

· 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0413

电休克疗法调节微生物 - 肠 - 脑轴以改善抑郁和睡眠的机制研究

郭晋言, 纪嘉铭, 刘军, 陈潮金, 姚伟锋✉

(中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州 510630)

【摘要】 目的 研究电休克疗法(ECT)对抑郁行为的影响,并探讨了其通过微生物群-肠-脑轴调节肠道微生物群组成和功能的机制。方法 采用慢性不可预见性应激(CUMS)建立抑郁症小鼠模型。将小鼠分为对照组、抑郁组和ECT治疗组,每组各6只,通过体质量变化、旷场实验、糖水消耗实验、强迫游泳等行为学实验评估抑郁症状。同时,采用苏木精-伊红(HE)染色、免疫荧光(IF)和激光散斑血流成像评估脑和肠道的组织学与微循环血流变化。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肠组织中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的水平,并通过宏基因组测序分析小鼠的肠道菌群多样性和丰度变化。结果 ECT治疗改善抑郁症小鼠的行为表现,体现在体质量增加、强迫游泳和悬尾实验中的不动时间减少(均 $P < 0.05$)。HE染色显示ECT治疗后肠道炎症浸润明显减轻($P < 0.05$),免疫荧光分析表明海马区域c-Fos表达增加($P < 0.05$),炎症因子检测结果显示,ECT治疗组的TNF- α 、IL-6水平均降低(均 $P < 0.01$)。宏基因组测序结果显示,ECT治疗增加了肠道菌群的多样性,尤其是拟杆菌和疣微菌的丰度得到恢复(均 $P < 0.05$)。结论 电休克疗法通过调节肠道菌群,改善脑肠轴功能,发挥抗抑郁作用和改善睡眠质量。

【关键词】 抑郁症; 睡眠障碍; 电休克治疗; 肠道菌群; 微生物-肠-脑轴

Mechanisms of microbiota-gut-brain axis modulation by electroconvulsive therapy to improve depression and sleep

GUO Jinyan, JI Jiaming, LIU Jun, CHEN Chaojin, YAO Weifeng✉

(Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding author: YAO Weifeng, E-mail: yaowf3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depressive behaviors and explore the mechanisms by which it regulates the composition and function of the gut microbiota via the microbiota-gut-brain axis. **Methods** A mouse model of depression was established using Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS). The mice were divided into the control group, depression group and ECT group ($n = 6$ in each group), and the depressive symptoms were assessed by behavioral experiments such as body weight change, open field test (OFT), sucrose preference test, and forced swimming test (FST). Meanwhile, histological and microcirculatory blood flow changes in the brain and intestines were assessed by HE staining, immunofluorescence (IF) and laser speckle contrast imaging (LSCI). The levels of inflammatory factors such as TNF- α and IL-6 in intestinal tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and changes in the diversity and abundance of gut microbiota in mice were analyzed by metagenomic sequencing. **Results** ECT significantly improved the behavioral performance of depressed mice, as reflected by weight gain, reduced immobility time in the FST and tail suspension test (TST) (all $P < 0.05$). HE staining showed a significant reduction in intestinal inflammatory infiltration after ECT ($P < 0.05$), and IF analysis demonstrated an increase in the expression of c-Fos in the hippocampal region ($P < 0.05$). Inflammatory factor assay results showed that the TNF- α and IL-6 levels were significantly reduced in the ECT group (both $P < 0.01$). In addition, the results of metagenomic sequencing showed that ECT significantly increased the diversity of gut microbiota, especially the abundance of *Bacteroidota* and *Verrucomicrobiota* was restored (both $P < 0.05$). **Conclusion** ECT exerts antidepressant effects and improves sleep by regulating intestinal flora and improving gut-brain axis function.

【Key words】 Depression; Sleep disorders; Electroconvulsive therapy; Gut microbiota; Microbiota-gut-brain axis

收稿日期: 2024-12-30

基金项目: 国家自然科学基金(82402913); 广东省基础与应用基础研究基金(2024A1515220097)

作者简介: 郭晋言, 硕士研究生, 研究方向: 抑郁症疾病治疗, E-mail: guojy88@mail2.sysu.edu.cn; 姚伟锋, 通信作者, 副主任医师, 博士生导师, 研究方向: 复杂手术的麻醉和围术期处理, E-mail: yaowf3@mail.sysu.edu.cn

抑郁症是一种全球性的精神障碍，具有高患病率且病程较长，严重影响患者的生活质量和社会功能。据统计，全球范围内约有3.5亿人患有抑郁症，这使其成为全球主要的公共卫生问题之一^[1]。研究表明，肠道微生物群在抑郁症的发生、发展和治疗中发挥着重要作用，有学者提出了微生物-肠-脑轴（microbiota-gut-brain axis, MGBA）的概念^[2]。MGBA是一个复杂的双向通讯系统，连接中枢神经系统、肠道微生物群和免疫系统，不仅在维持肠道稳态和神经功能中起关键作用，还在情绪调节中扮演重要角色^[3]。抑郁症患者的肠道微生物多样性下降，尤其是有益菌如拟杆菌和疣微菌的丰度减少，这与患者的情绪和认知障碍相关^[4]。此外，肠道菌群可以通过调节炎症反应、神经递质代谢以及下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴功能，影响抑郁症的病理生理机制^[5]。然而，肠道微生物群与抑郁症之间的关系尚不完全明确，尤其是其与抑郁症伴随的常见症状——睡眠障碍之间的关系，仍需进一步研究。

电休克疗法（electroconvulsive therapy, ECT）是治疗重度抑郁症的经典物理疗法，已广泛应用于临床实践^[6]。ECT不仅能够缓解抑郁症状，还具有促进神经可塑性、增强突触功能、调节神经递质水平以及抑制神经炎症的潜在作用^[7]。然而，目前大多数研究集中于ECT对中枢神经系统的直接作用，而对其与外周系统，特别是肠道微生物群的相互作用缺乏系统研究。这方面的研究不仅有助于全面理解ECT的多层次作用机制，还可以为治疗抑郁症及睡眠障碍提供新的理论依据。

因此，本研究旨在探讨ECT是否能够通过调节MGBA缓解抑郁症状并改善睡眠质量。本研究通过慢性不可预见性应激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）建立抑郁症小鼠模型，结合宏基因组测序、炎症因子检测、激光散斑血流成像和组织学分析，全面评估ECT对肠道微生物群组成、炎症反应及脑功能的调节作用，以期对抑郁症治疗提供新的理论基础和临床参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

18只6周龄雄性C57BL/6J小鼠20~25 g被用于CUMS诱导的抑郁模型的构建。所有小鼠均安

排在中山大学实验动物中心SPF级饲养房。中心环境适宜且动物可以自由摄食和饮水。适应性喂养1周后，将18只小鼠随机分为对照（CON）组，抑郁症（CUS）组，ECT治疗（EUS）组，每组各6只。本研究经中山大学实验动物伦理委员会批准（批件号：IACUC-20230115-01）。

1.2 实验试剂与设备

行为学分析系统TopScan 2.0（美国CleverSys），Ugo Basile 57800型电休克治疗仪（苏州格罗贝尔生物科技有限公司），蔗糖（广州迈发生物科技有限公司），酶联免疫吸附分析（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）试剂盒（江苏酶免实业有限公司），激光散斑血流成像仪（深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司），4%多聚甲醛（广州永津生物科技有限公司），Biosharp抗荧光淬灭封片剂（兰杰柯科技有限公司），Alexa Fluor 488 donkey anti-rabbit IgG（英国Abcam）。

1.3 造模与行为学评估

参考前人的研究^[8]，CUS和EUS组接受28 d的慢性温和应激处理，记录各组小鼠基线（0）、14、28、39 d体质量测量结果，并对各组动物进行糖水偏好测试（sugar water preference test, SPT）、悬尾试验（tail suspension test, TST）和强迫游泳测试（forced swimming test, FST）^[9]。EUS组使用Ugo Basile 57800型电休克治疗仪，每日进行1次治疗，连续干预10 d。治疗过程中，通过双侧眼电极施加电刺激，参数设置：脉冲频率260 Hz、脉宽0.3 ms、时限100 ms、电流80 mA^[10]。刺激后，小鼠表现出呃嘴、弓背、僵直及奔跑等行为，但未观察到强直-阵挛性发作。假手术对照组（CON组与CUS组）接受相同的操作流程（包括固定和电极放置），但不施加电刺激，以排除操作本身（如固定、电极接触）对实验结果的干扰。

1.4 免疫荧光检测

小鼠在完成行为学评估后，采用5%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉（50 mg/kg）。经心脏灌注生理盐水，随后用4%多聚甲醛进行灌注固定。固定后的脑组织进行石蜡包埋、切片制备。接着，将切片脱蜡至水，并使用0.3%的Triton X-100进行透化处理以提高抗体的穿透性。切片在室温下用10%的正常羊血清封闭非特异性结合位点，然后加入c-Fos一抗（通常为兔源或小鼠源）孵育过夜。次日，切片用荧光标记的二抗（绿色荧光标记）孵育，以标记c-Fos蛋白。为了显示细胞核位置，切

片用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)进行染色。最后,使用荧光显微镜拍摄海马区的图像。

1.5 肠道组织苏木精-伊红染色与ELISA检测

取出小鼠结肠组织,并用生理盐水冲洗干净。将其浸泡于10%中性甲醛溶液中进行固定。依次经过不同浓度的乙醇脱水、二甲苯透明,最后浸入石蜡中包埋。切片脱蜡至水后,先用苏木精染液染色细胞核呈蓝色,再用伊红染液染色细胞质呈红色。经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后,滴加中性树胶封固,采用改良版慢性结肠炎组织病理学评分系统(总分0~15分)评估结肠炎症程度,该系统从以下3个维度进行评分:①炎症细胞浸润,0分表示无浸润,1~2分表示黏膜层少量浸润,3~4分表示黏膜及黏膜下层中量浸润,5分表示全层大量浸润;②隐窝损伤,0分表示结构正常,1~2分表示轻度变形或杯状细胞减少,3~4分表示隐窝萎缩或部分消失,5分表示广泛破坏或脓肿形成;③黏膜结构破坏,0分表示结构完整,1~2分表示表层轻度糜烂,3~4分表示广泛糜烂或肉芽组织形成,5分表示坏死或溃疡形成。总分由3个维度的得分相加得出(0~15分),其中0~5分为轻度炎症,6~10分为中度炎症,11~15分为重度炎症^[11]。称重结肠组织,匀浆。收集上清液,按照ELISA试剂盒的说明书步骤进行试验。使用试剂盒配套的标准品(浓度梯度:0、10、25、50、100、250、500、1000 pg/mL)绘制标准曲线,并通过四参数 Logistic 方程进行拟合,计算样品中炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达水平。

1.6 肠道宏基因组测序

从CON组、CUS组和EUS组的小鼠粪便中提取基因组DNA。粪便样本于实验第38天(行为学测试前1天)采集,以排除行为学操作对肠道菌群的干扰。采用十六烷基三甲基溴化铵(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB)法进行DNA提取,并使用Agilent 5400进行DNA浓度、完整性和纯度的检测。使用NEBNext[®] Ultra[™] DNA Library Prep Kit for Illumina构建测序文库。将DNA样品片段化至350 bp,进行末端修复、加A尾、加测序接头、片段筛选、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增和纯化。利用Illumina NovaSeq高通量测序平台进行PE150策略测序。基于物种丰度表和功能丰度表,进行丰度聚类分析、

主成分分析(principal component analysis, PCA)和非度量多维排列(non-metric multidimensional scaling, NMDS)降维分析(仅物种)、样品聚类分析^[12]。

1.7 激光散斑血流成像

将小鼠麻醉并固定,确保头部暴露。使用生理盐水或温盐水保持眼球湿润。将激光散斑血流成像系统连接到电脑,并打开数据采集软件。根据实验需求,选择合适的图像分辨率、采集帧率和伪彩图类型。使用自动对焦或手动精细调焦功能,确保脑部图像清晰。记录图像和血流数据,选择感兴趣区域(region of interest, ROI),并进行灌注量统计分析^[13]。

1.8 统计学方法

数据采用GraphPad Prism 10.0进行分析与绘图,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较使用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性不可预测应激对小鼠行为的影响及电休克治疗的改善作用

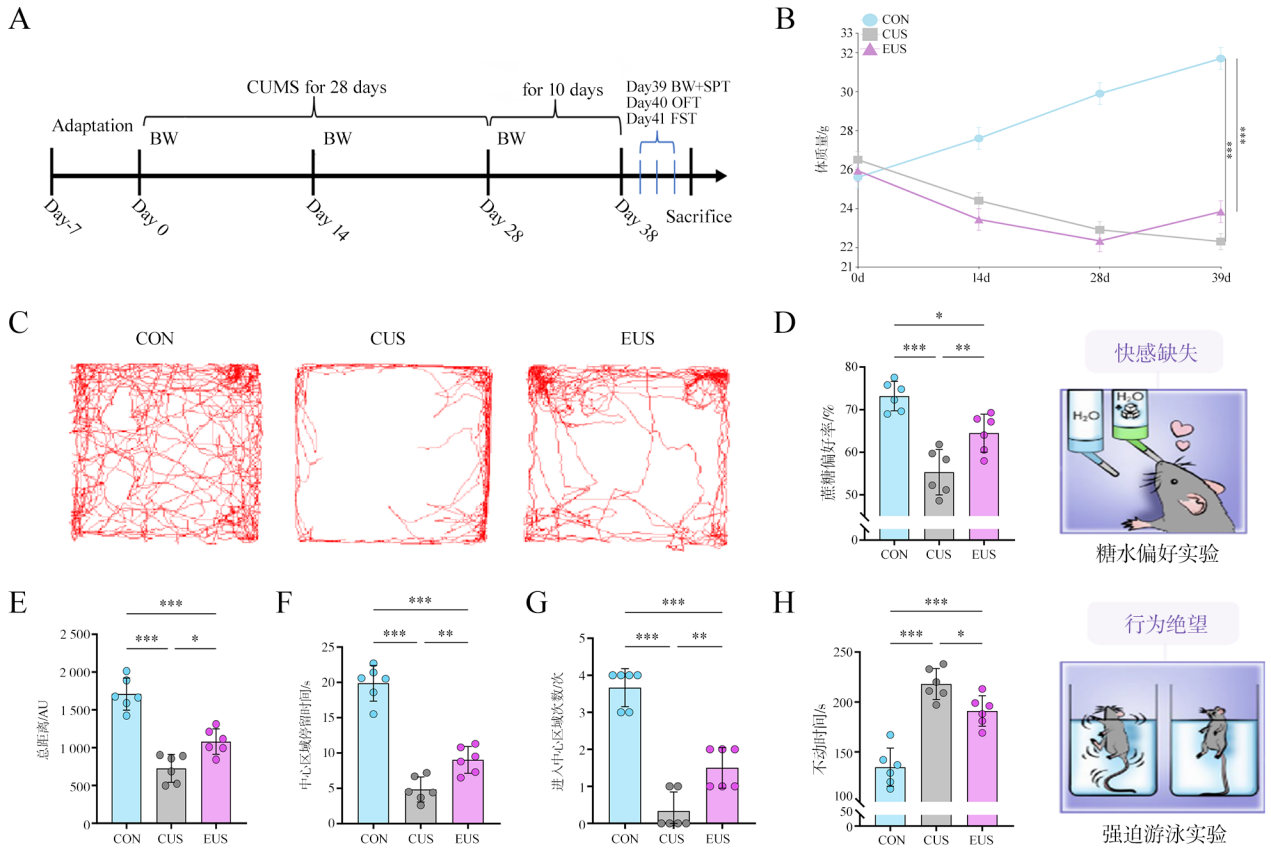
CUMS处理导致小鼠体质量下降,而ECT干预可以部分逆转这一趋势。此外,CUMS处理导致小鼠活动范围明显减少,轨迹图显示其移动的密集程度较低。然而,经过ECT治疗后,EUS组小鼠的活动范围增加,接近正常水平。CUMS处理还降低了小鼠对糖水的偏好度,表现为蔗糖溶液消耗量减少。ECT治疗后,EUS组小鼠的糖水偏好度提升,接近正常水平。最后,CUMS处理增加了小鼠的不动时间,表现出明显的绝望行为。经过ECT治疗,EUS组小鼠的不动时间减少,提示ECT能够有效缓解绝望情绪(均 $P < 0.05$)。见图1。

2.2 电休克治疗对抑郁症小鼠海马区c-Fos表达的影响

对小鼠海马切片进行免疫荧光染色发现,CON组中的c-Fos绿色荧光相对较强。然而,在经过CUMS处理后,这种荧光强度降低($P < 0.001$),EUS组中荧光强度得到了提升($P < 0.05$)。见图2。

2.3 慢性不可预测应激诱导的炎症反应及其电休克治疗的改善效果

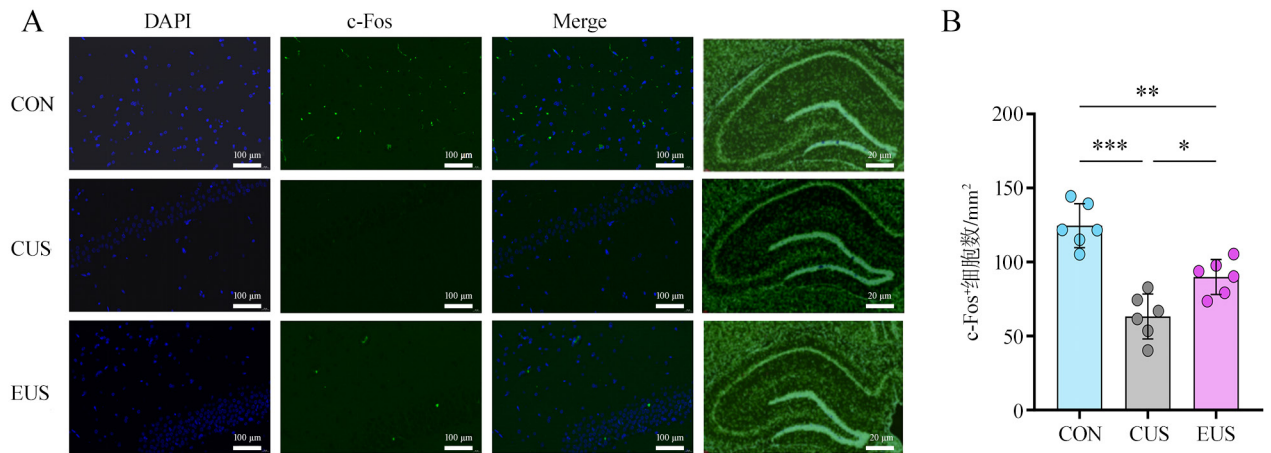
对小鼠肠黏膜进行HE染色发现,CON组的肠黏膜结构在不同放大倍数下均表现出内皮细胞排列整齐、腺体清晰可见的特点。相比之下,CUS组



注: A 为实验造模及干预流程 ($n = 6$, 造模周期 28 d, ECT 干预每日 1 次, 持续 10 d); B 为各组小鼠在第 0、14、28 和 39 天的体质量变化趋势; C 为旷场试验中小鼠 5 min 内的活动轨迹 (红色线条代表移动路径); D 为糖水偏好试验中糖水消耗量占总液体消耗量的百分比; E~G 分别为旷场试验中的总距离、进入中央区域的次数和在中央区域停留的时间; H 为强迫游泳试验中小鼠在 6 min 内的不动时间; 组间比较, $***P < 0.001$, $**P < 0.01$, $*P < 0.05$ 。D、H 的小鼠图为本作者使用 biorender 软件绘制。

图 1 3 组小鼠的行为学检测结果

Figure 1 Behavioral test results of the three groups of mice



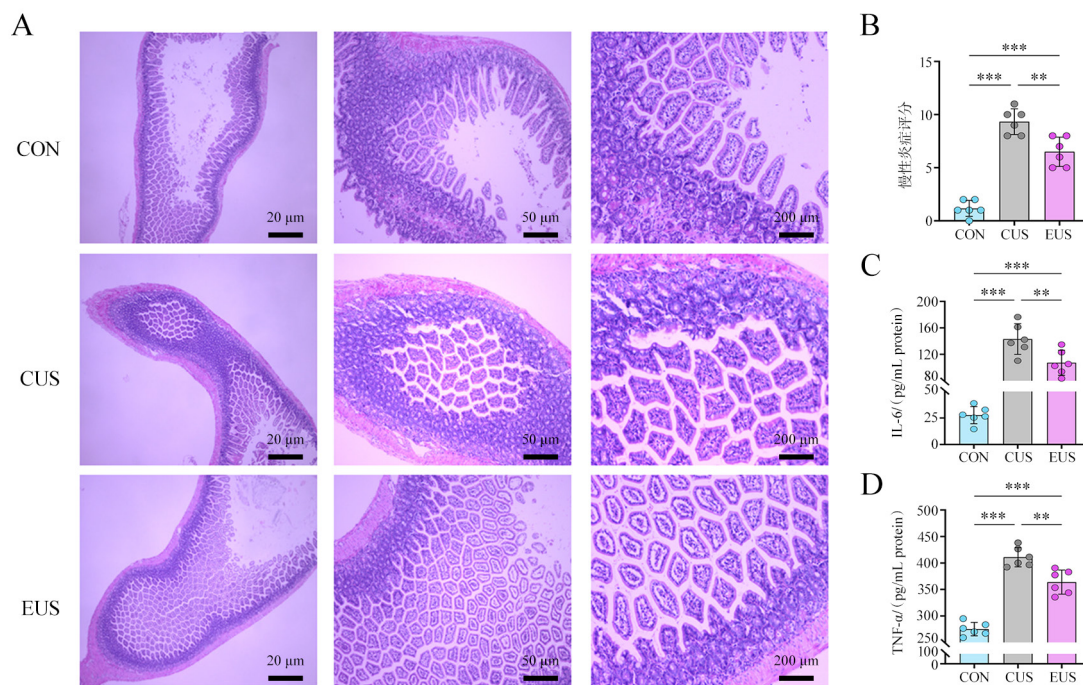
注: A 为 3 组小鼠海马区 c-Fos 阳性细胞的荧光图像 (标尺为 100、20 μm); B 为各组 c-Fos 荧光强度量化结果; 组间比较, $***P < 0.001$, $**P < 0.01$, $*P < 0.05$ 。

图 2 3 组小鼠的海马区 c-Fos 免疫荧光染色结果

Figure 2 Immunofluorescence staining results of c-Fos in the hippocampal region of mice from three groups

的肠黏膜结构出现明显炎症细胞浸润和腺体破坏 ($P < 0.001$), 这表明 CUS 组小鼠的肠黏膜发生了严重的炎症反应。在 EUS 组中, 尽管治疗后仍可见一些炎症细胞, 但整体炎症程度较 CUS 组有改善, 且组织结构逐渐恢复至正常状态 ($P < 0.01$)。慢性炎症评分结果显示, CUS 组小鼠结肠组织的

慢性炎症评分较高, 而 EUS 治疗能有效降低这一评分。此外, 对 TNF- α 和 IL-6 的表达水平进行了检测。检测结果表明, CUS 组小鼠结肠组织中的 TNF- α 和 IL-6 表达水平高于 CON 组, 而 EUS 治疗降低了这些炎症因子的表达水平 (均 $P < 0.01$)。见图 3。



注: A 为各组小鼠肠道的 HE 染色图像 (从左至右比例尺依次为 20、50、200 μm); B 为慢性炎症评分; C、D 分别为 ELISA 法检测各组血清中 TNF- α 、IL-6 的表达水平。组间比较, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$ 。

图 3 3 组小鼠的组织病理及炎症因子检测结果

Figure 3 Histopathological and inflammatory factor detection results in the three groups of mice

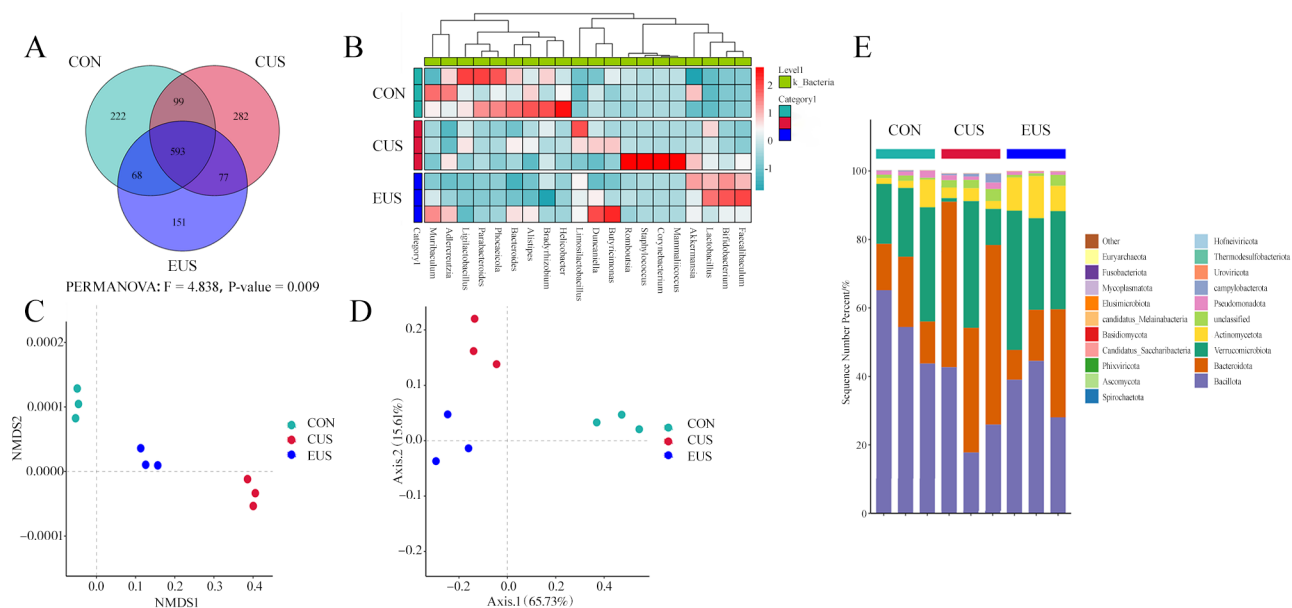
2.4 肠道宏基因组测序揭示 ECT 独特的微生物组特征

小鼠粪便样本的宏基因组测序结果显示, CON 组、CUS 组和 EUS 组共有的样本数为 593 例。PERMANOVA 分析结果显示 F 值为 4.838, P 值为 0.009, 这表明组间存在差异。NMDS 的结果显示, CON 组与 CUS 组之间存在一定的分离趋势, 而 EUS 组则位于这两者之间。柱状图展示了不同分类群的菌群百分比, 其中拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、厚壁菌门 (*Bacillota*)、疣微菌门 (*Verrucomicrobiota*)、放线菌门 (*Actinomycetota*) 和假单胞菌门 (*Pseudomonadota*) 占较高比例。与

CON 组相比, CUS 组中拟杆菌和疣微菌等有益菌减少, 而厚壁菌和假单胞菌等有害菌增多; ECT 治疗后, 有益菌的优势占比有所增加。见图 4。

2.5 小鼠大脑血流动力学变化的激光散斑成像研究

激光散斑成像技术通过检测血液流动的变化来评估小鼠大脑的血流量, 进而反映神经活动或病理状态下的血流动力学变化。与对照组相比, 抑郁症组在伪彩图中的颜色分布发生了改变, 显示出脑血流灌注量降低, 这一变化具有统计学意义 ($P < 0.001$)。在 ECT 治疗组中, 脑血流灌注量相较于 CUS 组有所恢复 ($P < 0.01$)。见图 5。



注: A 为韦恩图, 展示 3 组样本中共有及特有操作分类单元 (operational classification unit, OTU) 的数量 ($n = 3$); B 为热图, 为基于属水平微生物相对丰度的 Z-score 标准化结果, 展示了不同分类水平下各组间微生物丰度的差异, 每个颜色块代表一个特定分类群在不同样本中的相对丰度, 而不同颜色的条带则表示不同的分类级别, 其中红色表示相对丰度高于均值, 蓝色表示低于均值, 颜色深浅反映偏离程度; C 为 PERMANOVA 检验结果, 显示组间菌群结构的差异 ($P = 0.009$, $R^2 = 0.617$); D 为 NMDS 分析结果, 基于 Bray-Curtis 距离矩阵, 展示样本在二维空间的聚类趋势; E 为门水平微生物相对丰度的堆叠条形图, 展示各组优势菌门的比例分布。

图 4 肠道菌群宏基因组测序分析结果

Figure 4 Analysis results of gut microbiota metagenome sequencing

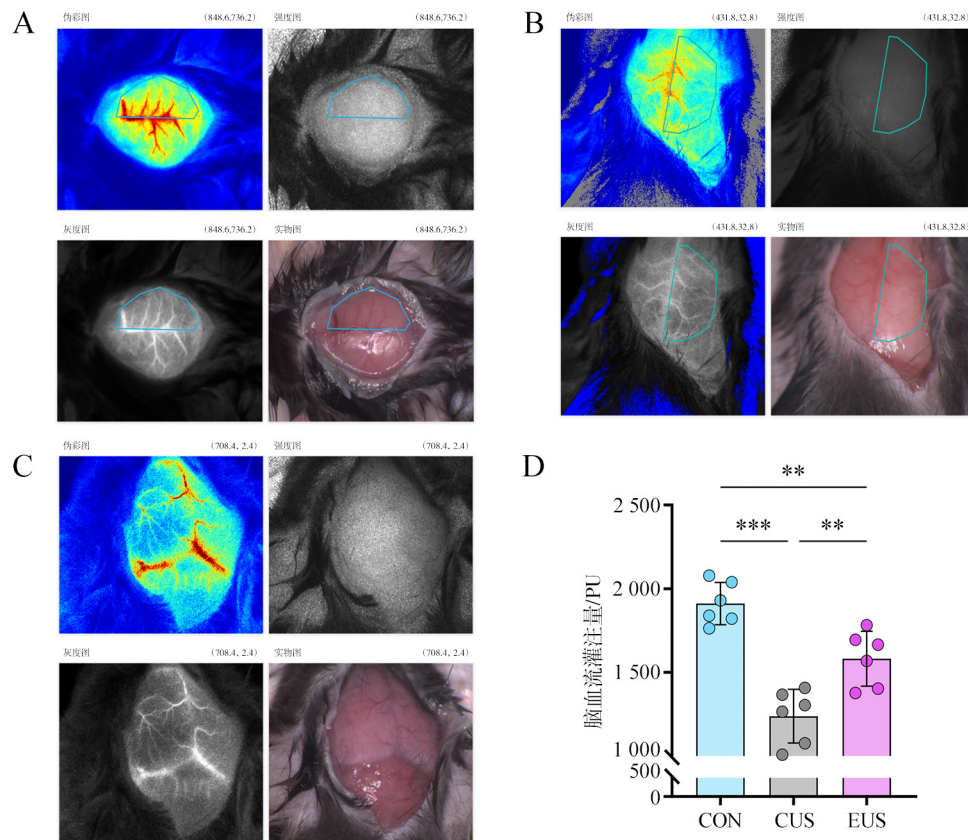
3 讨论

本研究旨在探讨 ECT 对 MGBA 的调节作用, 以及其在改善抑郁症和睡眠障碍中的潜在机制。研究表明, ECT 治疗能够改善 CUMS 诱导的抑郁小鼠模型的行为学表现, 具体表现为体质量增加、活动范围扩大、糖水消耗量提升, 以及在强迫游泳和悬尾实验中的不动时间减少。这些结果清晰展示了 ECT 对抑郁症状的改善效果, 并且突出表明其通过调节 MGBA 在调控情绪和行为方面发挥了关键作用。ECT 在神经可塑性方面的作用同样得到了验证。本研究通过检测海马区域 c-Fos 的表达水平, 发现 ECT 治疗能够提升抑郁症小鼠海马神经元的活性, 这表明 ECT 可能通过增强神经元的可塑性和突触功能来缓解抑郁症状。该发现与既往研究所表明的 ECT 促进神经元再生和增强突触可塑性^[14]高度一致, 为其在神经机制层面的作用提供了有力支持。

宏基因组测序显示, ECT 治疗可增加肠道菌群多样性, 其中拟杆菌门、厚壁菌门、疣微菌

门、放线菌门及假单胞菌门的比例变化可能参与睡眠调节。肠道菌群与睡眠质量的关联已得到证实: 拟杆菌、疣微菌等有益菌可通过调节 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸等神经递质合成影响睡眠调节^[15-16], 其丰度恢复不仅能改善肠道稳态, 还可通过促进短链脂肪酸 (如丁酸盐) 生成增强肠道屏障功能、减少炎症 (如拟杆菌), 或通过调节免疫反应维持肠道稳态 (如疣微菌), 进而减轻抑郁、促进睡眠^[17-18]; 两者还可能通过调控 HPA 轴应激反应及 5-羟色胺合成 (如拟杆菌) 进一步改善睡眠^[19-20]。相反, 厚壁菌、假单胞菌等丰度升高与抑郁加重、炎症水平上升相关^[21-22]。因此, ECT 可能通过调节上述菌群, 促进神经递质正常代谢、缓解神经炎症, 从而改善抑郁症及睡眠障碍。

本研究利用激光散斑血流成像技术评估了 ECT 对脑血流的影响。结果显示, CUS 组小鼠的脑血流灌注减少, 而经过 ECT 治疗后, 脑血流灌注量恢复至接近正常水平。脑血流的变化与神经活动的恢复及脑功能的改善密切相关。已有多项研究证实了睡眠质量与脑血流灌注量之间的关联, 尤其



注: A~C 分别为 CON 组、CUS 组、EUS 组小鼠脑部血流灌注图像 ($n = 6$, 展示代表性样本), 每图包含 4 个子图: 伪彩图 (红色表示高灌注, 蓝色表示低灌注, 基于灌注单位 PU 量化)、血流强度图 (数值范围 0~200 PU)、灰度图及实物定位图, 共同反映不同组别脑部血流灌注量的差异。D 为脑血流灌注量的统计分析, 组间比较, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$ 。

图 5 脑部血流灌注激光散斑成像结果

Figure 5 Laser speckle imaging results of cerebral blood flow perfusion

是在深度睡眠阶段, 脑血流灌注量的减少会影响神经元的修复与再生, 导致睡眠障碍^[23-24]。ECT 对脑血流的调节可能通过多个机制发挥作用。首先, ECT 通过减少炎症因子 (如 TNF- α 和 IL-6) 的表达, 降低神经炎症水平, 减少血管炎症反应, 使脑血流得以恢复^[25]。其次, 肠道微生物群的改善, 尤其是有益菌的增加, 可能通过增强免疫调节功能和调控下丘脑的激素分泌, 进一步促进脑血流的恢复^[26]。研究表明, 拟杆菌和疣微菌的丰度增加不仅有助于改善肠道健康, 还可能通过 MGBA 影响脑血管功能, 促使脑血流恢复正常。

睡眠质量的改善与脑血流恢复的关系可以通过神经递质的调控来进一步解释。ECT 通过恢复神经递质代谢, 特别是 5-羟色胺的正常合成与分泌, 有效调节了睡眠-觉醒周期^[27]。5-羟色胺在大脑中的水平与睡眠结构密切相关, 尤其是在快速眼动 (rapid eye movement, REM) 睡眠阶段, 这

一阶段是脑部自我修复和功能恢复的关键时期^[28]。脑血流的改善不仅促进了神经元的修复, 还增强了脑部的氧气和营养供应, 从而进一步提升了睡眠质量。ECT 的中枢作用机制是其疗效发挥的关键基础。该机制通过提升海马神经元的活性 (表现为 c-Fos 表达的上调) 以及改善脑部血流灌注, 直接调控神经递质的代谢过程和神经可塑性^[29-30]。此外, ECT 对肠道菌群的调节作用以及对 MGBA 功能的改善, 作为其间接效应, 进一步与中枢层面的治疗作用协同, 共同构建了一个“直接中枢调控与外周间接协同”的多层次作用网络^[31]。

尽管本研究揭示了 ECT 对 MGBA 的多层次调控作用, 但仍存在一些不足之处。首先, 本研究未获取直接的睡眠监测数据 (如睡眠时间和睡眠结构), 因此“睡眠改善”的结论需在后续研究中通过多导睡眠监测或脑电图等技术加以验证, 并将其作为未来的研究方向之一。未来研究应进一

步探讨不同干预措施的协同效应。例如,将ECT与益生菌补充或特定饮食干预相结合,可能有助于提升疗效并减少不良反应。通过多种治疗方式的联合应用,未来或许能为抑郁症及其伴随的睡眠障碍提供更加个性化和精细化的治疗方案。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] DENCHE-ZAMORANO Á, PASTOR-CISNEROS R, CARLOS-VIVAS J, et al. Associations between psychological distress, perceived social support and physical activity level in Spanish adults with depression[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10 (9): 1620. DOI: 10.3390/healthcare10091620.
- [2] LIANG S, WU X, HU X, et al. Recognizing depression from the Microbiota-Gut-Brain axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6): 1592. DOI: 10.3390/ijms19061592.
- [3] LONGO S, RIZZA S, FEDERICI M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60 (8): 1007-1017. DOI: 10.1007/s00592-023-02088-x.
- [4] CLEMINSON J S, THOMAS J, STEWART C J, et al. Gut microbiota and intestinal rehabilitation: a prospective childhood cohort longitudinal study of short bowel syndrome (the MIRACLS study): study protocol[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2024, 11 (1): e001450. DOI: 10.1136/bmjgast-2024-001450.
- [5] GUO J, GUO J, RAO X, et al. Exploring the pathogenesis of insomnia and acupuncture intervention strategies based on the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1456848. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1456848.
- [6] 臧向阳, 李晓月, 周少丽. 加速康复外科在无抽搐电休克治疗中的初步践行[J]. *新医学*, 2022, 53 (6): 389-394. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.06.001.
ZANG X Y, LI X Y, ZHOU S L. Preliminary application of enhanced recovery after surgery in modified electroconvulsive therapy[J]. *J New Med*, 2022, 53 (6): 389-394. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.06.001.
- [7] LIU J, GUAN J, XIONG J, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation combined with sertraline on cognitive level, inflammatory response and neurological function in depressive disorder patients with non-suicidal self-injury behavior[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2024, 52 (1): 28-36.
- [8] GUO J, ZHANG F, GAO J, et al. Proteomics-based screening of the target proteins associated with antidepressant-like effect and mechanism of Saikosaponin A[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (1): 174-188. DOI: 10.1111/jcmm.14695.
- [9] HUSSAIN H, AHMAD S, SHAH S W A, et al. Investigation of antistress and antidepressant activities of synthetic curcumin analogues: behavioral and biomarker approach[J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (10): 2385. DOI: 10.3390/biomedicines10102385.
- [10] MEYERS K T, DAMPHOUSSE C C, OZOLS A B, et al. Serial electroconvulsive Seizure alters dendritic complexity and promotes cellular proliferation in the mouse dentate gyrus; a role for Egr3[J]. *Brain Stimul*, 2023, 16 (3): 889-900. DOI: 10.1016/j.brs.2023.04.022.
- [11] MALTZ R M, MARTE-ORTIZ P, MCCLINCHIE M G, et al. T cell-induced colitis is exacerbated by prolonged stress: a comparison in male and female mice[J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (1): 214. DOI: 10.3390/biomedicines12010214.
- [12] KANG Z, ZHANG R, LI S, et al. Preliminary investigation of gut microbiota and associated metabolic pathways in the pathogenesis of primary central nervous system lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1548146. DOI: 10.3389/fonc.2025.1548146.
- [13] HU C, YAN C, WU Y, et al. Low FODMAP diet relieves visceral hypersensitivity and is associated with changes in colonic microcirculation in water avoidance mice model[J]. *Nutrients*, 2023, 15 (5): 1155. DOI: 10.3390/nu15051155.
- [14] SZOTA A M, KOWALEWSKA B, ĆWIKLIŃSKA-JURKOWSKA M, et al. The influence of electroconvulsive therapy (ECT) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level in patients with schizophrenia—a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (17): 5728. DOI: 10.3390/jcm12175728.
- [15] MAO C, XI C, DU R, et al. Characteristics of gut flora in children who go to bed early versus late[J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 23256. DOI: 10.1038/s41598-024-75006-y.
- [16] CHAUDHARY P P, KAUR M, MYLES I A. Does “all disease begin in the gut”? The gut-organ cross talk in the microbiome[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108 (1): 339. DOI: 10.1007/s00253-024-13180-9.
- [17] SONG Z, LI S, LI R. An investigation into the correlation of intestinal flora with obesity and gestational diabetes mellitus[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 5677073. DOI: 10.1155/2022/5677073.
- [18] SIERRA-MURGUÍA M, GUEVARA-SANGINÉS M L, NAVARRO-CONTRERAS G, et al. Relationship between thought style, emotional response, post-traumatic growth (PTG), and biomarkers in cancer patients[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2024, 21 (6): 763. DOI: 10.3390/ijerph21060763.
- [19] FIFEL K, EL FARISSI A, CHERASSE Y, et al. Motivational and valence-related modulation of sleep/wake behavior are mediated by midbrain dopamine and uncoupled from the homeostatic and circadian processes[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (24): e2200640. DOI: 10.1002/advs.202200640.
- [20] REBELOS E, IOZZO P, GUZZARDI M A, et al. Brain-gut-liver interactions across the spectrum of insulin resistance in metabolic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (30): 4999-5018. DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.4999.
- [21] SAHA P, SKIDMORE P T, HOLLAND L A, et al. Andrographolide attenuates gut-brain-axis associated pathology

- in gulf war illness by modulating bacteriome-virome associated inflammation and microglia-neuron proinflammatory crosstalk[J]. *Brain Sci*, 2021, 11 (7): 905. DOI: 10.3390/brainsci11070905.
- [22] GONZÁLEZ OLMO B M, BUTLER M J, BARRIENTOS R M. Evolution of the human diet and its impact on gut microbiota, immune responses, and brain health[J]. *Nutrients*, 2021, 13 (1): 196. DOI: 10.3390/nu13010196.
- [23] CONTI E, SCAFFEI E, BOSETTI C, et al. Looking for “fNIRS signature” in autism spectrum; a systematic review starting from preschoolers[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16 : 785993. DOI: 10.3389/fnins.2022.785993.
- [24] PERREY S. Evaluating brain functioning with NIRS in sports: cerebral oxygenation and cortical activation are two sides of the same coin[J]. *Front Neuroergon*, 2022, 3 : 1022924. DOI: 10.3389/fnrgo.2022.1022924.
- [25] WU H Y, HUANG C M, HSU A L, et al. Functional neuroplasticity of facilitation and interference effects on inhibitory control following 3-month physical exercise in aging[J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 3682. DOI: 10.1038/s41598-024-53974-5.
- [26] LUO Y H, WANG D W, YAO J, et al. Integrated metabolomics and transcriptomics analysis reveals the mechanism of *Tangbi capsule* for diabetic lower extremities arterial disease[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15 : 1423428. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1423428.
- [27] CAI Y, DONG Y, HAN M, et al. *Lactocaseibacillus paracasei* LC86 mitigates age-related muscle wasting and cognitive impairment in SAMP8 mice through gut microbiota modulation and the regulation of serum inflammatory factors[J]. *Front Nutr*, 2024, 11 : 1390433. DOI: 10.3389/fnut.2024.1390433.
- [28] MADAEVA I M, BERDINA O N, KURASHOVA N A, et al. Sleep apnea and serum serotonin level pre- and post-PAP therapy: a preliminary study[J]. *Neurol Ther*, 2021, 10 (2): 1095-1102. DOI: 10.1007/s40120-021-00290-z.
- [29] AKBAR S A, MATTFELD A T, LAIRD A R, et al. Sleep to internalizing pathway in young adolescents (SIPYA): a proposed neurodevelopmental model[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 140 : 104780. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104780.
- [30] WANG P, CAO W, ZHOU H, et al. Efficacy of Median nerve electrical stimulation on the recovery of patients with consciousness disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50 (11): 3000605221134467. DOI: 10.1177/03000605221134467.
- [31] DU N, XIE Y, GENG D, et al. Restoration of mitochondrial energy metabolism by electroconvulsive therapy in adolescent and juvenile mice[J]. *Front Psychiatry*, 2025, 16 : 1555144. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1555144.

(责任编辑: 林燕薇)