đường ruột lên não [16].

Vai trò trục não – ruột – hệ vi sinh vật đường ruột chủ yếu được nghiên cứu trên mô hình các loài gặm nhấm theo 2 cách tiếp cận [9]: Thứ nhất, người ta so sánh loài chuột không mầm bệnh (mới sinh) và chuột khoẻ mạnh có hệ vi sinh vật bình thường, để nhận thấy sự thay đổi về hành vi và đặc điểm giữa 2 nhóm. Thứ hai, kháng sinh phổ rộng được sử dụng để tạo ra những thay đổi trong phức hợp hệ vi sinh vật, tiếp đó quan sát những đặc điểm thay đổi giữa những con chuột được can thiệp và không được can thiệp với kháng sinh. Mô hình này có những giới hạn, tuy nhiên đây là công cụ hiệu quả được sử dụng trong nhiều năm ở phần lớn các nghiên cứu để hiểu rõ hơn về vai trò trục não – ruột. Còn khi so sánh giữa hai nhóm chuột mới sinh, sau khi cấy vào chúng hệ vi sinh vật khoẻ mạnh so với những con chuột cho sử dụng kháng sinh đầu đời nhận thấy ở chuột con mới sinh phát triển bình thường ở nhóm cấy vào chúng hệ vi sinh vật khoẻ mạnh và ngược lại ở nhóm chuột sử dụng kháng sinh đầu đời lại có thể tạng thừa cân khi chúng lớn lên. Có nhiều con đường đối thoại tiềm năng giữa hệ vi sinh vật đường ruột – não và cách thức chúng gây ra những tác động rõ rệt lên não và hành vi [1], [2], [4], [6], [7], [9], [13], [16], [18]. Giữa não và ruột giao tiếp với nhau thông qua phức hợp các con đường như hệ thống thần kinh ruột, hệ thần kinh tự động, trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận, hệ thống thần kinh trung ương, hệ thống miễn dịch và thần kinh miễn dịch, tín hiệu nội tiết ruột và một số yếu tố khác (Chất dẫn truyền thần kinh catecholamin, axit γ -aminobutyric (GABA), serotonin, tryptophan, kynurenine, histamin, acid amin chuỗi nhánh (BCAAs), axit béo chuỗi ngắn (SCFAs), peptidoglycans...) (Sơ đồ 1). Mỗi con đường được điều hoà bởi yếu tố thần kinh tương ứng của nó (hình 2).



Sơ đồ 1. Các yếu tố điều hoà trục não – ruột thông qua tín hiệu hai chiều giữa hệ vi sinh vật và hệ thống thần kinh trung ương [9].

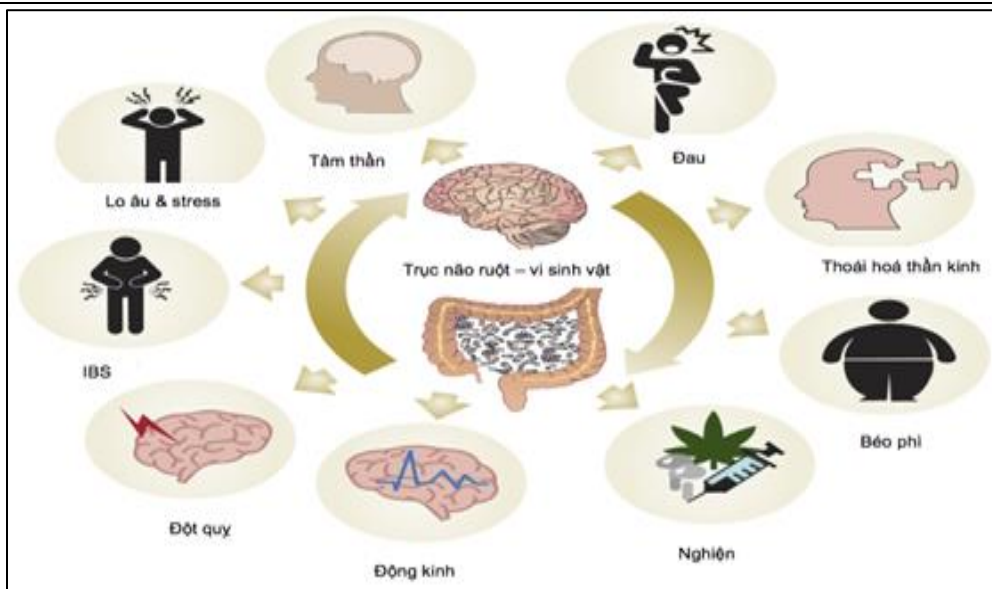


Hình 2. Tín hiệu giao tiếp hai chiều của trục não – ruột, đáp ứng điều biến miễn dịch, kích thích tế bào thần kinh và các tín hiệu chuyển hoá bởi vi sinh vật – đường ruột [9]

Hệ thống thần kinh ruột được điều chỉnh bởi hệ thống thần kinh tự động và hệ thần kinh trung ương. Đối thoại giữa trục não – ruột được kiểm soát bởi hệ thần kinh trung ương (vỏ não) và nhận tín hiệu từ hệ thần kinh ruột thông qua hệ thần kinh tự động. Hệ thống thần kinh limbic (hạch hạnh nhân, vùng dưới đồi, vỏ não trước) liên quan đến sự điều hoà hành vi, cảm xúc, trí nhớ, động lực và kích thích. Hạch hạnh nhân chịu trách nhiệm về cảm xúc, căng thẳng và điều khiển vùng não khác thực hiện chức năng phức tạp. Thông qua khảo sát hình ảnh học (MRI não), khi hạch hạnh nhân bị phá huỷ sẽ gây ra sự biến đổi trong đáp ứng căng thẳng ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, đồng thời còn dẫn đến ức chế tương tác xã hội và tình trạng cảm xúc.

III. CÁC BỆNH LÝ LIÊN QUAN ĐẾN VAI TRÒ CỦA TRỤC NÃO – RUỘT – HỆ VI KHUẨN CHÍ

Các rối loạn đã được ghi nhận trong mối liên quan với trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí đường ruột (hình 3) [1], [6], [7], [9], [12], [18], [19], [20]: trầm cảm, tự kỷ, lo âu, tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, biếng ăn, IBS, celiac, viêm ruột, rối loạn tăng động, căng thẳng hoạt động sau chấn thương, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, béo phì, rối loạn chuyển hoá, đái tháo đường type 1, Parkinson, Alzheimer, đa xơ cứng, chấn thương não – đột quỵ, động kinh, ngưng thở khi ngủ, huntington, nhiễm trùng não...



Hình 3. Hình ảnh minh họa về mô hình bệnh tật do sự tác động qua lại của trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí [9]

- Rối loạn dạ dày ruột chức năng: Rối loạn dạ dày ruột chức năng gồm nhiều thể bệnh như trào ngược dạ dày thực quản, khó tiêu chức năng, nuốt khó chức năng, liệt dạ dày, hội chứng ruột kích thích, táo bón chức năng, tiêu chảy chức năng và đi tiêu không kiểm soát. Các triệu chứng chính của các rối loạn dạ dày ruột nói trên bao gồm đau bụng, khó tiêu, nôn ói, đầy bụng, táo bón, tiêu chảy và các vấn đề liên quan đến tổng xuất phân. Cơ chế của các rối loạn này đã được biết là do các rối loạn vận động ruột, chức năng hệ miễn dịch và lớp nhầy ruột bị biến đổi, làm tăng nhạy của cảm giác tạng, tín hiệu từ tạng đến hệ thống thần kinh trung ương cũng bị biến đổi và làm xáo trộn hệ vi sinh vật đường ruột. Ngoài các biểu hiện tiêu hoá, bệnh nhân rối loạn dạ dày ruột còn có các biểu hiện tâm thần kinh khác như căng thẳng, lo âu và trầm cảm. Vì vậy, yếu tố tâm sinh lý đã được đề xuất trong rối loạn liên quan đến rối loạn dạ dày ruột.

- Hội chứng ruột kích thích (IBS - Irritable bowel syndrome): IBS là một trong những rối loạn dạ dày ruột chức năng phổ biến, thường kèm theo các yếu tố hành vi, tâm lý xã hội và môi trường. Theo tiêu chí ROME IV, IBS đã được công nhận là một rối loạn của trục não – ruột. Chức năng serotonin và chuyển hoá tryptophan bị thay đổi ở bệnh nhân IBS. Một con đường quan trọng trong rối loạn của IBS là tín hiệu 5-hydroxytryptamine (5 – HT). Bất kỳ sự thay đổi nào đối với tín hiệu này đều có thể dẫn đến sự thay đổi chức năng của ruột như hoạt động bài tiết, giãn mạch, nhu động ruột, cảm giác đau và buồn nôn [8]. Các rối loạn hệ thần kinh tự động thường chỉ ra mối liên quan đến đợt bùng phát triệu chứng IBS. Vai trò của hệ thần kinh tự động trong rối loạn tâm thần, căng thẳng cấp tính và cảm giác đau có mối liên quan rõ ràng.

- Rối loạn sinh học đóng vai trò quan trọng trong cơ chế rối loạn dạ dày ruột chức năng. Ở những con chuột bị nhiễm vi sinh vật gây bệnh, chúng có một số đặc điểm và biểu hiện giống với IBS và một số trường hợp viêm ruột. Sự căng phồng của ruột, thay đổi trong hoạt động bài tiết và vận động của ruột ảnh hưởng đến các biểu hiện trong rối loạn dạ dày ruột. Chúng làm tăng sản xuất các thành phần khí và axit béo bởi hệ vi khuẩn chí đường ruột gây ra tín hiệu lên ký chủ. Rối loạn sinh học này được nhận thấy ở những bệnh

lý đường ruột khác như celiac và viêm ruột. Rối loạn sinh học cũng làm xáo trộn trục hạ đồi tuyến yên – tuyến thượng thận. Ở những con chuột hiện diện mầm bệnh làm gia tăng sản xuất ACTH và các hormone stress khác. Ngược lại, những con chuột được khôi phục hệ vi khuẩn chí lại làm giảm sản xuất hormone stress, cải thiện hành vi lo âu cũng như những yếu tố hướng thần kinh tham gia vào quá trình biệt hoá và phát triển của tế bào thần kinh mới.

- Hormone giải phóng corticotropin (CRH) còn ảnh hưởng đến vận động và cảm giác của ruột, tuy nhiên chưa hoàn toàn hiểu rõ. Các nghiên cứu cũng đã báo cáo CRH gia tăng ở bệnh nhân IBS và rối loạn lo âu, tuy nhiên kết quả không đồng nhất. Biểu hiện cảm xúc khác nhau cũng đã được thiết lập ở những bệnh nhân này. Nghiên cứu trên loài gặm nhấm chỉ ra sự biến đổi các hoá chất thần kinh làm gia tăng tính nhạy cảm của ruột và hệ thần kinh. Ở một nghiên cứu ghi nhận trên nhóm bệnh nhân nữ mắc IBS đã chỉ ra sự biến đổi đáp ứng miễn dịch tế bào khi so sánh với nhóm chứng. Dinan cùng cộng sự đã chỉ ra rằng bệnh nhân IBS có sự tăng đáp ứng với CRH và tăng các yếu tố viêm như Interleukin 6 và 8. Ở nghiên cứu khác, so sánh 2 nhóm bệnh nhân (21 bệnh nhân IBS và 18 nhóm chứng), bệnh nhân IBS có sự tăng đáp ứng quá mức của trục hạ đồi – tuyến yên [16].

- Hệ thống thần kinh ruột còn gọi là não thứ hai, có khả năng hoạt động độc lập mà không thông qua hệ thần kinh tự động. Hệ thống thần kinh ruột và hệ thống miễn dịch có mối tương trợ nhau một cách phức tạp. Chức năng sinh lý của ruột bao gồm vận động, hấp thu và bài tiết đều rất nhạy với sự thay đổi tinh vi trong sự cân bằng tinh vi giữa hệ thống thần kinh và hệ thống miễn dịch. Hoạt động miễn dịch do viêm tại chỗ có thể ảnh hưởng trên vận động ruột. Nguy cơ phát triển IBS sau nhiễm trùng đã được báo cáo trong khoảng 5-32% và tăng lên nhiều lần nếu bệnh nhân có tình trạng tiêu chảy trên 3 tuần. Ngoài ra, chứng nghi bệnh và biến cố căng thẳng trong cuộc sống làm tăng gấp đôi nguy cơ IBS sau nhiễm trùng, cung cấp thêm bằng chứng có sự tham gia của hệ miễn dịch.

Cảm giác đau nội tạng là triệu chứng thường gặp và đặc trưng ở bệnh nhân có rối loạn dạ dày ruột chức năng và là yếu tố thúc đẩy bệnh nhân nhập viện. Con đau có thể xảy ra thông qua kích thích hoá học, cơ học, yếu tố căng thành, tình trạng thiếu máu hoặc nhiễm trùng do sự bất thường của tạng, đáp ứng của thụ thể đau, con đường thần kinh, vùng đồi thị và các tín hiệu từ vỏ não. Tổn thương đầu tiên dẫn đến sự nhạy cảm cơn đau là do sự giải phóng các yếu tố viêm (như prostaglandins, adenosine triphosphate, histamine, serotonin và bradykinin) tác động trên các thụ thể nổi trội như *TRPV 1* và *4* (transient receptor potential vallinoid), *VGSCs* (voltagegated sodium calcium channels) và *PAR2* (protease activated receptors 2). Akbar và cộng sự nghiên cứu trên mô hình chuột, cho thấy độ tập trung thụ thể *TRPV 1* gia tăng gấp 3,5 lần ở nhóm IBS. Ngược lại, đối kháng thụ thể *TRPV 1* làm giảm nhạy cảm cơn đau ở các con chuột, điều này cho thấy có thể đề xuất liệu pháp đích khả thi. Ở nhóm bệnh nhân có rối loạn dạ dày ruột chức năng có sự gia tăng nồng độ protease serine, trong khi, *TRPV 4* và *PAR2* (Protease activated Receptor 2) được kích hoạt bởi Protease serine. Đối kháng với thụ thể này làm giảm sự phóng thích thần kinh ngăn ngừa tính nhạy cảm đau. Tín hiệu hướng tâm được điều hòa và xử lý bởi vùng vỏ não cao hơn sau đó sẽ truyền đến vùng não trước, từ đó kiểm soát tín hiệu nhận thức và cảm xúc và có thể ức chế cơn đau [16].

IV. BẰNG CHỨNG LỰA CHỌN VÀ SỬ DỤNG THÍCH HỢP CÁC NHÓM THUỐC TRONG BỆNH LÝ TIÊU HOÁ VÀ TÂM THẦN KINH DỰA TRÊN

HIỂU BIẾT VỀ SINH LÝ BỆNH CỦA TRỰC NÃO - RUỘT – HỆ VI KHUẨN CHÍ ĐƯỜNG RUỘT

- Các yếu tố ảnh hưởng đến trực não – ruột – hệ vi sinh vật:

+ Có nhiều yếu tố tác động trên chức năng của não và hệ vi sinh vật đường ruột bao gồm chế độ ăn, tình trạng xã hội, di truyền, môi trường, hoạt động thể lực, thuốc và kể cả phương thức sinh nở [1], [7], [9], [12], [19].

+ Chế độ ăn được xem là yếu tố quan trọng nhất trong điều biến thành phần hệ vi sinh vật đường ruột, do đó có tác động đến chức năng và hành vi của não [6]. Dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng đã chỉ ra nguồn thức ăn khác nhau có ảnh hưởng đáng kể đến thành phần của hệ vi khuẩn đường ruột và cảm xúc của cá thể. Chế độ ăn có thể cải thiện triệu chứng ở rối loạn dạ dày ruột và triệu chứng tâm thần kinh thông qua sự điều hoà của trực não – ruột do hiệu quả giống như probiotics [15].

+ Sự thay đổi đa dạng hệ vi sinh vật đường ruột được quan sát rõ sau dung nạp chế độ ăn trong vòng 48 giờ [9]. Theo Li, những con chuột có chế độ ăn kiêng thịt, có sự đa dạng về hệ vi sinh vật có lợi và cải thiện trí nhớ và ít căng thẳng hơn. Tình trạng căng thẳng sẽ gây tăng vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong niêm mạc dạ dày và mức cortisol trong máu được ghi nhận ở chuột. Ở những nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng, chế độ ăn có thể ảnh hưởng đến thành phần hệ vi sinh vật và có thể cải thiện hoặc làm tồi tệ hơn về hành vi ở loài gặm nhấm. *Erysipelotrichales* tăng lên trong ruột những con chuột có chế độ ăn giàu chất béo và *Lactobacillus* tăng lên ở những con chuột có chế độ ăn giàu Sucrose. Chế độ ăn giàu chất béo làm gia tăng sự phong phú của vi khuẩn *Proteobacteria* (*Bilophila wadsworthia*) đã được chứng minh gây ra hiện tượng viêm hệ thống, từ đó tác động lên não và hành vi thông qua trực não – ruột. Ngược lại, chế độ ăn theo người Địa Trung Hải (bao gồm các loại ngũ cốc, các loại hạt, đậu, rau, trái cây) với mức tiêu thụ vừa phải có lợi ích sức khoẻ tiềm ẩn, làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc các rối loạn thoái hoá thần kinh, tâm thần, ung thư, bệnh tim mạch và giảm nguy cơ trầm cảm (cải thiện điểm số trầm cảm theo nghiên cứu SMILES). Đồng thời, chế độ ăn này có tác động tích cực đến tình trạng chống viêm, thay đổi sự đa dạng hệ vi sinh vật đường ruột, từ đó làm gia tăng lượng vi sinh vật có lợi (như *Bacteroides* và *Clostridium phyla*, *Lactobacillus*) và giảm lượng vi khuẩn có hại (như *Proteobacterium* và *Firmicutes phyla*).

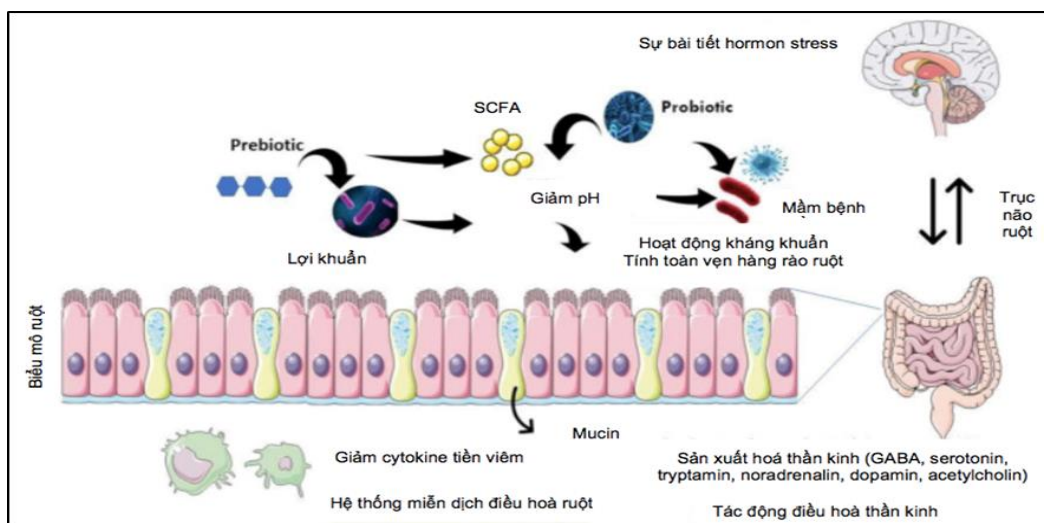
- Vai trò của thuốc:

+ Các loại thuốc đều có thể ảnh hưởng đến sự đa dạng của hệ vi sinh vật đường ruột. Một số loại thuốc đã chứng minh có tác động có lợi và có hại trên hệ vi khuẩn chí đường ruột: kháng sinh, PPIs, thuốc chống loạn thần, metformin, statin và cả thuốc nhuận trường. Nhóm thuốc trầm cảm ba vòng đã được chứng minh là ngăn chặn sự phát triển của *E.coli*, *Yersinia enterocolitica* và *Giardia lamblia*. Các chất ức chế tái hấp thu serotonin (SSRI) như sertraline, paroxetine và fluoxetine có hoạt tính kháng khuẩn như chống lại *Staphylococcus* và *Enterococcus*. Thuốc kháng sinh ảnh hưởng đến thành phần vi sinh vật đường ruột, dẫn đến mất cân bằng trực não – ruột và thay đổi hành vi [9].

Kháng sinh cũng là một công cụ dược lý hữu ích trong đánh giá tác động của sự xáo trộn hệ vi sinh vật lên não về hành vi và nhận thức. Trong nghiên cứu của Wang [19], thông qua mô hình loạn khuẩn ruột bằng cách cho những con chuột khỏe mạnh tiếp xúc với hỗn hợp kháng sinh phổ rộng gồm ampicillin, streptomycin và clindamycin (kháng sinh ASC) trong 3 tuần. Sau đó ghi nhận sự xáo trộn hệ vi khuẩn đường ruột gây ra các

phản ứng nhạy cảm, hành vi lo âu, trầm cảm và phá huỷ khả năng ghi nhớ không gian, cũng như thay đổi biểu hiện protein *FOS* trong vỏ não và vùng hồi hải mã. Bằng chứng đáng kể về hình ảnh, điện sinh lý và hành vi đã chứng minh rằng vùng hồi hải mã có liên quan đến một số chức năng như học tập, trí nhớ, cảm xúc và xử lý cơn đau. Những thay đổi này chỉ là thoáng qua và probiotic có tác dụng bảo vệ não và chống lại loạn khuẩn đường ruột. Hơn nữa, hệ vi sinh vật đường ruột có thể tạo ra các hợp chất hoạt động thần kinh như noradrenaline, GABA, dopamine và serotonin. Mặc khác, theo Mohle và cộng sự [9], những con chuột được can thiệp bằng kháng sinh thì chức năng vùng hồi hải mã giảm, trí nhớ kém và hành vi căng thẳng hơn, còn những con chuột được bổ sung probiotic cải thiện nhận thức. Theo Verdu, chế phẩm chống vi sinh vật dẫn đến viêm niêm mạc và tăng tính nhạy cảm của tạng bởi sự gia tăng biểu lộ chất P ở hệ thống thần kinh ruột, điều này có thể được cải thiện khi bổ sung *Lactobacillus paracasei*.

- Prebiotics và Probiotics:



Hình 4. Cơ chế của prebiotic và probiotic trong điều hoà trục não ruột [2]

Hầu hết các nghiên cứu, cho đến nay đã mô tả được nhưng còn hạn chế trong việc chứng minh về cơ chế ảnh hưởng của prebiotics lên sinh lý học và hành vi của não (được xem là có liên quan đến sản phẩm chuyển hoá từ vi sinh vật) (Hình 4). Một trong những loại chính của prebiotics là chất xơ (loại không hấp thụ/không bị thủy phân trong ruột non), bao gồm inulin, fructo-oligosaccharide (FOS), galacto-oligosaccharide (GOS), tinh bột kháng và các chất xơ hoà tan khác. Nguồn prebiotics điển hình là trái cây và rau củ (măng tây, rau diếp cá, ngũ cốc các loại, tỏi tây...). Chế độ ăn nhiều chất béo và ít prebiotics liên quan đến tình trạng viêm trong cơ thể tăng lên, béo phì, hội chứng chuyển hoá, lo âu, căng thẳng và các rối loạn khác. Mặc khác, chế độ ăn giàu prebiotics làm giảm tình trạng lo lắng, căng thẳng và hành vi giống trầm cảm, tăng cường hoạt động nhận thức và học tập của não [10], [11]. Một nghiên cứu ở những người khoẻ mạnh được cho sử dụng B-GOS làm giảm nồng độ cortisol nước bọt khi thức dậy và tăng khả năng xử lý thông tin. Từ kết quả này, có giả thuyết cho rằng prebiotics có tác động điều chỉnh trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận. Một nghiên cứu can thiệp chế độ ăn uống kéo dài 14 tuần với prebiotics làm tăng cả *Bifidobacterium* và *Akkermansia* ở chuột già. Cho đến nay, việc hạn chế khẩu phần ăn là chiến lược hiệu quả nhất để chứng minh gia tăng tuổi thọ thông qua việc điều chỉnh hệ vi sinh vật đường ruột [9], [16].

Probiotics chứa các vi sinh vật sống, là các loài vi sinh vật với các chủng khác nhau khi được tiêu thụ vừa đủ sẽ mang lại những tác động có lợi cho sức khỏe, cải thiện sự trao đổi chất, miễn dịch và làm chậm lão hoá [9], [15], [16]. Nghiên cứu trên loài gặm nhấm đã chỉ ra probiotics làm giảm nhạy cảm cơn đau tạng. Ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và IBS, trong các mẫu phân đã ghi nhận có sự giảm dòng vi khuẩn *Bifidobacterium* và tăng *Escherichia*. Ngoài ra, *Bifidobacterium* và *Lactobacillus* đã được chứng minh là làm giảm đáp ứng vận động tạng, quá mẫn nội tạng, giảm bớt các hành vi lo âu và trầm cảm trên mô hình thực nghiệm ở động vật [19]. Theo Mckernan và cộng sự [14], khi bổ sung *Bifidobacterium infantis* thông qua ống thông dạ dày ruột làm giảm đầy trướng ruột, tăng ngưỡng chịu đau và trì hoãn cơn đau đầu tiên. Theo Bercik và cộng sự [3], ở những con chuột bị cho nhiễm *Trichuris muris* quan sát thấy hành vi lo âu thứ phát sau viêm ruột do sự giảm tín hiệu ở vùng hồi hải mã và thay đổi hệ thống miễn dịch do tăng yếu tố hoại tử u (TNF-alpha) và interferon-gamma. Sau đó tiến hành bổ sung *Bifidobacterium longum*, nhận thấy sự khôi phục hành vi và bình thường các tín hiệu ở vùng hồi hải mã mà không thay đổi hệ thống miễn dịch. Nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng ở bệnh nhân IBS, dung nạp *Bifidobacterium lactis* làm giảm đáng kể tình trạng đầy bụng và cải thiện triệu chứng. Ở nghiên cứu của O'Mahony [17], đã chứng minh sau 8 tuần bổ sung *Bifidobacterium infantis* cải thiện triệu chứng của IBS và phục hồi tỉ số interleukin 10/interleukin 12 trong máu. Probiotics giúp giảm thiểu tác động của thuốc kháng sinh, ảnh hưởng của việc sinh mổ, chế độ ăn nhiều chất béo của mẹ và kích hoạt hệ miễn dịch của trẻ sơ sinh, làm giảm nguy cơ mắc các vấn đề về nhiễm trùng và tự kỷ. Các bằng chứng của việc sử dụng Probiotics đã tìm thấy nhưng vẫn thiếu công cụ xác định [16]. Các chủng *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* khác nhau có khả năng khôi phục sự thiếu hụt trong bộ nhớ nhận dạng các đối tượng, cải thiện trí nhớ và khả năng học hỏi do tình trạng căng thẳng mạn tính được ghi nhận trong mô hình thực nghiệm ở những con chuột bị viêm đại tràng và suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, các nghiên cứu tương tự ở người còn hạn chế. Chế phẩm *Lactobacillus* cải thiện sự nhận thức ở đối tượng người cao tuổi. Ngoài ra, tiêu thụ sản phẩm sữa lên men có bổ sung probiotics đã điều chỉnh hoạt động vùng não liên quan đến hoạt động nhận thức về sự chú ý cảm xúc. Một hỗn hợp *B. longum* và các chủng *Lactobacillus* khác nhau đã ảnh hưởng tích cực đến chức năng nhận thức và tình trạng của bệnh nhân Alzheimer. Thêm nữa, *L. plantarum* được chứng minh làm giảm bớt căng thẳng, lo lắng và nâng cao nhận thức trong tình trạng căng thẳng ở người lớn.

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rằng hệ vi sinh vật đường ruột có tác động điều chỉnh đến cảm xúc tiêu cực, căng thẳng và hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận. Probiotics đa chủng còn làm tăng chất đệm chống lại tác động tiêu cực liên quan đến căng thẳng.

V. KẾT LUẬN

Hệ vi sinh vật đường ruột có vai trò cực kỳ quan trọng đối với sự phát triển và duy trì chức năng của não thông qua trục não – ruột. Liệu những thay đổi phức hợp hệ vi sinh vật có phải là trung tâm sinh lý bệnh của các rối loạn tâm thần kinh hay không, trong khi IBS là tình trạng rối loạn duy nhất mà việc nhắm vào hệ vi sinh vật đã được chứng minh là cải thiện lâm sàng. Trong tương lai, vẫn cần các nghiên cứu cỡ mẫu lớn chuyển từ phân tích tương quan sang nghiên cứu nhân quả và thử nghiệm các liệu pháp tiềm năng tác động lên trục não – ruột – hệ vi khuẩn chí. Những hiểu biết hiện tại về vai trò trục não –

ruột – hệ vi khuẩn chí đã có thêm bằng chứng trong việc lựa chọn các phương pháp điều trị hiệu quả các bệnh lý đã được thiết lập như việc lựa chọn chế độ ăn, *prebiotics*, *probiotics* và kháng sinh phù hợp tác động đến hệ vi khuẩn có lợi nhằm kiểm soát các bệnh lý liên quan như *IBS*, lo âu, stress...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Appleton J (2018), “The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health”, *Integr Med (Encinitas)*, 17(4), pp.28-32.
2. Aziz MNM, et al. (2021), “Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain”, *Nutrients*, 13(9), pp.3061.
3. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. (2010), “Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice”, *Gastroenterology*, 139, pp.2102-2112.
4. Carabotti M, et al. (2015), “The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems”, *Ann Gastroenterol*, 28(2), pp.203-209.
5. Cenit, Maria Carmen, et al. (2017), “Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders”, *World journal of gastroenterology*, 23(30), pp.5486-5498.
6. Chakrabarti, Geurts, Hoyles, L. et al. (2022), The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79, 80.
7. Chenchen Bi, et al. (2022), “The microbiota–gut–brain axis and its modulation in the therapy of depression: Comparison of efficacy of conventional drugs and traditional Chinese medicine approaches”, *Pharmacological Research*, 183, 106372.
8. Chong PP, et al. (2019), “The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy”, *Front Microbiol*, 10(10), pp.1136.
9. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. (2019), “The Microbiota-Gut-Brain Axis”, *Physiol Rev*, 99(4), pp. 1877-2013.
10. Donoso F, Cryan JF, et al. (2022), “Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action”, *Clin Pharmacol Ther*.
11. Kao AC, Harty S, Burnet PW (2016), “The Influence of Prebiotics on Neurobiology and Behavior”, *Int Rev Neurobiol*, 131, pp.21-48.
12. Maayan Levy, et al. (2017), “Dysbiosis and the immune system”, *Nature Reviews Immunology*, 17, pp.219-232.
13. Malagelada JR (2020), “The Brain-Gut Team”, *Dig Dis*, 38(4), pp.293-298.
14. McKernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, et al. (2010), “The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat”, *Neurogastroenterol Motil*, 22, pp. 1029-1035, e268.
15. Mörkl, S., Butler, Holl, A. et al. (2020), “Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry”, *Curr Nutr Rep* 9, pp.171-182.
16. Mukhtar, Kashif, et al. (2019), “Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold?”, *World journal of gastroenterology*, 25(5), pp.552-566.
17. O’Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. (2005), “Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles”, *Gastroenterology*, 128, pp.541-551.
18. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F (2020), “The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology”, *Front Immunol*, 11, pp. 604179.
19. Wang P, Tu K, Cao P, et al. (2021), “Antibiotics-induced intestinal dysbacteriosis caused behavioral alternations and neuronal activation in different brain regions in mice”, *Mol Brain*, 14(1), pp.49.

20. Zhu, Tu, *et al.* (2022), “The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect”, *Nutrients*, 14(10), pp.2081.

(Ngày nhận bài: 15/7/2022 – Ngày duyệt đăng: 17/9/2022)
