

工作综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002888



专家介绍:谢鹏,重庆医科大学附属第一医院神经内科教授,博士生导师,973 首席科学家,中国医师协会神经内科医师分会名誉会长和第三、第四届会长,第二届全国创新争先奖获得者,中国神经科学及基础医学高被引学者,卫生部突出贡献专家,国务院学位委员会第六、第七届学科评议组成员,中国医师协会神经内科医师分会神经心理与情感障碍专委会主任委员,中国蛋白质组学专业委员会常务理事。现任国家卫健委功能性脑疾病诊治重点实验室主任,国家重点学科(神经病学)带头人。主持 973 项目 1 项,国家重点研发专项 1 项,863 项目 1 项,中国医学科学院项目国家自然科学基金国际合作重点项目及其他国家自然科学基金 8 项。以通信作者在 *NEJM*, *Lancet* 等杂志上发表 SCI 论文 335 篇,单篇最高影响因子 74 分,Web of Science 他引总次数 7 908 次,单篇最高他引 692 次,Altmetric 评分单篇最高 1 547 分,被 F1000 收录 3 篇。获国家科技进步二等奖 1 项,中华医学科技一等奖 1 项,重庆市科技进步一等奖 1 项,重庆市科技进步二等奖 2 项,全国第五届吴阶平医学研究奖 1 项,获第八届“中国侨界贡献奖”,被评为第二届“国家名医”(2018)和“科学中国人(2018)年度人物”。授权发明专利 7 项,科技成果转化 2 000 万元。其研究成果改写美国 FDA 用药指导规范,成果被写入中国医学科学院 2016 年度《中国医学科技发展报告》、中国科学院 2019《科学发展报告》和 7 项国际权威指南。

肠道微生物紊乱诱导抑郁的肠-脑分子机制研究

刘兰香¹,王海洋²,谢 鹏²

(1. 重庆医科大学附属永川医院神经内科,重庆 402160;

2. 重庆医科大学附属第一医院国家卫健委功能性脑疾病诊治重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种严重影响人类健康的重大精神疾病。越来越多的研究显示肠道微生物紊乱在 MDD 发病过程中具有重要调节作用。本课题组针对 MDD 存在的肠道微生物紊乱、引起 MDD 发病的关键肠道微生物、肠道微生物紊乱诱发 MDD 的肠-脑分子机制开展了系列研究,本文就课题组已取得的研究进展作一综述。

【关键词】抑郁症;肠道微生物;肠-脑轴

【中图分类号】R749.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-06-11

Study of gut microbiota dysbiosis induced depression and the underlying gut-brain mechanisms

Liu Lanxiang¹, Wang Haiyang², Xie Peng²

(1. Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University;

2. NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment on Brain Functional Diseases,

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Major depressive disorder(MDD) is a major mental disease which seriously affects human health. Increasing researches have shown that dysbiosis of gut microbiota plays an important role in the pathogenesis of MDD. We have carried out a series of

作者介绍:刘兰香,Email:254445357@qq.com,

研究方向:抑郁症发病机制研究。

通信作者:谢 鹏,Email:xiapeng@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2017YFA0505700);国家

自然科学基金资助项目(编号:81820108015);中国博士

后自然科学基金项目(编号:2020TQ0393,2020M683634XB)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210915.1802.012.html

(2021-09-16)

researches to uncover the dysbiosis of gut microbiota in MDD and identify the key gut microflora that cause MDD, as well as the underlying molecular mechanisms. The present manuscript summarizes the research findings of our research group.

【Key words】major depressive disorder; gut microbiota; gut-brain axis

抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 也被称为“精神感冒”, 是一种主要以显著而持久的情绪低落为临床特征的重大精神疾病, 具有发病率高、识别率低、复发率高、自杀率高等“三高一低”的特点, 严重危害人类健康。MDD 已成为世界范围内的首要致残原因^[1]。据 WHO 报道, 全球有超过 3.5 亿 MDD 患者, 我国约有 9 500 万人患病, MDD 的终生患病率高达 6.8%, 占医疗总支出的 15%^[2]。目前, MDD 发病机制学说众多, 主要有单胺类神经递质失衡、神经发生障碍、氧化应激障碍及免疫调节紊乱等^[3]。这些脑内分子异常学说为 MDD 的防治提供了一定的理论基础, 但基于此开发的一线抗抑郁药物仅能使 40% 的 MDD 患者病情缓解。因此, 在关注脑内异常机制的同时, 积极寻找潜在脑外 (外环境) 致病因素对 MDD 的预防和治疗具有重要的临床意义。

肠道微生物是人体最大最直接的外环境, 细胞总数大约是人体细胞数量的 10 倍, 编码的细菌基因总数是人体基因总数的 150 倍, 被称为人类“第二基因组”。从 2007 年美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 提出“人体微生物组计划”以来, 短短数年间, 从动物模型到临床转化研究, 肠道微生物组已被证实疾病发生发展过程中具有重要调节作用^[4]。那么肠道微生物紊乱是否参与 MDD 的发生发展? 引起 MDD 发病的关键肠道微生物是什么? 肠道微生物紊乱是如何引起 MDD 的? 带着这些疑问, 重庆医科大学附属第一医院谢鹏教授课题组开展了一系列的研究, 本文就课题组已取得的研究进展作一综述。

1 抑郁症伴有显著的肠道微生物紊乱

2012 年, *Nat Rev Neurosci* 正式刊文提出“微生物-肠-脑轴”的概念^[5], 这拉开了肠道微生物与神经精神疾病研究的序幕。2013 年本课题组采用代谢组学方法, 比较了 126 例 MDD 患者和 134 例健康对照者尿液代谢谱, 率先发现 MDD 伴有肠道微生物源的代谢物紊乱证据^[6-7], 随后对 58 例临床 MDD 患者和 63 例健康对照者粪便进行 16S rRNA 测序分析, 率先绘制出 MDD 的肠道全微生物组图谱^[8]。随即大量基于 16S rRNA 和宏基因组测序的动物和临床研究表明 MDD 伴有显著的肠道微生物紊乱, 主要表现为肠道微生物群多样性和丰度下降。

与健康个体相比, 在门水平上, MDD 患者粪便放线菌门 (Actinobacteria)^[8-13] 和变形菌门 (Proteobacteria) 丰度显著升高^[14]; 拟杆菌门 (Bacteroidetes)^[8-13, 15] 和厚壁菌门 (Firmicutes) 丰度降低^[14], 且放线菌门表达丰度与 MDD 患者病情严重程度呈正相关^[9]。在科水平上, MDD 患者粪便中双歧杆菌科 (Bifidobacteriaceae)^[9-13] 和肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)^[13-14] 丰度增加, 且其丰度与 MDD 状态严重程度呈正相关; 而普雷沃氏菌科 (Prevotellaceae) 丰度降低^[10-11, 14, 16]。在属水平上, MDD 患者中埃格特菌属 (*Eggerthella*)、欧陆森菌属 (*Olsenella*)、柯林斯菌属 (*Collinsella*)、肠球菌属 (*Enterococcus*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、颤杆菌属 (*Oscillibacter*) 丰度增加^[8, 12-13], 在 MDD

患者粪便中的比例升高的普氏菌属 (*Prevotella*) 和克雷伯菌属 (*Klebsiella*) 可能成为今后 MDD 诊断和治疗监测的重点^[15]; 双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、萨特菌属 (*Sutterella*)、粪杆菌属 (*Faecalibacterium*)、瘤胃球菌属 (*Ruminococci*) 和梭状芽孢杆菌属 (*Clostridium*) 丰度降低^[8, 17-18], 且表达丰度与 MDD 患者病情严重程度呈负相关。

为进一步夯实前期发现和丰富 MDD 的肠道全微生物组图谱, 本课题组采用全基因组宏基因组测序技术对大样本临床 MDD 患者 (156 例) 和健康对照者 (155 例) 粪便进行肠道菌群分析, 结果发现 3 种噬菌体和 47 种菌株在 MDD 患者和健康对照之间的丰度存在显著差异, 其中拟杆菌属 (*Bacteroides*) 丰度增加和布劳特菌属 (*Blautia*) 丰度降低是 MDD 患者中最显著的改变^[19]。此外, 与前期在临床 MDD 患者粪便中的发现一致, 在自然抑郁非人灵长类 (食蟹猴) 粪便中鉴定到韦荣菌科 (Veillonellaceae) 和毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 丰度增加、瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae) 丰度降低^[20], 进一步证实了抑郁症中肠道微生物的改变。

2 肠道微生物紊乱是抑郁发病的潜在新病因

尽管大量证据证实 MDD 中存在明显的肠道微生物紊乱, 但这些相关性并不能证明肠道微生物紊乱与 MDD 发生的因果关系。为探索这一科学问题, 本课题组将 MDD 患者的粪便以灌胃的方式移植入无菌 (germ-free, GF) 小鼠 (缺乏肠道微生物) 体内, 构建“人源化”抑郁小鼠模型, 首次将抑郁表型从人成功传递至动物, 该“人源化”小鼠的强迫游泳及悬尾实验静止不动时间显著延长 (典型的抑郁样行为表型), 且该小鼠的肠道微生物组成改变与提供粪便微生物的 MDD 患者一致^[8]。与本课题组的结果一致, 国际著名的微生物-肠-脑专家克莱恩 (John F. Cryan) 教授课题组将 MDD 患者粪便移植入缺乏肠道微生物群的大鼠体内, 发现接受 MDD 患者粪便移植的大鼠表现出快感缺失 (抑郁症特征样行为)^[16]。综合上述结果提示, 肠道微生物紊乱可能是抑郁发病的潜在新病因。

为了进一步揭示诱导 MDD 发病的关键肠道微生物改变是否具有特异性, 本课题组将 MDD 患者和其他神经精神疾病患者的粪便微生物进行了比对分析。由于大部分双相情感障碍 (Bipolar disorder, BD) 患者常常以抑郁发作起病, 而早期识别主要依靠临床表现, 所以很容易与 MDD 混淆。据统计, 约 60% 的 BD 患者曾被误诊为 MDD。因此, 本课题组对 165 例 MDD 患者、217 例 BD 抑郁相患者和 217 例健康对照者的粪便进行 16S rRNA 测序分析, 结果发现与健康对照者相比, MDD 患者粪便主要以拟杆菌科 (Bacteroidaceae) 改变为主, 而 BD 患者主要以毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、普雷沃氏菌科 (Prevotellaceae) 和瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae) 改变为主, 同时鉴定到 26 个差异富集的 OTUs 集对 MDD 和 BD 有很好的鉴别诊断性, ROC 曲线下面积为 0.986^[21]。其次, 为了与其他精神疾病鉴别, 本课题组进一步将 MDD 患者和精神分裂症

(schizophrenia, SCZ) 患者粪便微生物改变进行比对分析,发现 MDD 患者粪便中有大约 80% 微生物改变与 SCZ 患者粪便微生物改变显著不同^[2]。除了精神疾病,本课题组还将 MDD 肠道微生物改变与重症肌无力等神经疾病中肠道微生物改变进行了鉴别分析^[23],进一步证实了引起抑郁发病的肠道微生物改变具有特异性。

3 肠道微生物紊乱通过微生物-肠-脑轴诱导抑郁的分子机制

肠道微生物群和大脑之间有许多潜在的相互作用途径,从复杂、高度可变的神经支配系统,到极度细微、难以测量的小分子信息传递系统,即微生物-肠-脑轴。那么肠道微生物紊乱是通过什么途径诱导抑郁发病的?为此,本课题组开展了大量的研究,旨在阐述肠道微生物紊乱诱导抑郁发生发展中的可能作用途径。

3.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴途径

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是神经内分泌系统重要组成部分,在心境障碍和功能性疾病的发病过程中起着至关重要的作用。HPA 的过度激活,如皮质醇、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH)和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的分泌增加,已被证明在 MDD 发病中起关键作用^[24-25]。大量的研究揭示了肠道微生物群和 HPA 之间的相互作用。本课题组前期基于 GF 小鼠研究发现,与无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠相比,GF 小鼠海马组织中糖皮质激素受体通路相关基因(*Slc22a5*, *Aqp1*, *Stat5a*, *Ampd3*, *Plekhf1*, *Cyb561*)表达上调,提示肠道微生物的缺失可能通过影响糖皮质激素受体通路功能引起小鼠抗抑郁、抗焦虑样行为表型^[26]。此外, Sudo N 等^[27]给 GF 小鼠和 SPF 小鼠分别给予急性束缚应激,发现 GF 小鼠的血浆皮质酮和 ACTH 水平明显升高,随后给 GF 小鼠移植正常小鼠粪便微生物群后,这种应激反应被逆转,提示肠道微生物对应激反应中 HPA 活性具有重要的调控作用。同时,本研究也进一步证实肠道微生物可以通过调节 HPA 活性影响慢性束缚应激致小鼠焦虑、抑郁样行为效应^[28]。由此可见,肠道微生物可通过调节 HPA 功能参与抑郁症的发生发展过程,但其具体机制仍有待进一步研究。

3.2 单胺类神经递质途径

单胺类神经递质耗尽被认为是抑郁症发病的重要危险因素。目前临床上大多数抗抑郁药的作用机制是抑制相关受体或酶,增加突触间隙中神经递质水平。某些肠壁上皮细胞具有内分泌或旁分泌功能,可以影响神经递质或其前体的产生。本课题组前期对 GF 小鼠和 SPF 小鼠海马组织中单胺类神经递质通路相关基因进行检测,发现与 SPF 小鼠相比,GF 小鼠中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(dopamine, DA)受体(*Htr7*, *Htr1f*, *Htr3b*, *Drd3*)、单胺类神经

递质转运体和代谢酶(*Ddc*, *Maob*, *Tdo2*)、单胺类神经递质相关信号转导分子(*Fos*, *Creb1*, *Akt1*, *Gsk3a*, *Pik3ca*, *Pla2g5*, *Cyp2d22*, *Grk6*)、5-HT 和 DA 突触靶点下游信号分子(*Ephb1*, *Slc18a1*, *Nr4a1*, *Gdnf*)表达水平均存在显著改变,肠道微生物重定植以后部分基因表达恢复至正常水平^[29],这提示肠道微生物可能通过调节单胺类神经递质系统影响小鼠大脑功能和行为表现。同时,色氨酸作为 5-HT 的前体,肠道微生物可激活吡哆胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO),通过犬尿氨酸代谢途径,减少色氨酸含量,导致 5-HT 生成减少,从而诱发抑郁症^[30]。此外,研究发现长期服用双歧杆菌的小鼠体内 DA 和 5-HT 水平增加,并且抑郁样行为也显著改善。基于以上证据,推测单胺类神经递质功能障碍可能参与肠道微生物紊乱,诱导抑郁发病。

3.3 免疫炎症途径

越来越多的证据表明,炎症反应失衡参与 MDD 的发病和抗抑郁药的反应,高水平的炎症反应会增加 MDD 的患病风险^[31]。MDD 患者体内白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎性细胞因子水平显著升高,IL-4 和 IL-10 等抗炎性细胞因子水平降低^[32]。肠道微生物紊乱情况下,病原微生物是否会通过引起炎症反应失衡诱导抑郁呢?肠道微生物丰度分析表明,MDD 中粪球菌属(*Coprococcus*)和粪杆菌属(*Faecalibacterium*)等抗炎微生物相对丰度降低,埃格特菌属(*Eggerthella*)等促炎微生物相对丰度增高^[33]。本课题组前期研究发现,当对慢性束缚小鼠进行基因敲除或米诺环素抑制 caspase-1 表达后,肠道微生物中 *Akkermansia* spp. 和 *Blautia* spp. 相对丰度增加,这分别与减轻炎症的有益作用和肠道菌群的再平衡相一致,毛螺菌科(Lachnospiraceae)丰度的增加与 caspase-1 缺乏的微生物群变化一致^[34],提示肠道微生物紊乱可通过炎症性信号通路调节大脑功能和抑郁样行为。本课题组进一步采用 NLRP3^{-/-}基因敲除小鼠研究发现,NLRP3 可通过介导肠道微生物紊乱诱导星形胶质细胞功能障碍从而参与抑郁调节^[35]。此外,本课题组在 CD36^{-/-}基因敲除小鼠中发现,海马 NLRP3/caspase-1 炎症性信号通路表达下调,同时伴有拟杆菌属(*Bacteroides*)、理研菌属(*Rikenella*)、拟普雷沃菌属(*Alloprevotella*)丰度增加,而 *Allobaculum* 丰度降低,这与 CD36^{-/-}基因敲除小鼠海马的炎症反应减轻一致^[36]。另外,在 GF 小鼠中发现肠道微生物可通过调节 TNFR1 信号通路等炎症反应过程影响脑功能和行为表型^[37]。截至目前,大量证据表明肠道微生物紊乱诱导的抑郁中存在明显的炎症反应异常,但这种异常的炎症反应是肠道致病微生物本身引起的宿主反应还是抑郁症的病理特征改变仍有待进一步明确。

3.4 细胞信号通路途径

机体内细胞信号传导通路紊乱与 MDD 发病密切相关。本课题组通过比较分析 SPF、GF 和肠道微生物重定植的 GF 小鼠海马组织中 lncRNAs、miRNAs 和 mRNAs 转录本改变,发现肠道微生物可通过 CREB 和 Ras/MAPK 信号通路调节

宿主脑功能和行为^[38]。本课题组对肠道微生物紊乱诱导的抑郁小鼠嗅球组织进行蛋白组学分析发现, CREB 信号通路紊乱参与了肠道微生物诱导抑郁发病^[39]; 进一步对 GF 小鼠和 SPF 小鼠海马组织进行磷酸化蛋白组学分析, 同样发现 CAMKII-CREB 信号通路在肠道微生物调节大脑功能中发挥关键作用, 随后采用肠道菌群移植的方法证实该通路是肠道微生物紊乱诱导抑郁中肠-脑分子机制的关键环节^[40]; 同时对肠道菌群移植诱导抑郁的小鼠海马组织进行乙酰化和琥珀酰化修饰蛋白进行蛋白质组学分析, 发现肠道微生物紊乱可通过改变 MAPK 信号通路相关蛋白翻译后修饰水平调节 MAPK 信号通路活性, 从而诱导小鼠抑郁样行为^[41]。此外, 研究显示肠道微生物紊乱可通过引起内源性大麻素 (eCB) 信号通路功能降低, 从而诱导小鼠抑郁样行为, 通过选择性增强中枢 eCB 信号或同时添加乳酸杆菌属 (*Lactobacilli genus*) 菌株, 可缓解小鼠抑郁样行为^[42]。

3.5 代谢通途径

肠道微生物紊乱除影响上述生物学过程外, 还可通过引起机体代谢功能紊乱从而诱发抑郁。例如, 肠道微生物代谢产生的短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 可调节体内 5-HT 的水平, 而 5-HT 水平的降低是导致 MDD 的直接原因; 此外肠道微生物还可通过影响宿主的营养吸收和代谢, 从而影响大脑功能。本课题组前期研究显示, 在“人源化”抑郁小鼠中, 肠道微生物紊乱可通过影响宿主肝脏能量代谢和色氨酸代谢通路调控大脑功能^[43]; 海马代谢组学分析显示, 肠道微生物紊乱诱导的代谢物改变主要涉及碳代谢和氨基酸代谢障碍^[44]; 进一步在海马组织中进行乙酰化和琥珀酰化修饰蛋白组学分析, 发现肠道微生物紊乱可导致代谢途径中相关酶的乙酰化和琥珀酰化修饰水平改变, 影响糖酵解/糖异生、丙酮酸代谢、三羧酸循环和氧化磷酸化等线粒体介导的生物学过程障碍, 从而参与抑郁样行为的调节^[45]。基于代谢组学, 本课题组发现在自然抑郁非人灵长类 (食蟹猴) 中, 肠道微生物紊乱可能通过调节外周和中枢脂肪酸、鞘磷脂和甘油磷脂的代谢而导致抑郁样行为发生^[20]。同时, 本课题组采用宏基因组联合非靶向代谢组学的方法, 率先描绘了 MDD 的肠道细菌组、病毒组和粪便代谢组学特征, 结果显示 MDD 存在以微生物源氨基酸代谢紊乱为特征的肠道微生态失调^[19]。

4 研究结论及未来工作展望

本课题组研究发现肠道微生物紊乱是 MDD 的重要致病因素, 肠道微生物可以通过影响 HPA、单胺类神经递质、免疫炎症、细胞信号通路和代谢途径的功能, 从而参与调节抑郁样行为。整体认识肠道微生物组紊乱是解析 MDD 病因的全新起点。MDD 的关键致病菌株及其致抑郁机制仍有待深入研究。因此, 在后续研究中, 挖掘出抑郁的关键致病肠道微生物对 MDD 患者关键致病微生物分离培养和鉴定, 以及通过无菌模式动物验证关键菌株致抑郁效能及其机制是当前亟

待开展的工作; 此外, 肠道微生物紊乱如何影响大脑行为调控仍有待进一步明晰。期待通过调控肠道微生态为 MDD 防治提供新策略和新理念。

参 考 文 献

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789–1858.
- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211–224.
- [3] Schratz G. Neurobiology: a molecular knife to dice depression[J]. Nature, 2014, 516(7529): 45–46.
- [4] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. Cell, 2012, 148(6): 1258–1270.
- [5] 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.
- [6] Zheng P, Wang Y, Chen L, et al. Identification and validation of urinary metabolite biomarkers for major depressive disorder[J]. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(1): 207–214.
- [7] Zheng P, Chen JJ, Huang T, et al. A novel urinary metabolite signature for diagnosing major depressive disorder[J]. J Proteome Res, 2013, 12(12): 5904–5911.
- [8] 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.
- [9] Chen JJ, Zheng P, Liu YY, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14: 647–655.
- [10] Chen Z, Li J, Gui S, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder[J]. Neuroreport, 2018, 29(5): 417–425.
- [11] Chung YCE, Chen HC, Chou HCL, et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits[J]. J Psychiatr Res, 2019, 111: 74–82.
- [12] Lai WT, Deng WF, Xu SX, et al. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients[J]. Psychol Med, 2021, 51(1): 74–82.
- [13] Rong H, Xie XH, Zhao J, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients[J]. J Psychiatr Res, 2019, 113: 90–99.
- [14] Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2021, 104: 1–10.

- 2015,48:186–194.
- [15] 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.
- [16] Kelly JR,Borre Y,O'Brien C,et al. Transferring the blues:depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. *J Psychiatr Res*,2016,82:109–118.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Yang J,Zheng P,Li Y,et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders [J]. *Sci Adv*,2020,6(49):eaba8555.
- [20] 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*,2020, [Epub ahead of print]. DOI:10.1038/s41380-020-0744-2.
- [21] Zheng P,Yang J,Li Y,et al. Gut microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression[J]. *Adv Sci (Weinh)*,2020,7(7):1902862.
- [22] Zheng P,Zeng B,Liu M,et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice[J]. *Sci Adv*,2019,5(2):eaau8317.
- [23] Zheng P,Li Y,Wu J,et al. Perturbed microbial ecology in myasthenia gravis:evidence from the gut microbiome and fecal metabolome [J]. *Adv Sci (Weinh)*,2019,6(18):1901441.
- [24] Swaab DF,Bao AM,Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration[J]. *Ageing Res Rev*,2005,4(2):141–194.
- [25] Bao AM,Hestiantoro A,Van Someren EJW,et al. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor-alpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders[J]. *Brain*,2005,128(Pt 6):1301–1313.
- [26] Luo Y,Zeng B,Zeng L,et al. Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus[J]. *Transl Psychiatry*,2018,8(1):187.
- [27] Sudo N,Chida Y,Aiba Y,et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. *J Physiol*,2004,558(Pt 1):263–275.
- [28] Huo R,Zeng B,Zeng L,et al. Microbiota modulate anxiety-like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2017,7:489.
- [29] Pan JX,Deng FL,Zeng BH,et al. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice[J]. *J Neurol Sci*,2019,400:160–168.
- [30] Gardier AM. Antidepressant activity:contribution of brain microdialysis in knock-out mice to the understanding of BDNF/5-HT transporter/5-HT autoreceptor interactions[J]. *Front Pharmacol*,2013,4:98.
- [31] Pasco JA,Nicholson GC,Williams LJ,et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression[J]. *Br J Psychiatry*,2010,197(5):372–377.
- [32] Dowlati Y,Herrmann N,Swardfager W,et al. A Meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*,2010,67(5):446–457.
- [33] Simpson CA,Diaz-Arteche C,Eliby D,et al. The gut microbiota in anxiety and depression:a systematic review[J]. *Clin Psychol Rev*,2021,83:101943.
- [34] Wong ML,Inserra A,Lewis MD,et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition[J]. *Mol Psychiatry*,2016,21(6):797–805.
- [35] 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.
- [36] Bai S,Wang W,Wang T,et al. CD36 deficiency affects depressive-like behaviors possibly by modifying gut microbiota and the inflammasome pathway in mice[J]. *Transl Psychiatry*,2021,11(1):16.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Huang C,Yang X,Zeng B,et al. Proteomic analysis of olfactory bulb suggests CACNA1E as a promoter of CREB signaling in microbiota-induced depression[J]. *J Proteomics*,2019,194:132–147.
- [40] Wang H,Liu L,Rao X,et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals perturbed pathways in the hippocampus of gut microbiota dysbiosis mice[J]. *Transl Psychiatry*,2020,10(1):346.
- [41] Liu L,Wang H,Rao X,et al. Comprehensive analysis of the lysine acetylome and succinylome in the hippocampus of gut microbiota-dysbiosis mice[J]. *J Adv Res*,2021,30:27–38.
- [42] Chevalier G,Siopi E,Guenin-Macé L,et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system[J]. *Nat Commun*,2020,11(1):6363.
- [43] 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.

(责任编辑:周一青)