

抑郁症患者肠道菌群物种结构差异的临床对照研究

曾育辉 陈湘清 陈运香 旷石 薛爱兰

412003 株洲市三医院精神科

通信作者: 薛爱兰, Email: 3196879298@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.08.007

【摘要】目的 探讨抑郁症患者与健康对照者之间肠道菌群的差异性, 为抑郁诊断及治疗提供参考。**方法** 选取2020年11月—2022年11月于株洲市三医院精神科就诊的53例抑郁症患者为抑郁组, 同期于株洲市公开招募55名性别、年龄与抑郁组患者匹配的健康志愿者为健康对照组。收集受试者的一般资料, 采集受试者新鲜粪便, 采用16S rDNA宏基因测序定性、定量分析肠道菌群多样性、丰度、结构等差异以及与临床症状的相关性。**结果** 共收集到27 237 978个16S rDNA。两组受试者肠道菌群的整体丰度 α 多样性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。物种及结构方面, 两组受试者的四种距离(Jaccard距离、Bray-Curtis距离、非加权UniFrac距离、加权UniFrac距离) β 多样性比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。相较于健康对照组, 抑郁组拟杆菌门占比高(12.4%比44.1%), 厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)值低(6.35比1.04)。线性判别分析效应量(LEfSe)分析显示, 两组受试者肠道菌群多达30个物种差异有统计学意义($P < 0.05$, LDA值 > 2)。**结论** 抑郁症患者与健康对照者之间肠道菌群具有差异性, 而具有差异性的肠道菌群物种可能是潜在客观标志物及干预靶标。

【关键词】 抑郁症; 肠道菌群; 宏基因测序

基金项目: 湖南省卫生健康委科研课题一般项目(202103090048)

A controlled clinical study of the structural differences of intestinal microbiota species in patients with depression

Zeng Yuhui, Chen Xiangqing, Chen Yunxiang, Kuang Shi, Xue Ailan

Department of Psychiatry, Zhuzhou Third Hospital, Zhuzhou 412003, China

Corresponding author: Xue Ailan, Email: 3196879298@qq.com

【Abstract】Objective To explore the differences in intestinal microbiota species between patients with depression and healthy controls, providing reference for the diagnosis and treatment of depression. **Methods** A total of 53 patients with depression who visited the psychiatric department of Zhuzhou Third Hospital from November 2020 to November 2022 were selected as the depression group. At the same time, 55 healthy volunteers matched in gender and age were publicly recruited as the health control group in Zhuzhou City. General data were collected. The fresh feces from subjects were collected. 16S rDNA metagenome sequencing was applied to analyze the differences in intestinal microbiota diversity, abundance, structure and correlation with clinical symptoms. **Results** A total of 27 237 978 16s rDNA were collected. The α diversity analysis of the overall abundance of intestinal microbiota showed that there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). In terms of species and structure, the β diversity analysis of four distances (Jaccard distance, Bray-Curtis distance, unweighted UniFrac distance, and weighted UniFrac distance) showed that the differences between the two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with the healthy control group, the proportion of Bacteroidetes in the depression group increased (12.4% vs. 44.1%), and the ratio of Firmicutes to Bacteroidetes (F/B) decreased (6.35 vs. 1.04). Linear discriminant analysis effect size (LEfSe) analysis showed that, as many as 30 species of gut microbiota were statistically different between the two groups ($P < 0.05$, LDA > 2). **Conclusions** There are differences in intestinal microbiota between patients with depression and healthy controls, and the different gut microbiota species may be used as potential objective markers and intervention targets.

【Key words】 Depressive disorder; Intestinal microbiota; Metagenomic sequencing

Fund program: General Project of Scientific Research of Hunan Provincial Health Commission (202103090048)

抑郁症是严重危害人类健康的慢性疾病,全球约3.5亿人罹患抑郁症,且发病率逐年上升,带来严重的社会经济负担^[1-2]。现有研究提示脑-肠相互作用可能与抑郁发生、发展有关。Kelly等^[3]研究发现,将抑郁症患者肠道菌群移植到小鼠体内,诱发了其抑郁的行为和生理特征,进而推断肠道菌群失调可能导致抑郁症的发生。抑郁症患者肠道菌群多样性研究结果并不一致,部分研究发现抑郁症患者与健康人群肠道菌群多样性具有显著性差异^[4-6],然而部分研究结果显示,抑郁症患者与健康人群肠道菌群在整体多样性丰富度方面无明显差异^[7-8]。明确抑郁症患者肠道菌群分布特征及其与健康人群的差异有助于探寻抑郁客观诊断标志物或新的干预靶标。因此,本研究采用16S rDNA宏基因组测序定性、定量分析抑郁症患者与健康对照者肠道菌群的差异,并分析菌群差异与临床症状的相关性,以期对抑郁症的综合防治提供策略。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2020年11月—2022年11月于株洲市三医院精神科就诊的53例抑郁症患者为抑郁症组。纳入标准: (1) 基于DSM-V诊断标准^[9], 由具有精神病学主治及以上职称的临床医师确诊为抑郁症; (2) 处于抑郁发作, HAMD-17评分 ≥ 17 分^[10]; (3) 年龄16~65岁; (4) 可理解并遵守研究要求。排除标准: (1) 正在使用抗抑郁药物、泻药; (2) 在过去4周内使用过抗菌药物(符合纳入标准者可在停用抗菌药物4周后再进入基线期); (3) 在过去2周内使用过益生菌产品。

同期于株洲市公开招募55名健康志愿者为健康对照组。纳入标准: (1) 基于DSM-V诊断标准^[9], 由具有精神病学主治及以上职称的临床医师确认未患精神心理障碍; (2) HAMD-17评分 ≤ 7 分^[10]。健康对照组排除标准同抑郁症组。本研究已通过株洲市三医院伦理委员会审批[伦理批号: (2020) 医研伦审第(001)号], 所有受试者自愿参与本研究并签

署知情同意书。

2. 研究方法: (1) 收集一般资料。收集受试者的性别、年龄、身高、体重、职业、婚姻情况及既往史(包括甲状腺功能减退症、颈椎病、丙型肝炎、氨苄青霉素过敏、胃息肉切除术)。 (2) 粪便采集与保存。采集受试者入组后次日早晨新鲜粪便样本约0.2 g, 立即由经过培训的护士按采样盒内标准操作流程取样置于5 ml细胞保存液中常温保存, 并按要求于3 d内送达检验机构, 由第三方检验机构进行16S rDNA肠道宏基因组检测分析。 (3) 粪便样本基因组DNA提取。取0.5 ml含有粪便的保存液提取核酸(QIASymphony DSP Virus/Pathogen Midi Kit, Qiagen), 依据制造商提供的详细操作手册进行样本处理, 核酸提取在自动提取仪(QIASymphony SP核酸全自动提取仪, Qiagen)上完成。采用Qubit测定DNA浓度, 确保所有样本的DNA浓度不低于1 ng/ μ l。 (4) 16S rDNA基因片段扩增。①扩增16S高变区及纯化: 采用Ion 16STM Metagenomics Kit, 针对16S rDNA的多个高变区(V2、V3、V4、V67、V8、V9)进行扩增, 引物序列见表1。PCR产物经纯化后使用Qubit测定浓度。②末端修复及加接头: 使用末端修复酶进行末端修复, 然后纯化产物; 再通过连接酶, 为每个样本的扩增产物加上接头, 然后纯化。③扩增文库及纯化: 对已加好接头的文库进行PCR扩增, 反应流程为95 $^{\circ}$ C预变性5 min, 95 $^{\circ}$ C变性15 s, 58 $^{\circ}$ C退火15 s, 70 $^{\circ}$ C延伸1 min, 扩增7个循环; 扩增结束后4 $^{\circ}$ C保湿。扩增后的文库再纯化, 并采用Qubit测定最终文库浓度。 (5) 宏基因组测序。按浓度及上机要求混合文库, 混合后的文库在Ion Torrent PGM测序平台上进行高通量测序。测序过程中, 严格控制实验条件, 以确保数据的高质量和可重复性。 (6) 质量控制方法。原始的FASTQ格式测序数据首先通过fastqc工具进行全面的质量控制评估, 该评估包括序列质量得分的分布、序列长度的一致性、GC含量的分布、序列重复性等指标。基

表1 16S rDNA 多个高变区扩增所用引物序列

V区	正向	反向
V2	5'-GGCGSACGGGTGACTAA-3'	5'-GCTGCCTCCCGTAGGACT-3'
V3	5'-ACTGAGACACGGTCCARACT-3'	5'-GTATTACCGCGGCTGCTG-3'
V4	5'-CCAGCAGCCCGGTAATA-3'	5'-GGACTACCAGGTATCTAATCCTGT-3'
V67	5'-ACAAGCGGHGGARCATGT-3'	5'-GACGTCATCCCCACCTTCC-3'
V8	5'-GYTGTCTGCTCAGCTCCTGT-3'	5'-CGATTACTAGCGAYTCCGACTTCA-3'
V9	5'-GTTACGACTTCACCCAGTCA-3'	5'-GCGTCGTAGTCCGGATTGG-3'

于fastqc的评估结果,使用dada2软件进一步进行数据处理,采用Dada算法对序列进行去噪和质量过滤,从而提高数据的质量。(7)肠道菌群的生物信息学分析。采用QIIME2生物信息学软件套件分析处理后的高质量序列。通过QIIME2中的操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)聚类功能,将序列聚类为OTUs,并在97%的相似度水平上进行分类学注释。进一步使用QIIME2内置的多样性分析工具对α多样性(如Shannon指数和Faith's系统发育多样性指数)和β多样性(如Bray-Curtis和Jaccard距离)进行计算和比较,以评估样本间的微生物群落多样性和组成差异。使用线性判别分析效应量(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)软件识别在两组间具有差异的微生物类群。

3. 统计学方法:采用SPSS 29.0.1软件进行统计学分析。采用单样本K-S检验进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Witney U检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组受试者一般资料比较:两组受试者的身高、体重、性别、职业、既往史比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组受试者的年龄、婚姻情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2. 宏基因组测序分析:从两组共108例受试者粪便中收集到27 237 978个序列,样本最小值为7 464个,最大值为726 565个,平均值为230 830.32个。经质控后,最小值为5 952个,最大值为621 164个,中位数和四分位数为180 343(100 196, 251 075)个。

3. 肠道菌群物种多样性分析:(1)α多样性。健康对照组与抑郁症组肠道菌群的Shannon多样性指数和Faith's系统发育多样性比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图1、2。(2)β多样性。基于4种距离(Jaccard距离、Bray-Curtis距离、非加权UniFrac距离、加权UniFrac距离)进行PERMANOVA差异性检验分析,结果显示健康对照组与抑郁症组菌群结构比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),图3~6。

4. 物种差异分析:百分比饼图结果显示,抑郁症组患者肠道菌群中厚壁菌门占45.8%,拟杆菌门占44.1%,见图7;健康对照组受试者肠道菌群中厚壁菌门占78.7%,拟杆菌门占12.4%,见图8;两组受试者的F/B(厚壁菌门/拟杆菌门)比值(健康对照组为6.35,抑郁症组为1.04)比较,差异有统计学意义($P=0.02$)。

5. LEfSe筛选组间生物标志物:线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)提示,LEfSe分析共鉴定出30个有显著差异的特征物种(即 $P < 0.05$, LDA值 > 2),相较于健康对照组,抑郁症组有16个物种相对丰度较差,见表3、图9。

讨论 肠道菌群数量约为人体细胞总数的10倍,被称为人体的“第二基因组”,参与人体营养物质代

表2 两组受试者一般资料比较

项目	健康对照组(n=55)	抑郁症组(n=53)	t/Z/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	38.84 ± 9.34	27.09 ± 11.15	5.93	< 0.01
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	160.74 ± 7.76	163.34 ± 8.11	-1.70	0.09
体重[kg, $M(P_{25}, P_{75})$]	59.63(52.00, 65.50)	58.25(50.00, 64.00)	0.67	0.51
性别[例(%)]				
男	15(27.30)	19(35.80)	0.92	0.41
女	40(72.70)	34(64.20)		
职业[例(%)]				
体力	1(1.80)	3(5.70)	0.30	0.58
非体力	54(98.20)	50(94.30)		
婚姻情况[例(%)]				
已婚	47(85.50)	18(34.00)	29.87	< 0.01
未婚	8(14.50)	35(66.00)		
既往史[例(%)]				
有	2(3.60) ^a	3(5.70) ^b	< 0.01	0.97
无	53(96.40)	50(94.30)		

注:既往史包括过敏史,其中^a甲状腺功能减退症1例,氨苄青霉素过敏1例;^b包括颈椎病1例,丙型肝炎1例、丙型肝炎1例、胃息肉切除术后1例

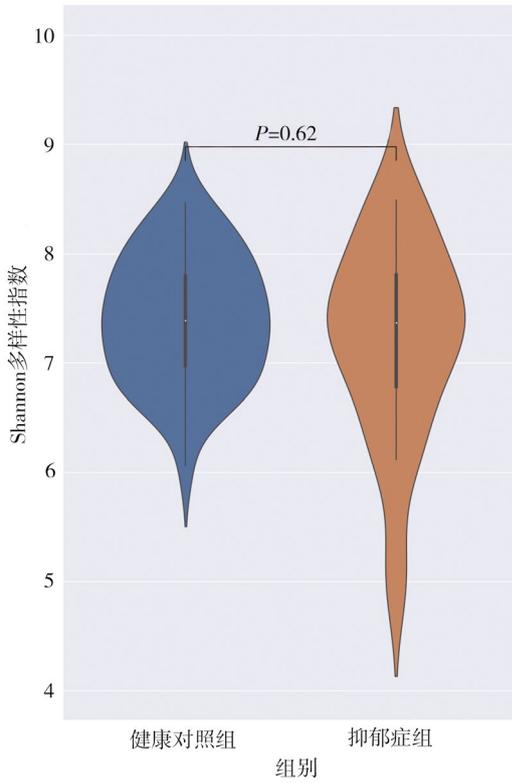


图1 两组受试者Shannon多样性指数小提琴图

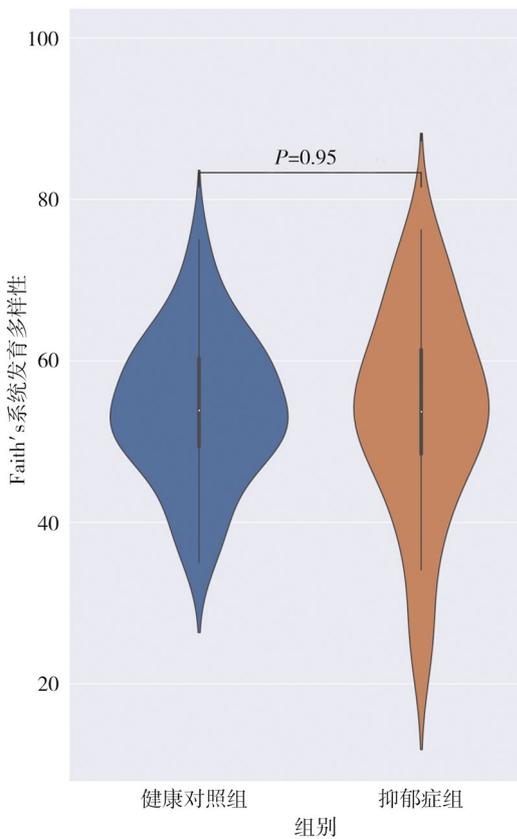
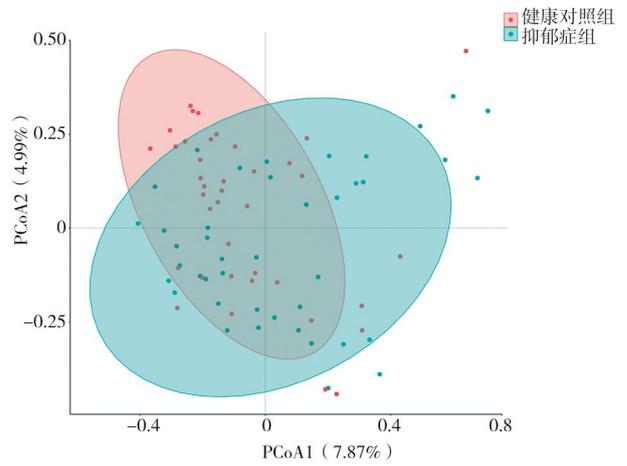
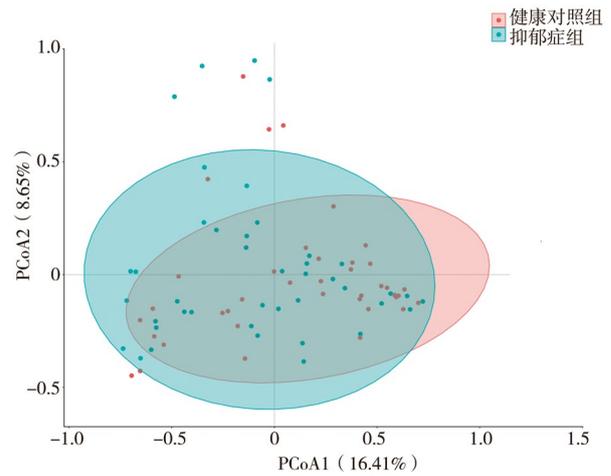


图2 两组受试者Faith's系统发育多样性小提琴图



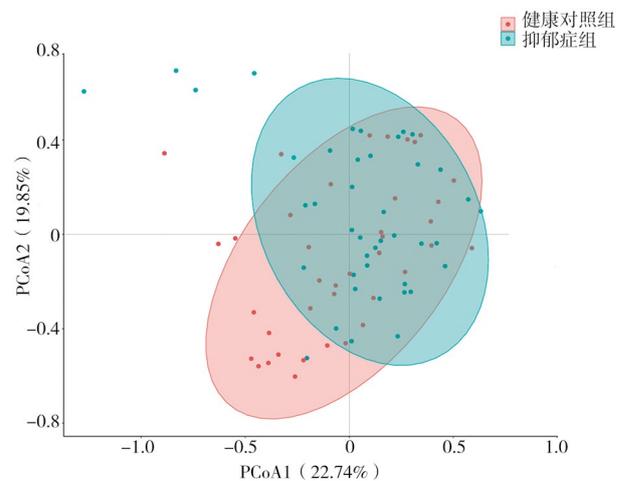
注: PCoA 主坐标分析

图3 两组受试者Jaccard距离主坐标分析图



注: PCoA 主坐标分析

图4 两组受试者Bray-Curtis距离主坐标分析图



注: PCoA 主坐标分析

图5 两组受试者非加权UniFrac距离主坐标分析图

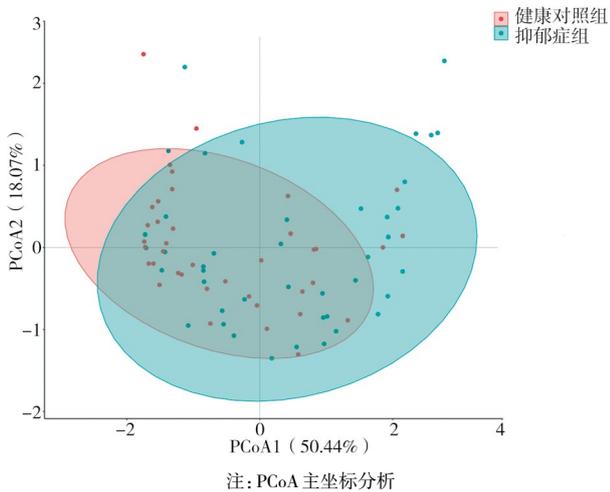


图6 加权UniFrac距离主坐标分析图

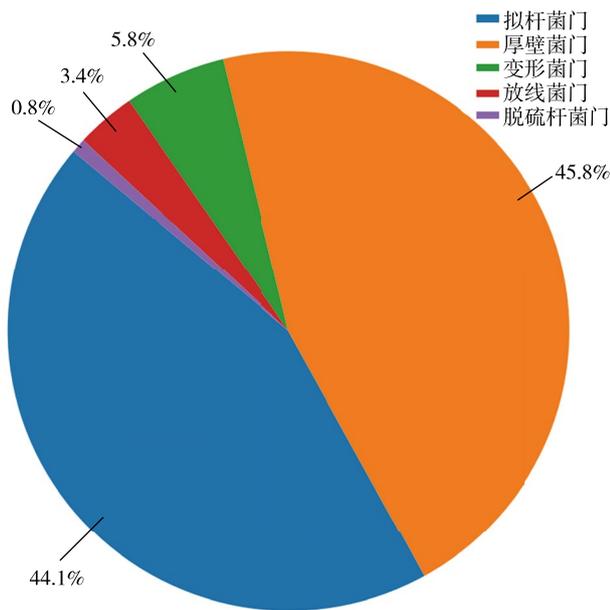


图7 抑郁组患者(n=53)肠道菌群门级别百分比饼图

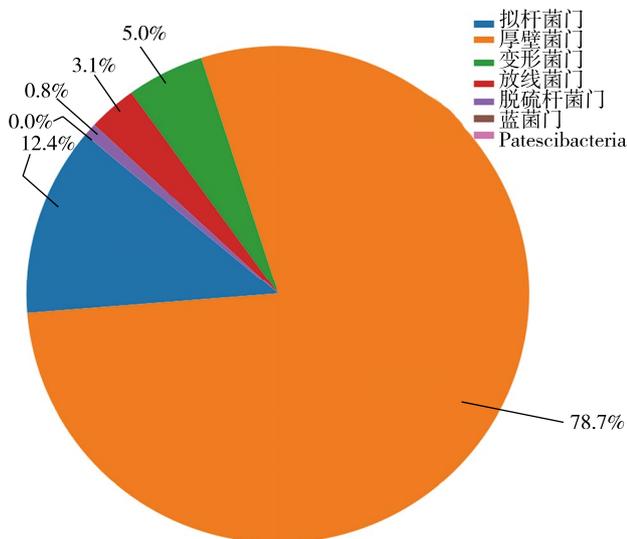


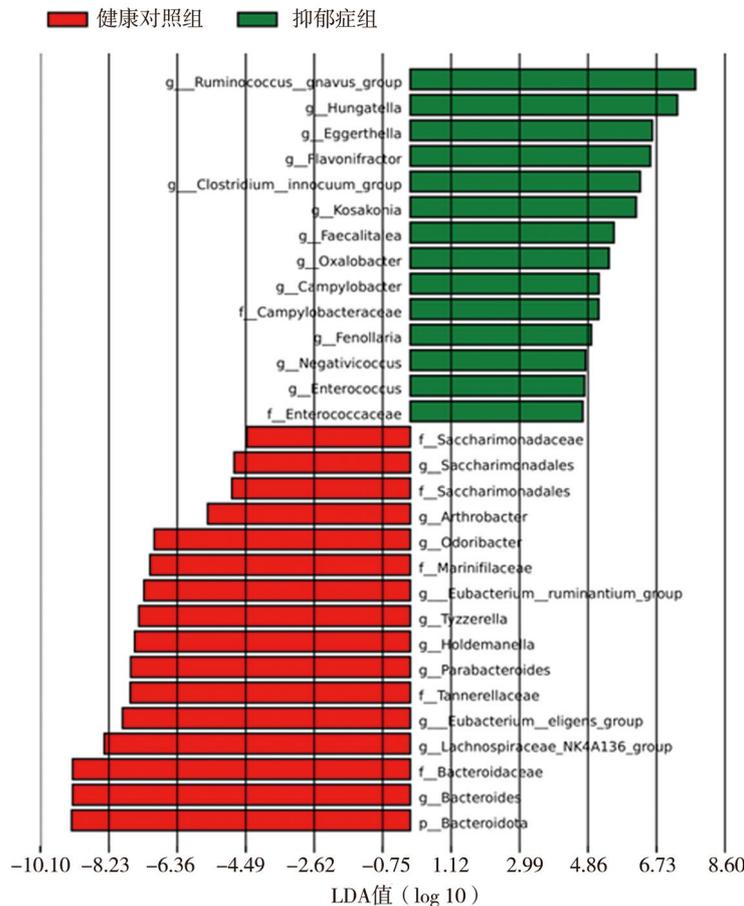
图8 健康对照组受试者(n=55)肠道菌群门级别百分比饼图

表3 两组受试者肠道菌群存在差异的特征物种

物种	组别	LDA 值	P 值
Bacteroides 属	健康对照组	9.22	0.02
Lachnospiraceae_NK4A136_group 属	健康对照组	8.36	0.04
Parabacteroides 属	健康对照组	7.64	<0.01
Eubacterium_eligens_group 属	健康对照组	7.86	0.04
Ruminococcus_gnavus_group 属	抑郁组	7.79	0.01
Holdemanella 属	健康对照组	7.53	0.04
Eubacterium_ruminantium_group 属	健康对照组	7.27	<0.01
Tyzzarella 属	健康对照组	7.41	0.03
Hungatella 属	抑郁组	7.30	<0.01
Flavonifractor 属	抑郁组	6.56	<0.01
Fenollaria 属	抑郁组	4.95	0.04
Odoribacter 属	健康对照组	6.99	0.04
Eggerthella 属	抑郁组	6.61	0.03
Campylobacter 属	抑郁组	5.15	0.04
Kosakonia 属	抑郁组	6.17	0.04
Enterococcus 属	抑郁组	4.76	0.04
Clostridium_innocuum_group 属	抑郁组	6.28	0.02
Arthrobacter 属	健康对照组	5.53	0.04
Oxalobacter 属	抑郁组	5.43	0.04
Negativicoccus 属	抑郁组	4.79	0.04
Faecalitalea 属	抑郁组	5.56	0.02
Saccharimonadales 属	健康对照组	4.81	0.04
Saccharimonadaceae 科	健康对照组	4.46	0.03
Bacteroidota 门	健康对照组	9.25	0.04
Bacteroidaceae 科	健康对照组	9.22	0.02
Tannerellaceae 科	健康对照组	7.65	<0.01
Marinifilaceae 科	健康对照组	7.11	0.04
Campylobacteraceae 科	抑郁组	5.15	0.04
Enterococcaceae 科	抑郁组	4.71	0.04
Saccharimonadales 科	健康对照组	4.87	0.04

注: Bacteroides 拟杆菌属; Lachnospiraceae_NK4A136 毛螺菌属; Parabacteroides 副拟杆菌属; Eubacterium 真杆菌属; Ruminococcus 瘤胃球菌属; Holdemanella 霍尔德曼氏菌属; Tyzzarella 泰泽雷拉菌属; Flavonifractor 解黄酮菌属; Odoribacter 臭杆菌属; Eggerthella 爱格氏菌属; Campylobacter 弯曲杆菌属; Kosakonia 考氏科萨克氏菌属; Enterococcus 肠球菌属; Clostridium_innocuum 无害梭菌属; Arthrobacter 节杆菌属; Oxalobacter 草酸杆菌属; Bacteroidota 拟杆菌门; Bacteroidaceae 拟杆菌科; Campylobacteraceae 弯曲菌科; Enterococcaceae 肠球菌科; LDA 线性判别分析

谢、维生素合成、肠道屏障、免疫等多种生理活动^[11]。研究表明,肠道菌群可能对脑功能有重要影响,抑郁症发生、发展可能与肠道菌群失调相关^[11]。本研究也提示抑郁组肠道菌群在整体丰度方面与健康对照组无异常,但在肠道菌群物种及结构上有差异;相较于健康对照组受试者,抑郁组患者的拟杆菌门占比升高,两组受试者肠道菌群存在多达30个物种的差异,提示抑郁患者与健康对照者之间肠道菌群具有差异性,而具有差异的肠道菌群物种可能作为潜在客观标志及干预靶标。



注: LDA 线性判别分析; Ruminococcus 瘤胃球菌属; Eggerthella 爱格氏菌属; Flavonifractor 解黄酮菌属; Clostridium_innocuum 无害梭菌属; Kosakonia 考氏科萨克氏菌属; Oxalobacter 草酸杆菌属; Campylobacter 弯曲杆菌属; Campylobacteraceae 弯曲菌科; Enterococcus 肠球菌属; Enterococcaceae 肠球菌科; Arthrobacter 节杆菌属; Odoribacter 臭杆菌属; Eubacterium 真杆菌属; Tyzzereella 泰泽雷拉菌属; Holdemanaella 霍尔德曼氏菌属; Parabacteroides 副拟杆菌属; Lachnospiraceae_NK4A136 毛螺菌属; Bacteroidaceae 拟杆菌科; Bacteroides 拟杆菌属; Bacteroidota 拟杆菌门

图9 两组受试者肠道菌群差异物种的LDA效应值柱状图

本研究结果显示,反映丰富度和均匀度的综合指标多样性在抑郁症组及健康对照组之间差异无统计学意义,提示抑郁症患者肠道菌群多样性和丰富度较健康对照者无明显差异,这与既往某些研究结论不一致^[4-6],可能与入组患者饮食、诊断标准不同有关。

本研究对肠道菌群结构及分布进行比较,发现抑郁症患者的拟杆菌门占比升高, F/B 值降低,这与目前大部分研究结果一致^[3-5, 7, 12]。进一步行 LEfSe 分析发现,抑郁症组与健康对照组有 30 个物种的稳健差异有统计学意义,较既往研究^[4-5, 7]发现的差异物种数目更多且物种不尽相同。相较于健康对照组,抑郁症组有 16 个物种相对丰度较差,其中 Bacteroides(拟杆菌属)、Parabacteroides(副拟杆菌属)在人体中积极产生 GABA^[13],而 GABA 在调节锥体细胞的活动及维持大脑皮层回路的兴奋/抑制平衡中发挥重要作用。有研究表明, GABA 能中

间神经元功能异常是精神分裂症、抑郁症及孤独症等精神疾病的关键发病机制^[14],提示 Bacteroides、Parabacteroides 丰度的不足可能对抑郁发作产生重要影响;其中 Lachnospiraceae_NK4A136(毛螺菌属)、Eubacterium(真杆菌属)、Odoribacter(臭杆菌属)主要参与丁酸的产生,丁酸在能量稳态、结肠运动、免疫调节和肠道炎症抑制中起关键作用,其减少或缺乏与很多疾病,如抑郁和(或)疲劳、肥胖、2 型糖尿病、心脑血管疾病、结直肠癌、孤独症等相关^[15]。有研究发现,抑郁症组 Tyzzereella(泰泽雷拉菌属)丰度较低,通过运动对阈下抑郁症进行干预,肠道菌群 Tyzzereella 丰度增加^[16]。

综上所述,可以推断抑郁症患者肠道菌群与健康人群具有差异性,在抑郁症患者中可能有多达 30 个物种与健康人群存在差异,提示肠道菌群可能在抑郁症发病过程中发挥重要作用。Kelly 等^[3]研究发现,将抑郁症患者肠道菌群移植到小鼠体内后

诱发了其抑郁的行为和生理特征,进而推断肠道菌群失调可能导致抑郁症的发生。至于是抑郁症影响了肠道菌群的改变,还是肠道菌群的改变影响了抑郁症,关于这一问题,目前尚无一致性结果,相关研究需进一步深入以寻找共性,具有差异的肠道菌群物种可能是抑郁发作的生物标志物。

本研究存在一定的不足:(1)在入组标准方面,未排除特殊饮食偏好者。不同的饮食对肠道菌群有显著影响,如高脂高胆固醇饮食可导致肠道菌群 α 多样性降低,厚壁菌门和拟杆菌门的比例显著升高^[17],这对研究结果产生一定的影响。(2)未充分考虑人口学特征,两组受试者的平均年龄存在较大差异。不同年龄阶段的肠道微生物也会随年龄发生变化,有研究发现40~60岁人群粪便样品中拟杆菌的丰度较20~40岁组升高^[18]。本研究较既往研究样本量有所增加,但仍显不足,再加上具有地域性,因此还有较大的局限性。此外,由于伦理的限制,本研究无法将疗效不明的药物单独用于治疗抑郁发作,目前能了解到的研究均是使用微生物制剂联合抗抑郁药对比安慰剂联合抗抑郁药治疗抑郁症,暂无直接使用微生物制剂治疗抑郁症疗效的对照研究,建议今后可以建立动物模型,单纯使用微生物制剂治疗抑郁症并进行对照研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思与设计为曾育辉、薛爱兰,研究实施为曾育辉、陈湘清、陈运香、旷石,数据分析与解释、论文撰写为曾育辉,论文修订为薛爱兰

参 考 文 献

- [1] 李凌江,马辛.中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读:概述[J].中华精神科杂志,2017,50(3):167-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.03.002.
Li LJ, Ma X. Interpretation of the Guideline for Prevention and Treatment of Depression in China(Second Edition): summary[J]. Chin J Psychiatry, 2017, 50(3): 167-168.
- [2] Dominiak M, Antosik-Wojcinska AZ, Baron M, et al. Recommendations for the prevention and treatment of postpartum depression[J]. Ginekol Pol, 2021, 92(2): 153-164. DOI: 10.5603/GP.a2020.0141.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.02.008.
- [4] 陈庆翀.抑郁症患者肠道菌群的物种组成及代谢通路的差异[D].合肥:安徽医科大学,2021.
- [5] 王纪智.首发抑郁症患者肠道菌群与炎症指标的相关性研究[D].太原:山西医科大学,2021.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.03.016.
- [7] 厉红艳.首发未用药抑郁症患者肠道菌群与执行功能损害相关性研究[D].银川:宁夏医科大学,2019.
- [8] 武月霞,包雪艳,厉红艳,等.首发抑郁症患者肠道菌群与认知情绪调节关系研究[J].中国全科医学,2020,23(18): 2259-2265. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.778.
Wu YX, Bao XY, Li HY, et al. Relationship between intestinal flora and cognitive emotion regulation in patients with first-episode depression[J]. Chinese General Practice, 2020, 23(18): 2259-2265.
- [9] 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册(第五版)[M].北京:北京大学出版社,2015:154-156.
- [10] 张明园,何燕玲.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,2015:143-148.
- [11] 李波,侍荣华,李宗杰.肠道菌群-肠-脑轴与心身疾病的相互关系[J].生理科学进展,2018,49(3):221-226. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2018.03.013.
Li B, Shi RH, Li ZJ. Interrelationship between gut microbiota-gut-brain axis and psychosomatic diseases[J]. Progress in Physiological Sciences, 2018, 49(3): 221-226.
- [12] 祖先鹏.抑郁症患者代谢组与肠道菌群结构特征分析及Bacopside I抗抑郁作用的机制研究[D].上海:海军军医大学,2018.
- [13] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(3): 396-403. DOI: 10.1038/s41564-018-0307-3.
- [14] 李璠明,张广芬,杨建军.NMDA受体介导的GABA能中间神经元异常在精神疾病中的作用[J].中南大学学报(医学版),2020,45(2):176-180. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190048.
Li SM, Zhang GF, Yang JJ. Role of NMDA receptor-mediated abnormalities of GABAergic interneurons in psychiatric disorders[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2020, 45(2): 176-180.
- [15] Mukherjee A, Lordan C, Ross RP, et al. Gut microbes from the phylogenetically diverse genus Eubacterium and their various contributions to gut health[J]. Gut Microbes, 2020, 12(1): 1802866. DOI: 10.1080/19490976.2020.1802866.
- [16] Wang R, Cai Y, Lu W, et al. Exercise effect on the gut microbiota in young adolescents with subthreshold depression: a randomized psychoeducation-controlled trial[J]. Psychiatry Res, 2023, 319: 115005. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.115005.
- [17] 周青青,蒋丰岭,王家妮,等.不同饮食摄入对小鼠糖脂代谢、肠道菌群的影响[J].食品研究与开发,2021,42(10):16-23. DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2021.10.003.
Zhou QQ, Jiang FL, Wang JN, et al. Effects of different dietary ingestions on glucose and lipid metabolism, intestinal microbiota in mice[J]. Food Research and Development, 2021, 42(10): 16-23.
- [18] 陈军奎,刘伟,王欣,等.成年人不同阶段肠道菌群及其代谢差异的研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(3):276-281. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.03.008.
Chen JK, Liu W, Wang X, et al. Study on intestinal flora and metabolic differences in adults at different stages[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 28(3): 276-281.

(收稿日期:2023-10-29)

(本文编辑:赵金鑫)