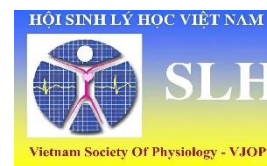


<https://tapchisinhlyhoc.com.vn/>

DOI: 10.54928/vjop.v30i1.187

Bài báo số: 187, 13 trang, 11-23.



## VAI TRÒ CHẤT CHUYỂN HOÁ CỦA HỆ VI SINH TRONG TRẦM CẢM: GÓC NHÌN TRỰC RUỘT - NÃO

Trần Minh Tiến<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Thống<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Tâm Thần, Khoa Y, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Thành phố Cần Thơ, Việt Nam

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Thống; Email: nvthong@ctump.edu.vn

Thông tin bài báo: Tiếp nhận: 12.03.2026; Chỉnh sửa: 30.03.2026; Chấp nhận đăng: 31.03.2026;

Công bố online: 08.04.2026.

**Bối cảnh:** Trầm cảm là rối loạn tâm thần phổ biến (khoảng 4% dân số toàn cầu, tương đương 332 triệu người) và liên quan chặt chẽ với tự sát (727.000 ca tử vong năm 2021). Khoảng  $\geq 30\%$  người bệnh không đáp ứng đầy đủ với điều trị chuẩn, đặt ra nhu cầu tìm kiếm chỉ dấu sinh học và đích can thiệp mới. **Mục tiêu:** Hệ thống hoá vai trò các chất chuyển hoá chủ chốt của hệ vi sinh đường ruột trong sinh lý bệnh trầm cảm theo góc nhìn trực ruột - não, tập trung vào: (i) acid béo chuỗi ngắn (SCFA, đặc biệt butyrate), (ii) dẫn xuất indole từ tryptophan, (iii) trực tryptophan - kynurenine, và (iv) acid mật cùng tín hiệu FXR/TGR5; đồng thời tổng hợp bằng chứng về chỉ dấu sinh học và can thiệp hướng đích hệ vi sinh. **Phương pháp:** Tổng quan tường thuật có định hướng hệ thống, ưu tiên tài liệu 2016 - 2026, trọng tâm là tổng quan hệ thống, phân tích gộp và nghiên cứu trên người; nghiên cứu thực nghiệm được dùng để làm rõ cơ chế. **Kết quả:** Trầm cảm liên quan không chỉ với thay đổi thành phần (dysbiosis) mà còn với biến đổi chức năng chuyển hoá hệ vi sinh. SCFA, đặc biệt butyrate, góp phần duy trì hàng rào ruột, điều hoà miễn dịch, trực HPA và cơ chế biểu sinh (epigenetic). Dẫn xuất indole tác động qua AhR/PXR, tăng cường hàng rào ruột và điều biến miễn dịch; dữ liệu tiền lâm sàng gợi ý liên quan đến viêm thần kinh và hành vi kiểu trầm cảm. Hoạt hoá trực kynurenine do viêm phản ánh dịch chuyển chuyển hoá tryptophan theo hướng liên quan độc - bảo vệ thần kinh. Bất thường acid mật và tín hiệu FXR/TGR5 được ghi nhận trong MDD và nổi lên như chỉ dấu sinh học tiềm năng. **Kết luận:** Chức năng chuyển hoá hệ vi sinh là cơ chế hợp lý nối ruột - miễn dịch - não trong trầm cảm. Tuy nhiên, bằng chứng nhân quả ở người còn hạn chế. Các nghiên cứu dọc, thử nghiệm can thiệp gắn endpoint chuyển hoá và mô hình đa omics có thể giúp phân tầng kiểu hình “viêm - chuyển hoá” để cá thể hoá điều trị.

**Từ khóa:** Trực ruột - não; trầm cảm; hệ vi sinh đường ruột; chất chuyển hoá; acid béo chuỗi ngắn.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trầm cảm là một rối loạn tâm thần phổ biến, gây suy giảm chức năng xã hội - nghề nghiệp, tăng nguy cơ

bệnh cơ thể kèm theo và làm gia tăng nguy cơ tự sát. Dữ liệu của WHO (cập nhật tháng 8/2025) ước tính khoảng 332 triệu người trên thế giới có trầm cảm và nhấn mạnh mối liên hệ giữa trầm cảm và tự sát [1]. Dù các liệu pháp chuẩn (thuốc chống trầm cảm, liệu pháp tâm lý, can thiệp kích thích não ở một số chỉ định) đã giúp nhiều người bệnh cải thiện triệu chứng, vẫn còn một tỷ lệ đáng kể không đạt đáp ứng đầy đủ hoặc tái phát. Trong các tổng quan về trầm cảm kháng trị, định nghĩa thường dùng là thất bại  $\geq 2$  thử nghiệm thuốc chống trầm cảm “đủ liều - đủ thời gian - đủ tuân thủ”, và tỷ lệ ước tính có thể  $\geq 30\%$  [2]. Thực tế này gợi ý rằng các mô hình dựa trên monoamine và các tiếp cận hiện hữu chưa giải thích trọn vẹn dị hợp sinh học (biological heterogeneity) của trầm cảm, thúc đẩy nhu cầu mở rộng “bản đồ cơ chế” sang các hệ cơ quan và mạng lưới tín hiệu ngoại biên.

Trong thập kỷ qua, trục ruột - não trở thành khung lý thuyết đa ngành, mô tả giao tiếp hai chiều giữa hệ vi sinh đường ruột và hệ thần kinh trung ương thông qua tín hiệu thần kinh, nội tiết, miễn dịch và chuyển hoá. Các phân tích gộp về hệ vi sinh ở trầm cảm cho thấy kết quả không đồng nhất ở chỉ số đa dạng, nhưng tương đối nhất quán ở một số mức: giảm các chi/vùng sản xuất butyrate (ví dụ *Faecalibacterium*, *Coprococcus*...) và tăng các chi liên quan đáp ứng viêm/đặc điểm “*pro-inflammatory*” [3]. Mặt khác, các nghiên cứu chuyển phân (FMT) từ người trầm cảm sang động vật không vô khuẩn/đã xử lý hệ vi sinh gợi ý tính có thể gây kiểu hình (phenotype inducibility), củng cố giả thuyết về mối liên hệ cơ chế [4].

Tuy nhiên, đa số tổng quan trước đây thường nhấn mạnh (i) thay đổi thành phần vi sinh và/hoặc (ii) đáp ứng viêm. Trong khi đó, chất chuyển hoá do hệ vi sinh tạo ra/điều biến (ví dụ SCFA, indole, acid mật thứ phát; và các trục chuyển hoá do viêm kích hoạt như kynurenine) có thể đóng vai trò như “*ngôn ngữ sinh học*” tích hợp tín hiệu ruột - miễn dịch - não. Khoảng trống y văn nổi bật nằm ở việc thiếu một mô hình tích hợp tập trung vào nhóm chất chuyển hoá cụ thể, đồng thời đặt chúng vào bối cảnh các yếu tố gây nhiễu lớn (chế độ ăn, béo phì, thuốc hướng thần, kháng sinh, bệnh kèm) vốn làm suy yếu khả năng suy luận nhân quả trong nghiên cứu hệ vi sinh ở trầm cảm.

Vì vậy, bài tổng quan này tập trung hệ thống hoá bốn nhóm chất chuyển hoá trọng tâm và cơ chế tác động của chúng lên hàng rào ruột - miễn dịch - trục stress - viêm thần kinh - dẫn truyền thần kinh, qua đó gợi ý các chỉ dấu sinh học tiềm năng (SCFA, dấu ấn indole, hồ sơ acid mật, tỷ số kynurenine/tryptophan) và mức độ bằng chứng của các can thiệp điều biến hệ vi sinh theo hướng điều chỉnh chuyển hoá.

## Phương pháp tổng quan

Chúng tôi tìm kiếm tài liệu trên các cơ sở dữ liệu PubMed/MEDLINE, Scopus và Google Scholar. Tài liệu được ưu tiên trong giai đoạn 2016 - 2026, đồng thời bổ sung một số công trình nền tảng trước đó khi có giá trị giải thích cơ chế (ví dụ các nghiên cứu FMT và các phân tích gộp trục viêm - kynurenine). Từ khoá tìm kiếm bao gồm các nhóm thuật ngữ liên quan đến trầm cảm, trục ruột - não/hệ vi sinh đường ruột, và các chất chuyển hoá (acid béo chuỗi ngắn/butyrate; dẫn xuất indole; acid mật; tryptophan - kynurenine; kynurenine/tryptophan ratio; metabolomics signature), với từ khoá tương ứng tiếng Anh.

Tiêu chí lựa chọn ưu tiên: (i) tổng quan hệ thống/phân tích gộp, (ii) tổng quan cơ chế có trích dẫn nguồn

rõ ràng, (iii) nghiên cứu trên người (cắt ngang, theo dõi dọc, thử nghiệm can thiệp), và (iv) nghiên cứu đa omics (metagenomics - metabolomics) có thảo luận về chất chuyển hoá. Các nghiên cứu thực nghiệm (động vật/in vitro) được sử dụng nhằm hỗ trợ diễn giải cơ chế và gợi ý tính nhân quả, đặc biệt khi có sự tương đồng về đường truyền tín hiệu (ví dụ: SCFA - hàng rào ruột - HDAC; AhR - indole; IDO - kynurenine; FXR/TGR5 - acid mật). Loại trừ: tài liệu không liên quan trực tiếp đến trầm cảm hoặc không cung cấp thông tin phương pháp đủ để đối chiếu.

### **Nguyên tắc diễn giải bằng chứng**

Thứ nhất, phân biệt rõ “*thành phần vi sinh*” (composition: taxa) và “*chức năng vi sinh*” (function: gen/đường chuyển hoá/chất chuyển hoá). Trầm cảm có thể liên quan mạnh hơn với “*đầu ra chức năng*” (metabolites) so với các thay đổi taxa vốn phụ thuộc mạnh vào chế độ ăn, vùng địa lý và phương pháp đo.

Thứ hai, thừa nhận mức độ không đồng nhất cao giữa nghiên cứu: tiêu chuẩn chẩn đoán (triệu chứng vs chẩn đoán), tuổi, giới, BMI, thuốc hướng thần, chế độ ăn, đồng mắc IBS/viêm ruột, và khác biệt kỹ thuật (16S vs shotgun metagenomics; đo SCFA trong phân vs huyết tương).

Thứ ba, khi bàn về “*nhân quả*”, ưu tiên bậc chứng cứ: (i) nghiên cứu can thiệp ở người; (ii) theo dõi dọc có kết cục lâm sàng; (iii) mô hình chuyển phân và thực nghiệm cơ chế; (iv) phân tích Mendelian randomization (MR) như gợi ý nhân quả ở mức di truyền nhưng cần thận trọng.

Thứ tư, khi đề xuất chỉ dấu sinh học, bắt buộc xem xét yếu tố gây nhiễu: chế độ ăn và thời điểm lấy mẫu (đặc biệt với SCFA), viêm hệ thống (ảnh hưởng kynurenine), chức năng gan - mật (ảnh hưởng acid mật), và thuốc (đặc biệt SSRI/SNRI và kháng sinh).

## **2. NỘI DUNG TỔNG QUAN**

### **2.1 Khung trục ruột - não theo hướng chất chuyển hoá**

Trục ruột - não hiện được nhìn nhận như một mạng lưới tín hiệu đa tầng, trong đó hệ vi sinh đường ruột ảnh hưởng đến não thông qua bốn đường chính: miễn dịch, thần kinh, nội tiết và chuyển hoá. Các tổng quan cập nhật về trục hệ vi sinh - ruột - não trong trầm cảm đều nhấn mạnh sự phối hợp của bốn đường truyền này, thay vì quy toàn bộ cơ chế cho một yếu tố riêng lẻ. Trong nghiên cứu, cách tiếp cận dựa trên chức năng chuyển hoá có ba ưu điểm nổi bật: thứ nhất, chất chuyển hoá là “*đầu ra sinh học*” gần hơn với sinh lý người; thứ hai, có thể định lượng bằng kỹ thuật phân tích chuyển hoá (metabolomics), từ đó giúp so sánh giữa các nghiên cứu thuận lợi hơn so với chỉ phân tích từng nhóm vi sinh; và thứ ba, dễ gắn với các đích can thiệp cụ thể như điều chỉnh chế độ ăn, bổ sung chất tiền sinh học hoặc vi sinh vật có lợi, sử dụng thuốc tác động thụ thể, hay điều chỉnh chuyển hoá acid mật [5, 6].

Một điểm hội tụ quan trọng của trục ruột - não là hàng rào ruột (intestinal barrier). Hàng rào này gồm lớp nhày bảo vệ, lớp biểu mô với các mối nối chặt giữa tế bào và hệ miễn dịch niêm mạc. Khi hệ vi sinh mất cân bằng và cấu trúc hàng rào bị suy yếu, các thành phần của vi khuẩn, đặc biệt là lipopolysaccharid (LPS), có thể đi vào tuần hoàn và kích hoạt tình trạng viêm mức độ thấp kéo dài. Nhiều tổng quan về tính thấm

ruột trong trầm cảm mô tả đây là “*cửa ngõ*” đưa tín hiệu viêm từ ruột ra toàn thân và gián tiếp ảnh hưởng đến não [7].

Viêm mức độ thấp (low-grade inflammation) được ghi nhận ở một nhóm người bệnh trầm cảm. Phân tích gộp lớn về protein C phản ứng (C-reactive protein - CRP) cho thấy tỷ lệ người trầm cảm có CRP > 3 mg/L - đại diện cho viêm mức độ thấp - có thể dao động từ gần một phần tư đến một phần ba, tùy cách tổng hợp số liệu; đồng thời tỷ số chênh so với nhóm đối chứng tăng đáng kể [8]. Các tổng quan về trầm cảm liên quan viêm hệ thống cho rằng viêm có thể liên quan đến một số cụm triệu chứng như mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ và mất khoái cảm, đồng thời đóng vai trò trung gian giữa tín hiệu viêm ngoại biên và biến đổi thần kinh trung ương [9].

Từ ngoại biên đến não, cầu nối quan trọng là trục miễn dịch - máu - não. Cytokine, các tín hiệu viêm và sự thay đổi tính thấm của hàng rào máu - não (blood-brain barrier - BBB) có thể tạo điều kiện cho viêm thần kinh và hoạt hoá tế bào vi tế bào thần kinh đệm (microglia). Các tổng quan về vi tế bào thần kinh đệm trong trầm cảm mô tả đây là tế bào miễn dịch cư trú của hệ thần kinh trung ương, có vai trò điều hoà viêm thần kinh, tái cấu trúc synapse và ảnh hưởng đến tính dẻo thần kinh - những cơ chế liên quan trực tiếp đến sinh bệnh học trầm cảm [10].

Ở mức “*đầu ra*” tại não, mô hình trục ruột - não theo hướng chất chuyển hoá thường quy về ba hệ quả chính. Thứ nhất là viêm thần kinh và suy giảm tính dẻo synapse: hoạt hoá vi tế bào thần kinh đệm và các con đường tín hiệu viêm như nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) và inflammasome NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) được xem là trục trung gian; trong đó một số chất chuyển hoá có thể làm giảm viêm (acid béo chuỗi ngắn, một số acid mật, một số dẫn xuất indole), trong khi một số khác có thể thúc đẩy viêm (một số dẫn xuất độc và sự lệch cân bằng kynurenine theo hướng độc thần kinh) [10]. Thứ hai là rối loạn mạng lưới stress - cảm xúc thông qua trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (hypothalamic-pituitary-adrenal axis - HPA). Nhiều tổng quan cho thấy acid béo chuỗi ngắn có thể điều biến đáp ứng cortisol trước stress, trong khi stress mạn tính lại có thể làm thay đổi hệ vi sinh và chuyển hoá theo một vòng xoắn bệnh lý [11]. Thứ ba là biến đổi hệ dẫn truyền thần kinh ở mức cơ chế, bao gồm serotonin, glutamate và gamma-aminobutyric acid (GABA). Cần phân biệt serotonin ngoại biên - phần lớn được tổng hợp tại ruột - với serotonin trung ương. Mặc dù serotonin ngoại biên không trực tiếp đi vào não, các tín hiệu chuyển hoá liên quan có thể tác động gián tiếp qua dây thần kinh phế vị, hệ miễn dịch và trục nội tiết [11].

## **2.2 Các nhóm chất chuyển hoá trọng tâm của hệ vi sinh và liên hệ với trầm cảm Acid béo chuỗi ngắn (SCFA), đặc biệt butyrate**

SCFA chủ yếu được tạo ra từ quá trình vi khuẩn ruột lên men chất xơ không tiêu hoá, trong đó ba thành phần chính là acetate, propionate và butyrate. Các tổng quan về SCFA và trục ruột - não nhấn mạnh đây là nhóm chất chuyển hoá có nồng độ tương đối cao nhưng đồng thời mang tính tín hiệu sinh học mạnh. SCFA có thể đi vào tuần hoàn và, ít nhất một phần, tham gia vào các cơ chế điều hoà hệ thần kinh trung ương mức thụ thể [12], SCFA tác động thông qua các thụ thể kết hợp protein G như G protein-coupled

receptor 41 (GPR41, còn gọi là free fatty acid receptor 3 - FFAR3), G protein-coupled receptor 43 (GPR43, hay FFAR2) và G protein-coupled receptor 109A (GPR109A). Ngoài ra, butyrate còn có vai trò là chất ức chế enzym histone deacetylase (HDAC), qua đó tham gia điều hoà biểu hiện gen theo cơ chế biểu sinh (epigenetic) [13].

Ở mức ruột - miễn dịch, butyrate được ghi nhận giúp duy trì tính toàn vẹn của hàng rào ruột bằng cách tăng cường các protein liên kết chặt giữa tế bào biểu mô và cung cấp năng lượng cho tế bào biểu mô đại tràng. Đồng thời, butyrate có xu hướng thúc đẩy cân bằng miễn dịch, bao gồm tăng tế bào T điều hoà (regulatory T cells - Treg) và giảm tín hiệu viêm [14]. Ở mức hệ thần kinh trung ương, các cơ chế thường được đề xuất gồm điều biến viêm thần kinh, điều hoà trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (hypothalamic-pituitary-adrenal axis - HPA) và ảnh hưởng đến biểu hiện các gen liên quan đến tính dẻo thần kinh (neuroplasticity). Các tổng quan chuyên biệt về SCFA trong trầm cảm mô tả butyrate như một “*mắt xích cơ chế*” nối chuyển hoá ruột với điều hoà viêm, stress và chức năng synapse [11].

Về bằng chứng trên người, dữ liệu hiện còn chưa hoàn toàn thống nhất nhưng đã xuất hiện những tín hiệu đáng chú ý. Một nghiên cứu quan sát ở người trẻ cho thấy mối liên hệ giữa tỷ lệ SCFA trong phân và mức độ triệu chứng trầm cảm: tỷ lệ butyrate và propionate (tương đối) có xu hướng liên quan nghịch với triệu chứng, trong khi acetate có thể liên quan thuận, tùy theo cách chuẩn hoá theo tổng SCFA [15]. Một số nghiên cứu gần đây tiếp cận ở mức SCFA trong huyết tương cho thấy các chất này có thể liên quan đến mức độ nặng của bệnh và thậm chí dự báo khả năng thuyên giảm sau 6 tháng theo dõi ở rối loạn trầm cảm điển hình (major depressive disorder - MDD), gợi ý tiềm năng của SCFA như một chỉ dấu sinh học động theo thời gian [16]. Tuy nhiên, cần thận trọng khi diễn giải kết quả vì SCFA chịu ảnh hưởng mạnh của chế độ ăn, cách lấy và bảo quản mẫu, cũng như sự khác biệt giữa đo trong phân và đo trong huyết tương - vốn phản ánh những “*khoang sinh học*” khác nhau. Do đó, SCFA không nên được xem là một chỉ dấu độc lập tách rời khỏi bối cảnh dinh dưỡng và chuyển hoá toàn thân.

### **Dẫn xuất indole và các sản phẩm chuyển hoá tryptophan do hệ vi sinh tạo ra**

Tryptophan là amino acid thiết yếu, có thể đi theo nhiều nhánh chuyển hoá: (i) tổng hợp serotonin (chủ yếu ngoại biên), (ii) chuyển hoá theo trục kynurenine (chủ yếu do enzyme của vật chủ, tăng mạnh khi viêm), và (iii) chuyển hoá bởi vi khuẩn ruột tạo thành indole và các dẫn xuất (IPA, IAA, ILA, IAld, tryptamine...). Các tổng quan về trục hệ vi sinh - ruột - não trong trầm cảm nhấn mạnh nhánh indole là “*đường tín hiệu vi sinh điển hình*” vì nhiều chất có thụ thể đích rõ ràng trên miễn dịch/biểu mô và có thể điều biến viêm [17]. Cơ chế trung tâm của nhóm indole thường được đặt trong trục AhR/PXR. Các dẫn xuất indole do hệ vi sinh tạo ra có thể hoạt hóa thụ thể AhR, qua đó giúp duy trì cân bằng miễn dịch tại niêm mạc và góp phần bảo vệ tính toàn vẹn của hàng rào ruột. Các bài tổng quan về indole trong bệnh lý viêm ruột cũng cho thấy rõ vai trò của chúng trong việc củng cố hàng rào ruột, chống lại tác nhân gây bệnh và điều hòa sự tương tác chuyển hóa qua lại giữa các vi sinh vật trong hệ vi sinh đường ruột [18]. Về mặt khung sinh học, AhR-IL-22 được xem như một “*trục bảo vệ niêm mạc*”, giúp phục hồi hàng rào và kiểm soát viêm [19].

Ở mức liên quan trầm cảm, dữ liệu hiện nay mạnh nhất vẫn nằm ở tiền lâm sàng và các nghiên cứu cơ chế: ví dụ, các nghiên cứu trên mô hình stress mạn cho thấy thay đổi dẫn xuất indole (như ILA) có thể liên quan đến viêm thần kinh và hành vi kiểu trầm cảm, và việc bổ sung chủng vi sinh có khả năng tạo ILA (psychobiotic) có thể đảo chiều một phần dấu ấn chuyển hoá - hành vi [20]. Một số bài tổng quan riêng về IPA mô tả IPA như phân tử có đặc tính chống oxy hoá, điều biến miễn dịch và liên quan chức năng não; IPA cũng được coi là chất gắn của AhR/PXR và có thể hỗ trợ toàn vẹn hàng rào ruột - những thuộc tính phù hợp với mô hình “ruột - miễn dịch - não” [21].

Tuy nhiên, khi chuyển từ tiền lâm sàng sang lâm sàng, bằng chứng trực tiếp cho trầm cảm ở người về “hồ sơ indole cụ thể” vẫn còn hạn chế, chủ yếu do khác nhau về kỹ thuật đo (targeted vs untargeted metabolomics), nền bệnh kèm, và việc indole có thể phản ánh cả môi trường dinh dưỡng/viêm/gan - thận. Do đó, giá trị thực tế của nhóm indole có thể nằm ở việc nó kết hợp với các trục khác (SCFA, kynurenine, acid mật) thành “dấu ấn chuyển hoá đa chiều” hơn là một chỉ số đơn lẻ.

### **Trục tryptophan - kynurenine như nút giao viêm - chuyển hoá - não**

Khác với nhánh indole do hệ vi sinh đường ruột chuyển hoá, nhánh kynurenine chủ yếu do cơ thể vật chủ điều hoà, nhưng lại chịu ảnh hưởng chặt chẽ của tình trạng viêm. Khi phản ứng viêm tăng lên - đặc biệt dưới tác động của interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) và các cytokine tiền viêm - enzym indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) được hoạt hoá mạnh hơn. Enzym này xúc tác chuyển tryptophan sang kynurenine, làm giảm lượng tryptophan sẵn có cho quá trình tổng hợp serotonin. Vì vậy, tỷ số kynurenine/tryptophan (KTR) thường được sử dụng như một chỉ dấu gián tiếp phản ánh mức độ hoạt động của IDO, dù cần lưu ý thêm vai trò của enzym tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) ở gan và các yếu tố chuyển hoá khác có thể ảnh hưởng đến kết quả [22].

Các phân tích gộp lớn (bao gồm phân tích gộp 101 nghiên cứu) cho thấy trong các rối loạn khí sắc như rối loạn trầm cảm điển hình (major depressive disorder - MDD) và rối loạn lưỡng cực (bipolar disorder - BD), có xu hướng chuyển dịch chuyển hoá tryptophan sang nhánh kynurenine, đồng thời thay đổi các chất chuyển hoá phía sau. Trong đó, acid kynurenic (kynurenic acid) thường được xem là có tính “bảo vệ thần kinh” do đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA), trong khi acid quinolinic (quinolinic acid) có xu hướng “độc thần kinh” do hoạt hoá thụ thể NMDA và liên quan đến viêm [23]. Một phân tích gộp khác về rối loạn cảm xúc cũng khuyến nghị nên đánh giá đồng thời tryptophan, kynurenine và KTR để phản ánh toàn diện hoạt động của trục enzym - viêm, thay vì dựa vào một chất đơn lẻ [24].

Trong mô hình sinh bệnh học của trầm cảm, trục kynurenine có ba ý nghĩa chính. Thứ nhất, đây là cầu nối giữa tình trạng viêm mức độ thấp ở ngoại biên (low-grade inflammation) và các thay đổi sinh hoá trong não; một nhóm người bệnh có kiểu hình “trầm cảm liên quan viêm” (inflamed depression), trong đó viêm có thể điều biến mạng lưới stress - mất khoái cảm [9]. Thứ hai, sự mất cân bằng các chất chuyển hoá kynurenine theo hướng “độc thần kinh” có thể liên quan đến rối loạn dẫn truyền glutamate và viêm thần kinh, góp phần giải thích triệu chứng mất khoái cảm [23]. Thứ ba, trục này có tiềm năng làm chỉ dấu sinh

học: KTR và một số chất chuyển hoá phía sau đang được nghiên cứu như các marker liên quan đến mức độ triệu chứng và đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, khi diễn giải cần kiểm soát các yếu tố gây nhiễu như nhiễm trùng, bệnh tự miễn, bệnh gan, tình trạng dinh dưỡng và thuốc, đồng thời đặt trong bối cảnh các chỉ dấu viêm như protein C phản ứng (C-reactive protein - CRP) hoặc các cytokine tuần hoàn [22].

Một điểm cần được nhấn mạnh là phần lớn bằng chứng hiện nay về vai trò của hệ vi sinh đường ruột và các chất chuyển hoá trong trầm cảm vẫn tập trung chủ yếu ở rối loạn trầm cảm điển hình (major depressive disorder - MDD). Trong nhóm này, các thay đổi về acid béo chuỗi ngắn, trục tryptophan - kynurenine và acid mật đã được mô tả tương đối nhất quán hơn, đồng thời một số nghiên cứu dọc còn gợi ý giá trị dự báo mức độ nặng và khả năng thuyên giảm triệu chứng. Ngược lại, ở giai đoạn trầm cảm của rối loạn lưỡng cực, số lượng nghiên cứu còn ít hơn và chủ yếu là nghiên cứu quan sát; do đó, chưa thể xác định rõ liệu các rối loạn chuyển hoá ghi nhận được phản ánh cơ chế đặc hiệu của bệnh hay là hệ quả của trạng thái khí sắc, thuốc điều trị hoặc bệnh đồng mắc. Đối với rối loạn thích ứng với phản ứng trầm cảm, dữ liệu trực tiếp về hệ vi sinh và chất chuyển hoá hiện gần như chưa có; các giả thuyết hiện tại chủ yếu được ngoại suy từ sinh học stress, tăng tính thấm ruột và hoạt hoá các con đường tín hiệu viêm. Vì vậy, việc suy rộng các mô hình sinh học từ MDD sang các thể trầm cảm khác cần được thực hiện thận trọng.

### **Dẫn xuất acid mật và tín hiệu chuyển hoá - miễn dịch trong trục ruột - não**

Acid mật (bile acids - BA) là nhóm phân tử có tính chất đặc biệt: chúng vừa là sản phẩm chuyển hoá cholesterol tại gan, vừa hoạt động như những phân tử truyền tín hiệu sinh học tương tự hormone. Sau khi được gan tổng hợp thành acid mật nguyên phát, chúng được hệ vi sinh đường ruột tiếp tục chuyển đổi thành acid mật thứ phát thông qua các quá trình như khử liên hợp (deconjugation) và khử hydroxyl (dehydroxylation). Vì vậy, hệ vi sinh đóng vai trò then chốt trong việc quyết định “hồ sơ” acid mật trong cơ thể. Các tổng quan gần đây về trục acid mật - ruột - não mô tả acid mật như những “sứ giả” kết nối hệ vi sinh với chuyển hoá, viêm và tín hiệu thần kinh, đặc biệt thông qua hai thụ thể là farnesoid X receptor (FXR) và Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5) [25].

Về cơ chế, có thể chia thành hai lớp tín hiệu chính. Lớp thứ nhất là tín hiệu ngoại biên: hoạt hoá FXR và TGR5 giúp điều hoà tính toàn vẹn hàng rào ruột, đáp ứng miễn dịch, chuyển hoá năng lượng và tương tác với các hormone đường ruột như glucagon-like peptide-1 (GLP-1) và fibroblast growth factor 19 (FGF19). Nhiều tổng quan nhấn mạnh trục FXR/TGR5 như một hệ điều hoà tích hợp giữa hàng rào cơ học, hàng rào niêm mạc, hệ vi sinh và miễn dịch [25].

Lớp thứ hai là tín hiệu trung ương hoặc gián tiếp đến não. Một số acid mật có thể vượt qua hàng rào máu - não (blood-brain barrier - BBB) hoặc tác động lên viêm thần kinh thông qua các thụ thể của chúng, từ đó điều biến hoạt hoá tế bào thần kinh đệm và các cơ chế duy trì sống còn của tế bào thần kinh. Các tổng quan về vai trò acid mật trong viêm thần kinh ghi nhận khả năng chúng tham gia điều hoà đáp ứng viêm tại não qua FXR và TGR5, tùy thuộc loại acid mật và bối cảnh bệnh lý [26].

Liên quan đến trầm cảm, nhiều dữ liệu mới đang xuất hiện từ các nghiên cứu đa omics và nghiên cứu lâm sàng. Một nghiên cứu ở người bệnh trầm cảm điển hình giai đoạn đầu (first-episode major depressive disorder - MDD) ghi nhận sự bất thường đồng thời của hệ vi sinh và chuyển hoá acid mật, đồng thời gợi ý mối tương quan giữa hai lớp dữ liệu này với bệnh lý [27]. Một nghiên cứu đăng trên Translational Psychiatry năm 2024 tập trung vào suy giảm nhận thức trong MDD và cho thấy sự tương tác giữa hệ vi sinh và acid mật có thể liên quan đến cơ chế viêm và rối loạn nhận thức [28]. Các tổng quan gần đây cũng mô tả sự rối loạn trục acid mật nguyên phát - thứ phát và đề xuất acid mật như một chỉ dấu động, có thể liên quan mức độ triệu chứng và tình trạng kháng trị, dù vẫn cần thêm dữ liệu xác nhận [29].

Tuy có tiềm năng lớn, nghiên cứu về acid mật hiện còn gặp nhiều hạn chế, đặc biệt về chuẩn hoá kỹ thuật đo lường và kiểm soát các yếu tố gây nhiễu như chức năng gan - mật, thuốc, chế độ ăn, nhịp sinh học ngày đêm và các bệnh lý chuyển hoá. Vì vậy, acid mật có lẽ phù hợp nhất khi được sử dụng như một phần của bộ chỉ dấu sinh học kết hợp nhiều thành phần (multi-marker panel), cùng với acid béo chuỗi ngắn, dẫn xuất indole, tỷ số kynurenine/tryptophan và protein C phản ứng.

## 2.2 Mô hình tích hợp, chỉ dấu sinh học và can thiệp hướng đích hệ vi sinh

Nếu nhìn theo hướng “*dấu ấn chuyển hoá*”, cơ chế có thể diễn giải thành một chuỗi liên tục và dễ hiểu như sau:

Hệ vi sinh mất cân bằng và hàng rào ruột suy yếu → tăng tính thấm ruột → các thành phần vi khuẩn như lipopolysaccharid (LPS) đi vào máu → hình thành tình trạng viêm mức độ thấp kéo dài → kích hoạt trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận và các tín hiệu miễn dịch (cytokine) → làm thay đổi các con đường chuyển hoá quan trọng (acid béo chuỗi ngắn, dẫn xuất indole, acid mật; tăng tỷ số kynurenine/tryptophan) → dẫn đến viêm thần kinh, giảm tính dẻo thần kinh và rối loạn mạng lưới cảm xúc-stress → biểu hiện lâm sàng của trầm cảm, đặc biệt là mất khoái cảm, mệt mỏi và suy giảm nhận thức ở một số kiểu hình [7].

Điểm mạnh của cách tiếp cận này là các “*trục chuyển hoá*” có thể đo lường và theo dõi theo thời gian, thay vì chỉ dựa vào triệu chứng.

Thứ nhất là hồ sơ acid béo chuỗi ngắn gồm acetate, propionate và butyrate, đo trong phân hoặc huyết tương. Các chỉ số này phản ánh tương tác giữa chế độ ăn giàu chất xơ, vi khuẩn sinh butyrate và đáp ứng miễn dịch. Một số nghiên cứu theo dõi cho thấy nồng độ acid béo chuỗi ngắn trong máu có thể liên quan khả năng thuyên giảm ở rối loạn trầm cảm điển hình, nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu vẫn cần được kiểm định ở quần thể độc lập [16].

Thứ hai là nhóm dẫn xuất indole như IPA, IAA, ILA và các chất liên quan thụ thể AhR hoặc PXR. Đây là nhóm có cơ chế sinh học hấp dẫn vì liên quan đến bảo vệ hàng rào ruột và điều hoà miễn dịch, tuy nhiên hiện chưa có ngưỡng chuẩn và còn thiếu nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn ở MDD thuần [17].

Thứ ba là trục kynurenine gồm tryptophan, kynurenine và KTR, cùng các chất phía sau như KYNA và QUIN khi có điều kiện đo. Trục này có nền tảng bằng chứng mạnh và liên quan chặt với viêm, nhưng dễ bị ảnh hưởng bởi bệnh kèm và tình trạng viêm không đặc hiệu [23].

Thứ tư là hồ sơ acid mật (BA), bao gồm tỷ lệ BA nguyên phát/thứ phát và các BA cụ thể như CDCA, CA, UDCA, LCA, cùng bối cảnh hoạt hoá thụ thể FXR và TGR5. Đây là hướng nghiên cứu mới, cần chuẩn hoá tốt hơn về chế độ ăn, thời điểm lấy mẫu và chức năng gan trước khi đưa vào ứng dụng thực hành [27].

Xu hướng nghiên cứu hiện nay chuyển sang tiếp cận đa tầng dữ liệu (đa omics), kết hợp phân tích hệ vi sinh và phân tích chuyển hoá để tìm mối liên hệ giữa loài vi khuẩn - chất chuyển hoá - triệu chứng. Một số nghiên cứu lớn ghi nhận nhiều rối loạn chuyển hoá ở người bệnh trầm cảm và quan sát thấy một số chất chuyển hoá thay đổi theo hướng “đảo chiều” sau điều trị, gợi ý chúng có thể phản ánh trạng thái bệnh và đáp ứng điều trị [5].

Về ứng dụng, các can thiệp điều biến hệ vi sinh cần được nhìn nhận theo mức độ bằng chứng.

Đối với dinh dưỡng, các nghiên cứu quan sát cho thấy ăn nhiều chất xơ liên quan nghịch với triệu chứng trầm cảm và lo âu. Tuy nhiên, các thử nghiệm bổ sung chất xơ dạng viên chưa cho kết quả nhất quán [30]. Điều này cho thấy cần phân biệt mô hình ăn uống toàn phần với bổ sung riêng lẻ, và nên gắn can thiệp với chỉ số chuyển hoá như SCFA thay vì chỉ đánh giá điểm triệu chứng.

Đối với probiotic, prebiotic và synbiotic, các phân tích gộp cho thấy probiotic có thể cải thiện triệu chứng trầm cảm với mức hiệu quả nhỏ đến vừa, nhưng còn khác biệt lớn giữa các nghiên cứu do chủng vi khuẩn, liều dùng và thời gian can thiệp. Liều thường dùng trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng dao động từ  $10^9$ - $10^{11}$  CFU mỗi ngày trong 8 - 12 tuần, chủ yếu các chủng *Lactobacillus* và *Bifidobacterium*. Hiện chưa có liều chuẩn cho trầm cảm và probiotic nên được xem là biện pháp hỗ trợ, không thay thế điều trị chuẩn [31] [32].

Ghép hệ vi sinh phân (FMT - Fecal Microbiota Transplantation ) hiện còn ở giai đoạn nghiên cứu. Các thử nghiệm bước đầu cho thấy phương pháp này khả thi và an toàn, nhưng chưa đủ bằng chứng khẳng định hiệu quả cải thiện triệu chứng trầm cảm [33]. Kết quả phân tích gộp còn chưa thống nhất và chịu ảnh hưởng bởi tính không đồng nhất của quần thể nghiên cứu. Vì vậy, FMT hiện phù hợp nhất trong bối cảnh nghiên cứu, với yêu cầu chuẩn hoá người cho, đường thực hiện, số lần can thiệp và theo dõi dài hạn [29] [34].

Một yếu tố rất quan trọng trong thực hành là tác động của thuốc và kháng sinh lên hệ vi sinh. Thuốc hướng thần và chế độ ăn là những nguồn gây nhiễu lớn khi nghiên cứu hệ vi sinh ở trầm cảm [3]. Một số tổng quan cho thấy thuốc chống trầm cảm có thể làm thay đổi cấu trúc hệ vi sinh và liên quan đến tình trạng lui bệnh hoặc không lui bệnh, do đó khi sử dụng dấu ấn vi sinh hoặc chuyển hoá như dấu ấn sinh học cần kiểm soát hoặc phân tầng theo tình trạng dùng thuốc [35]. Ngoài ra, một số nghiên cứu đoàn hệ cho thấy phơi nhiễm kháng sinh có thể liên quan tăng nguy cơ trầm cảm theo liều và thời gian sử dụng, gợi ý việc sử dụng kháng sinh hợp lý cũng có thể có ý nghĩa đối với sức khoẻ tâm thần dài hạn [36].

Xét theo từng thể lâm sàng, có thể thấy mức độ trưởng thành của bằng chứng hiện chưa đồng đều. Rối loạn trầm cảm điển hình hiện là mô hình được nghiên cứu nhiều nhất trong các tiếp cận microbiome - metabolome, nhờ đó đã hình thành được một số trục cơ chế tương đối rõ như SCFA - hàng rào ruột -

viêm, tryptophan - kynurenine - glutamate và acid mật - FXR/TGR5. Trong khi đó, ở trầm cảm lưỡng cực, bằng chứng vẫn còn phân tán và chưa đủ để xác lập các dấu ấn chuyển hoá đặc hiệu. Với rối loạn thích ứng có phản ứng trầm cảm, khoảng trống nghiên cứu còn lớn hơn do thiếu các nghiên cứu thiết kế tốt, có phân tầng chẩn đoán và kiểm soát yếu tố gây nhiễu. Điều này cho thấy nhu cầu cần có các nghiên cứu dọc, đa trung tâm và tích hợp đa omics để xác định vai trò nhân quả của các rối loạn chuyển hoá hệ vi sinh trong từng nhóm rối loạn khí sắc và stress liên quan.

### 3. KẾT LUẬN

Các bằng chứng hiện nay cho thấy cách tiếp cận trực ruột - não theo hướng chất chuyển hoá mang lại một khung giải thích tích hợp và có tính cơ chế cho trầm cảm. Thay vì chỉ mô tả mất cân bằng hệ vi sinh ở mức loài vi khuẩn, hướng tiếp cận này tập trung vào các chất trung gian sinh học thực sự tác động lên miễn dịch và não. Bốn nhóm trục nổi bật gồm: (1) acid béo chuỗi ngắn, đặc biệt butyrate, với vai trò duy trì hàng rào ruột, điều hoà miễn dịch và ảnh hưởng biểu sinh; (2) các dẫn xuất indole liên quan bảo vệ niêm mạc và điều biến viêm; (3) trục tryptophan - kynurenine như điểm nối giữa viêm và rối loạn dẫn truyền glutamate liên quan mất khoái cảm; và (4) acid mật như nhóm tín hiệu chuyển hoá - miễn dịch mới nổi, có thể liên quan đến nhận thức và kiểu hình bệnh.

Tuy nhiên, mức độ chứng minh quan hệ nhân quả ở người còn hạn chế do khác biệt thiết kế nghiên cứu và nhiều yếu tố gây nhiễu như chế độ ăn, béo phì, thuốc, kháng sinh và bệnh lý tiêu hoá kèm theo. Trong tương lai, cần ưu tiên các nghiên cứu theo dõi dọc có đo chuyển hoá theo thời gian, thử nghiệm can thiệp gắn với chỉ dấu sinh học, chuẩn hoá quy trình lấy mẫu và phân tích, cũng như kết hợp nhiều lớp dữ liệu để xây dựng bộ chỉ dấu tổng hợp. Hướng tiếp cận này có tiềm năng giúp phân tầng kiểu hình “viêm - chuyển hoá” trong trầm cảm và mở ra khả năng cá thể hoá điều trị theo trực ruột - não.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Depressive disorder 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
3. Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Translational Psychiatry*. 2023;13(1):379.
4. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-96.
5. Zhao M, Liu P, Pan M, Guo Y, Sun T, Ren Z, et al. Microbiota-metabolome interplay in depression: Metabolic insights and diagnostic potential. *Cell Reports Medicine*. 2026;7(1):102574.
6. Zeng L, Zhang S, Liu R, Wang L, Tan Y. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression: Mechanisms, Microbiota-Targeted Interventions, and Translational Challenges. *Int J Microbiol*. 2025;2025:6750078.

7. Bibolar AC, Crecan-Suciu BD, Păunescu RL, Nechita VI, Verisezan-Roșu O, Micluția IV. Intestinal Permeability and Depression-A Narrative Review of Selected Blood-Based Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2025;26(20).
8. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med.* 2019;49(12):1958-70.
9. Yin Y, Ju T, Zeng D, Duan F, Zhu Y, Liu J, et al. "Inflamed" depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacological Research.* 2024;207:107322.
10. Wang H, He Y, Sun Z, Ren S, Liu M, Wang G, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *Journal of Neuroinflammation.* 2022;19(1):132.
11. Cheng J, Hu H, Ju Y, Liu J, Wang M, Liu B, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: deep insight into biological mechanisms and potential applications. *Gen Psychiatr.* 2024;37(1):e101374.
12. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2022;546:111572.
13. Du Y, He C, An Y, Huang Y, Zhang H, Fu W, et al. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13).
14. Duan H, Wang L, Huangfu M, Li H. The impact of microbiota-derived short-chain fatty acids on macrophage activities in disease: Mechanisms and therapeutic potentials. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;165:115276.
15. Müller B, Rasmusson AJ, Just D, Jayarathna S, Moazzami A, Novicic ZK, et al. Fecal Short-Chain Fatty Acid Ratios as Related to Gastrointestinal and Depressive Symptoms in Young Adults. *Psychosom Med.* 2021;83(7):693-9.
16. Schiweck C, Dalile B, Balliet A, Aichholzer M, Reinken H, Erhardt F, et al. Circulating short chain fatty acids are associated with depression severity and predict remission from major depressive disorder. *Brain, Behavior, & Immunity - Health.* 2025;48:101070.
17. Zhu Z, Cheng Y, Liu X, Xu X, Ding W, Ling Z, et al. The microbiota-gut-brain axis in depression: unraveling the relationships and therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2025;16:1644160.
18. Wang G, Fan Y, Zhang G, Cai S, Ma Y, Yang L, et al. Microbiota-derived indoles alleviate intestinal inflammation and modulate microbiome by microbial cross-feeding. *Microbiome.* 2024;12(1):59.
19. Kang H, Chen Z, Wang B, Chen Z. The AhR/IL-22 axis in chronic gut inflammation: unraveling mechanisms and therapeutic prospects. *Front Immunol.* 2025;16:1668173.
20. Qian X, Li Q, Zhu H, Chen Y, Lin G, Zhang H, et al. Bifidobacteria with indole-3-lactic acid-producing capacity exhibit psychobiotic potential via reducing neuroinflammation. *Cell Reports Medicine.* 2024;5(11):101798.

21. Owe-Larsson M, Drobek D, Iwaniak P, Kloc R, Urbanska EM, Chwil M. Microbiota-Derived Tryptophan Metabolite Indole-3-Propionic Acid-Emerging Role in Neuroprotection. *Molecules*. 2025;30(17).
22. Midttun Ø, Ulvik A, Meyer K, Zahed H, Giles GG, Manjer J, et al. A cross-sectional study of inflammatory markers as determinants of circulating kynurenines in the Lung Cancer Cohort Consortium. *Scientific Reports*. 2023;13(1):1011.
23. Marx W, McGuinness AJ, Rocks T, Ruusunen A, Cleminson J, Walker AJ, et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies. *Mol Psychiatry*. 2021;26(8):4158-78.
24. Almulla AF, Thipakorn Y, Vasupanrajit A, Abo Algon AA, Tunvirachaisakul C, Hashim Aljanabi AA, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in major depressive and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100537.
25. Song G, Xie Y, Yi L, Cheng W, Jia H, Shi W, et al. Bile acids affect intestinal barrier function through FXR and TGR5. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1607899.
26. Butcher EL, Arthur S. Emerging Roles of Bile Acids in Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2025;26(23).
27. Sun N, Zhang J, Wang J, Liu Z, Wang X, Kang P, et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(7):321-8.
28. Jia M, Fan Y, Ma Q, Yang D, Wang Y, He X, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes cognitive impairment via bile acid metabolism in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 2024;14(1):503.
29. Fu J, Zhang Y, Gao J, Lan M, Zhang Z, Liang R, et al. Efficacy effects of fecal microbiota transplantation on depressive symptoms: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Psychiatry*. 2025;16:1629290.
30. Aslam H, Lotfaliany M, So D, Berding K, Berk M, Rocks T, et al. Fiber intake and fiber intervention in depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2024;82(12):1678-95.
31. Asad A, Kirk M, Zhu S, Dong X, Gao M. Effects of Prebiotics and Probiotics on Symptoms of Depression and Anxiety in Clinically Diagnosed Samples: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition Reviews*. 2024;83(7):e1504-e20.
32. Pan B, Pan Y, Huang Y-S, Yi M, Hu Y, Lian X, et al. Efficacy and safety of gut microbiome-targeted treatment in patients with depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):64.
33. Green JE, Berk M, Mohebbi M, Loughman A, McGuinness AJ, Castle D, et al. Feasibility, Acceptability, and Safety of Faecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Can J Psychiatry*. 2023;68(5):315-26.
34. Zhang X, Li Y, Guo Y, Sun J, Yang Y. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation in alleviating

- depressive symptoms: a meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in Psychiatry*. 2025;Volume 16 - 2025.
35. Gamboa J, Le GH, Wong S, Alteza EA, II, Zachos KA, Teopiz KM, et al. Impact of antidepressants on the composition of the gut microbiome: A systematic review and meta-analysis of in vivo studies. *Journal of Affective Disorders*. 2025;369:819-33.
36. Lee J, Park SJ, Choi S, Chang J, Park YJ, Jeong S, et al. Antibiotic exposure and depression incidence: A cohort study of the Korean population. *Psychiatry Research*. 2024;339:115992.

## THE ROLE OF MICROBIAL METABOLITES IN DEPRESSION: A GUT-BRAIN AXIS

Tran Minh Tien<sup>1</sup>, Nguyen Van Thong<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Can Tho University of Medicine and Pharmacy

**Background:** Depression is a prevalent mental disorder affecting approximately 4% of the global population (around 332 million people) and is strongly associated with suicide (727,000 deaths in 2021). At least 30% of patients do not respond adequately to standard treatments, highlighting the urgent need for novel biomarkers and therapeutic targets. **Objective:** To synthesize evidence on the role of key gut microbiota-derived metabolites in the pathophysiology of depression from a gut-brain axis perspective, focusing on: (i) short-chain fatty acids (SCFAs, particularly butyrate), (ii) indole derivatives from tryptophan, (iii) the tryptophan - kynurenine pathway, and (iv) bile acids and FXR/TGR5 signaling; and to summarize emerging evidence on microbiota-targeted biomarkers and interventions. **Methods:** A narrative review with a system-oriented approach, prioritizing literature published between 2016 and 2026. Systematic reviews, meta-analyses, and human studies were emphasized, while experimental studies were included to clarify mechanistic pathways. **Results:** Depression is associated not only with compositional alterations (dysbiosis) but also with functional metabolic changes in the gut microbiota. SCFAs, particularly butyrate, contribute to gut barrier integrity, immune regulation, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis modulation, and epigenetic mechanisms. Indole derivatives act through AhR/PXR signaling, enhance intestinal barrier function, and modulate immune responses; preclinical data suggest links to neuroinflammation and depressive-like behaviors. Activation of the kynurenine pathway, driven by inflammation, reflects a metabolic shift of tryptophan toward neurotoxic and neuroprotective metabolites associated with depression. Altered bile acid profiles and FXR/TGR5 signaling have been reported in major depressive disorder and are emerging as potential biomarkers. **Conclusions:** The metabolic function of the gut microbiota represents a plausible mechanistic layer linking the gut, immune system, and brain in depression. However, causal evidence in humans remains limited. Longitudinal studies, metabolite-focused interventional trials, and multi-omics approaches may enable identification of “*inflammatory - metabolic*” phenotypes to support personalized adjunctive treatments targeting the gut-brain axis.

**Keywords:** Gut-brain axis; depression; gut microbiota; metabolites; short-chain fatty acids.