

基于“脑-肠”轴的肠道菌群影响抑郁症研究进展

陶伟伟¹,董宇^{1,2},刘立¹,肖东¹,吴浩然¹,吴颢昕¹,陈刚¹,狄留庆²,王汉卿^{1,3}

(1.南京中医药大学基础医学院中医脑病学重点实验室,江苏 南京 210023;2.南京中医药大学药学院,江苏 南京 210023;3.宁夏医科大学药学院,宁夏 银川 750004)

摘要:近年来,随着对肠道菌群调控作用研究的不断深入,用来描述胃肠道微生物群与宿主之间复杂网络关系的“脑-肠”轴应运而生。它是基于肠道菌群的存在于哺乳动物体内的一种双向信息调节通路,在人体健康和疾病进程中发挥着重要作用。抑郁症是区别于简单情绪障碍的一种持续时间长并且反复发作的慢性精神疾病。有研究表明,肠道菌群能够通过“脑-肠”轴对宿主的应激反应、焦虑、抑郁和认知功能产生重要影响。该文基于肠道菌群综述了抑郁症的研究现状和机制,旨在为抑郁症的治疗提供依据和参考。

关键词:肠道菌群;“脑-肠”轴;抑郁症;作用机制

中图分类号:R277.7 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2019)02-0234-07

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0234

引文格式:陶伟伟,董宇,刘立,等.基于“脑-肠”轴的肠道菌群影响抑郁症研究进展[J].南京中医药大学学报,2019,35(2):234-240.

Research Progress on the Effect of Intestinal Flora on Depression Based on "Brain-Gut" Axis

TAO Wei-wei¹, DONG Yu^{1,2}, LIU Li¹, XIAO Dong¹, WU Hao-ran¹, WU Hao-xing¹, CHEN Gang¹, DI Liu-qing², WANG Han-qing^{1,3}

(1. Key Laboratory for Encephalopathy of Chinese Medicine, School of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 3. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, China)

ABSTRACT: In recent years, with the deepening of the research on the regulation of intestinal flora, the "brain-gut" axis, which is used to describe the complex network relationship between gastrointestinal microflora and their hosts. It is a bidirectional information regulation pathway based on the presence of intestinal flora in mammals and plays an important role in human health and disease process. Depression is a long and recurring chronic mental illness that differs from simple mood disorders. Studies have shown that intestinal flora can significantly influence host stress response, anxiety, depression and cognitive function through the brain-gut axis. Based on the intestinal flora, this paper reviewed the research status and mechanism of depression, aiming to provide basis and reference for the treatment of depression.

KEY WORDS:intestinal flora; brain-gut axis; depression; mechanism

重度抑郁症是危害人类健康,导致残疾的主要原因之一。据世界卫生组织报道,目前在世界范围内有 3 亿多人饱受抑郁症的困扰,自 2005 年至 2015 年,抑郁症的发病率上升了 18%^[1]。而目前被广泛应用于临床上的抗抑郁药物如 SSRI、SNRI 普遍存在疾病治疗谱窄,起效缓慢,副作用大和易复发等缺陷,极大地限制了抑郁症的治疗^[2]。此外,随着对肠道菌群调控作用研究的不断深入,研究者发现与抑郁症密切相关的大脑与胃肠道微生物群之间存

在着复杂的网络关系,并且证实了其在认知精神类疾病中也发挥着重要的作用,为了更好地描述这种关联,基于肠道微生物的“脑-肠”轴应运而生,它是由中枢神经系统、神经内分泌系统、神经免疫系统、自主神经系统(交感神经和副交感神经)、肠神经系统和肠道菌群组成的一种双向信息调节通路^[3]。反映出肠道菌群能够通过“脑-肠”轴对宿主的应激反应、抑郁和认知功能产生重要影响^[4-5]。以肠道菌群为靶点可能为抑郁症的治疗提供崭新的依据和参

收稿日期: 2019-01-05

基金项目: 国家自然科学基金(81673625,81873096);江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目(ZDXM-17);江苏省研究生科研创新计划(KYCX18_1596)

第一作者: 陶伟伟,男,副教授,E-mail:tw845@163.com

通信作者: 董宇,男,博士研究生,主要从事中药新型给药系统及生物药剂学研究,E-mail:dongyu@njucm.edu.cn

王汉卿,男,副教授,主要从事中医药防治抑郁症研究,E-mail:hqwangnx@tom.com

考^[6]。

1 肠道菌群概述

在哺乳动物出生后的早期,寄生菌或共生菌就会在宿主肠道内定居,并伴随其一生。近年来,随着新一代基因测序技术及生物信息分析工具的发展使得我们能够更好地了解人体微生物肠道群落的结构和功能^[7]。研究表明,人体肠道菌群的组成丰富多样,其中小肠中约含有 $10^{14} \sim 10^{15}$ 种细菌,其细菌数量是人体真核细胞的 $10 \sim 100$ 倍^[8-9]。在健康的胃肠道菌群中,以厚壁菌门和拟杆菌门为主,约占总菌群的 90%,包括拟杆菌属、真杆菌属、瘤胃球菌属和乳杆菌属等。其次丰度较少的门类还包括变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门^[10-11]。进一步研究证实抑郁症患者肠道菌群的数量与多样性明显减少^[12],并且将抑郁患者粪便微生物移植到无菌小鼠或微生物耗竭大鼠体内,均显示出与人类抑郁和焦虑相关的行为学变化^[13]。这一发现使得我们对行为和情绪的调控方式有了全新和更全面的认识,为抑郁症的治疗提供了新的思路。

2 肠道菌群:抑郁症研究的新方向

抑郁症是一种以持久性情绪低落为特征,并且反复发作的慢性精神疾病^[14]。目前其确切病因仍然不清楚。例如,相关神经递质分泌(血清素、去甲肾上腺素、多巴胺)的减少,神经内分泌通路和激素(如皮质醇)的变化,炎症细胞因子(如 IL-6)的增加,都可能与抑郁症的发生发展密切相关。而目前越来越多的研究证实肠道微生物群可能通过作用于神经内分泌系统、自主神经、免疫途径,在抑郁的预防和治疗中发挥重要的作用。基于此提出的描述胃肠道微生物群和宿主之间复杂网络关系的肠道菌群假说认为,抑郁症与肠道菌群密切相关,“肠道菌群-肠-脑”轴功能障碍是抑郁症的主要病理基础,其异常可能是抑郁症的直接诱因和潜在影响因素,调节肠道微生物群可能会是抑郁症预防和治疗的 effective 方法。在过去的几十年里,对肠道与大脑的探索从不同的方面支持了这一假说^[15-16]。

2.1 肠道菌群与抑郁症的相互影响

抑郁症似乎与流感具备相同的传染性,但是其传播方式却更为复杂。在自然条件下,其一般难以转移传播。研究发现,同时将抑郁患者及正常人的粪便菌群移植入无菌小鼠体内后,接受抑郁患者菌群的小鼠表现出了更明显的抑郁样症状,同时,其体内菌群与接受正常粪便菌群的小鼠存在明显差

异,并且它们与其各自的供体之间的差异相似,表明特定微生物群可以通过调节代谢变化诱发抑郁症状^[13]。另有研究发现,将抑郁患者的粪便菌群移植入经抗生素给药耗竭微生物群的大鼠体内,大鼠表现出了明显的抑郁样症状如快感缺乏,类似焦虑样行为及色氨酸代谢紊乱,所有这些都与它们的供体表现类似^[17]。以上两项研究均表明抑郁的心理和生理症状可以在不同的受试者之间转移,进一步说明抑郁行为受肠道菌群的调节,此外有证据表明在自然条件下,后代能够通过基因遗传从父母那里获得相似的微生物群^[18]。

2.2 抑郁症患者肠道菌群的组成改变

临床研究表明,抑郁症患者肠道菌群与健康对照组存在显著差异,并且患者的肠道微生物群多样性和丰度都有明显下降^[19]。如在门层面上,拟杆菌门和变形菌门的丰度增加,而厚壁菌门的丰度显著降低;而在科水平上,普雷沃氏菌科的相对丰度明显增加;同时在属水平上,普氏菌属的丰度增多,而粪杆菌属和瘤胃球菌属的含量明显降低^[20]。此外,乳酸菌属和双歧杆菌属的丰度也有所下降^[21]。然而,这些研究虽都显示出抑郁症患者肠道菌群的异常,但其是否与正常人群存在明确的区别仍存在争议^[22],这可能与诊断标准、分组标准、粪便微生物群检测方法等差异有关。

此外,动物研究也显示出抑郁模型动物和对照动物之间的微生物群存在显著差异,并且已被多种抑郁模型所证实,包括双侧嗅球切除模型^[23]、母体分离模型^[24]、社会应激模型^[25]、慢性不可预知性应激模型^[26]及慢性束缚应激模型^[27]。同时,抑郁动物的肠道菌群与抑郁患者的菌群有很多相似之处。例如,拟杆菌门的丰度增加而厚壁菌门和乳酸菌的丰度明显降低^[26]。总之,这些研究都表明抑郁症可能与特定肠道微生物的组成改变有关。

2.3 肠道微生物群紊乱提高抑郁症的易感性

抗生素在人类抗感染治疗中发挥了重要作用,但有研究表明它们不仅能杀灭病原体,而且还会破坏有益微生物,引起“肠-脑”轴的功能障碍,增加包括抑郁症在内的各种疾病的发病风险^[28]。同时临床研究表明,在抗感染治疗中抗生素的使用会显著增加抑郁症等精神疾病的风险,且这种风险与抗生素使用的剂量和时间呈正相关,甚至在使用抗生素 10 年后其风险仍然存在^[29]。此外,对婴儿的临床研究证实,在生命初期接受抗生素治疗的婴儿更有可

能出现抑郁样表现,并且这种影响可能持续至其 3 岁左右^[30]。类似地,动物研究也出现了同样的表现^[31]。

在动物抑郁模型中,慢性应激不仅能影响心理和生理反应,而且会扰乱肠道微生物群^[32]。研究表明,长期的慢性应激会通过诱导“肠-脑”轴功能障碍,包括海马 5-HT 含量下降,BDNF mRNA 表达降低,血浆应激激素水平升高,IL-10 水平降低,从而扰乱肠道菌群,导致抑郁样症状^[27]。

此外,饮食也是影响肠道菌群的主要因素之一,研究报道不良饮食能够明显扰乱肠道菌群,提高抑郁症的发病率^[33]。许多不健康的饮食,包括精制食品,工业加工食品以及含有过多饱和脂肪,糖和食品添加剂的食品,都能破坏正常的肠道微生物群,从而增加抑郁的易感性^[34]。证实了不健康饮食可能与“肠-脑”轴功能障碍密切相关^[35-36]。

值得注意的是,抗生素,慢性应激及不良饮食常常同时出现,均能够通过紊乱肠道菌群,增加抑郁发病倾向,但经常为人们所忽略^[37-38]。

2.4 肠道菌群的改善可以缓解抑郁样症状

肠道菌群与人的健康和疾病密切相关。其失调可引起多种生理和心理疾病,而微生物群的恢复可明显改善这些症状^[39]。目前调节菌群的有效方法主要有益生菌法、益生元法、健康饮食法和粪便菌群移植法^[40-42]。

益生菌被定义为活的微生物,当达到一定的量时,能够对宿主的健康产生有益的作用^[43]。并且它的作用不仅限于肠道之中,而且可到达整个“肠-脑”轴。研究人员将这些益生菌称为“精神益生菌”,以强调它们在改善行为和情绪方面的作用^[44]。同时,临床和动物研究都证实,补充精神益生菌可以缓解抑郁症状,甚至可以起到与传统抗抑郁药类似的效果。此外,在双盲、随机、安慰剂对照的实验中,精神益生菌的治疗显著减轻了患者的抑郁和焦虑症状,并改善了其认知和代谢^[45-47]。总之,精神益生菌的抗抑郁作用与“肠-脑”轴的调节密切相关。目前见诸报道的精神益生菌主要为乳酸菌,如干酪乳杆菌,瑞士乳杆菌及双歧杆菌^[48-50]。

益生元被定义为一种能够被宿主微生物选择性利用的底物,并能对人体健康带来益处^[50]。它不仅可以通过调节肠道微生物群,还可以通过调节“肠-脑”轴的功能来起到改善人体行为和认知的作用^[51]。目前最常见的益生元有果聚糖、半乳糖等^[50]。

研究报道,健康饮食包括富含膳食纤维、不饱和脂肪酸的食物及发酵食品,如酸奶、奶酪等。由于它们含有较少的精制碳水化合物、饱和脂肪酸、糖和食品添加剂,使得其可以通过增加肠道微生物群的多样性和稳定性来改善人体健康^[52-53]。此外,健康的饮食可能通过改善“肠-脑”轴继而刺激有益菌群的增殖,改善人体的行为和认知^[52]。这些研究极大地为食物疗法改善抑郁症提供了证据。

粪便菌群移植法是将健康供体的粪便移植到患者的肠道,通过恢复受损的肠道微生物群来改善抑郁的过程。实验表明,粪便菌群移植法在艰难梭菌感染、炎症性肠病、溃疡性结肠炎中发挥了重要作用^[54]。

总之,通过精神益生菌、补充益生元、健康饮食及粪便菌群移植法改善“肠-脑”轴功能,继而恢复肠道菌群,可能会在抑郁症等精神障碍疾病的治疗中发挥重要作用^[55]。

2.5 传统抗抑郁药物的作用机制可能与调节微生物群有关

最新研究表明,传统的抗抑郁药物不仅能够调控大脑异常,还能通过影响肠道菌群从而改善抑郁症状。证实其抗抑郁作用可能部分与对“肠-脑”轴的调节有关^[56-57]。

回溯抗抑郁药物的历史,第一代抗抑郁药异烟肼最初就被用于治疗结核分枝杆菌感染;而三环类抗抑郁药(TCAs)同样可以抑制多种细菌的增殖,包括大肠杆菌、耶尔森菌及疟原虫;同样地,目前常用的 SSRI 类抗抑郁药也能够抑制革兰阳性菌的增殖;此外,具有抗抑郁效果的氯胺酮同样也能抑制葡萄球菌、肠球菌和白色念珠菌的增殖。并且研究已经证实头孢曲松钠、米诺环素等常用抗生素也具有一定的抗抑郁作用^[56]。而西酞普兰给药在慢性束缚应激大鼠模型中能显示出同样的效果^[27];这表明抗抑郁药物的作用机制可能与肠道菌群密切相关。提示调节肠道微生物群可能有助于顽固性抑郁症的治疗。

此外,有研究报道运动疗法也可能通过调节肠道菌群来改善抑郁症状,缺乏运动,长时间久坐等不良生活方式同样会增加抑郁症的风险^[57-58]。

2.6 结合肠道微生物的新疗法有良好的抗抑郁作用

2016 年,Schnorr 通过在饮食中增加富含益生菌的食物,综合治疗减轻了患者的焦虑及失眠症状,

结果显示,患者粪便中包括乳酸杆菌在内的多种有益菌的丰度明显增加,而梭状芽胞杆菌等有害细菌有效降低,同时患者肠道微生物群的组成及多样性发生了显著改变^[59]。此外,Bambling 等人在 2017 年使用了一种结合益生菌、乳清酸镁和 SSRI 的新疗法来治疗顽固性抑郁症,在药物干预 8 周后患者的抑郁症状得到明显改善。进一步研究发现患者在停止药物干预,并仍在服用 SSRI 药物时,抑郁病情复发^[60]。以上两项研究揭示出,在抗抑郁治疗过程中若能够考虑肠道菌群,抑郁治疗效果可能会更明显。

总之,抑郁症患者肠道菌群的异常,可能是由包括抗生素、压力应激、不良饮食、遗传易感性等多种因素引起。同时,肠道微生物群的紊乱会增加抑郁症的发病倾向。此外,微生物群能够通过包括精神益生菌、益生元、粪便菌群移植、健康饮食、运动及药物治疗等多种方式所改善。

3 “脑-肠”轴:肠道菌群影响抑郁的机制

人体肠道是一个丰富多样,充满活力的多元化微生物生态系统。存在于其中的肠神经系统被誉为人类的第二个大脑,由约 1 亿个存在于肠壁中的神经元组成,同时,它还是“肠-脑”轴的重要参与者。其中肠道菌群作为肠道中的重要组成部分,在调节胃肠道运动、促进营养转化吸收、拮抗致病菌及提高免疫力方面发挥着积极的作用^[61]。而近几年来,日益多的研究开始关注肠道菌群与大脑之间的作用关系,研究证实,肠道微生物、肠道和脑之间进行着密切的信息交流,由此而形成的“肠道菌群-肠-脑”轴在脑发育、焦虑、抑郁及认知功能方面发挥着重要的作用^[62]。见图 1。

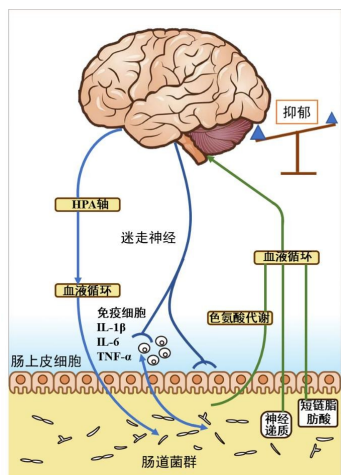


图 1 抑郁状态的肠-脑双向沟通机制

3.1 神经内分泌媒介

肠道菌群通过产生相关神经递质及其他神经活性化学物质参与中枢神经系统的交流,如肠内存在的一类特殊的分泌细胞肠嗜铬细胞,参与分泌神经递质五羟色胺(5-HT),使得人体 90% 以上的血清素都存在于肠道中。而众所周知五羟色胺不仅有助于调节胃肠道运动,而且在诸如抑郁症等情绪障碍中也有显著的作用。除了直接产生神经递质,肠道细菌还能通过作用于人体代谢这些化合物的方式,从而影响进入大脑中物质的量。如肠道菌群能够以旁分泌的方式调节大脑的情绪活动^[63],并且通过影响皮质醇及促炎症细胞因子的产生参与调节五羟色胺(5-HT)合成的前体物质色氨酸的代谢^[64]。类似的研究在内分泌传递的重要组成部分下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴中也得到了证实,当受到外界应激时,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴通过释放皮质醇调节细胞因子的释放及免疫细胞的活动,影响肠道的屏障作用及通透性继而改变肠道菌群的结构,相反,肠道菌群也能调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的活动,对大脑的活动产生作用。实验证实,相比于正常组动物,受到束缚应激时无菌小鼠 HPA 轴能够释放过量的皮质酮和促肾上腺皮质激素,而通过移植正常肠道菌群后可以大大改善 HPA 轴的活动^[65]。尽管肠道菌群能够利用五羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)在内的 30 多种神经递质,但其如何在肠道局部发挥作用继而影响中枢神经系统的机制仍不清楚。

3.2 免疫系统媒介

肠道免疫系统作为“肠道菌群-肠-脑”轴的重要组成部分,对机体免疫调控起着重要的作用。人体肠道中存在的免疫细胞占整个机体免疫细胞的 70%~80%^[65],一方面,免疫系统能够影响肠道微生物的组成及多样性,另一方面,肠道菌群又能够调节免疫系统的形成^[66]。此外,研究表明肠道菌群主要通过 3 种方式影响大脑的功能:①肠道菌群产生的存在于循环系统中的细胞因子 IL-1 能够与外周血管的巨噬细胞及大脑上皮细胞产生的 IL-1 受体结合,生成前列腺素 E₂,从而影响大脑的功能和活动^[67]。②肠道微生物作用于机体诱导产生细胞因子,能够被血脑屏障转运系统传入脑中,直接作用于大脑对其活动及功能产生影响^[68]。③不同肠道菌群特定的分子结构(MAMPs),能够被脑室周器及脉络丛中的巨噬样细胞上表达的 Toll-like 受体

(TLRs)所识别,产生并释放细胞因子从而进入大脑,对其功能产生影响^[69]。众所周知,细胞炎症因子的升高与抑郁样行为密切相关,而其水平部分受到肠道微生物的调节。

3.3 迷走神经媒介

迷走神经在外周与中枢神经系统间进行信息的传递,从而构成肠道,大脑间的直接联系^[70]。多项研究表明,传入神经通路通过迷走神经调节肠道微生物与中枢神经系统间联系^[71-72]。而其中处于迷走神经的感觉神经元 c-FOS 的诱导可能是其交互作用的机制。其中 c-FOS 的表达和神经元 c-FOS mRNA 的上调被认为是神经元激活的标志。有研究证实作为一种食源性的病原菌——空肠弯曲杆菌能够增加迷走神经感觉神经节传入脑区 c-FOS 的表达,导致小鼠的焦虑行为^[73]。此外,免疫迷走神经通过其末端与肠黏膜的免疫细胞相接触,对淋巴细胞和肥大细胞释放的多种信号做出应答,包括肥大细胞分泌的组胺、5-HT 和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)及巨噬细胞释放的炎症因子^[74-75]。其中 5-HT 是我们关注的重点,因为它不仅对肠道运动和分泌有调节作用,同时也是抑郁症等情感障碍的重要神经递质^[76]。此外,研究证实益生菌也能够经由迷走神经介导从而发挥改善小鼠行为的作用,相反地,在迷走神经被切断后,益生菌如双歧杆菌改善结肠炎,小鼠焦虑行为的作用也随之消失^[77]。并且在抑郁症患者中,肠道菌群组成与对照组相比发生了明显的变化^[78-79],这可能会影响迷走神经的激活,继而导致抑郁症的症状。

3.4 菌群代谢产物媒介

肠道菌群调节人体的各种代谢反应,产生对健康重要的代谢物,如胆汁酸、胆碱和短链脂肪酸(SCFAs);复杂的碳水化合物,如膳食纤维;在结肠中由肠道微生物发酵成短链脂肪酸,如丁酸正酯、醋酸酯和丙酸酯。这些脂肪酸被认为具有一定程度的神经活性^[80]。有研究表明,与健康女性相比,抑郁女性患者粪便中的短链脂肪酸(如乙酸)含量显著降低,这表明 SCFAs 可能有助于改善抑郁样症状^[81]。

短链脂肪酸已经被证明可以调节动物的行为。存在于循环系统,未被外周组织摄取的短链脂肪酸能够进入中枢神经系统,继而通过血脑屏障,直接进入大脑^[82],从而调节包括 CREB 在内的与情绪障碍相关基因的表达^[83]。

4 讨论

抑郁症往往伴随着脑内神经递质的异常、HPA 轴功能障碍、慢性炎症及肠脑功能的障碍,并且它们常常同时出现,提示“肠-脑”轴功能障碍可能是抑郁症的主要病理机制^[84]。此外,肠道菌群可以通过“肠-脑”轴影响宿主的行为和心理,继而诱发抑郁症状。相反,通过调节肠道菌群及改善“肠-脑”轴功能可以缓解和治疗抑郁症。与传统疗法相比,该疗法具有明显的灵活性及可操作性,患者更易接受。目前,许多微生物群的调控方法已经建立,包括补充益生菌,饮食调节及粪便菌群移植等。

近年来,中医药在治疗抑郁症的相关研究已经获得了一些重要进展,逍遥散和越鞠丸等中药复方发挥了中医药治疗抑郁症的多靶点特征,在临床中有着良好的疗效。但由于血脑屏障的存在,大多中药成分难以穿透血脑屏障,治疗抑郁症的作用机制尚未得到合理阐明。肠道菌群可通过与“脑-肠轴”交互作用影响抑郁症的发生发展,给中药治疗抑郁症的机理探索提供了新的思路,预计未来以肠道菌群为靶点,改善“肠-脑”轴的功能将在抑郁症治疗和预防中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] MOUSSAVI S, CHATTERJI S, VERDES E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys[J]. *Lancet*, 2007, 370(9590): 851-858.
- [2] RUSH AJ, TRIVEDI MH, WISNIEWSKI SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR * D report[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917.
- [3] BIENENSTOCK J, COLLINS S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 160(1): 85-91.
- [4] MAYER EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 453-466.
- [5] 梁姗,王涛,胡旭,等.微生物与行为和神经疾病[J]. *心理科学进展*, 2012, 20(1): 75-97.
- [6] KELLY JR, CLARKE G, CRYAN JF, et al. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry[J]. *Ann Epidemiol*, 2016, 26(5): 366-372.
- [7] ALONSO VR, GUARNER F. Linking the gut microbiota to human health[J]. *Brit J Nutrit*, 2013, 109:S21-S26.
- [8] GILL SR, POP M, DEBOY RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [9] LUCKEY TD. Introduction to intestinal microecology[J]. *Am J Clin Nutr*, 1972, 25(12): 1292-1294.
- [10] ECKBURG PB, BIK EM, BERNSTEIN CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [11] TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.

- [12] KELLY CR, KHORUTS A, STALEY C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent clostridium difficile infection: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(9): 609-616.
- [13] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Mol Psychiat*, 2016, 21(6): 786-796.
- [14] KESSLER RC, BROMET EJ. The Epidemiology of depression across cultures[J]. *Ann Rev Pub Heal*, 2013, 34:119-138.
- [15] YARANDI SS, PETERSON DA, TREISMAN GJ, et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2): 201-212.
- [16] FOND G, BOUKOUACI W, CHEVALIER G, et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review[J]. *Pathol Biol*, 2015, 63(1): 35-42.
- [17] KELLY JR, BORRE Y, EI A, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. *J Psychiat Res*, 2016, 82:109-118.
- [18] YATSUNENKO T, REY FE, MANARY MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222.
- [19] JIANG HY, LING ZX, ZHANG YH, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48:186-194.
- [20] LIU YX, ZHANG L, WANG XQ, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11): 1602.
- [21] AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2016, 202:254-257.
- [22] LIN P, DING BY, FENG CY, et al. *Prevotella* and *Klebsiella* proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 207:300-304.
- [23] PARK AJ, COLLINS J, BLENNERHASSETT PA, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(10): 857.
- [24] OMAHONY S M, MARCHESI J R, SCULLY P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses[J]. *Biologic Psychiat*, 2009, 65(3): 263-267.
- [25] BHARWANI A, MIAN MF, SURETTE MG, et al. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):7.
- [26] YU M, JIA HM, ZHOU C, et al. Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics[J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2017, 138:231-239.
- [27] LIANG S, WANG T, HU X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* Ns8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress[J]. *Neurosci*, 2015, 310:561-577.
- [28] BERCIK P, COLLINS SM. The effects of inflammation, infection and antibiotics on the microbiota-gut-brain axis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817:279-289.
- [29] KOHLER O, PETERSEN L, MORS O, et al. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study[J]. *Acta Psychiat Scand*, 2017, 135(2): 97-105.
- [30] SLYKERMAN RF, THOMPSON J, WALDIE KE, et al. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes[J]. *Acta Paediat*, 2017, 106(1): 87-94.
- [31] GUIDA F, TURCO F, IANNOTTA M, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67:230-245.
- [32] HOLDEMAN LV, GOOD IJ, MOORE WE. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1976, 31(3): 359-375.
- [33] FREI R, LAUENER RP, CRAMERI R, et al. Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis? [J]. *Allergy*, 2012, 67(4): 451-461.
- [34] OWEN L, CORFE B. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing[J]. *P Nutr Soc*, 2017, 76(4): 425-426.
- [35] JORGENSEN BP, HANSEN JT, KRYCH L, et al. A possible link between food and mood: dietary impact on gut microbiota and behavior in BALB/c mice[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(8): e103398.
- [36] ORIACH CS, ROBERTSON RC, STANTON C, et al. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis[J]. *Clin Nutr Exp*, 2016, 6: 25-38.
- [37] NG KM, FERREYRA JA, HIGGINBOTTOM SK, et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens[J]. *Nature*, 2013, 502(7469): 96-99.
- [38] ROCA-SAAVEDRA P, MENDEZ-VILABRILLE V, MIRANDA J M, et al. Food additives, contaminants and other minor components; effects on human gut microbiota-a review[J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74(1): 69-83.
- [39] GRENHAM S, CLARKE G, CRYAN JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease[J]. *Front Physiol*, 2011, 2:94.
- [40] LIU X, CAO S, ZHANG X. Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(36): 7885-7895.
- [41] CAMMAROTA G, IANIRO G, BIBBO S, et al. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? [J]. *Intern Emerg Med*, 2014, 9(4): 365-373.
- [42] MARQUES TM, CRYAN JF, SHANAHAN F, et al. Gut microbiota modulation and implications for host health: Dietary strategies to influence the gut-brain axis[J]. *Innovat Food Sci Emerg Technol*, 2014, 22:239-247.
- [43] GILL HS, GROVER S, BATISH VK, et al. Immunological effects of probiotics and their significance to human health[J]. *Prebiot Probiot Sci Technol*, 2009(13):901-948.
- [44] DINAN TG, STANTON C, CRYAN JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10): 720-726.
- [45] AKKASHEH G, KASHANI-POOR Z, TAJABADI-EBRAHIMI M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrition*, 2016, 32(3): 315-320.
- [46] WALLACE CJK, MILEV R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review[J]. *Ann Gener Psychiat*, 2017, 16:14-24.
- [47] PIRBAGLOU M, KATZ J, DE SOUZA RJ, et al. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Nutrit Res*, 2016, 36(9): 889-898.
- [48] ABILDGAARD A, ELFVING B, HOKLAND M, et al. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 79:40-48.

- [49] DESBONNET L, GARRETT L, CLARKE G, et al. Effects of the probiotic bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179-1188.
- [50] GIBSON GR, HUTKINS R, SANDERS ME, et al. Expert consensus document; The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502.
- [51] SCHMIDT K, COWEN P J, HARMER C J, et al. Probiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers[J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(10): 1793-1801.
- [52] MURPHY T, DIAS GP, THURET S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies; mind the gap[J]. *Neural Plasticity*, 2014, 2014: 563160.
- [53] HEIMAN ML, GREENWAY FL. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity[J]. *Mol Metabol*, 2016, 5(5): 317-20.
- [54] EVRENSEL A, CEYLAN ME. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(3): 231-237.
- [55] KALI A. Psychobiotics; An emerging probiotic in psychiatric practice[J]. *Biomed J*, 2016, 39(3): 223-224.
- [56] MACEDO D, CHAVES AJM, DE SOUSA CNS, et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness [J]. *J Affect Disord*, 2017, 208: 22-32.
- [57] YUAN TF, ROCHA NB, PAES F, et al. Neural mechanisms of exercise; effects on gut microbiota and depression[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targ*, 2015, 14(10): 1312-1314.
- [58] GALLEY JD, NELSON MC, YU ZT, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota[J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14: 189-202.
- [59] SCHNORR SL, BACHNER HA. Integrative therapies in anxiety treatment with special emphasis on the gut microbiome[J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(3): 397-422.
- [60] BAMBLING M, EDWARDS SC, HALL S, et al. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort; an intestinal anti-inflammatory response is suggested[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(2): 271-274.
- [61] BACKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *P Nat Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [62] HSIAO EY, MCBRIDE SW, HSIEN S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451-1463.
- [63] CRYAN JF, DINAN TG. Mind-altering microorganisms; the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701-712.
- [64] GERSHON MD, TACK J. The serotonin signaling system; From basic understanding to drug development-for functional GI disorders[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 397-414.
- [65] RUDDICK JP, EVANS AK, NUTT DJ, et al. Tryptophan metabolism in the central nervous system; medical implications[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2006, 8(20): 1-27.
- [66] FURNESS JB, KUNZE WAA, CLERC N. The intestine as a sensory organ; neural, endocrine, and immune responses[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(1): 922-928.
- [67] NICHOLSON JK, HOLMES E, KINROSS J, et al. Host-Gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [68] SCHILTZ JC, SAWCHENKO PE. Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(13): 5606-5618.
- [69] BANKS WA. The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology[J]. *Neurol Clin*, 2006, 24(3): 413.
- [70] VITKOVIC L, KONSMAJN JP, BOCKAERT J, et al. Cytokine signals propagate through the brain[J]. *Mol Psychiat*, 2001, 6(2): 249.
- [71] BENARROCH EE. Vagus Nerve (Cranial Nerve X)[J]. *Encyclopedia Neurologic Sci*, 2014, 2014: 589-590.
- [72] GOEHLER LE, PARK SM, OPITZ N, et al. Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the hole-board; Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(3): 354-366.
- [73] LYTE M, LI W, OPITZ N, et al. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*[J]. *Physiol Behav*, 2006, 89(3): 350-357.
- [74] BARBARA G, WANG B, STANGHELLINI V, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 26-37.
- [75] ROMEO HE, TIO DL, RAHMAN SU, et al. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication; relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity[J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 115(1/2): 91-100.
- [76] BLUTHE RM, WALTER V, PARNET P, et al. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism[J]. *CR Acad Sci III*, 1994, 317(6): 499-503.
- [77] OMAHONY SM, CLARKE G, BORRE YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 32-48.
- [78] BERCIK P, PARK AJ, SINCLAIR D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(12): 1132.
- [79] DINAN TG, CRYAN JF. Melancholic microbes; a link between gut microbiota and depression? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(9): 713-719.
- [80] THOMAS RH, MEEKING MM, MEPHAM JR, et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species; further development of a rodent model of autism spectrum disorders [J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 153.
- [81] MACFABE DF, CAIN NE, BOON F, et al. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats; Relevance to autism spectrum disorder [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 217(1): 47-54.
- [82] CONN AR, FELL DI, STEELE RD. Characterization of alpha-keto acid transport across blood-brain barrier in rats[J]. *Am J Physiol*, 1983, 245(3): 253-260.
- [83] WANG JF, FU SP, LI SN, et al. Short-chain fatty acids inhibit growth hormone and prolactin gene transcription via cAMP/PKA/CREB signaling pathway in dairy cow anterior pituitary cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 21474-88.
- [84] PARASHAR A, UDAYABANU M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(1): 78-91.