

## · 学术探讨 ·

## 基于“心与小肠相表里”探讨肠道菌群与抑郁症

鲍婷婷<sup>1,2</sup> 杨凯麟<sup>3</sup> 龙治勇<sup>4</sup> 任凤英<sup>1,2</sup> 张玉龙<sup>1,2</sup> 王博深<sup>1,2</sup> 李跃华<sup>1</sup>

**摘要** 抑郁症是一种以显著而持久的情绪低落、兴趣减退为主要临床特征的心理疾病，是全球性严重公共卫生问题和突出社会问题，多由情志不遂，肝气郁结所致。本文通过探讨“心与小肠相表里”的现代生物学内涵，分析肠道菌群与抑郁症发生发展的密切联系，以期为“心与小肠相表里”中医学认识的创新和发展提供思路。

**关键词** 抑郁症；肠道菌群；心与小肠；脑-肠轴

**Discussion on Depression and Gut Microbiota Based on the Theory of “Xin Connecting with Small Intestine”** BAO Ting-ting<sup>1,2</sup>, YANG Kai-lin<sup>3</sup>, LONG Zhi-yong<sup>4</sup>, REN Feng-ying<sup>1,2</sup>, ZHANG Yu-long<sup>1,2</sup>, WANG Bo-shen<sup>1,2</sup>, and LI Yue-hua<sup>1</sup> 1 Department of Geratology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Department of Cardiac Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing (100029); 4 Rehabilitation Department, Guangdong General Hospital, Shantou University Medical College, Guangzhou (510030)

**ABSTRACT** Depression is a mental illness with persistent sadness and reduced interest as the main clinical features, which is a serious global public health problem and highlight social issues. It is mostly caused by emotional frustration and stagnation of Gan-qi. This paper explores the modern biological connotation of "Xin connecting with small intestine" through the review of literature, and further analyzes the close relationship between the intestinal flora and the occurrence and development of depression, so as to provide ideas for the theoretical innovation and development of "Xin Connecting with small intestine".

**KEYWORDS** depression; gut microbiota; Xin connecting with small intestine; the gut-brain axis

抑郁症以显著而持久的情绪低落、兴趣减退为主要临床特征，并且心境低落与其处境不相称，是最常见且最易复发的精神类疾病。*Nature* 特刊中全球抑郁流行现状<sup>[1]</sup> 文章中指出：全球范围内，抑郁是造成失能寿命损失年（years lived with disability, YLDs）的主要原因。如何防治抑郁症已成为公共卫生的重大问题<sup>[2]</sup>。近些年，肠道菌群失调在抑郁症的发生发展中的作用越来越受到重视，并提出了“微生物-肠-脑轴”的概念<sup>[3]</sup>，为抑郁症的防治提供

了新的思路。“心与小肠相表里”是否为从肠道菌群着手防治抑郁症的中医学理论基础？本文对此进行了探讨。

1 “心与小肠相表里”的中医学认识 心与小肠通过经脉相互联系，相互属络。《素问·痞论》曰：“心主身之血脉”，指心气推动血液在经脉内运行的生理功能。心阳之温煦，心血之濡养，有助于小肠的受盛化物和泌别清浊功能的正常；同时小肠的受盛化物，可促进水谷精微物质和水液的吸收，其中浓厚部分经脾气转输于心，奉心化赤以养其心脉，使心有所主<sup>[4]</sup>。《素问·宣明五气》云：“心藏神”，指心有统率全身脏腑、经络、形体、官窍的生理活动和主司精神、意识、思维和情志等心理活动的功能。心藏神的功能正常，则可以通达气机，调节脏腑功能，小肠的正常生理功能才能得以发挥。反之，“悲哀忧愁则心动，心动则五脏六腑皆摇”。小肠有热亦可循经上炎于心，可见心烦、失眠等，如《王氏医存·卷八》：“脏

基金项目：国家重点研发计划重点专项（No.2018YFC2000200）

作者单位：1. 中国中医科学院西苑医院老年病科（北京 100091）；

2. 北京中医药大学研究生院（北京 100029）；3. 首都医科大学附属北京安贞医院心肾外科（北京 100029）；4. 汕头大学医学院附属广东省人民医院康复科（广州 510030）

通讯作者：李跃华，Tel: 010-62835678, E-mail: shanzhuyu@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210203. 007

中,小肠热皆上行,故不能眠也<sup>[5]</sup>”;《灵枢·大惑论》:“此人肠胃大而皮肤湿,而分肉不解焉 故多卧矣。其肠胃小,皮肤滑以缓,分肉解利,卫气之留于阳也久,故少瞑焉”。综上可知,中医学中的“心”与“小肠”两者在生理病理上密切相关,肠道受邪可影响心的正常生理功能。《黄帝内经》中所述“心主血脉、心主神志”,此“神志之心”与现代医学脑的生理功能基本对应,中医学中的“小肠”包涵了肠道的部分功能,故可以认为中医学“心与小肠相表里”理论与现代医学提出的“脑-肠轴”理论是相通的,其部分内涵可以理解为中枢神经系统与肠道菌群的密切关系<sup>[6]</sup>。

2 从“心与小肠相表里”理论到抑郁症中的肠道微生物群落 现代医学研究认为,肠道和大脑之间存在着密切的联系,这种联系是在母亲妊娠期形成的,其影响会持续一生<sup>[7]</sup>。

2.1 抑郁症肠道微生态失衡 肠道菌群与人体是共生互利密不可分的统一体,又被称为人的“第二基因组”“第二大脑”<sup>[8]</sup>,它的作用不仅局限于胃肠道,而且可以通过免疫、神经内分泌和迷走神经这 3 条途径,形成“脑-肠轴”,参与调控脑发育、应激反应、焦虑抑郁、认知功能等中枢神经系统的活动,从而对脑的功能和行为产生重大影响<sup>[9,10]</sup>。其中迷走神经是“脑-肠轴”的核心通道,直接影响着精神健康信号的上行下达<sup>[11]</sup>。越来越多的证据支持:肠道微生物对中枢神经化学和行为有重大影响,尤其是与压力相关的反应,肠道菌群、肠道、脑三者间密切的信息交流,共同影响人的喜怒哀乐、思维和认知能力<sup>[12]</sup>。

临床证据显示,抑郁患者的菌群多样性和丰度都有所下降<sup>[13,14]</sup>。与健康个体比较,在门水平,抑郁患者粪便中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)含量升高,而厚壁菌门(*Phylum Firmicutes*)含量降低;在科水平,普雷沃氏菌科含量增加;在属水平,普氏菌属含量增加,粪菌属(*Faecalibacterium*)和瘤胃球菌属(*Ruminococci*)含量降低<sup>[14,15]</sup>;双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)含量降低<sup>[16]</sup>。虽然这些研究都发现,抑郁症患者与健康个体的粪便菌群不同,但具体差异部分仍有分歧<sup>[17-19]</sup>,这可能与研究者采用不同诊断标准、入组标准以及粪便菌群检测方法等因素有关。动物实验发现,啮齿类抑郁模型动物的肠道微生物也与其健康对照组有明显区别。在嗅球切除模型、母子分离模型、社交挫败模型、慢性可

变应激模型以及慢性束缚应激模型中都发现了这种现象,甚至抑郁动物的菌群组成与抑郁患者有相似之处,如门水平拟杆菌门含量增加而厚壁菌门含量降低,属水平乳酸杆菌属含量减少<sup>[20-23]</sup>。这些证据均提示抑郁可能与特定的菌群表型(菌群组成和结构)有关。如 Jiang H 等<sup>[14]</sup>发现抑郁症患者的肠道菌群存在失衡现象,主要表现为有害菌如肠杆菌科细菌显著增加,而有益菌如普栖氏粪杆菌属则降低,普栖氏粪杆菌属含量越低,抑郁症状越严重。Strandwitz P 等<sup>[24]</sup>研究小组发现,粪便拟杆菌的相对丰度与大脑中与抑郁症活动增加相关的功能连接性之间存在反比关系,该研究首先分离出了 KLE1738,这种细菌对一种名为  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)的大脑化学物具有惊人的依赖性。Liang S 等<sup>[25]</sup>研究发现慢性应激可通过改变肠道菌群,进而引起菌-肠脑轴功能失调,包括海马 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量降低、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 表达减少、血浆应激激素水平增加、循环白介素(interleukin)-10 水平降低、肠道菌群改变等,从而引起抑郁。

此外,研究发现传统抗抑郁疗法发挥作用似乎与对菌-肠-脑轴的影响有一定关系:如三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCA),也能抑制大肠杆菌(*Escherichia coli*)、鼠疫耶尔森杆菌(*Yersinia pestis*)等生长<sup>[26]</sup>;目前常用的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)类能够抑制革兰氏阳性细菌生长<sup>[27]</sup>;甚至最新的抗抑郁药氯胺酮,也能抑制一些葡萄球菌(*Staphylococcus*)、肠球菌(*Enterococcus*)和白假丝酵母(*Candida albicans*)的增殖<sup>[28]</sup>。

2.2 “脑-肠轴”的内部分子机制 肠道微生物作为人体最大、最直接的外环境,在抑郁症的发生发展过程中,形成复杂的神经/内分泌/免疫炎症的生物网络机制,可能涉及以下几种:(1)神经递质失衡机制:抑郁症的发生发展与多巴胺(dopamine, DA)、5-HT、GABA、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等神经递质密切相关。研究发现肠道菌群可合成或消耗抑郁症相关神经递质,体内 50% DA 是通过肠道产生;5-HT 90% 是由分布于胃肠黏膜的肠嗜铬细胞分泌的,5% 可能来自于肠道细菌,肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸能调节体内 5-HT 的水平<sup>[29]</sup>;双歧杆菌和乳酸杆菌两个家族中有近半菌株能够合成 GABA;大肠杆菌、芽孢杆菌和酵母菌可

产生 NE；芽孢杆菌和血清杆菌可产生 DA<sup>[24]</sup>。植物乳杆菌、瑞士乳杆菌和婴儿双歧杆菌能升高大脑中的 5-HT 和 DA 等单胺类神经递质的水平，且这些神经递质的代谢产物水平显著降低。肠道中一种叫做 *Flavonifractor sp. KLE1738* 的细菌以 GABA 为食物，从而使 GABA 的含量减低。(2) 免疫炎症反应机制：胃肠道系统 (gastro intestinal system, GIS) 是最大的免疫器官，抑郁症中存在一种慢性、低水平的炎症状态，肠道菌群可作用于免疫系统，降低外周血中促炎因子 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等的释放<sup>[30]</sup>，并升高抗炎急性期蛋白、趋化因子、黏附分子、前列腺素等的表达，从而影响中枢神经系统，最终导致脑功能的改变；Leonard BE<sup>[31]</sup> 认为任何形式抑郁症的有效治疗都伴随着抑制细胞促炎因子的释放和降低下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴的激活。(3) HPA 轴机制：HPA 轴是人体神经内分泌系统的重要组成部分，在人体急慢性应激中发挥重要作用。HPA 轴与肠道菌群存在互作关系。一方面，HPA 轴活动增强后，可使促肾上腺皮质激素释放激素、儿茶酚胺类激素、糖皮质激素等分泌增多，作用于肠道，改变肠黏膜屏障通透性，影响肠道菌群组成及功能；有实验表明给大鼠注射法氏乳杆菌可降低 HPA 轴对应激的反应，使促肾上腺皮质激素、促肾上腺皮质激素释放激素及皮质类固醇水平下降<sup>[32]</sup>。另一方面，肠道细菌可促进肠道内分泌细胞分泌某些神经肽，如甘丙肽，作用于 HPA 轴，在焦虑抑郁的发病中发挥作用；有实验证明摄入婴儿双歧杆菌可逆转母婴分离 (maternal separation, MS) 大鼠 HPA 轴的高反应，缓解抑郁症状<sup>[33]</sup>。(4) 神经营养因子失衡机制：肠道微生物群通过分泌各种神经营养因子和蛋白质，如 BDNF、突触素 (synaptophysin, SYN) 和突触后密度蛋白 95 抗体 (postsynaptic density protein 95, PSD-95) 等，影响大脑的发育和可塑性<sup>[34]</sup>。海马区是抑郁症患者与健康人差异最明显的脑区之一，当肠道菌群改变时会引起海马区 BDNF 及 miRNA 和 mRNA 的表达水平减少，引起皮质、海马神经元组成和功能的改变，导致抑郁症的发生<sup>[35]</sup>。(5) 其他：重庆医科大学的一项研究发现：粪便微生物群移植小鼠粪便、血清、肝脏和海马代谢物联合分析表明，氨酰 tRNA 的生物合成发生了显著变化，粪便代谢物与肝脏关系密切<sup>[36]</sup>。这提示肠道菌群通过“微

生态-脑-肠轴”参与抑郁症的发病过程，可能与肝脏代谢有关。此外，目前的多项研究发现：抑郁症患者中，由于肠道菌群变化和血浆中连蛋白 (Zonulin) 及脂肪酸结合蛋白 2 (fatty acid-binding protein 2, FABP2) 浓度升高，肠道屏障通透性增加，可促进脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 排入血液<sup>[37,38]</sup>。肠道菌群发生变化后人体内 LPS 浓度升高可能影响机体免疫及大脑的信号变化，从而导致焦虑/抑郁状态的发生<sup>[39]</sup>。

3 抑郁症防治前景 综上分析可知，从改善肠道菌群入手防治抑郁症有中医学“心与小肠相表里”及现代医学“脑-肠轴”的理论基础，为抑郁症的治疗提供了新的思路。

3.1 改善饮食 研究发现饮食可以改变肠道菌群<sup>[40]</sup>，饮食质量可能与抑郁症发作的风险成反比<sup>[41]</sup>。有人提出肠道微生物在饮食质量和抑郁症中起到中介作用<sup>[42]</sup>，饮食质量较差导致肠道菌群改变可能会诱发和加剧抑郁症状，相反，饮食质量提高则能够避免或缓解抑郁症状<sup>[42,43]</sup>。例如长期坚持高血压防治饮食 (dietary approach to stop hypertension, DASH) 和更低的抑郁几率之间存在显著的负相关<sup>[44]</sup>；地中海饮食可能具有抗抑郁特性，食用地中海饮食可有效缓解抑郁症状，降低抑郁风险<sup>[45,46]</sup>；2015 年 Sánchez-Villegas A 等<sup>[47]</sup> 经过 10 年随访比较了地中海饮食评分 (Mediterranean Diet Score, MDS)、亲素食饮食模式 (pro-vegetarian dietary pattern, PDP) 和替代健康饮食指数-2010 (Alternative Healthy Eating Index-2010, AHEI-2010) 这 3 种饮食模式与抑郁症的关系，研究发现 3 种饮食质量评分与抑郁风险呈显著负相关，并推测对这些饮食模式的非最佳坚持可能是增加抑郁风险的部分原因。在抑郁症患者的饮食方面，MyNewGut 协会建议，应该鼓励抑郁患者或易患抑郁症的患者加强富含谷物、纤维和鱼类的饮食<sup>[48]</sup>。

3.2 补充肠道益生菌 研究表明补充益生菌可以缓解抑郁症状，甚至能达到与传统抗抑郁药物类似的效果，并改善认知和代谢<sup>[49]</sup>。一方面，益生菌通过促进神经信号物质产生影响抑郁症：肠道益生菌能够合成一些与宿主结构完全相同的可刺激神经组织的化合物，如乳酸菌和双歧杆菌能产生 GABA；埃希氏杆菌属 (*Escherichia*)、芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、酵母菌属 (*Saccharomyces*) 能产生 NE；念珠菌 (*Candida*)、链球菌 (*Streptococcus*)、埃希氏杆菌属 (*Escherichia*)、肠球菌 (*Enterococcus*) 能刺激

5-HT 的产生, 这些代谢产物可以有效的缓解抑郁症状<sup>[50]</sup>。Hettick JM 等<sup>[51]</sup>分析表明, 神经系统中的重要神经递质如 GABA 与抑郁症的发生密切相关, 益生菌可通过迷走神经调节大脑皮质 GABA 受体的表达, 从而减轻焦虑、抑郁等行为。同时, 还有研究发现, 脑中 5-HT 的合成依赖于色氨酸含量<sup>[52]</sup>, 故能够提高色氨酸合成的益生菌可能具有提高 5-HT 合成的潜力。因此增加 5-HT 的利用度, 不仅可以改善与重度抑郁相关的中枢神经系统症状, 而且还能够促进 HPA 轴的调节并减少由神经递质的消耗引起的抑郁症状<sup>[53]</sup>。另一方面, 益生菌通过调节内分泌细胞激素影响抑郁症: 健康人的每种神经激素可通过各自的循环通路及激素间的相互作用和反馈调节使机体的内环境处于动态平衡。当肠道内部菌群紊乱时, 神经内分泌调节便会失调, 从而出现精神性疾病, 如抑郁症、焦虑症等。肠道中的微生物能够通过调节肠道内分泌细胞分泌激素, 生成脑肠肽、瘦素、促肾上腺皮质激素释放因子、促肾上腺皮质激素、肾上腺皮质酮等激素类物质直接作用于脑组织<sup>[54]</sup>。研究发现, 肠道中的益生菌可使肠道敏感性发生改变, 调节肠道内在感觉神经元的兴奋性, 有效维持肠道微生态的稳定, 从而调控肠道内分泌细胞激素的分泌, 使其保持动态平衡, 作用于机体脑部神经, 缓解抑郁症等精神性疾病的临床症状<sup>[55]</sup>。

4 小结与展望 “脑-肠轴”是中枢神经系统和肠道之间的双向交流系统, 与精神性疾病密切相关, 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, 形成复杂的神经/内分泌/免疫炎症的生物网络机制。“心与小肠相表里”与现代医学提出的“脑-肠轴”理论是相通的, 一方面, 这给未来中医药治疗抑郁症提供了新的思路: 基于“心与小肠相表里”, 以肠道菌群为靶点, 改善“脑-肠轴”的功能将在抑郁症治疗和预防中发挥重要作用; 另一方面, 开展此方面的研究, 进一步探索心与小肠表里关系的现代生物学机制, 揭示“心与小肠相表里”脏腑相关的实质, 科学诠释心与小肠相表里中医学内涵及外延, 可促进“心与小肠相表里”的理论创新和发展, 具有良好的应用和发展前景。

**利益冲突:** 本文所有作者无利益冲突。

#### 参 考 文 献

- [1] Smith K. Mental health: A world of depression[J]. Nature, 2014, 515(7526): 180-181.
- [2] Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517.
- [3] Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety[J]. J Neurosci Res, 2019, 97(10): 1223-1241.
- [4] 张晓梅, 刘天浩, 卫娜, 等. 基于肠道微环境探讨“心主神明”的内涵与外延[J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1629-1632.
- [5] 王燕昌述著, 王新华点注. 王氏医存[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1983: 84.
- [6] 王世荣, 岳寿松. 微生物学与中医“心与小肠相表里”新论[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(7): 847-848.
- [7] Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders[J]. Trends Mol Med, 2014, 20(9): 509-518.
- [8] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [9] Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience[J]. J Neurosci, 2014, 34(46): 15490-15496.
- [10] Tooley KL. Effects of the human gut microbiota on cognitive performance, brain structure and function: A narrative review[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3009.
- [11] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [12] Dinan TG, Cryan JF. Cryan. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration[J]. J Physiol, 2017, 595(2): 489-503.
- [13] Kelly JR, Borre Y, O'Brien, C, et al. Towards an understanding of depression-associated gut microbiota induced neurobehavioural changes in the rat[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26: S416-S417.
- [14] Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48: 186-194.

- [ 15 ] Liu Y, Zhang L, Wang X, 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 ): 1602-1611.
- [ 16 ] 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.
- [ 17 ] Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26 ( 8 ): 1155-1162.
- [ 18 ] 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 Psychiatry, 2016, 21 ( 6 ): 786-796.
- [ 19 ] Lin P, Ding B, Feng C, 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.
- [ 20 ] 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 ( 9 ): 733-e575.
- [ 21 ] O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses[J]. Biol Psychiatry, 2008, 65 ( 3 ): 263-267.
- [ 22 ] Kaser M, Zaman R, Sahakian BJ. Cognition as a treatment target in depression[J]. Psychol Med, 2017, 47 ( 6 ): 987-989.
- [ 23 ] Yu M, Jia H, 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 Pharm Biomed Anal, 2017, 138: 231-239.
- [ 24 ] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota[J]. Nat Microbiol, 2019, 4 ( 3 ): 396-403.
- [ 25 ] 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]. Neuroscience, 2015, 310: 561-577.
- [ 26 ] Macedo D, Filho AJMC, Soares de Sousa CN, 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.
- [ 27 ] McGovern AS, Hamlin AS, Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut microbiome[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2019, 53 ( 12 ): 1151-1166.
- [ 28 ] Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics[J]. Bioessays, 2011, 33 ( 8 ): 574-581.
- [ 29 ] 黄小群, 廖小平. 肠道菌群与抑郁的相关性研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22 ( 1 ): 112-116.
- [ 30 ] Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease[J]. Gastroenterology, 2008, 136 ( 1 ): 65-80.
- [ 31 ] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?[J]. Acta Neuropsychiatr, 2017, 30 ( 1 ): 1-16.
- [ 32 ] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats[J]. Psychoneuroendocrinol, 2012, 37 ( 11 ): 1885-1895.
- [ 33 ] 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.
- [ 34 ] Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain[J]. JAMA Pediatr, 2013, 167 ( 4 ): 374-379.
- [ 35 ] 许二平, 许国防, 苗明三, 等. 中医药治疗抑郁症研究进展[J]. 中医学报, 2017, 32 ( 1 ): 45-48.
- [ 36 ] Li B, Guo K, Zeng L, et al. Metabolite identification in fecal microbiota transplantation mouse livers and combined proteomics with chronic unpredictable mild stress mouse livers[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8 ( 1 ): 34.
- [ 37 ] Stevens BR, Goel R, Seungbum K, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated

- with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression[J]. *Gut*, 2018, 67 ( 8 ): 1555–1557.
- [ 38 ] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. *Cell*, 2016, 167 ( 6 ): 1469–1480.
- [ 39 ] 汤明明, 潘玉芹, 林文娟. 一个中枢炎性免疫诱发长时程抑郁样行为的新模型 [J]. *心理学报*, 2014, 46 ( 5 ): 639–646.
- [ 40 ] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334 ( 6052 ): 105–108.
- [ 41 ] Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, et al. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *J Affect Disord*, 2018, 226: 346–354.
- [ 42 ] Banta JE, Segovia-Siapco G, Crocker CB, et al. Mental health status and dietary intake among California adults: a population-based survey[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2019, 70 ( 6 ): 759–770.
- [ 43 ] Evrensel A, Ceylan ME. The gut-brain axis: the missing link in depression[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2015, 13 ( 3 ): 239–44.
- [ 44 ] Khayatzadeh SS, Mehramiz M, Mirmousavi SJ, et al. Adherence to a Dash-style diet in relation to depression and aggression in adolescent girls[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 259: 104–109.
- [ 45 ] O'Neil A, Berk M, Itsiopoulos C, et al. A randomised, controlled trial of a dietary intervention for adults with major depression ( the &quot; SMILES&quot; trial ): study protocol[J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13: 114.
- [ 46 ] Milaneschi Y, Bandinelli S, Penninx BW, et al. Depressive symptoms and inflammation increase in a prospective study of older adults: a protective effect of a healthy ( Mediterranean-style ) diet[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 16 ( 6 ): 589–590.
- [ 47 ] Sánchez-Villegas A, Henríquez-Sánchez P, Ruiz-Canela M, et al. A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 197.
- [ 48 ] Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C, et al. Feeding melancholic microbes: My New Gut recommendations on diet and mood[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 ( 5 ): 1995–2001.
- [ 49 ] Zamani B, Farshbaf S, Golkar HR, et al. Synbiotic supplementation and the effects on clinical and metabolic responses in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Br J Nutr*, 2017, 117 ( 8 ): 1095–1102.
- [ 50 ] Li B, Guo T, Qu F, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization: Time of flight mass spectrometry-identified models for detection of ESBL-producing bacterial strains[J]. *Monit Basic Res*, 2014, 20: 176–183.
- [ 51 ] Hettick JM, Green BJ, Buskirk AD, et al. Discrimination of *Penicillium* isolates by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry fingerprinting[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22 ( 16 ): 2555–2560.
- [ 52 ] Eler R, Wichels A, Heinemeyer EA, et al. VibrioBase: A MALDI-TOF MS database for fast identification of *Vibrio spp.* that are potentially pathogenic in humans[J]. *Syst Appl Microbiol*, 2015, 38 ( 1 ): 16–25.
- [ 53 ] Chen JH, She KK, Wong OY, et al. Use of MALDI Biotyper plus ClinProTools mass spectra analysis for correct identification of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis/oralis* [J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68 ( 8 ): 652–656.
- [ 54 ] Farfour E, Leto J, Barritault M, et al. Evaluation of the Andromas matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of aerobically growing *Gram-positive bacilli* [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50 ( 8 ): 2702–2707.
- [ 55 ] Alshawa K, Beretti JL, Lacroix C, et al. Successful identification of clinical dermatophyte and *Neoscytalidium* species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50 ( 7 ): 2277–2281.

( 收稿: 2020-07-18 在线: 2021-03-24 )

责任编辑: 赵芳芳