

## 肠道菌群与抑郁症的关系研究进展

陈铭杨<sup>1)</sup> 王谨敏<sup>2)</sup>

1)福建中医药大学,福建 福州 350122 2)福建中医药大学附属第二人民医院,福建 福州 350003

通信作者:王谨敏

**【摘要】** 抑郁症是一种高发病率、高复发率、高自杀率及高致残率的慢性发展性精神障碍。它给人们带来的不仅仅是巨大的精神压力,还有经济压力,给社会也带来巨大的经济压力。目前对于抑郁症关键发病机制的解释仍不明确,研究认为,胃肠道的微生物群与宿主之间存在着一种复杂的联系,即“脑-肠”轴,这一理论已经成为抑郁症治疗的一个全新发展方向,故本文综述近年来肠道菌群与抑郁症关系的研究进展,希望能为抑郁症的治疗提供一些新的借鉴及依据。

**【关键词】** 抑郁症;“脑-肠”轴;肠道菌群;神经系统疾病;胃肠道疾病

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 08-1023-07

**基金项目:** 福建中医药大学“中医脾胃优势特色学科”建设项目(编号:X2019012);福建省卫生厅基金资助项目(编号:zlcxn09)

### Research progress on the relationship between intestinal flora and depression

CHEN Mingyang<sup>1)</sup>, WANG Jinmin<sup>2)</sup>

1) Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2) The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

Corresponding author: WANG Jinmin

**【Abstract】** Depression is a chronic developmental mental disorder with high incidence rate, high recurrence rate, high suicide rate and high disability rate. It brings people not only great spiritual, but also economic pressure, and brings great economic pressure to the society. At present, the explanation of the key pathogenesis of depression is still not clear, but the current research believes that there is a complex relationship between the microbiota of the gastrointestinal tract and the host, that is, the “brain gut” axis. This theory has become a new development direction for the treatment of depression. Therefore, this paper reviews the research progress on the relationship between intestinal flora and depression in recent years, hoping to provide some new reference and basis for the treatment of clinical depression.

**【Key words】** Depression; “brain gut” axis; Intestinal flora; Nervous system diseases; Gastrointestinal diseases

抑郁症复发率高,治愈率低,是一种情感性障碍疾病,严重影响人类的生活。抑郁症临床表现为广泛的情绪和心理障碍,抑郁症病人以对事物兴趣降低、情绪低沉、缺乏快乐为特征,严重者甚至可能出现思维迟缓、意志活动减弱表现,部分患者还可能出现自杀的行为倾向<sup>[1]</sup>。目前,抑郁症的发病率逐年增

高,并对家庭、社会产生了巨大的损失和伤害,据世界卫生组织预测,抑郁症将会成为全球第四大疾病<sup>[2]</sup>。然而,大多数旨在提高单胺类神经递质水平的抗抑郁药无法满足临床的治疗需要,约30%的患者出现疗效不足的表现<sup>[3]</sup>。近来,对肠道微生物群的研究继续加深,越来越多的证据说明肠道菌群可能通过

DOI: 10.12083/SYSJ.220644

本文引用信息:陈铭杨,王谨敏. 肠道菌群与抑郁症的关系研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(8): 1023-1029. DOI: 10.12083/SYSJ.220644

**Reference information:** CHEN Mingyang, WANG Jinmin. Research progress on the relationship between intestinal flora and depression[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 1023-1029. DOI: 10.12083/SYSJ.220644

“脑-肠”轴这一途径影响人们的大脑,大脑也能通过它影响肠道的菌群。因此,“脑-肠”轴理论为抑郁症的治疗开辟了全新的思考方向<sup>[4]</sup>。现本文将近年来肠道菌群与抑郁症关系的研究现状进行综述。

## 1 肠道微生物的组成

肠道微生物是指肠道菌群或者肠道微生态。肠道微生物是一种生理环境因素,它与宿主的健康息息相关,在抑郁症的发病机制中起重要作用<sup>[5]</sup>。肠道中微生物的生物量达到人体微生物总生物量的 78%。人体的肠道微生物主要是由正常的肠道菌群组成,如厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteus)和放线菌门(Actinomycetes)<sup>[6]</sup>。约有 100 万亿的微生物寄居在人类肠道中,其数量超过人体细胞的 10 倍,其中包含至少 1 000 种已知细菌以及超过 300 万的基因<sup>[7]</sup>。肠道菌群与调控机体生理的复杂过程有关,如多糖代谢、短链脂肪酸和必需维生素的产生、免疫系统的形成和分化,维持组织的稳态以及防止外界病原体的入侵<sup>[8]</sup>。肠道菌群分为三类:第一类为益生菌,是一种功能性菌群,寄生在人体胃肠道上,对人体有益。益生菌可以给人体合成维生素,并能帮助蛋白质以及无机物在人体的吸收;第二类为对人体有害的细菌,这类细菌会影响人体正常的生理功能,产生对人体不利的物质,甚至导致疾病的发生;第三种细菌是中性细菌,它对人体无益也无害,但它们多数时间不寄生在肠道内,在肠道菌群中所占的比例较小。一旦人体的肠道环境发生改变或免疫力减退,打破了肠道环境的正常生理平衡,有害菌和中性菌的比例就会乘机增加,导致肠道内菌群的失调,此时病原菌和中性菌代谢的有害物质就会增多,使人体产生疾病<sup>[9]</sup>。还有一种说法是肠道菌群可能是复杂疾病的组成部分,不健康的菌群本身可能不会致病,而是削弱宿主在遗传缺陷和各种应激源下的恢复力,从而增加疾病风险<sup>[10]</sup>。有研究使用脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)测序的方法研究了 1 000 多份来自肠道菌群项目参与者的粪便微生物,其研究结果发现肠道微生物群对抑郁症的发生有不可忽视的影响<sup>[11]</sup>。

## 2 “脑-肠”轴理论

情绪和认知的调节有极大一部分由肠道的微生物群调节。大脑和微生物群之间的紧密联系第一次得到人们的肯定。这是因为在使用不可吸收的口服抗生素治疗后,有肝性脑病的患者症状有明显的

转<sup>[12]</sup>。“脑-肠”轴是脑与肠之间信息双向传递的途径,说明通过内分泌、神经和免疫信号机制,肠道微生物能够与中枢神经系统进行交互沟通。大脑不仅能调节肠道的局部运动、肠道的转运和分泌以及肠道的通透性,还能通过直接调节微生物基因表达激素的管腔分泌影响或调节整个自主神经系统肠道菌群的群落模式和功能<sup>[13]</sup>,即在肠道内定植的微生物及其代谢的产物可能通过神经、免疫、内分泌和代谢机制与中枢神经系统的调节关联,从而导致大脑功能的异常变化,以此对情绪、行为和认知功能产生影响<sup>[14]</sup>。荣晗等<sup>[15]</sup>采用鸟枪法——一种宏基因组测序方法,对抑郁症患者和健康对照者进行肠道菌群分析,结果发现,在肠道细菌种类水平方面,抑郁症病人和健康对照者存在显著的不同,抑郁症患者的菌群种类更少,而这种现象的出现,有可能与泛酸酯和辅酶 A 的合成、色氨酸代谢以及 P53 信号通路的表达差异有一定联系,提示肠道菌群种类的表达失调有可能与抑郁症的发病存在一定联系。YANG 等<sup>[16]</sup>采用慢性社交挫败压力所制备的抑郁小鼠模型发现,口服双歧杆菌可显著增加慢性社交挫败压力后有恢复能力的小鼠数量,说明双歧杆菌可能给予慢性社交挫败压力弹性。在对之前口服过双歧杆菌的小鼠进行抑郁造模时发现,患抑郁症的小鼠数量更少,这也从另一方面说明双歧杆菌具有防止抑郁症产生的作用,而且在婴儿神经发生的调节上,肠道菌群也同样具备重要的地位<sup>[17]</sup>,如出生时尚未建立完整的肠道菌群的无菌小鼠,它们大脑中的杏仁核和海马体在不同部位有形态学方面的损伤<sup>[18]</sup>。而在神经发育的重要阶段,肠道微生物可以帮助皮质髓鞘的生成,且髓鞘生成相关基因的表达也同样受微生物的影响<sup>[19]</sup>,如坏死性小肠结肠炎患儿,因局部肠道损伤、禁食和抗生素治疗对肠道菌群造成严重的破坏,而受到破坏的肠道菌群就会影响患儿的神经发育<sup>[20]</sup>。在关于昆虫肠道菌群的研究中也有让我们吃惊的发现,以蜜蜂为例,每只蜜蜂都有一个独特的菌株组合,即使在同一个蜂巢内,肠道的菌群也因蜜蜂而异,说明肠道的菌群极有可能影响个体的认知和行为<sup>[21]</sup>。

**2.1 神经途径** 肠神经系统与人体大脑之间的信息大多是依赖迷走神经实现的,而只有一小部分通过交感神经脊髓通路实现传递<sup>[22]</sup>。迷走神经是肠道和大脑之间的主要神经传导通路,之前就有研究表明,摄入的有益菌通过这一途径可以影响行为和大脑的神经化学<sup>[23]</sup>。迷走神经的传入纤维和脊髓感觉

投射系统能够把信息从胃肠道传递给下丘脑以及边缘系统,而下丘脑有调节情绪的作用。同样,信息也能通过边缘系统的下行传出神经把信息传递给肠道,并通过这一途径对肠道的自主活动产生影响<sup>[24]</sup>。WANG 等<sup>[25]</sup>的研究表明,摄入肠道乳杆菌和罗伊乳杆菌 14 d 的小鼠表现出抑郁和性欲低下的症状,并发现小鼠血浆中白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)水平升高,前额叶皮层突触蛋白表达也有降低,而当切断膈下迷走神经时,可显著预防行为异常、血浆 IL-6 水平的升高及摄取这两种微生物后出现的前额叶皮层中突触蛋白的下调现象。有研究指出,在迷走神经切断小鼠中,鼠李糖乳杆菌并未起到抗抑郁和抗焦虑的作用,因此,迷走神经被确定为肠道菌群与大脑之间主要的信息传输途径<sup>[26]</sup>。同时,单胺可用在治疗抑郁症和焦虑症等情绪障碍,而脑干单胺能系统可受肠道微生物群影响,因肠道微生物能够刺激肠道迷走神经,进而影响脑干单胺能系统,从而影响患者的大脑和行为<sup>[27-28]</sup>。研究<sup>[28]</sup>显示,对于抗抑郁药治疗无效的病人,在使用迷走神经刺激辅助干预后,抑郁和焦虑症状出现明显的减轻。

**2.2 免疫途径** 研究表明,肠道菌群可能参与了免疫途径的调节<sup>[29]</sup>,多种与肠道菌群有关的中枢神经系统疾病,包括神经炎症、神经精神疾病和神经退行性疾病,也同样表现出明显的炎症表现<sup>[30]</sup>。炎症可能是一个重要的免疫节点,能够引起与抑郁症相关的炎症表现<sup>[31]</sup>。肠道菌群能够经核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)信号影响免疫反应,然后对大脑的功能产生影响,参与神经和精神疾病的发展<sup>[32]</sup>。肠道内的细菌还可以调节肠道的上皮屏障,并渗入肠道相关淋巴组织及血液中,且这些细菌可以和各种免疫细胞发生作用。效应 T 细胞的分化还可与有些细菌的刺激有关,这些细菌能够促进效应 T 细胞在脑部的浸润,与在血液中循环的炎症细胞因子一起影响血-脑屏障的完整性,从而导致神经免疫的炎症反应,导致疾病的发生<sup>[33]</sup>,最终导致情绪、认知和行为功能的异常改变。然而接受药物或心理治疗的抑郁症患者体内的促炎细胞因子水平均有降低表现,相反,不愿意接受药物或心理治疗的抑郁症患者体内的细胞因子水平一直保持在相对高的水平<sup>[34]</sup>。还有研究发现,免疫系统的激活与细菌结构结合 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)有关, Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)和 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)表达的激活因子,即脂多糖和肽聚糖可分别

充当革兰阴性菌、革兰阳性菌的表面结构,介导炎症发生,触发细胞因子的产生<sup>[35]</sup>。TAENE 等<sup>[36]</sup>在对 20 例首发但目前还未用药的抑郁症患者中,将 20 例接受药物治疗的抑郁症患者和 20 名健康者进行对照试验,检测受试者外周血液中的炎症小体表达水平,结果表明,在抑郁症患者血液中的 NLRP3 炎症小体信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)水平升高。而在 ZHANG 等<sup>[37]</sup>的实验中,肠道菌群的组成因小鼠 NLRP3 基因缺失而改变,并对宿主的情绪产生影响,表明 NLRP3 炎症小体是肠道菌群对大脑功能调控的重要途径。OSIMO 等<sup>[38]</sup>将来自 5 166 例抑郁症患者和 5 083 例健康对照者血液中的免疫标志物进行分析发现,抑郁症患者白细胞介素-3(interleukin 3, IL-3)、IL-6、白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平升高,证实抑郁症是一种促炎状态。LI 等<sup>[39]</sup>将慢性不可预测轻度应激小鼠的微生物群移植到无菌小鼠体内后发现,小鼠的海马组织中干扰素- $\gamma$ 和 TNF- $\alpha$ 明显升高,并伴随吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 的上调。因此,肠道菌群可调节海马体中促炎细胞因子的水平,并通过功能失调的“脑-肠”轴菌群加重抑郁类的行为症状。有研究指出,抗炎药能改善重度抑郁症患者的抑郁症状,其疗效优于单纯抗抑郁药<sup>[40]</sup>。

**2.3 内分泌途径** 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)对神经内分泌系统来说至关重要,它所释放的激素(如糖皮质激素)能够激活交感神经系统,在行为的发展和调节过程中发挥作用,而且 HPA 轴能影响去甲肾上腺素的释放与合成,改变人类的神经精神活动<sup>[41]</sup>。有研究表明, $\gamma$ -氨基丁酸、脑源性神经营养因子等神经递质和神经营养因子的产生离不开乳酸菌、双歧杆菌、大肠埃希菌、肠球菌等肠道菌群<sup>[42]</sup>,而 $\gamma$ -氨基丁酸是一种重要的物质,其与中枢神经系统中的主要抑制性神经递质及调节神经元有密切的联系<sup>[43]</sup>。研究发现,HPA 轴的功能紊乱可出现在情感障碍的不同阶段,影响抑郁症的发生与发展<sup>[44]</sup>。而 50% 以上的抑郁症患者 HPA 轴负反馈调节失衡,导致促肾上腺皮质激素和皮质醇水平的上升<sup>[45]</sup>,皮质醇又能影响胃肠道微生物,使肠道的通透性增加,刺激肠道中的神经元<sup>[46]</sup>。还有研究指出,肠道菌群激活 HPA 轴的方式多种多样,如通过微生物抗原、细胞因子、前列腺素等多种介质激活,激活 HPA 轴后能够影响肠道菌群的组成,增加肠道的通透性<sup>[47]</sup>。动物实验说明,应激状态下无菌大鼠的 HPA 轴可出现紊乱,使皮质醇和促肾上腺

腺皮质激素产生增多,而通过移植正常的肠道菌群能明显改善肠道的微生物<sup>[48]</sup>。与健康对照者相比,抑郁患者肠道菌群中的 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺水平下降,说明海马神经递质水平的下降与肠道微生物群的减少有关<sup>[48]</sup>,可以看出,肠道菌群的变化导致 HPA 轴异常,从而导致抑郁的发生。

**2.4 代谢途径** 肠道菌群能够产生大量的代谢物,而这些代谢物在肠道内又可影响肠道及非肠道组织,且血液中的一半的小分子是由微生物产生或调节的<sup>[49]</sup>。一些肠道微生物可以产生和释放神经递质、短链脂肪酸、支链氨基酸以及肠道激素。肠道内的双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌等有益菌发酵膳食纤维和抗性淀粉后所产生的代谢产物——短链脂肪酸<sup>[50]</sup>可以进入人体的循环系统,然后大脑可通过循环系统接收肠道传来的信息<sup>[51]</sup>。肠道菌群还可以影响色氨酸的代谢,以此调节 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号的传递<sup>[52]</sup>。5-HT 是一种神经递质,具有抑制性的作用,参与大脑的焦虑和抑郁的调节<sup>[53]</sup>。研究表明,色氨酸-犬尿氨酸(tryptophan-kynurenine, trp-kyn)的代谢途径在抑郁症的发生、发展的全过程中发挥重要作用,但 5-羟色胺的产生与肠道菌群的调节,内在的具体机制还没有明确的解释,但已有研究提出,短链脂肪酸能促进色氨酸羟化酶 1 表达<sup>[54]</sup>。有研究指出,肠道菌群的变化可能通过影响 trp-kyn 途径的代谢产物,降低 5-HT 的水平而导致抑郁症的发病<sup>[55]</sup>。肠道菌群还能将色氨酸直接转化成芳香烃受体的配体——吲哚及其衍生物<sup>[56]</sup>,而芳香烃受体信号对肠道内环境有至关重要的稳定作用<sup>[57]</sup>。研究表明,小鼠的肠道中如果缺乏芳香烃受体激动剂,会导致小鼠体内的抗炎细胞因子降低,所以,应激时表现出焦虑和抑郁的症状<sup>[58]</sup>。最新研究发现,自闭症(autistic spectrum disorder, ASD)与有害的菌群相关代谢物 4-乙酰苯基硫酸盐(4-acetylphenyl sulfate, 4-EPS)升高有关,4-EPS 可影响大脑的少突胶质细胞和髓鞘形成,从而促进焦虑样行为,而口服吸附剂药物在 ASD 小鼠和患儿中都有降低 4-EPS 水平的效果<sup>[59]</sup>。

### 3 抗抑郁药对肠道菌群的影响

最近针对人体内 40 种肠道菌群对 1 000 多种上市药物进行筛选发现,27% 的非抗生素抑制了至少一种细菌的生长,其中精神科药物的比例尤其的高,说明精神科的药物对肠道菌群存在一定影响<sup>[60]</sup>。而在治疗抑郁症方面,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂

类抗抑郁药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)在临床上是最常用的抗抑郁药<sup>[61]</sup>,通常认为 SSRI 可以通过抑制大脑中的 5-羟色胺转运体,从而阻止突触前神经元对 5-羟色胺的再摄取而发挥作用。然而,五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)发挥抗抑郁活性的具体作用机制仍存在争议,目前还未被普遍的接受和认可<sup>[62]</sup>。然而,SSRI 的治疗效果可能是其主要作用于肠道而非大脑的结果,这一点几乎没有或根本没有受到人们的关注<sup>[23]</sup>。并有研究发现口服 SSRIs 对人体的肠道菌群有一定的影响<sup>[63]</sup>,且在早期就有研究提出,肠道微生物群可能会调节某些精神病药物(如奥氮平)的治疗效果,肠道微生物在与奥氮平相关的代谢功能障碍循环中发挥作用,并可能代表预防抗精神病药物诱导的代谢疾病的治疗新靶点<sup>[64]</sup>。研究发现,服用 SSRIs 的抑郁症患者小肠和结肠中有高浓度的 SSRIs,说明小肠和结肠中的微生物每天至少暴露在这种环境下 4 h 以上<sup>[65]</sup>,这也给 SSRIs 类药物影响肠道菌群提供了支持。研究还发现,口服 SSRI 会导致肠系膜传入神经中的迷走神经纤维活动增多,肠道中微生物的多样性也明显降低<sup>[66]</sup>。不仅如此,SSRIs 可能被肠道微生物代谢,如已发现氟西汀在体外可被许多肠道微生物菌株所代谢<sup>[67]</sup>。之前说到 5-HT 是一种抑制性神经递质,参与调节大脑焦虑和抑郁<sup>[53]</sup>,而肠腔内的细菌会影响肠嗜铬细胞合成和释放高达 95% 的全身血清素,即 5-羟色胺<sup>[68]</sup>,然后 5-羟色胺可以分别通过激活 5-羟色胺 7 或 5-羟色胺 4 受体在肠黏膜中作为促炎和抗炎信号分子发挥作用<sup>[69]</sup>。还有研究指出,SSRIs 可诱导调节,使转化为中央核中的糖皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素基因表达减少,下调 HPA 轴的功能<sup>[70]</sup>,从而改变肠道菌群的分布。不仅如此,还有大量的研究证明,SSRIs 对肠道菌群的分布有或多或少的影 响,所以有理由怀疑这种改变可能与 SSRIs 发挥抗抑郁作用的机制有关<sup>[71]</sup>。

## 4 肠道菌群防治抑郁症的中医研究

抑郁症在中医中属于“郁证”的范畴,几千年前的书籍中就已有所记载。中医认为,抑郁症是由于情志不舒、气机郁滞、脏腑功能失调所引起的一类病症,临床表现为情绪低落、胸胁胀满不适、易怒易哭,或咽中如有物堵塞等临床表现。

**4.1 中药对肠道菌群的影响** 治疗上最常用的是中药,而有研究发现,中药的生物活性成分可以影响肠

道菌群的组成和结构,从而通过肠道菌群的全身作用影响病变器官、组织的远程功能。中药中的药物成分经过肠道菌群的代谢或生物转化,能产生新的生物活性成分,促进药物的吸收,然后进入循环系统<sup>[72]</sup>,如柴胡加减牡蛎散能够调节抑郁症模型大鼠肠道菌群的结构和数量,其主要通过影响厚壁菌门和拟杆菌门,而厚壁菌门和拟杆菌门所占比重之和比总体菌群数量的 90%还多,能使益生菌的数量增多,并减少有害菌的比例<sup>[73]</sup>,而益生菌又可缓解抑郁情绪与异常的肠道通透性,改善机体紊乱的炎症细胞因子水平,从而提高患者的免疫能力与精神认知功能<sup>[74]</sup>。黄姍等<sup>[75]</sup>研究发现,甘麦大枣汤合归脾汤能较好缓解脑卒中后抑郁(心脾虚证)患者的抑郁症状,修复缺损的神经功能,改善肠道菌群的丰度。此外,中药对于过度兴奋的 HPA 轴有非常好的抑制作用,对治疗焦虑症、抑郁症都有较好的疗效。因中药是多种药物成分共同作用的结果,其成分多样,一味中药就含有多种药物有效成分,中药的这一特点使得其治疗“脑-肠”轴紊乱相关的疾病往往能有较为理想的效果,也不容易产生耐药性<sup>[76]</sup>。

**4.2 针灸对肠道菌群的影响** 对针灸的研究表明,针灸可以通过对胃肠动力、分泌和免疫的调节影响肠道菌群<sup>[77]</sup>。王旒靖等<sup>[78]</sup>通过针刺应激性胃溃疡模型大鼠的百会、中脘、足三里穴位,结果表明,针刺能够有效改善应激性胃溃疡引发的胃黏膜损伤,可能与增加的菌群多样性,促使紊乱的肠道菌群水平回调有关。谢文松等<sup>[79]</sup>对实验组溃疡性结肠炎的患者应用益阳愈溃汤结合针刺治疗,对照组仅给予益阳愈溃汤,治疗后实验组双歧杆菌、乳酸杆菌等优势菌种均高于对照组。HUNG 等<sup>[80]</sup>认为早期针刺对中风患者的干预不仅可以促进神经功能的恢复,并可以有效降低中风后抑郁症的发病率,说明中医针灸治疗与肠道菌群也有某种联系,更有利于对肠道菌群的研究,从而拓宽抑郁症治疗的新方法和思路。

## 5 总结与展望

随着人们在对抑郁症发病机制的研究中越发认识到肠道菌群对脑功能的重要性,肠道菌群通过与中枢神经系统和外周神经系统的双向沟通联系,通过神经、免疫、内分泌和代谢机制参与中枢神经系统的调节,影响抑郁症相关行为的发生。还有大量的动物实验研究表明,“脑-肠”轴微生物在抑郁症中发挥举足轻重的作用。然而,抑郁症与肠道菌群之间的因果关系以及肠道菌群在抑郁症发病中的作用尚

未完全明了,因此,需要继续深入研究。如今,可通过补充益生菌、移植粪便菌群、中药、针灸以及调节饮食等方法对肠道菌群进行适当的干预调节,从而使肠道菌群达到稳态,改善抑郁症的临床症状,为今后防治抑郁症打开一条新的路径。

## 6 参考文献

- [1] REN Y, ZHU C, WU J, et al. Comparison between herbal medicine and fluoxetine for depression: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(5):674-684. DOI:10.1016/j.ctim.2015.07.002.
- [2] PLANA-RIPOLL O, PEDERSEN C B, AGERBO E, et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, registerbased cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10211):1827-1835. DOI:10.1016/s0140-6736(19)32316-5.
- [3] PENG W, JIA Z, GONG Q. Current progress in neuroimaging research on treatment resistant depression[J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2018, 35(5):794-798. DOI:10.7507/1001-5515.201705086.
- [4] FARZI A, HASSAN A M, ZENZ G, et al. Diabesity and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 66:80-93. DOI:10.1016/j.mam.2018.11.003.
- [5] DOTSON V M, MCCLINTOCK S M, VERHAEGHEN P, et al. Depression and Cognitive Control across the Lifespan: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2020, 30(4):461-476. DOI:10.1007/s11065-020-09436-6.
- [6] 杜珊,周月,陈斌. 中医药与肠道微生态相关性研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18):182-188. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.20191428.
- [7] GLENWRIGHT A, POTHULA K, BHAMIDIMARRI S, et al. Structural basis for nutrient acquisition by dominant members of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2017, 541(7637):407-411. DOI:10.1038/nature20828.
- [8] CHOI H H, CHO Y S. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives[J]. *Clin Endosc*, 2016, 49(3):257-265. DOI:10.5946/ce.2015.117.
- [9] YANG J, ZHOU G, OU Z, et al. The Effect and Mechanism of Exercise Training on Rats with Poststroke Depression Based on the Intestinal Flora[J]. *Comput Math Method M*, 2021, 2021:3567447. DOI:10.1155/2021/3567447.
- [10] CRYAN J F, MAZMANIAN S K. Microbiota-brain axis: Context and causality[J]. *Science*, 2022, 376(6596):938-939. DOI:10.1126/science.abo4442.
- [11] VALLES-COLOMER M, FALONY G, DARZI Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4):623-632. DOI:10.1038/s41564-018-0337-x.
- [12] BHATTARAI Y. Microbiota-gut-brain axis: Interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers[J]. *Neurogastroent Motil*, 2018, 30(6):e13366. DOI:10.1111/nmo.13366.
- [13] MARTIN C R, OSADCHIY V, KALANI A, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018:133-148. DOI:10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
- [14] Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4):1328-1346. DOI:10.1007/s12325-020-01272-7.
- [15] 荣晗,徐丹,刘铁榜,等. 抑郁症患者肠道菌群丰度和种类及基

- 因功能通路的病例对照研究[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(3): 208-213. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.03.010.
- [16] YANG C, FUJITA Y, REN Q, et al. Bifidobacterium in the gut microbiota confer resilience to chronic social defeat stress in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45942. DOI:10.1038/srep45942.
- [17] KEMPERMANN G. Environmental enrichment, new neurons and the neurobiology of individuality [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(4):235-245. DOI:10.1038/s41583-019-0120-x.
- [18] CURTIS K, STEWART C J, ROBINSON M, et al. Insular resting state functional connectivity is associated with gut microbiota diversity [J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 50(3): 2446-2452. DOI:10.1111/ejn.14305.
- [19] RUDZKI L, MAES M. The Microbiota-Gut-Immune-Glia (MGIG) Axis in Major Depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4269-4295. DOI:10.1007/s12035-020-01961-y.
- [20] 周川, 冯百岁. 坏死性小肠结肠炎与新生儿脑损伤[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(5): 455-460. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.01.001.
- [21] LIBERTI J, ENGEL P. The gut microbiota ? brain axis of insects [J]. *Curr Opin Insect Sci*, 2020, 39: 6-13. DOI: 10.1016/j.cois.2020.01.004.
- [22] BULL-LARSEN S, MOHAJERI M H. The Potential Influence of the Bacterial Microbiome on the Development and Progression of ADHD [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2805. DOI: 10.3390/nu11112805.
- [23] MCVEY NEUFELD K, BIENENSTOCK J, BHARWANI A, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14290. DOI: 10.1038/s41598-019-50807-8.
- [24] NAVEED M, ZHOU Q, XU C, et al. Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders...! [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 104: 110051. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110051.
- [25] WANG S, ISHIMA T, ZHANG J, et al. Ingestion of *Lactobacillus intestinalis* and *Lactobacillus reuteri* causes depression-and anhedonia-like phenotypes in antibiotic-treated mice via the vagus nerve [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 241. DOI: 10.1186/s12974-020-01916-z.
- [26] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, 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. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.
- [27] SHERWIN E, REA K, DINAN T, et al. A gut (microbiome) feeling about the brain [J]. *Curr Opin Gastroen*, 2016, 32(2): 96-102. DOI: 10.1097/mog.0000000000000244.
- [28] BREIT S, KUPFERBERG A, ROGLER G, et al. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 44. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00044.
- [29] ZHENG D, LIWINSKI T, ELINAV E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease [J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 492-506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
- [30] FUNG T C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 136. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104714.
- [31] DU Y, GAO X-R, PENG L, et al. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression [J]. *Heliyon*, 2020, 6(6): e04097. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04097.
- [32] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, CALDERONE V, et al. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: Is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications? [J]. *Prog Neurobiol*, 2020, 191: 101806. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101806.
- [33] LOGSDON A, ERICKSON M, RHEA E, et al. Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243(2): 159-165. DOI: 10.1177/1535370217743766.
- [34] SYED S A, BEUREL E, LOEWENSTEIN D A, et al. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response [J]. *Neuron*, 2018, 99(5): 914.e3-924.e3. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.08.001.
- [35] STEVENS B R, 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314759.
- [36] TAENE A, KHALILI-TANHA G, ESMAEILI A, et al. The Association of Major Depressive Disorder with Activation of NLRP3 Inflammasome, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Capacity [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(1): 65-70. DOI: 10.1007/s12031-019-01401-0.
- [37] ZHANG Y, HUANG R, CHENG M, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2 [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3.
- [38] OSIMO E F, PILLINGER T, RODRIGUEZ I M, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 901-909. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.02.010.
- [39] LI N, WANG Q, WANG Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis [J]. *Stress*, 2019, 22(5): 592-602. DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267.
- [40] KOHLER-FORSHERG O, LYDHOLM C N, HJORTHJ C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2019, 139(5): 404-419. DOI: 10.1111/acps.13016.
- [41] SPENCER R L, DEAK T. A users guide to HPA axis research [J]. *Physiol Behav*, 2017, 178: 43-65. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.11.014.
- [42] HAO W Z, LI X J, ZHANG P W, et al. A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome [J]. *Psychiat Res*, 2020, 284. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112691.
- [43] PUSCEDDU M M, BARBOZA M, KEOGH C E, et al. Nod-like receptors are critical for gut-brain axis signalling in mice [J]. *J Physiol*, 2019, 597(24): 5777-5797. DOI: 10.1113/jp278640.
- [44] WOELFER M, KASTIES V, KAHLFUSS S, et al. The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder [J]. *Neuroscience*, 2019, 403: 93-110. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.034.
- [45] GALECKI P, TALAROWSKA M. Inflammatory theory of depression [J]. *Psychiatr Pol*, 2018, 52(3): 437-447. DOI: 10.12740/pp/76863.
- [46] FRYE R E, ROSE S, SLATTERY J, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome [J]. *Microb Ecol Health D*, 2015, 26: 27458-27458. DOI: 10.3402/mehd.v26.27458.
- [47] MISIAK B, LONIEWSKI I, MARLICZ W, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 102. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109951.
- [48] LIU S, GUO R, LIU F, et al. Gut Microbiota Regulates Depression-Like Behavior in Rats Through the Neuroendocrine-Im-

- mune-Mitochondrial Pathway [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 859–869. DOI: 10.2147/ndt.S243551.
- [49] WILLYARD C. How gut microbes could drive brain disorders [J]. *Nature*, 2021, 590 (7844): 22–25. DOI: 10.1038/d41586-021-00260-3.
- [50] OLESKIN A V, SHENDEROV B A, ROGOVSKY V S. Role of Neurochemicals in the Inter-action between the Microbiota and the Immune and the Nervous System of the Host Organism [J]. *Probiotics Antimicro*, 2017, 9 (3): 215–234. DOI: 10.1007/s12602-017-9262-1.
- [51] SARKAR A, LEHTO S M, HARTY S, et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39 (11): 763–781. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
- [52] KENNEDY P J, CRYAN J F, DINAN T G, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112: 399–412. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.
- [53] 游懿君, 韩小龙, 郑晓皎, 等. 肠道菌群与大脑双向互动的研究进展 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2017, 37 (2): 253–257. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.02.025.
- [54] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, RAINEY J F, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. *Faseb J*, 2015, 29(4): 1395–1403. DOI: 10.1096/fj.14-259598.
- [55] CHENG D, CHANG H, MA S, et al. Tiansi Liquid Modulates Gut Microbiota Composition and Tryptophan-Kynurenine Metabolism in Rats with Hydrocortisone-Induced Depression [J]. *Molecules*, 2018, 23 (11): 2932. DOI: 10.3390/molecules23112832.
- [56] ALEXEEV E E, LANIS J M, KAO D J, et al. Microbiota-Derived Indole Metabolites Pro-mote Human and Murine Intestinal Homeostasis through Regulation of Interleukin-10 Receptor [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188 (5): 1183–1194. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.01.011.
- [57] LAMAS B, NATIVIDAD J M, SOKOL H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(4): 1024–1038. DOI: 10.1038/s41385-018-0019-2.
- [58] LUKIC I, GETSELTER D, KOREN O, et al. Role of Tryptophan in Microbiota-Induced Depressive-Like Behavior: Evidence From Tryptophan Depletion Study [J]. *J Neurosci*, 2019, 13: 123. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00123.
- [59] FOSTER J A. Modulating brain function with microbiota [J]. *Science*, 2022, 376 (6596): 936–937. DOI: 10.1126/science.abo4220.
- [60] MAIER L, PRUTEANU M, KUHN M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria [J]. *Nature*, 2018, 555 (7698): 623–628. DOI: 10.1038/nature25979.
- [61] 王君, 刘秀平, 赵晓彦, 等. 精神科门诊一日精神药物使用情况调查 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2015, 24(4): 276–279. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2015.04.009.
- [62] COWEN P J, BROWNING M. What has serotonin to do with depression? [J]. *World Psychiatry*, 2015, 14(2): 158–160. DOI: 10.1002/wps.20229.
- [63] LUKIC I, GETSELTER D, ZIV O, et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 133. DOI: 10.1038/s41398-019-0466-x.
- [64] DAVEY K J, COTTER P D, O'SULLIVAN O, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat [J]. *Translational Psychiatry*, 2013, 3(10): e309. DOI: 10.1038/tp.2013.83.
- [65] MCGOVERN A S, HAMLIN A S, WINTER G. A review of the antimicrobial side of anti-depressants and its putative implications on the gut microbiome [J]. *Aust Nz J Psychiat*, 2019, 53(12): 1151–1166. DOI: 10.1177/0004867419877954.
- [66] NEUFELD K-A M, BIENENSTOCK J, BHARWANI A, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14290. DOI: 10.1038/s41598-019-50807-8.
- [67] ZIMMERMANN M, ZIMMERMANN-KOGADEEVA M, WEGMANN R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes [J]. *Nature*, 2019, 570(7762): 1. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3.
- [68] MARTIN A, YOUNG R, LEONG L, et al. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(5): 1049–1063. DOI: 10.1210/en.2016-1839.
- [69] SPOHN S, MAWE G. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling-the gut and beyond [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2017, 14(7): 412–420. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.51.
- [70] TAFET G E, NEMEROFF C B. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 443. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00443.
- [71] 包成政, 李雪斌. 肠道菌群与神经精神疾病的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(5): 652–656. DOI: 10.12083/SYSJ.220280.
- [72] GONG X, LI X, BO A, et al. The interactions between gut microbiota and bioactive ingredients of traditional Chinese medicines: A review [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104824. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104824.
- [73] 李自辉, 庞牧, 林佩琦, 等. 基于 16S rRNA 技术分析柴胡龙骨牡蛎汤对精神分裂症大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 1–8. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190302.
- [74] SEVERANCE E G, GRESSITT K L, STALLINGS C R, et al. Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62: 41–45. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.11.019.
- [75] 黄姗, 杨昆鹏, 万飞, 等. 甘麦大枣汤合归脾汤加减对 PSD(心脾两虚证)的疗效及肠道菌群变化 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32 (10): 1173–1176, 1181. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010013.
- [76] 栾思宇, 闫宫花, 殷玉婷. 中医药调控脑肠轴的有效途径与价值评估 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1457–1460. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.06.49.
- [77] 王文炎, 梁凤霞, 宋爱群, 等. 针灸调节肠道微生物群的现状与思考 [J]. *针刺研究*, 2019, 44(1): 71–74. DOI: 10.13702/j.1000-0607.180118.
- [78] 王璇靖, 薛婷, 吴颖琦, 等. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(5): 526–532. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20191121-0002.
- [79] 谢文松, 魏录翠, 王金周, 等. 针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(4): 378–383. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2019.04.0378.
- [80] HUNG C Y F, WU X Y, CHUNG V C H, et al. Overview of systematic reviews with meta-analyses on acupuncture in post-stroke cognitive impairment and depression management [J]. *Integr Med Res*, 2019, 8(3): 145–159. DOI: 10.1016/j.imr.2019.05.001.