

陈文璐, 闫晓如, 高继萍, 等. 肠道菌群在抑郁症发生中的调控机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 130-135.

Chen WL, Yan XR, Gao JP, et al. Research progress on the regulatory mechanism of intestinal flora in the occurrence of depression [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 130-135.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.017

肠道菌群在抑郁症发生中的调控机制研究进展

陈文璐¹, 闫晓如¹, 高继萍¹, 宋国华^{1,2*}

(1.山西医科大学实验动物中心, 实验动物与人类疾病动物模型山西省重点实验室, 太原 030001;

2.山西医科大学精神卫生学院, 太原 030001)

【摘要】 抑郁症已成为最常见的精神疾病, 其发病率逐年上升, 病因尚不明确, 因此, 迫切需要探索抑郁症的发病机制, 继而寻找相应的治疗手段。近年来, 随着抑郁症相关研究的不断增加, 肠道菌群成为抑郁症发病机制研究的新热点, 其能够通过多种途径直接或间接地影响大脑的功能, 调节压力、焦虑和抑郁等行为。本综述就肠道菌群与抑郁症动物模型实验研究和临床实验研究的联系、肠道菌群在抑郁症发生发展中的可能调控机制和益生菌的抗抑郁作用机制进行阐述, 以期对肠道菌群治疗抑郁症提供新的理论依据。

【关键词】 抑郁症; 肠道菌群; 益生菌; 调控机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0130-06

Research progress on the regulatory mechanism of intestinal flora in the occurrence of depression

CHEN Wenlu¹, YAN Xiaoru¹, GAO Jiping¹, SONG Guohua^{1,2*}

(1. Laboratory Animal Center, Shanxi Key Laboratory of Experimental Animal Science and Animal Model of Human Disease, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China. 2. School of Mental Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

【Abstract】 Depression has become the most common mental illnesses. Its incidence is increasing yearly and the cause remains unclear. Therefore, it is urgent to explore the pathogenesis of depression and find treatments. In recent years with the continuous increase of research related to depression, intestinal flora have become a new research hotspot in the pathogenesis of depression. Intestinal flora directly and indirectly affect brain functions through various mechanisms and regulate behaviors such as stress, anxiety and depression. This review discusses the relationship between intestinal flora and studies of animal models and clinical depression, the possible regulatory mechanism of intestinal flora in the occurrence and development of depression, and the anti-depressant mechanism of probiotics to provide a new theoretical basis for the treatment of depression by intestinal flora.

【Keywords】 depression; intestinal flora; probiotics; regulatory mechanism

【基金项目】 山西省卫健委“四个一批”科技兴医创新计划(2020SYS10); 山西省卫健委卫生健康科研课题(2021031)。

【作者简介】 陈文璐(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: chenwenlu199@163.com

【通信作者】 宋国华(1973—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型。E-mail: ykdsgh@sxmu.edu.cn

抑郁症的临床表现为情绪低落、认知障碍和思维迟缓等,并且往往具有较高的发病率、复发率以及自杀率。数据显示,全球抑郁症患者已累计超过 3.5 亿,抑郁症已逐渐发展成为最常见的一种精神疾病,是当今重要的精神卫生问题^[1-2]。抑郁症作为一种多病因异质性的精神疾病,其发病机制尚不明确,脑内分子异常学说作为代表性学说用以探索抑郁症的发病机制,但社会环境、炎症因子和神经活动等许多复杂的因素都参与了抑郁症的发生发展^[3-4]。

越来越多的证据表明,在维持人类身体健康和防治各种疾病中,肠道菌群起着至关重要的作用,其对大脑功能的适当发展和维持也至关重要,存在于各种精神和神经疾病中^[4-5]。大量研究证明,肠道微生物区系紊乱作为抑郁症发生的潜在病因,通过微生物-肠-脑轴影响大脑的功能和行为,调节压力、焦虑和认知^[4,6]。由此可见,肠道菌群在调节抑郁症发生发展中发挥着重要的作用,该综述旨在对肠道菌群与抑郁症之间的联系、肠道菌群在抑郁症发生发展中的可能调控机制以及益生菌的抗抑郁作用机制进行阐述。

1 肠道菌群的概念

肠道菌群是人体肠道中一个复杂而庞大的微生物群落,主要由变形菌门、厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门构成,饮食、药物和疾病等因素都会影响肠道微生物的菌群分型,从而在体内形成不同的肠道微生态^[7]。依据肠道菌群对宿主的利弊关系不同,可将其详细划分为益生菌、中性菌和病原菌 3 大类,因此维持肠道菌群的稳定和平衡对有效维护人体健康尤为重要^[8]。

2 肠道菌群与抑郁症的联系

2.1 肠道菌群与抑郁症动物模型实验研究

近年来,抑郁症动物模型的相关实验研究越来越多,研究表明,肠道菌群和抑郁症存在密切联系。在不同方式诱导的抑郁动物模型中常伴随着肠道菌群的变化。通过分析斯皮尔曼(spearman)相关系数可知,肠道菌群的变化与抑郁样行为和抑郁相关指标有关^[9]。实验表明,慢性不可预知温和应激(CUMS)诱导的抑郁小鼠模型改变了肠道菌群的组成,主要表现为肠道菌群的多样性及丰富度发生了改变^[10]。另有研究发现,脂肪量和肥胖相关基因

(*Fto*)敲除小鼠表现为乳酸杆菌丰度增加,卟啉单胞菌科和螺杆菌含量较低,这些肠道微生物群的变化可减少 *Fto* 敲除小鼠的焦虑和抑郁样行为^[11]。Li 等^[12]研究 CUMS 大鼠的抑郁样症状和改变的粪便代谢物之间的潜在相关性时,发现肠道菌群的改变可能通过肠道代谢物的改变影响 CUMS 大鼠的抑郁样症状。与无特定病原体(SPF)大鼠相比,将抑郁患者的粪便微生物群移植到无菌(GF)啮齿类动物中会导致动物抑郁样行为的改变^[13]。Zheng 等^[14]研究抑郁样猕猴模型发现,抑郁样猕猴肠道菌群表现出的厚壁菌门紊乱与其抑郁样行为密切相关。综上所述,肠道菌群与抑郁症之间存在密切联系。

2.2 肠道菌群与抑郁症临床实验研究

为了更好地说明肠道菌群与抑郁症之间存在的联系,仅仅有动物模型实验研究还不够,还需结合大量的临床实验研究。口服益生菌有助于调节人体内的肠道微生物群组成,进而影响抑郁症状的发生。Messaudi 等^[15]将志愿者分为两组:益生菌制剂(PF)组和安慰剂(PL)组,PF 组 30 d 内联合服用瑞士乳杆菌 R0052 和长双歧杆菌 R0175,结果显示,经 PF 治疗的受试者的抑郁相关量表评分降低,说明口服益生菌能改善受试者的抑郁样症状。Slykerman 等^[16]研究发现在妊娠期和产后补充益生菌鼠李糖乳杆菌 HN001,可以减少孕妇的产后抑郁症状。大量证据显示,抑郁症患者存在明显的肠道菌群紊乱,表现为菌群多样性的减少,细菌的相对丰度发生明显改变^[17]。抑郁症患者在接受标准治疗之外,加以益生菌(如丁酸梭菌 MIYAIRI588)的辅助治疗,可有效改善抑郁症患者的菌群紊乱,从而产生显著的抗抑郁效果^[18-19]。综上所述,肠道菌群与抑郁症之间存在密切联系。

3 肠道菌群在抑郁症研究中潜在的调控机制

3.1 肠菌调控编码或非编码 RNA 影响抑郁症

生物体中的核糖核酸(RNA)种类繁多,功能复杂,一般按照是否编码蛋白质将其分为编码 RNA(coding RNA)和非编码 RNA(ncRNA)两大类。肠道菌群的缺失或失调均会导致中枢神经系统中 mRNA 和 ncRNA 的异常表达,进而引发神经精神疾病^[20-21]。因此,越来越多的研究通过 GF 小鼠、SPF 小鼠以及肠道微生物重定植无菌(CGF)小鼠等进行动物实验,证明了肠道菌群调控 mRNA 和 ncRNA 的表达水平,其在抑郁症的机制研究中具有重要

意义。

3.1.1 肠菌调控编码 RNA 影响抑郁症

mRNA 在转录过程中的异常表达与抑郁症的发病机制密切相关,表明 mRNA 在抑郁症的发生发展中可能具有重要作用^[22]。研究发现,肠道菌群失调主要通过改变相应基因的表达来干扰 RNA 转录和转录后调节^[21]。大量实验研究发现,肠道菌群调控大脑基因的转录,主要表现为 GF 小鼠海马 mRNAs 的差异表达以及 SPF 小鼠海马 mRNAs 的异常表达,表明肠道菌群显著影响小鼠海马 mRNAs 的表达水平,进而影响海马功能^[20,23]。海马作为情绪产生和调节的关键脑区,几十年来一直被认为在抑郁症的发病机制中起着关键作用^[24]。因此,肠道菌群可能通过调控海马 mRNAs 的表达水平影响海马的功能,进而在抑郁症的发生发展中发挥重要作用。

3.1.2 肠菌调控非编码 RNA 影响抑郁症

ncRNA 可大致分为两大类,即组成性 ncRNA 和调控性 ncRNA,其中调控性 ncRNA 主要指:微小 RNA(microRNA, miRNA)、环状 RNA(circRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)。肠道菌群主要作用于调控性 ncRNA,来调节抑郁症的发生发展。

大脑中的 microRNA 含量丰富,其调节神经元的发育和功能,可通过 3 种不同但相互关联的方式促进神经可塑性和记忆^[25]。研究发现,重度抑郁症患者接受抗抑郁药物治疗后,不同分型 miRNAs 的外周水平平均发生了变化^[25-26]。益生菌 VSL#3 可增加放线杆菌和拟杆菌的相对丰度,其通过上调 miR-146a 的表达,阻断 BTG2/Bax 轴改善术后认知功能障碍小鼠的认知功能^[27-28]。大量研究表明,阻断小胶质细胞的激活对治疗抑郁症至关重要。实验发现,miR-146a 表达的上调抑制脂多糖(LPS)和 CUMS 诱导的抑郁样小鼠海马区小胶质细胞的激活,并下调神经炎症相关蛋白的表达,从而改善小鼠的抑郁样行为^[29]。鉴于此,提示肠道菌群可通过调控 microRNA 的表达调节海马区小胶质细胞的激活状态,进而影响抑郁症的发生发展。

circRNA 在大脑中大量表达,在神经元突触中高度活跃,其对维持大脑健康至关重要,并在神经疾病中发挥着重要作用。环状 STAG1(circSTAG1)和环状 HIPK2(circHIPK2)的异常表达与星形胶质细胞功能障碍有关,而星形胶质细胞功能障碍在抑郁症中起关键作用^[30],因此 circRNA 可能参与调控抑郁症。观察慢性不可预知应激(CUS)诱导的抑郁

样小鼠模型发现,血浆和海马中 circSTAG1 的过表达和 circHIPK2 的下调均可逆转 CUS 诱导的星形胶质细胞功能障碍并显著减轻抑郁样行为^[31-32]。CUS 诱导的抑郁样小鼠肠道中厚壁菌、变形菌和拟杆菌的相对丰度发生改变,其与 circHIPK2 的表达水平相关,而 NLRP3 敲除小鼠粪便微生物移植可改善 CUS 小鼠的菌群紊乱,进而调控 circHIPK2 的表达并逆转星形胶质细胞的功能障碍,最终改善小鼠的抑郁样行为^[32]。因此,肠道菌群调控 circRNA 的表达水平调节星形胶质细胞的功能,对抑郁症的发生发展具有重要意义。

lncRNA 在中枢神经系统中高度表达,抑郁症患者 lncRNAs 的表达下调,抗抑郁治疗 6 周后,下调的 lncRNAs 得到明显的改善^[33]。与 SPF 小鼠相比,lncRNAs 在 GF 和 CGF 小鼠的海马区表达存在差异,说明肠道菌群对小鼠海马 lncRNA 具有重要的调控作用^[23]。GF 小鼠海马区差异表达的 lncRNAs 大多与环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路有关^[28],而 CREB 又是多条与抑郁症发生以及抗抑郁相关的细胞信号转导通路的交汇点,所以 CREB 及其信号通路与抑郁症密切相关^[34]。因此,肠道菌群可能通过调控小鼠海马 lncRNA 的表达水平影响 CREB 及其信号通路的正常功能,由此对抑郁症的发生过程产生调控作用。

3.2 肠菌调控不同信号通路影响抑郁症

近年来关于菌群-肠-脑轴与抑郁症的研究越来越多,参与其中的细胞信号转导通路也不断被发现,大量研究表明肠道菌群可以通过调控各种细胞信号转导通路,对抑郁症发挥重要的调控作用。肠道菌群可通过调控脑源性神经营养因子、核转录因子 κ B 和 Toll 样受体 4 及相关信号通路影响抑郁症的发生发展。

3.2.1 脑源性神经营养因子及其信号通路

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种广泛表达于人脑的神经营养因子,是大脑发育中不可或缺的营养因子。Meta 分析指出,抑郁症患者的 BDNF 水平显著降低^[35]。酪氨酸激酶受体 B(TrkB)作为 BDNF 的特异性受体,与 BDNF 结合激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶信号通路,这些信号通路均参与抑郁症的发生发展^[36]。干酪乳杆菌干预通过激活 BDNF-TrkB 信号转导通路,抑制额叶皮质细胞外信号调节激酶 1/2(EKR1/2)和 p38

的磷酸化,逆转 CUMS 诱导的大鼠肠道菌群结构变化,从而有效地改善 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为^[37]。丁酸梭菌的治疗不仅增加了肠道菌群的物种多样性,还激活了小鼠海马中 BDNF 介导的磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路,从而改善 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为^[28,38]。因此,肠道菌群可以通过调控 BDNF 信号通路影响抑郁症的发生发展。

3.2.2 核转录因子 κ B 及其信号通路

核转录因子 κ B (NF- κ B) 是一种普遍存在的转录因子,也是 NF- κ B 信号通路中最关键的分子。研究发现,在抑郁样小鼠模型中,抑制其 NF- κ B 信号通路,不仅可以下调 NF- κ B 的表达,还可通过阻断 p65 的磷酸化来逆转促炎细胞因子的增加和抗炎细胞因子的减少,来缓解大脑的炎性反应,进而发挥抗抑郁作用^[38]。益生菌(罗伊氏乳杆菌 NK33、青春型双歧杆菌 NK98 和格氏乳杆菌 NK109)通过逆转大肠杆菌 K1 诱导的肠道菌群失调,抑制小鼠海马区 NF- κ B 的激活,有效避免了大脑炎性反应的发生,减轻了 K1 诱导的认知障碍和抑郁样行为^[39-40]。因此,肠道菌群可能直接或间接调控 NF- κ B 信号通路,调节抑郁症的发生发展。

3.2.3 Toll 样受体 4 及其信号通路

Toll 样受体 (TLR) 是一种模式识别受体,TLR4 可通过两条通路,即髓系分化蛋白 88 (MyD88) 和 β 干扰素 Toll 样受体结构域衔接蛋白 (TRIF) 依赖的信号通路,发挥相应作用^[41]。TLR4 信号通路的变化存在于抑郁症患者及抑郁动物模型的外周循环系统或中枢神经系统中,且其与抑郁症免疫炎症过程关系密切^[42]。研究发现,小柴胡汤可逆转伴有抑郁症状的结直肠癌小鼠和患者的部分肠菌失调,使 TLR4 和 MyD88 的表达水平显著降低,同时减轻炎症反应^[43]。该研究说明肠道菌群可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对癌症患者的抑郁症状发挥重要作用。对 LPS 诱导的抑郁小鼠进行德氏乳杆菌治疗,可逆转 LPS 小鼠大脑中 TLR4 mRNA 和 TLR4 蛋白表达的增加,进而抑制 TLR4 信号传导,显著减轻脑内炎症反应,发挥抗抑郁作用^[44]。因此,肠道菌群影响抑郁症的发生发展可能通过调控 TLR4 信号通路来实现。

4 益生菌的抗抑郁作用

益生菌是可对机体产生有益作用的活性微生物,

其主要由双歧杆菌属、乳杆菌属和兼性厌氧球菌组成^[45]。越来越多的研究表明,益生菌与抑郁症防治有关,主要通过调节免疫系统、内分泌系统以及中枢神经系统来实现^[46]。

服用益生菌可以使慢性轻度应激诱导的抑郁样小鼠海马中的促炎细胞因子 (IL-1 β 、IFN- γ 和 TNF- α) 水平和吲哚胺 2,3-双加氧酶-1 蛋白水平降低,从而缓解认知障碍和抑郁等症状^[40,47],表明益生菌可能通过调节免疫炎症反应改善抑郁症。由于慢性应激诱导的抑郁样小鼠下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能亢进,而长双歧杆菌婴儿菌株 CCFM1025 可以通过抑制促肾上腺皮质激素释放因子、促肾上腺皮质激素和皮质酮分泌水平的升高来逆转应激诱导的 HPA 轴过度活化^[48],鉴于此,益生菌可能通过逆转 HPA 轴的功能亢进来治疗抑郁症。益生菌调节中枢神经系统发挥抗抑郁作用,主要与五羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 以及脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达有关。干酪乳杆菌和双歧杆菌均可使不同脑区的 5-HT 和 DA 浓度显著升高,进而改善应激诱导的大鼠抑郁样行为^[37,49]。慢性应激诱导的抑郁样大鼠给予瑞士乳杆菌 NS8,大鼠海马区 BDNF mRNA 的表达显著增加,进而产生抗抑郁作用^[50]。基于此,益生菌可能通过调节免疫炎症反应、HPA 轴功能以及中枢神经系统产生显著的抗抑郁作用。

5 总结和展望

肠道菌群与抑郁症发生密切相关,肠道菌群通过调控编码 RNA、非编码 RNA 以及各种信号通路,不仅可以调节海马、小胶质细胞以及星形胶质细胞的功能,而且可以调节 BDNF 的表达水平以及与抑郁症相关的免疫炎症反应,最终影响抑郁症的发生发展。目前临床上广泛使用的抗抑郁药物常伴有严重的副作用,且对一些难治性抑郁症和共病抑郁症的治疗效果仍欠佳,所以寻求新型抗抑郁药物迫在眉睫。由于益生菌没有明显的副作用,不仅可以逆转抑郁症引起的肠道菌群失调,而且可以通过调节免疫系统、内分泌系统以及中枢神经系统产生显著的抗抑郁作用。鉴于此,肠道菌群有望成为抑郁症治疗的一个新靶点,益生菌制剂有望成为一种新型抗抑郁药物,未来仍需不断进行探索,为抑郁症的发病机制研究及治疗提供更充分的证据。

参考文献:

[1] Guo Y, Sun J, Hu S, et al. Hospitalization costs and financial

- burden on families with children with depression; a cross-section study in Shandong Province, China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(19): 3526.
- [2] Liu Q, He H, Yang J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of disease study [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134-140.
- [3] Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: extending social signal transduction theory of depression to account for sex differences in mood disorders [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(10): 3063-3079.
- [4] 叶飞, 郑鹏, 谢鹏. 抑郁症肠道微生物组紊乱假说的现状与展望 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 654-657.
- [5] Li Z, Zhu H, Zhang L, et al. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: a review [J]. *Animal Model Exp Med*, 2018, 1(3): 180-188.
- [6] 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.
- [7] 卢明, 刘蕾, 刘婧, 等. 肠道微生物菌群分型的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(3): 345-351.
- [8] 周谷成, 肖义军. 肠道微生物与人体健康 [J]. *生物学通报*, 2019, 54(1): 11-13.
- [9] Zhang M, Li A, Yang Q, et al. Beneficial effect of alkaloids from *Sophora alopecuroides* L. on CUMS-induced depression model mice via modulating gut microbiota [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 665159.
- [10] Li H, Wang P, Huang L, et al. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(10): e13677.
- [11] Sun L, Ma L, Zhang H, et al. *Fto* deficiency reduces anxiety- and depression-like behaviors in mice via alterations in gut microbiota [J]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 721-733.
- [12] Li J, Jia X, Wang C, et al. Altered gut metabolome contributes to depression-like behaviors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 40.
- [13] Yang Z, Li J, Gui X, et al. Updated review of research on the gut microbiota and their relation to depression in animals and human beings [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(11): 2759-2772.
- [14] Zheng P, Wu J, Zhang H, et al. The gut microbiome modulates gut-brain axis glycerophospholipid metabolism in a region-specific manner in a nonhuman primate model of depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(6): 2380-2392.
- [15] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects [J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(5): 755-764.
- [16] Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 159-165.
- [17] 柯程仁, 叶兰仙. 青少年肠道菌群特征及益生菌对其抑郁症影响的研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(9): 855-859.
- [18] Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(5): 151-155.
- [19] Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, et al. PROVIT; supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression-a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3422.
- [20] Chen JJ, Zeng BH, Li WW, et al. Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322: 34-41.
- [21] Liu L, Wang H, Yu Y, et al. Microbial regulation of a lincRNA-miRNA-mRNA network in the mouse hippocampus [J]. *Epigenomics*, 2020, 12(16): 1377-1387.
- [22] An T, He ZC, Zhang XQ, et al. Baduanjin exerts anti-diabetic and anti-depression effects by regulating the expression of mRNA, lincRNA, and circRNA [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 3.
- [23] Zhou C, Rao X, Wang H, et al. *Hippocampus*-specific regulation of long non-coding RNA and mRNA expression in germ-free mice [J]. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20(3): 355-365.
- [24] Rao X, Liu L, Wang H, et al. Regulation of gut microbiota disrupts the glucocorticoid receptor pathway and inflammation-related pathways in the mouse *Hippocampus* [J]. *Exp Neurobiol*, 2021, 30(1): 59-72.
- [25] Hu Z, Jiang Y, Huo X, et al. Prospective role of microRNAs in depression [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(32): 3508-3521.
- [26] Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2019, 21(4): 397-405.
- [27] Tang W, Meng Z, Li N, et al. Roles of gut microbiota in the regulation of hippocampal plasticity, inflammation, and *Hippocampus*-dependent behaviors [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 611014.
- [28] Mao L, Zeng Q, Su W, et al. Elevation of miR-146a inhibits BTG2/BAX expression to ameliorate postoperative cognitive dysfunction following probiotics (VSL#3) treatment [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(7): 3457-3470.
- [29] Liu CP, Zhong M, Sun JX, et al. miR-146a reduces depressive behavior by inhibiting microglial activation [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 463.
- [30] Gan H, Lei Y, Yuan N, et al. Circular RNAs in depression: Biogenesis, function, expression, and therapeutic potential [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111244.
- [31] Huang R, Zhang Y, Bai Y, et al. N⁶-methyladenosine modification of fatty acid amide hydrolase messenger RNA in circular RNA STAG1-regulated astrocyte dysfunction and

- depressive-like behaviors [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(5): 392-404.
- [32] 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.
- [33] Cui X, Sun X, Niu W, et al. Long non-coding RNA: potential diagnostic and therapeutic biomarker for major depressive disorder [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 5240-5248.
- [34] 施学丽, 李玲, 曹智怡, 等. CREB 信号通路及抗抑郁中药关系的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2020, 36(3): 349-352.
- [35] Shi Y, Luan D, Song R, et al. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 41: 40-51.
- [36] 胡莺燕, 洪武, 方贻儒. 脑源性神经营养因子及其信号通路及与抑郁症 [J]. *上海精神医学*, 2009, 21(3): 185-187.
- [37] Gu F, Wu Y, Liu Y, et al. *Lactobacillus casei* improves depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by the BDNF-TrkB signal pathway and the intestinal microbiota [J]. *Food Funct*, 2020, 11(7): 6148-6157.
- [38] Lim DW, Park J, Han D, et al. Anti-inflammatory effects of Asian fawn lily (*Erythronium japonicum*) extract on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3809.
- [39] Han SK, Kim JK, Joo MK, et al. *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 alleviate *Escherichia coli*-induced depression and gut dysbiosis in mice [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(8): 1222-1226.
- [40] Yun SW, Kim JK, Lee KE, et al. A probiotic *Lactobacillus gasseri* alleviates *Escherichia coli*-induced cognitive impairment and depression in mice by regulating IL-1 β expression and gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3441.
- [41] Figueroa-Hall LK, Paulus MP, Savitz J. Toll-like receptor signaling in depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 121: 104843.
- [42] 汪露, 陈晋东. TLR4 信号通路及与抑郁症的研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(6): 725-729.
- [43] Shao S, Jia R, Zhao L, et al. Xiao-Chai-Hu-Tang ameliorates tumor growth in cancer comorbid depressive symptoms via modulating gut microbiota-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153606.
- [44] Qiu X, Wu G, Wang L, et al. *Lactobacillus delbrueckii* alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5): 366.
- [45] 刘晓芳, 钦佩, 黄晓东. 益生菌及其制剂的研究和应用 [J]. *食品与药品*, 2019, 21(6): 514-517.
- [46] 郑少君, 王志仁, 王永前, 等. 益生菌防治抑郁症的研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(1): 24-26, 33.
- [47] Li N, Wang Q, Wang Y, et al. Oral probiotics ameliorate the behavioral deficits induced by chronic mild stress in mice via the gut microbiota-inflammation axis [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 266.
- [48] Tian P, Zou R, Song L, et al. Ingestion of *Bifidobacterium longum* subspecies infantis strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress-induced depressive mice through reshaping the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2019, 10(11): 7588-7598.
- [49] 罗国帅, 杨建立, 王承展, 等. 双歧杆菌对大鼠抑郁样行为及单胺神经递质的影响 [J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22(5): 401-405.
- [50] Heidarzadeh-Rad N, Gökmen-Özel H, Kazemi A, et al. Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: a *Post hoc* analysis of a randomized clinical trial [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, 26(4): 486-495.

[收稿日期]2021-09-03