前沿与综述

昆虫微生物-肠-脑轴的研究进展*

张紫晶[1**] 仲召鹏[2] 郑 浩[2***]

（1. 河北师范大学生命科学学院，石家庄 050024；2. 中国农业大学食品科学与营养工程学院，北京 100083）

摘 要 在许多关于神经疾病的研究中，人们逐渐认识到菌群在调节神经系统发育和功能以及宿主行为中的重要作用，并意识到“微生物-肠-脑轴”的重要性。近年来的研究发现，昆虫共生微生物也可以通过肠脑轴调节宿主的多种行为，包括觅食行为、生殖行为以及集体行为等。此外，越来越多的证据表明，昆虫的行为障碍可能是由与哺乳动物部分同源的分子机制所调控，因此，昆虫可作为模式动物帮助我们理解肠道细菌在“肠脑轴”中的贡献。本篇综述主要总结了肠道菌群影响昆虫神经和行为的最新研究结果，并提出以蜜蜂作为新型模式动物，以揭示人类神经疾病中“肠脑轴”的作用机制。

关键词 昆虫；微生物；肠脑轴；蜜蜂；神经疾病模型

Progress in research on the microbiota-gut-brain axis of insects

ZHANG Zi-Jing[1**] ZHONG Zhao-Peng[2] ZHENG Hao[2***]

(1. College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China;
2. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract Many studies of neurological diseases have increasingly acknowledged the significant role of microbiota in regulating the development and function of nervous system and host behavior, highlighting the importance of the microbial-gut-brain axis. Recent research suggests that the insect symbiotic microbiome could also modulate host behaviors through the gut-brain axis, including foraging behavior, reproductive behavior, collective response, and so on. Moreover, a growing body of research suggests that behavioral dysfunctions in insects may be regulated by molecular mechanisms that are partly homologous to those of mammals. Therefore, insects can be used as model animals to better understand the role of gut bacteria in the gut-brain axis. In this review, we summarize recent findings on the effects of gut microbiota on the neurophysiology and behavior of insects and propose that honeybees could serve as a novel animal model for further exploring the mechanisms of the gut-brain axis in human neurological diseases.

Key words insects; microbiome; gut-brain axis; honeybee; neurological disease model

栖息在动物肠道中的微生物对宿主具有深远的影响，例如帮助宿主消化食物、提供必需营养物质、降解有毒物质、抵御病原体入侵，以及调节宿主的发育和免疫系统等（Flint *et al.*, 2012; Hooper *et al.*, 2012）。近几十年来，在许多关于精神疾病、神经发育疾病和神经退行性疾病的基础研究中，人们逐渐认识到肠道菌群在调节肠道-大脑功能中的重要作用。由于人体实验的复杂性，肠道菌群调节宿主大脑和行为的作用机制主要来自于对啮齿类动物的研究。Agirman 和 Hsiao（2021）发现，肠道菌群可以通过释放代谢产物、作用于迷走神经以及激活免疫系统等途径与大脑进行沟通，形成特殊的“微生物-肠-脑轴”途径。

*资助项目 Supported projects：国家自然科学基金（32300385）；河北省教育厅青年拔尖人才计划（BK2024185）

**第一作者 First author，E-mail：zhangzijing@hebtu.edu.cn

***通讯作者 Corresponding author，E-mail：hao.zheng@cau.edu.cn

收稿日期 Received：2023-04-29；接受日期 Accepted：2024-05-21

随着测序技术、质谱技术和生物信息学的发展和应用，昆虫共生微生物的研究不断取得新的进展和突破。在研究昆虫共生菌的过程中，人们发现其与人类肠道菌群之间存在许多相似之处，例如宿主特异性、与宿主的协同进化、菌种与菌株多样性、社会性传播以及与宿主之间的多种相互作用（Engel and Moran, 2013; Perreau and Moran, 2022; Zhang and Zheng, 2022）。近年来的研究进展表明，昆虫的各种复杂行为也受到肠道菌群的调节，包括觅食行为、交配行为、同伴识别以及信息传递等（Lewis and Lize, 2015）。此外，社会性昆虫的行为异常可能与人类疾病中的社会行为缺陷存在同源的分子机制（Shpigler *et al.*, 2017; Kocher *et al.*, 2018; Sherwin *et al.*, 2019）。因此，对昆虫微生物-肠-脑轴的研究可以为探究肠道菌群在人类神经疾病中的作用机制提供新的见解和思路。

1 共生微生物影响昆虫行为的概况

动物体内和体表栖息着数以万计的微生物，如细菌、真菌以及病毒。早期关于微生物如何操纵宿主以增强自身传播的研究，使人们逐渐认识到共生微生物可以改变其昆虫宿主的行为。1924年，在蚊子 *Culex pipiens* 的生殖器官中首次发现的细菌 *Wolbachia* 是一个非常经典的例子（Hertig and Wolbach, 1924）。在长达数十年的研究中，学者们发现 *Wolbachia* 主要通过改变宿主的交配偏好来增强其传播机会（Miller *et al.*, 2010）。另一个突出的例子是寄生真菌 *Ophiocordyceps unilateralis* 对蚂蚁的感染，*O. unilateralis* 可以通过操纵宿主的免疫和神经元应激反应，将受感染的蚂蚁变成“僵尸”，使它们爬到植被的特定高度上，并在最有利于真菌产孢的条件下死亡，从而实现传播（Hughes *et al.*, 2011; de Bekker *et al.*, 2015）。除了细菌和真菌，病毒也可诱导宿主行为发生变化。例如，杆状病毒可以操控甜菜夜蛾 *Spodoptera exigua* 幼虫的行为，使其产生趋光性并向上爬行，最终导致幼虫在高处死亡，以增加自身的传播机会（van Houte *et al.*, 2014）。近年来，学者们开始关注昆虫的共生微生物，特别是肠道微生物对宿主神经和行为产生的影响。

1.1 觅食行为

饮食是影响肠道菌群的重要因素之一，而细菌又可以反过来调节宿主的觅食行为。与未被食用的新鲜食物相比，黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 的成虫和幼虫更喜欢被其他幼虫食用过的食物，因为这种食物上附着了幼虫的肠道细菌（Venu *et al.*, 2014）。无菌幼虫食用过的食物对成虫和幼虫并不具有吸引力，但将此类食物与果蝇乳杆菌 *Lactobacillus brevis* 进行混合后，可以显著增加果蝇的偏好性。这表明，附着在食物上的肠道微生物会对果蝇的摄食行为产生影响。进一步研究发现，果蝇对于食物的偏好是由嗅觉引导的，例如，食物中的酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 和植物乳杆菌 *Lactobacillus plantarum* 产生的挥发性气味更吸引果蝇，而含有醋酸杆菌 *Acetobacter malorum* 的食物则受到果蝇的排斥（Wong *et al.*, 2017; Qiao *et al.*, 2019）。

此外，微生物对营养物质的分解代谢以及代谢物的生物合成也会影响果蝇的营养偏好。通常情况下，果蝇偏好蛋白质与碳水化合物比例为1∶2的食物，而无菌果蝇则偏好高蛋白饮食（蛋白质∶碳水化合物 = 2∶1），单菌定植 *L. plantarum* 的果蝇则倾向于高糖饮食（蛋白质∶碳水化合物 = 1∶4）（Wong *et al.*, 2017）。相似的结果也在东方果蝇 *Bactrocera dorsalis* 中发现，当果蝇的肠道微生物受到抗生素干扰时，它们更偏好包含所有氨基酸的食物，即使这种食物不易获得（Akami *et al.*, 2019）。研究表明，果蝇的肠道乳杆菌和醋酸杆菌可以增加食物中蛋白质与碳水化合物的比例，特别是增加了必需氨基酸色氨酸的水平（Lesperance and Broderick, 2020）。由此可见，缺乏肠道菌群或肠道菌群紊乱可能会导致果蝇缺乏蛋白质和某些必需氨基酸，从而使果蝇更偏好于蛋白质含量高或者氨基酸种类丰富的食物。然而，在果蝇 *Drosophila suzukii* 中的研究发现，肠道微生物对于宿主觅食行为的调节具有性别偏好性（Shu *et al.*, 2021）。

雄性果蝇的觅食行为不受肠道菌群的影响，而正常雌性果蝇的觅食活跃度却明显高于无菌雌性果蝇。有趣的是，无菌雌性果蝇的饥饿耐受程度较低，但是其觅食行为反而受到抑制。进一步研究发现，觅食行为在受孕和未受孕的无菌果蝇之间没有显著差异，而正常受孕果蝇的觅食行为显著高于正常未交配的雌性果蝇，说明雌性果蝇在饮食中获得的能量需要同时满足自身生存的能量需求以及产卵所带来的能量消耗。

1.2　生殖行为

人们对于微生物操纵宿主生殖行为的理解主要源自于对病原微生物的研究，其中宿主的交配行为是这些病原体的主要传播方式。例如，*Wolbachia* 感染可以增加雄性黑腹果蝇 *D. melanogaster* 和拟果蝇 *Drosophila simulans* 的交配率，从而改善因细菌感染导致的细胞质不相容性所带来的繁殖率低下（de Crespigny *et al.*, 2006）。在 *Hypolimnas bolina* 蝴蝶中，*Wolbachia* 感染会增加雌性的滥交行为，但同时导致雄性蝴蝶的死亡（Charlat *et al.*, 2007）。未受感染的雄性得以幸存，然而它们会产生较小的精子囊，以适应与雌性的多次交配。此外，病毒也可以通过操控宿主的交配行为来增加其传播。例如，虹彩病毒 IIV-6/Cr IV 会造成雌性蟋蟀 *Gryllus texensis* 不育，而受感染的雄性蟋蟀则表现出更频繁的求爱行为，从而增加两者的交配频率（Adamo *et al.*, 2014）。同样，感染了 Hz-2V 病毒的雌性玉米螟蛾 *Helicoverpa zea* 的性活跃度显著高于健康雌性（Burand *et al.*, 2005）。

近十年来的研究开始关注共生微生物对宿主交配行为的影响，特别是肠道菌群在生殖隔离中的作用。在新热带果蝇 *Drosophila paulistorum* 中存在 6 个半种（Semispecies），来自不同半种间的交配会产生可育的雌性后代和不育的雄性后代，即为半种间的杂种不育（Ehrman, 1961）。Miller 等（2010）从 *D. paulistorum* 中分离出的 *Wolbachia* 是该物种所有半种中垂直传播的核心内共生菌，主要存在于宿主的睾丸、卵巢和早期胚胎中。研究发现，利用抗生素干扰 *Wolbachia* 可以打破生殖隔离，改变果蝇的交配偏好，增加不同半种之间的交配频率，说明共生菌 *Wolbachia* 在与其宿主共进化的过程中触发了半种之间的生殖隔离。同期研究发现，肠道菌群也可以影响宿主的交配偏好（Sharon *et al.*, 2010）。给两组果蝇分别喂食糖蜜和淀粉，经过几代培养后，食用相同食物的果蝇之间发生交配的次数更多，显示出明显的交配偏好倾向。随后，研究人员使用抗生素对两组果蝇进行处理，发现果蝇的交配偏好不再受到饮食的影响，这证实了肠道菌群对果蝇交配行为的影响，而造成交配偏好发生变化的原因可能是表皮碳氢化合物性信息素的水平受到了肠道细菌的调节。另一项研究同样采用饮食控制和抗生素干预的方式，验证了肠道菌群对果蝇交配时长的影响（Lizé *et al.*, 2014）。对于双条果蝇 *Drosophila bifasciata* 而言，是否来自同一生长环境对交配时长的影响更为显著，并且肠道菌群在其中也起着重要作用。然而，最近的一项研究推翻了 Sharon 等（2010）的结论，认为果蝇的交配偏好可能与不同饮食引起的肠道菌群差异无关（Leftwich *et al.*, 2017）。未来的研究需要根据具体情况设计更为细致的实验方案，以评估肠道菌群在生殖隔离中的作用，并解析这种调节作用的进化意义。

1.3　集体行为

同伴识别是群居昆虫的标志性行为之一，多项证据表明，与微生物相关的气味特征变化可以调节昆虫的同伴识别能力。对于低等白蚁 *Reticulitermes speratus* 而言，其肠道菌群组成具有蚁群特异性。当白蚁吸收了来自其他蚁群的细菌并因此产生陌生气味时，就会受到同巢伙伴的识别和猛烈攻击（Matsuura, 2001）。角质层碳氢化合物（Cuticular hydrocarbons，CHCs）是群居昆虫中与同伴识别相关的重要化合物（Howard and Blomquist, 2005）。针对蚂蚁 *Pogonomyrmex barbatus* 的一项研究发现，增加工蚁表皮的细菌数量会提高工蚁受到攻击并被逐出蚁群的可能性，而在表皮涂抹抗生素则会改变 CHCs 的组成，使工蚁不再引起这种攻击性反应（Dosmann

et al., 2016)。这一发现在果蝇研究中得到证实，表明角质层共生菌可能直接将 CHCs 用作碳源，或者间接影响了 CHCs 的生物合成(Ringo *et al.*, 2011)。

研究表明，肠道微生物也可以通过调节 CHCs 影响社会性昆虫的同伴识别能力(Teseo *et al.*, 2019; Vernier *et al.*, 2020)。利用四环素扰动切叶蚁 *Acromyrmex echinatior* 的肠道微生物，可以改变 CHCs 的分布，并引发蚂蚁的攻击行为(Teseo *et al.*, 2019)。进一步的研究发现，喂食粪便液滴可以重塑蚂蚁的肠道菌群。与喂食相同蚁群蚂蚁的粪便相比，喂食来自不同蚁群蚂蚁的粪便液滴会使蚂蚁表现出异常的攻击性，说明肠道中某些微生物物种可能与 CHCs 存在关联。在蜜蜂的研究中发现，来自不同蜂巢的采集蜂具有显著不同的 CHC 图谱，蜂巢入口处的守卫蜂可以辨别试图进入蜂巢的采集蜂是否为自己的同巢伙伴，这说明具有特异性的 CHCs 组成是同巢工蜂相互识别的关键信息(Vernier *et al.*, 2019)。Vernier 等(2020)进一步分析了来自不同蜂巢采集蜂的肠道菌群组成和 CHC 图谱，发现 CHCs 的组成与蜜蜂肠道核心菌属的相对丰度有关。通过抗生素处理和肠道核心菌 *Gilliamella apicola* 的补充试验，证实了蜜蜂肠道核心菌对 CHCs 的调节作用。此外，肠道微生物还可以产生其他化学物质来引起昆虫的聚集反应。例如，德国小蠊 *Blattella germanica* 的聚集行为会受到粪便中挥发性羧酸的调节，抗生素引起的肠道细菌缺乏会降低粪便中挥发性羧酸的含量，从而减少德国小蠊对同种个体的吸引力(Wada-Katsumata *et al.*, 2015)。同样，给无菌蝗虫定植正常菌群可以增强蝗虫对同伴的吸引力，并且这种吸引力水平与细菌多样性相关，而引起蝗虫聚集成群的原因主要是肠道微生物产生的信息素愈创木酚(Dillon *et al.*, 2000)。此外，在切叶蚁 *Atta sexdens rubropilosa* 中分离得到的细菌 *Serratia marcescens*，可以利用 L-苏氨酸合成蚂蚁踪迹信息素中的吡嗪类化合物，从而调节工蚁的群体行为(Silva-Junior *et al.*, 2018)。

综上所述，肠道微生物对昆虫的觅食、生殖和集体行为的调节主要基于化学通信信号的变化，即通过细菌直接合成特定的气味或是调节信息素所介导。然而，大多数研究主要关注微生物对昆虫行为表型的影响。未来的研究需要进一步阐明肠道细菌和中枢神经系统之间的具体细胞和分子信号通路，并明确宿主与微生物之间是否存在相互作用。

2 昆虫作为模式动物在神经疾病中的应用

认知功能障碍和学习记忆能力衰退是神经系统疾病中最常见的两种症状(Lamberg, 2001)。近年来的研究发现，肠道微生物对宿主的神经发育具有深远影响，主要体现在对宿主认知和学习记忆能力的改善(Vuong *et al.*, 2017)。DeNieu 等(2019)的研究表明，无菌果蝇在厌恶学习试验中的表现明显不及具有常规肠道菌群的果蝇，而定植 *Lactobacillus* 和 *Acetobacter* 两种共生菌则能够完全恢复无菌果蝇的认知性能。此外，噬菌体 *Lactococcal* 936 bacteriophage 可以显著上调大脑中与学习记忆相关基因的表达，从而调节改善果蝇的记忆能力(Mayneris-Perxachs *et al.*, 2022)。上述研究结果与啮齿动物模型中的结论一致(Wang *et al.*, 2015; Vuong *et al.*, 2017; Mayneris-Perxachs *et al.*, 2022)，说明肠道微生物调节宿主认知行为的作用机制在无脊椎动物和脊椎动物中具有保守性。

果蝇 *Drosophila* sp.是目前应用于神经疾病发病机制及益生菌治疗研究中最为广泛的非脊椎模式动物之一。近年来，许多研究通过对果蝇进行基因编辑来探究微生物、肠道和大脑之间的相互作用，以及肠道菌群对帕金森氏病、阿尔兹海默症以及自闭症谱系障碍等神经系统疾病相关行为的影响(Kitani-Morii *et al.*, 2021; Salim *et al.*, 2021)。果蝇研究中的一些突破性发现体现了昆虫模型在神经疾病研究中的重要意义。例如，研究者们通过突变 *parkin* 基因构建了帕金森氏病果蝇模型，并将突变果蝇的粪便分别移植给对照组果蝇和突变果蝇(Parker-Character *et al.*,

2021）。研究发现，两组果蝇的肠道菌群组成存在差异，与帕金森病患中的研究结果一致，且突变果蝇的发育水平受到显著影响，说明帕金森氏病中宿主基因型与菌群之间存在相互作用。此外，研究人员利用转基因果蝇大脑中表达人类 β-淀粉样蛋白（$A\beta_{42}$）构建阿尔兹海默症模型，发现肠道细菌能够激活中枢神经系统中的免疫细胞，产生促炎细胞因子，强调了肠-脑轴在调节神经退行性变中的重要作用（Wu *et al.*, 2017）。补充不同的乳酸菌和双歧杆菌菌株可以缓解果蝇阿尔兹海默症模型中的一些相关症状，如复眼畸形、存活率低、运动功能受损以及 β-淀粉样蛋白沉积（Westfall *et al.*, 2019; Tan *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2022）。Chen 等（2019）通过敲低果蝇的组蛋白去甲基化酶 KDM5 基因，使其表现出一系列自闭症症状，如肠道菌群失调、社会行为异常和免疫激活异常，而补充 *L. plantarum* L168 可以改善相关症状。此项研究验证了 KDM5 在微生物-肠-脑轴中的关键作用，为通过改变肠道微生物来治疗智力障碍和自闭症提供了理论基础。

3　蜜蜂是研究肠-脑轴作用机制的优良模式动物

蜜蜂作为研究微生物-肠-脑轴作用机制的模式动物具有多方面优势（图 1）。首先，蜜蜂与

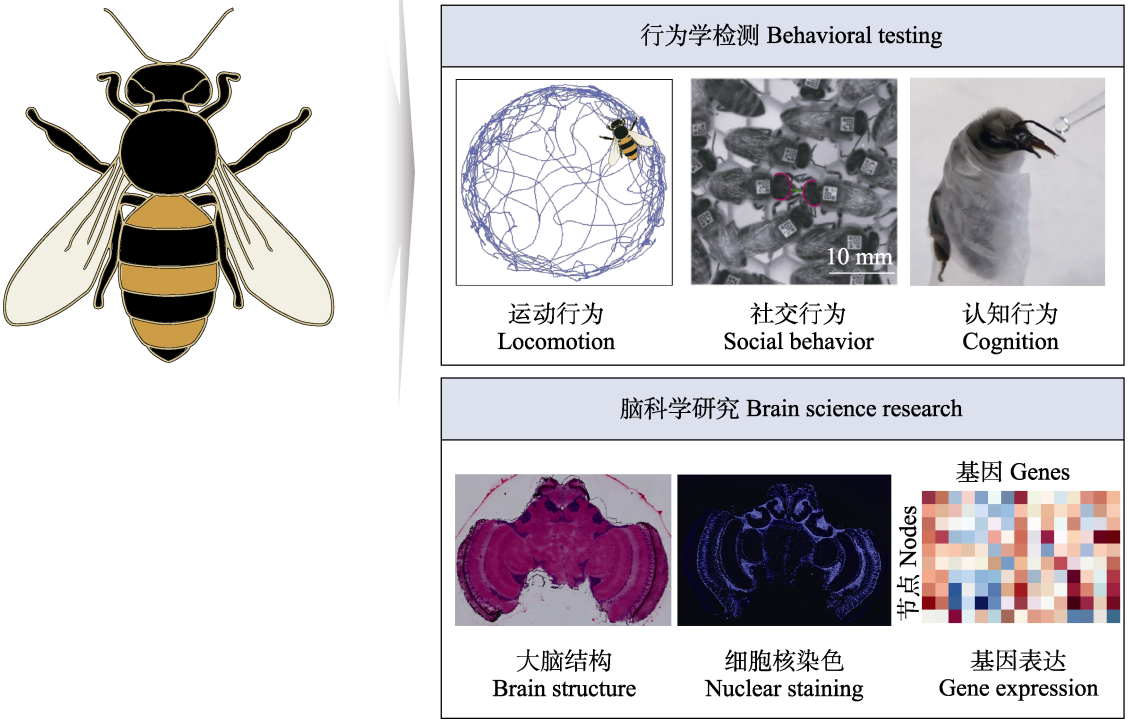

图 1　蜜蜂作为模式动物研究肠-脑轴作用机制的优势

Fig. 1　Advantages of using *Apis mellifera* to study gut-brain axis

人类的肠道菌群存在许多相似之处，如宿主特异性和适应性进化、社会性传播以及菌株多样性等，是研究菌群与宿主互作关系的良好模式生物（Kwong and Moran, 2016; Zheng *et al.*, 2018）。蜜蜂属于完全变态昆虫，在其生命周期的蛹后期容易获得无菌蜜蜂，并具有相对成熟的无菌蜜蜂构建方法（Kwong and Moran, 2016）。蜜蜂的肠道菌群组成简单，成年蜜蜂肠道内仅有 5 种核心菌属，分别是 *Gilliamella*、*Snodgrassella*、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* 和 *Bombilactobacillus*，约占蜜蜂个体肠道总菌量的 95%-99%，均可在实验室条件下进行分离和培养，且部分已经实现了基因工程改造（Kwong and Moran, 2016; Leonard *et al.*, 2018）。目前，已有多项研究通过构建无菌蜜蜂并进行群菌移植和单菌定植，证明了蜜蜂肠道菌在促进食物消化、提供必需营养素以及抵御病原体和寄生虫等方面的重要作用（Zheng *et al.*, 2017, 2019; Lang *et al.*, 2022）。其次，蜜蜂是一类典型的真社会性昆虫，具有复杂的认知能力，是被广泛用于行为学和脑认知科学研究的非脊椎模式动物（Srinivasan, 2010; Menzel, 2012）。目前，已有一系列完善的行为学手段可用于检测和量化蜜蜂的运动行为、社交行为及认知行为（Bloch and Meshi, 2007; Geffre *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2022）。第三，蜜蜂生理学的研究背景丰富，尤其是在神经生理学的几十年研究中，逐步揭示了蜜蜂大脑结构、基因表达、神经调控网络以及神经信号等在大脑可塑性、社会行为和衰老中的调控作用（Ament *et al.*, 2012; Menzel, 2012; Sinha *et al.*, 2020）。第四，蜜蜂蜂群的维护成本低廉，每个蜂群平均有 3-8 万头成年工蜂，可以为大样本量的研究提供充足的实验个体（Zheng *et al.*, 2018）。

3.1 肠道菌群对蜜蜂行为的调控

蜜蜂的蜂巢内存在森严的等级制度，蜂群中的成年工蜂会根据年龄的差异表现出鲜明的劳动分工。多项研究表明，蜂群中不同劳动分工的工蜂，其肠道菌群组成和结构存在显著的差异（Kapheim *et al.*, 2015; Jones *et al.*, 2018; Kešnerová *et al.*, 2020）。Zheng 等（2017）通过构建无菌蜜蜂和正常菌群蜜蜂，发现蜜蜂肠道菌群可以调节宿主激素信号相关基因的表达，包括胰岛素样肽、胰岛素接收蛋白和卵黄原蛋白，从而促进蜜蜂的生长发育，并且会对宿主的嗅觉行为产生影响。随后，Zhang 等（2022b）利用单菌定植技术解析了不同蜜蜂肠道核心菌在宿主嗅觉行为中的调节作用。研究表明，不同的蜜蜂肠道核心菌株可以调节宿主内循环代谢中不同类别的代谢物，其中 *Gilliamella* 主要调节宿主的碳水化合物代谢，而 *Lactobacillus* Firm-4 和 Firm-5 主要参与氨基酸代谢。此外，肠道细菌定植会影响大脑中与嗅觉行为相关的 γ-氨基丁酸、多巴胺和 5-羟色胺的水平，从而影响蜜蜂的嗅觉敏感度。Zhang 等（2022a）的另一项研究发现，与正常蜜蜂相比，无菌蜜蜂几乎丧失了对壬醇气味的记忆，表明肠道菌群对于蜜蜂的气味学习记忆能力至关重要。深入研究发现，蜜蜂肠道乳杆菌 *Lactobacillus apis* 可以编码芳香烃转移酶 AraT，促进宿主内循环代谢中的色氨酸转化为吲哚衍生物，靶向激活宿主的芳香烃受体 AhR，从而改善蜜蜂的学习记忆能力。同一时期在熊蜂中的一篇报道发现，补充熊蜂肠道乳杆菌可以显著提升 *Bombus terrestris* 的视觉记忆能力（Li *et al.*, 2021）。然而，熊蜂肠道乳杆菌主要调节的是宿主血淋巴中的脂质代谢水平，这与蜜蜂中的研究结果不同。此外，Leger 和 McFrederick（2020）的研究表明，肠道菌群对于美洲东部熊蜂 *Bombus impatiens* 的视觉学习记忆的影响并不显著。这些结果表明，肠脑轴作用机制在不同种类的蜜蜂之间存在差异，并且肠道菌群调控视觉和嗅觉系统的途径也存在差异。在最近发表的一项工作中，Liberti 等（2022）利用自动化行为追踪系统，分别对小型无菌蜂群和正常蜂群的社会性接触行为进行量化，在群体水平上验证了肠道菌群对蜜蜂社会行为的影响。该研究同样发现，肠道菌群调节了蜜蜂血淋巴中的氨基酸类代谢物，并表明肠道菌群可能通过调节大脑的染色质可及性和氨基酸生物合成与代谢来增加宿主的社交互动。

3.2　蜜蜂与人类神经疾病的基因同源性

人类和蜜蜂的社会结构之间的相似性反映了共同的进化起源。研究表明，蜂巢中存在一类既不哺育幼虫又不抵御外敌的工蜂，它们存在社交行为障碍，并且与患有自闭症的人类具有相似的大脑基因表达缺陷（Shpigler *et al.*, 2017）。此外，一项关于具有社会多态性的隧蜂 *Lasioglossum albipes* 的研究表明，独居个体与群居个体大脑中的差异表达基因也与人类自闭症相关（Kocher *et al.*, 2018）。这些研究说明蜜蜂和人类在应对社会刺激的反应中，可能存在同源的分子机制。

为了探究蜜蜂与人类神经疾病基因的同源性，利用 Orthofinder2 软件（Emms and Kelly, 2019）分别对人类 *Homo sapiens*、意大利蜜蜂（意蜂）*A. mellifera*、大蜜蜂 *A. dorsata*、小蜜蜂 *A. florea*、中华蜜蜂（中蜂）*A. cerana* 以及黑腹果蝇进行基因同源性分析，构建了多物种同源基因库。然后，利用 GeneCards 网站（www.genecards.org）筛选出疾病相关指数（Relevance score）> 3.5 的疾病标志基因，建立了疾病标志基因库。最后，将疾病标志基因与多物种同源基因库进行比对，分析得到了多个物种的疾病标志基因库。其中，意蜂、大蜜蜂、小蜜蜂、中蜂以及黑腹果蝇与人类自闭症障碍谱系和神经退行性疾病同源的基因数目如图 2 所示。人类自闭症和神经退行性疾病的标志基因数目分别为 6 499 和 4 536 个。在果蝇中这两种神经疾病的标志基因数目分别为 3 610 和 2 594 个，而在 4 个蜜蜂物种中分别可达到 3 692 和 2 665 个。这一结果表明，蜜蜂和果蝇具有相同水平的神经疾病基因同源性优势，为蜜蜂作为非脊椎动物模型研究人类神经系统疾病提供了潜在的可能性。

尽管蜜蜂和人类神经系统疾病存在较高的基因同源性，目前尚缺乏成熟的基因编辑技术可以对蜜蜂的特定基因进行突变以实现疾病建模。现阶段的研究主要通过粪菌移植、药物或抑制剂以及 RNA 干扰（RNAi）等方式，使蜜蜂表现出相应的疾病特征，或对蜜蜂大脑和肠道的特定基因进行沉默（Ji *et al.*, 2020; Chang *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022a）。例如，Chang 等（2022）将与炎症性肠病相关的菌株 *Escherichia coli* LF82 喂食给蜜蜂，可以诱导蜜蜂产生肠炎样表型和认知功能障碍，从而证明了人源化蜜蜂肠炎模型的可能性。Zhang 等（2022a）利用芳香烃受体抑制剂靶向沉默蜜蜂肠道上皮细胞中的芳香烃受体，验证了其在蜜蜂“肠-脑轴”中的关键作用。Lariviere 等（2023）通过基因工程改造蜜蜂肠道共生菌 *Snodgrassella alvi*，诱导宿主的 RNAi 反应，使蜜蜂体内目标基因的表达减少 50%-70%，为抑制蜜蜂基因表达提供了新的思路。

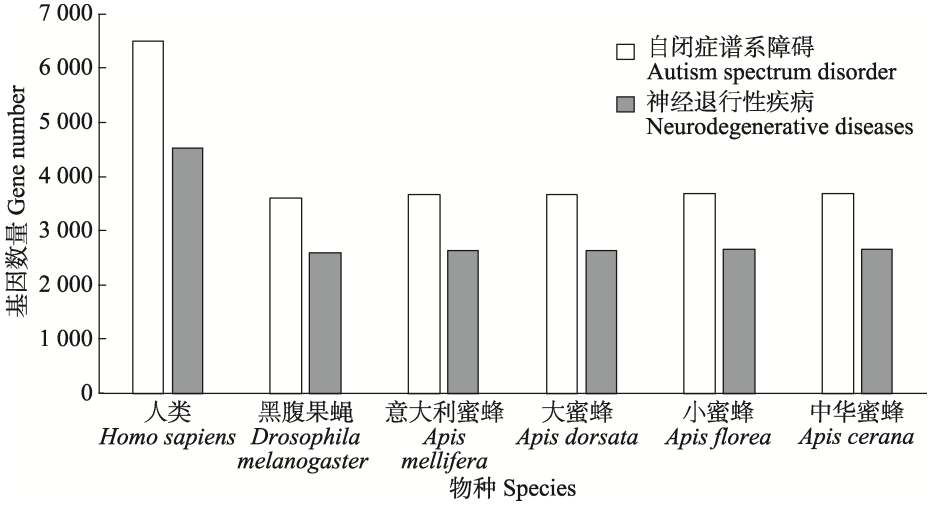

图 2　蜜蜂、果蝇与人类神经疾病的同源基因比较

Fig. 2　Comparison of homologous genes of honeybee, *Drosophila melanogaster* and human neurological diseases

4 展望

长期以来，人们一直在探讨肠道与大脑之间的关系，阐明共生菌通过肠道与大脑进行交流的作用机制，不仅在生物学领域具有重要意义，也在医学领域具有深远影响。目前，许多基于啮齿动物模型的研究增进了我们对微生物、肠道和大脑间相互作用的理解。近年来的研究表明，哺乳动物和昆虫之间可能存在同源的微生物-肠-脑轴机制，这有助于从进化角度解释人类神经疾病的因果机制（Sherwin *et al*., 2019）。蜜蜂作为研究肠道菌群、行为学和脑认知科学的典型真社会性模式动物，未来可能在神经发育障碍和神经退行性疾病的研究中发挥重要作用。这不仅为理解肠道微生物在认知和行为中的作用提供了新的视角，也为益生菌在行为调节、昆虫保护和疾病治疗中的应用开辟了新的道路。

参考文献 (References)

Adamo SA, Kovalko I, Easy RH, Stoltz D, 2014. A viral aphrodisiac in the cricket *Gryllus texensis*. *Journal of Experimental Biology*, 217(11): 1970–1976.

Agirman G, Hsiao EY, 2021. SnapShot: The microbiota-gut-brain axis. *Cell*, 184(9): 2524–2524.

Akami M, Andongma AA, Chen ZZ, Nan J, Khaeso K, Jurkevitch E, Niu CY, Yuval B, 2019. Intestinal bacteria modulate the foraging behavior of the oriental fruit fly *Bactrocera dorsalis* (Diptera: Tephritidae). *PLoS ONE*, 14(1): e0210109.

Ament SA, Wang Y, Chen CC, Blatti CA, Hong F, Liang ZS, Negre N, White KP, Rodriguez-Zas SL, Mizzen CA, Sinha S, Zhong S, Robinson GE, 2012. The transcription factor ultraspiracle influences honey bee social behavior and behavior-related gene expression. *PLoS Genetics*, 8(3): e1002596.

Bloch G, Meshi A, 2007. Influences of octopamine and juvenile hormone on locomotor behavior and period gene expression in the honeybee, *Apis mellifera*. *Journal of Comparative Physiology A-neuroethology Sensory Neural and Behavioral Physiology*, 193(2): 181–199.

Burand JP, Tan WJ, Kim W, Nojima S, Roelofs W, 2005. Infection with the insect virus Hz-2v alters mating behavior and pheromone production in female *Helicoverpa zea* moths. *Journal of Insect Science*, 5: 6.

Chang RQ, Chen JT, Zhong ZP, Li YY, Wu KC, Zheng H, Yang YS, 2022. Inflammatory bowel disease-associated *Escherichia coli* strain LF82 in the damage of gut and cognition of honeybees. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12: 983169.

Charlat S, Reuter M, Dyson EA, Hornett EA, Duplouy A, Davies N, Roderick GK, Wedell N, Hurst GD, 2007. Male-killing bacteria trigger a cycle of increasing male fatigue and female promiscuity. *Current Biology*, 17(3): 273–277.

Chen K, Luan XT, Liu QS, Wang JW, Chang XX, Snijders AM, Mao JH, Secombe J, Dan Z, Chen JH, Wang ZB, Dong X, Qiu C, Chang XA, Zhang D, Celniker SE, Liu XY, 2019. *Drosophila* histone demethylase KDM5 regulates social behavior through immune control and gut microbiota maintenance. *Cell Host & Microbe*, 25(4): 537–552.

de Bekker C, Ohm RA, Loreto RG, Sebastian A, Albert I, Merrow M, Brachmann A, Hughes DP, 2015. Gene expression during zombie ant biting behavior reflects the complexity underlying fungal parasitic behavioral manipulation. *BMC Genomics*, 16(1): 620.

de Crespigny FE, Pitt TD, Wedell N, 2006. Increased male mating rate in *Drosophila* is associated with *Wolbachia* infection. *Journal of Evolutionary Biology*, 19(6): 1964–1972.

DeNieu M, Mounts K, Manier MK, 2019. Two gut microbes are necessary and sufficient for normal cognition in *Drosophila melanogaster*. *bioRxiv*, 10.1101/593723: 593723.

Dillon RJ, Vennard CT, Charnley AK, 2000. Exploitation of gut bacteria in the locust. *Nature*, 403(6772): 851.

Dosmann A, Bahet N, Gordon DM, 2016. Experimental modulation of external microbiome affects nestmate recognition in harvester ants (*Pogonomyrmex barbatus*). *PeerJ*, 4: e1566.

Ehrman L, 1961. The genetics of sexual isolation in *Drosophila paulistorum*. *Genetics*, 46(8): 1025–1038.

Emms DM, Kelly S, 2019. OrthoFinder: Phylogenetic orthology inference for comparative genomics. *Genome Biology*, 20(1): 238.

Engel P, Moran NA, 2013. The gut microbiota of insects-diversity in structure and function. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(5): 699–735.

Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH, 2012. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(10): 577–589.

Geffre AC, Gernat T, Harwood GP, Jones BM, Morselli Gysi D, Hamilton AR, Bonning BC, Toth AL, Robinson GE, Dolezal AG, 2020. Honey bee virus causes context-dependent changes in host social behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(19): 10406–10413.

Hertig M, Wolbach SB, 1924. Studies on Rickettsia-like micro-organisms in insects. *Journal of Medical Research*, 44(3): 329–374.

Hooper LV, Littman DR, MacPherson AJ, 2012. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336(6086): 1268–1273.

Howard RW, Blomquist GJ, 2005. Ecological, behavioral, and biochemical aspects of insect hydrocarbons. *Annual Reviews of Entomology*, 50: 371–393.

Huang JN, Zhang ZN, Feng WJ, Zhao YH, Aldanondo A, de Brito

Sanchez MG, Paoli M, Rolland A, Li ZG, Nie HY, Lin Y, Zhang SW, Giurfa M, Su SK, 2022. Food wanting is mediated by transient activation of dopaminergic signaling in the honey bee brain. *Science*, 376(6592): 508–512.

Hughes DP, Andersen SB, Hywel-Jones NL, Himaman W, Billen J, Boomsma JJ, 2011. Behavioral mechanisms and morphological symptoms of zombie ants dying from fungal infection. *BMC Ecology*, 11: 13.

Ji YK, Li XG, Ji T, Tang JB, Qiu LF, Hu JH, Dong JX, Luo SQ, Liu SL, Frandsen PB, Zhou XG, Parey SH, Li LM, Niu QS, Zhou X, 2020. Gene reuse facilitates rapid radiation and independent adaptation to diverse habitats in the Asian honeybee. *Science Advances*, 6(51): eabd3590.

Jones JC, Fruciano C, Marchant J, Hildebrand F, Forslund S, Bork P, Engel P, Hughes WOH, 2018. The gut microbiome is associated with behavioural task in honey bees. *Insectes Sociaux*, 65(3): 419–429.

Kapheim KM, Rao VD, Yeoman CJ, Wilson BA, White BA, Goldenfeld N, Robinson GE, 2015. Caste-specific differences in hindgut microbial communities of honey bees (*Apis mellifera*). *PLoS ONE*, 10(4): e0123911.

Kešnerová L, Emery O, Troilo M, Liberti J, Erkosar B, Engel P, 2020. Gut microbiota structure differs between honeybees in winter and summer. *ISME Journal*, 14(3): 801–814.

Kitani-Morii F, Friedland RP, Yoshida H, Mizuno T, 2021. *Drosophila* as a model for microbiota studies of neurodegeneration. *Journal of Alzheimers Disease*, 84(2): 479–490.

Kocher SD, Mallarino R, Rubin BER, Yu DW, Hoekstra HE, Pierce NE, 2018. The genetic basis of a social polymorphism in halictid bees. *Nature Communications*, 9(1): 4338.

Kwong WK, Moran NA, 2016. Gut microbial communities of social bees. *Nature Reviews Microbiology*, 14(6): 374–384.

Lamberg L, 2001. Psychiatric symptoms common in neurological disorders. *Journal of the American Medical Association*, 286(2): 154–156.

Lang HY, Duan HJ, Wang JN, Zhang WH, Guo J, Zhang X, Hu XS, Zheng H, 2022. Specific strains of honeybee gut *Lactobacillus* stimulate host immune system to protect against pathogenic *Hafnia alvei*. *Microbiology Spectrum*, 10(1): e0189621.

Lariviere PJ, Leonard SP, Horak RD, Powell JE, Barrick JE, 2023. Honey bee functional genomics using symbiont-mediated RNAi. *Nature Protocols*, 18(3): 902–928.

Leftwich PT, Clarke NVE, Hutchings MI, Chapman T, 2017. Gut microbiomes and reproductive isolation in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(48): 12767–12772.

Leger L, McFrederick QS, 2020. The gut-brain-microbiome axis in bumble bees. *Insects*, 11(8): 517.

Leonard SP, Perutka J, Powell JE, Geng P, Richhart DD, Byrom M, Kar S, Davies BW, Ellington AD, Moran NA, Barrick JE, 2018. Genetic engineering of bee gut microbiome bacteria with a toolkit for modular assembly of broad-host-range plasmids. *ACS Synthetic Biology*, 7(5): 1279–1290.

Lesperance DNA, Broderick NA, 2020. Gut bacteria mediate nutrient availability in *Drosophila* diets. *Applied and Environmental Microbiology*, 87(1): e01401–e01420.

Lewis Z, Lizé A, 2015. Insect behaviour and the microbiome. *Current Opinion in Insect Science*, 9: 86–90.

Li L, Solvi C, Zhang F, Qi ZY, Chittka L, Zhao W, 2021. Gut microbiome drives individual memory variation in bumblebees. *Nature Communications*, 12(1): 6588.

Liberti J, Kay T, Quinn A, Kesner L, Frank ET, Cabirol A, Richardson TO, Engel P, Keller L, 2022. The gut microbiota affects the social network of honeybees. *Nature Ecology and Evolution*, 6(10): 1471–1479.

Liu G, Tan FHP, Lau SYA, Jaafar MH, Chung FYL, Azzam G, Liong MT, Li Y, 2022. Lactic acid bacteria feeding reversed the malformed eye structures and ameliorated gut microbiota profiles of *Drosophila melanogaster* Alzheimer's disease model. *Journal of Applied Microbiology*, 132(4): 3155–3167.

Lizé A, McKay R, Lewis Z, 2014. Kin recognition in *Drosophila*: The importance of ecology and gut microbiota. *ISME Journal*, 8(2): 469–477.

Matsuura K, 2001. Nestmate recognition mediated by intestinal bacteria in a termite, *Reticulitermes speratus*. *Oikos*, 92(1): 20–26.

Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M, Garre-Olmo J, Puig J, Ramos R, Martínez-Hernández F, Burokas A, Coll C, Moreno-Navarrete JM, Zapata-Tona C, Pedraza S, Pérez-Brocal V, Ramió-Torrentà L, Ricart W, Moya A, Martínez-García M, Maldonado R, Fernández-Real JM, 2022. *Caudovirales* bacteriophages are associated with improved executive function and memory in flies, mice, and humans. *Cell Host & Microbe*, 30(3): 340–356.

Menzel R, 2012. The honeybee as a model for understanding the basis of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11): 758–768.

Miller WJ, Ehrman L, Schneider D, 2010. Infectious speciation revisited: Impact of symbiont-depletion on female fitness and mating behavior of *Drosophila paulistorum*. *PLoS Pathogens*, 6(12): e1001214.

Parker-Character J, Hager DR, Call TB, Pickup ZS, Turnbull SA, Marshman EM, Korch SB, Chaston JM, Call GB, 2021. An altered microbiome in a Parkinson's disease model *Drosophila melanogaster* has a negative effect on development. *Scientific Reports*, 11(1): 23635.

Perreau J, Moran NA, 2022. Genetic innovations in animal-microbe symbioses. *Nature Reviews Genetics*, 23(1): 23–39.

Qiao HL, Keesey IW, Hansson BS, Knaden M, 2019. Gut microbiota affects development and olfactory behavior in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Experimental Biology*, 222(Pt 5): jeb192500.

Ringo J, Sharon G, Segal D, 2011. Bacteria-induced sexual isolation in *Drosophila*. *Fly*, 5(4): 310–315.

Salim S, Banu A, Alwa A, Gowda SBM, Mohammad F, 2021. The gut-microbiota-brain axis in autism: What *Drosophila* models can offer? *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1): 37.

Sharon G, Segal D, Ringo JM, Hefetz A, Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E, 2010. Commensal bacteria play a role in mating preference of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(46): 20051–20056.

Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, Dinan TG, Cryan JF, 2019. Microbiota and the social brain. *Science*, 366(6465): eaar2016.

Shpigler HY, Saul MC, Corona F, Block L, Cash Ahmed A, Zhao SD, Robinson GE, 2017. Deep evolutionary conservation of autism-related genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(36): 9653–9658.

Shu RH, Hahn DA, Jurkevitch E, Liburd OE, Yuval B, Wong ACN, 2021. Sex-dependent effects of the microbiome on foraging and locomotion in *Drosophila suzukii*. *Frontiers in Microbiology*, 12: 656406.

Silva-Junior EA, Ruzzini AC, Paludo CR, Nascimento FS, Currie CR, Clardy J, Pupo MT, 2018. Pyrazines from bacteria and ants: Convergent chemistry within an ecological niche. *Scientific Reports*, 8(1): 2595.

Sinha S, Jones BM, Traniello IM, Bukhari SA, Halfon MS, Hofmann HA, Huang S, Katz PS, Keagy J, Lynch VJ, Sokolowski MB, Stubbs LJ, Tabe-Bordbar S, Wolfner MF, Robinson GE, 2020. Behavior-related gene regulatory networks: A new level of organization in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(38): 23270–23279.

Srinivasan MV, 2010. Honey bees as a model for vision, perception, and cognition. *Annual Review of Entomology*, 55: 267–284.

Tan FHP, Liu G, Lau SYA, Jaafar MH, Park YH, Azzam G, Li Y, Liong MT, 2020. *Lactobacillus* probiotics improved the gut microbiota profile of a *Drosophila melanogaster* Alzheimer's disease model and alleviated neurodegeneration in the eye. *Beneficial Microbes*, 11(1): 79–89.

Teseo S, van Zweden JS, Pontieri L, Kooij PW, Sørensen SJ, Wenseleers T, Poulsen M, Boomsma JJ, Sapountzis P, 2019. The scent of symbiosis: Gut bacteria may affect social interactions in leaf-cutting ants. *Animal Behaviour*, 150: 239–254.

van Houte S, van Oers MM, Han Y, Vlak JM, Ros VID, 2014. Baculovirus infection triggers a positive phototactic response in caterpillars to induce 'tree-top' disease. *Biology Letters*, 10(12): 20140680.

Venu I, Durisko Z, Xu JP, Dukas R, 2014. Social attraction mediated by fruit flies' microbiome. *Journal of Experimental Biology*, 217(Pt 8): 1346–1352.

Vernier CL, Chin IM, Adu-Oppong B, Krupp JJ, Levine J, Dantas G, Ben-Shahar Y, 2020. The gut microbiome defines social group membership in honey bee colonies. *Science Advances*, 6(42): eabd3431.

Vernier CL, Krupp JJ, Marcus K, Hefetz A, Levine JD, Ben-Shahar Y, 2019. The cuticular hydrocarbon profiles of honey bee workers develop via a socially-modulated innate process. *eLife*, 8: e41855.

Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY, 2017. The microbiome and host behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 40: 21–49.

Wada-Katsumata A, Zurek L, Nalyanya G, Roelofs WL, Zhang AJ, Schal C, 2015. Gut bacteria mediate aggregation in the German cockroach. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(51): 15678–15683.

Wang T, Hu X, Liang S, Li W, Wu X, Wang L, Jin F, 2015. *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Beneficial Microbes*, 6(5): 707–717.

Westfall S, Lomis N, Prakash S, 2019. A novel synbiotic delays Alzheimer's disease onset via combinatorial gut-brain-axis signaling in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE*, 14(4): e0214985.

Wong ACN, Wang QP, Morimoto J, Senior AM, Lihoreau M, Neely GG, Simpson SJ, Ponton F, 2017. Gut microbiota modifies olfactory-guided microbial preferences and foraging decisions in *Drosophila*. *Current Biology*, 27(15): 2397–2404.

Wu SC, Cao ZS, Chang KM, Juang JL, 2017. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nature Communications*, 8(1): 24.

Zhang ZJ, Mu XH, Cao QN, Shi Y, Hu XS, Zheng H, 2022a. Honeybee gut *Lactobacillus* modulates host learning and memory behaviors via regulating tryptophan metabolism. *Nature Communications*, 13(1): 2037.

Zhang ZJ, Mu XH, Shi Y, Zheng H, 2022b. Distinct roles of honeybee gut bacteria on host metabolism and neurological processes. *Microbiology Spectrum*, 10(2): e0243821.

Zhang ZJ, Zheng H, 2022. Bumblebees with the socially transmitted microbiome: A novel model organism for gut microbiota research. *Insect Science*, 29(4): 958–976.

Zheng H, Perreau J, Powell JE, Han BF, Zhang ZJ, Kwong WK, Tringe SG, Moran NA, 2019. Division of labor in honey bee gut microbiota for plant polysaccharide digestion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(51): 25909–25916.

Zheng H, Powell JE, Steele MI, Dietrich C, Moran NA, 2017. Honeybee gut microbiota promotes host weight gain via bacterial metabolism and hormonal signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(18): 4775–4780.

Zheng H, Steele MI, Leonard SP, Motta EVS, Moran NA, 2018. Honey bees as models for gut microbiota research. *Lab Animal*, 47(11): 317–325.