

[文章编号] 1671-587X(2025)01-0157-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250119

基于GMrepo数据库的抑郁症患者肠道菌群特征及抑郁症与肠道菌群的关联性分析

孙晓, 王旖旎, 高方胜, 张莹, 林平

(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[摘要] **目的:** 基于肠道菌群GMrepo数据库, 在排除性别、年龄、体质量指数(BMI)和国家等影响因素后探讨抑郁组与对照组研究对象的差异菌群, 并进一步分层阐明不同年龄和性别抑郁症患者的差异肠道菌群特征。**方法:** 从GMrepo数据库筛选研究对象, 表现型分别为“depression”和“health”, 根据纳入标准和排除标准下载筛选后研究对象的相关菌群丰度数据集。通过SPSS 27.0统计软件的病例配对功能, 根据性别(1:1)、年龄(± 5 岁)、BMI($\pm 1.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$)和国家(1:1)匹配对照组及抑郁组研究对象各95例; 采用非参数检验对肠道菌群进行单因素分析, 筛选假设检验下 $P < 0.05$ 的差异菌群; 采用Wald向前逐步选择法二元Logistic回归分析构建模型, 根据性别(男性、女性)和年龄(≤ 65 岁、 > 65 岁)进行分层分析, 根据比值比(OR)与显著性水平(P 值)确定不同层次下对照组人群与抑郁症患者之间有关系有意义的差异菌群。**结果:** 回归分析, 与对照组比较, 抑郁组患者普雷沃特菌(*Paraprevotella*) [OR=0.661, 95%置信区间(CI)=0.489~0.893, $P=0.007$]和普氏菌(*Prevotella*) (OR=0.946, 95%CI=0.903~0.992, $P=0.022$) 丰度明显偏低, 是抑郁症发生的保护因素。男性人群中 *Paraprevotella* (OR=0.358, 95%CI=0.146~0.883, $P=0.026$) 为抑郁组与对照组之间的差异性菌群, 女性人群中粪杆菌 (*Faecalibacterium*) (OR=0.565, 95%CI=0.322~0.990, $P=0.046$) 和另枝菌属 (*Alistipes*) (OR=0.513, 95%CI=0.289~0.911, $P=0.023$) 为抑郁组与对照组之间的差异性菌群, 年龄 ≤ 65 岁的人群中 *Prevotella* (OR=0.654, 95%CI=0.476~0.899, $P=0.009$) 为差异性菌群。**结论:** *Paraprevotella*、*Prevotella*、*Faecalibacterium* 和 *Alistipes* 为抑郁症的特征性肠道菌群, 其丰度改变可能会对抑郁症的发生发展产生重要影响。

[关键词] 抑郁症; 肠道菌群; GMrepo数据库; 差异菌群

[中图分类号] R749.4; R378.2 **[文献标志码]** A

Characteristics of intestinal flora in patients with depression based on GMrepo database and correlation analysis between depression and intestinal flora

SUN Xiao, WANG Yini, GAO Fangsheng, ZHANG Ying, LIN Ping

(Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Second Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

[收稿日期] 2024-01-11 **[录用日期]** 2024-04-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(32200895); 中央财政支持地方高校改革发展专项资金项目(30011220007); 中国博士后科学基金项目(2021M701023); 黑龙江省博士后科学基金项目(lbhz21182)

[作者简介] 孙晓(1998-), 女, 山东省潍坊市人, 护理学硕士, 主要从事抑郁症和“肠-脑”轴方面的研究。

[通信作者] 林平, 教授, 博士研究生导师(E-mail: linping_1962@163.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

ABSTRACT Objective: To explore the differential flora between depression group and control group Based on the GMrepo database of intestinal flora, after excluding the factors such as gender, age, body mass index(BMI), and country, and to further clarify the characteristics of differential intestinal flora in the depression patients with different ages and genders. **Methods:** The subjects were selected from the GMrepo database with phenotypes of “depression” and “health”, and the relevant microbial abundance datasets of the screened research subjects were downloaded based on inclusion and exclusion criteria. Using the case matching function of SPSS 27.0 statistical software, 95 control subjects and 95 depression patients were matched into two groups based on gender (1:1), age (± 5 years), BMI ($\pm 1.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), and country (1:1); univariate analysis on intestinal flora using non-parametric tests was conducted to screen the differential intestinal flora with a $P < 0.05$ under hypothesis testing; Wald’s forward stepwise selection method was used to construct a binary Logistic regression model, stratified analysis was conducted based on gender (male, female) and age (≤ 65 years, > 65 years) and the significantly differential flora between the subjects in control group and the patients in depression group were determined based on odds ratio (OR) and P -value within different subpopulations. **Results:** Compared with control group, *Paraprevotella* [OR=0.661, 95% confidence interval (CI)=0.489–0.893, $P=0.007$] and *Prevotella* (OR=0.946, 95% CI=0.903–0.992, $P=0.022$) showed significantly lower abundance in the patients in depression group, which were the protective factors for the occurrence of depression. *Paraprevotella* (OR=0.358, 95% CI=0.146–0.883, $P=0.026$) was identified as the differential flora in the male population between depression group and control group, while *Faecalibacterium* (OR=0.565, 95% CI=0.322–0.990, $P=0.046$) and *Alistipes* (OR=0.513, 95% CI=0.289–0.911, $P=0.023$) were the differential flora in the female population. *Prevotella* (OR=0.654, 95% CI=0.476–0.899, $P=0.009$) was the differential flora among the individuals’ age ≤ 65 years between depression group and control group. **Conclusion:** *Paraprevotella*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, and *Alistipes* are the characteristic intestinal flora associated with depression, and the changes in their abundances may have significant impacts on the occurrence and development of depression.

KEYWORDS Depression; Intestinal flora; GMrepo database; Different flora

抑郁症是一种临床常见的以长期情绪低落为特征的情感障碍类疾病,以持续的情绪低落、兴趣减退和认知功能受损为核心表现^[1]。基于“肠道菌群-肠-脑”轴理论,抑郁症的发病机制复杂,肠道菌群可通过以激活炎症通路、神经通路和菌群代谢物短链脂肪酸为代表的“神经-内分泌-免疫”网络调控宿主大脑情绪反应,进而加重抑郁症患者病情。因此,进一步阐明抑郁症患者的差异菌群,对于临床有效防控抑郁症的发生发展具有重要意义。目前国内外研究多局限于单一项目,尚无相关研究综合多项实验数据系统分析肠道菌群与抑郁症的关系。既往研究^[2]显示:抑郁症患者中男性与女性和不同年龄(≤ 65 岁、 > 65 岁)间比较差异有统计学意义,导致不同的发病机制。因此,本研究基于华中科技大学牵头建立的肠道菌群GMrepo数据库(涵盖353个项目的92种表型、58 903份人类肠道样本),并利用对干扰因素进行配对的研究方法,探讨抑郁症患者的肠道菌群特征,并进一步分层分析不同性别、不同年龄组患者中抑郁症发生的差异

性菌群,为临床抑郁症的防控提供更加精准的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究资料 于GMrepo数据库(<https://gmrepo.humangut.info/home>)中分别以“depression”和“health”为关键词,以体质量指数(body mass index, BMI) $\geq 18.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 和扩增子数据为检索策略进行检索。纳入标准:①抑郁组筛选自数据库中诊断为“depression”的样本,对照组筛选自数据库中标识为“health”的样本;②在数据库中通过质量控制的样本;③具有可用的相关扩增子序列数据。排除标准:①近期有抗生素使用史;②宏基因组数据;③缺少关于性别、年龄、BMI或国家信息。采用抑郁症患者[医学主题词表(medical subject headings, MeSH)唯一ID: D003863]和对照组(MeSH唯一ID: D006262)数据集,根据数据库项目注释显示:抑郁症的诊断标准为精神科医生定义的中等强度抑郁状态,区别于精神疾病中的重度

抑郁症。对照组筛选自数据库表现型标识为“健康”的样本,即“生物体可以发挥最佳功能且没有任何疾病证据的一种状态”。根据纳入标准和排除标准下载数据后,根据性别(1:1)、年龄(± 5 岁)、BMI($\pm 1.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$)和国家(1:1),将对照组与抑郁组按1:1的比例进行匹配。本研究筛选了来自美国、澳大利亚和英国的样本数据,获得对照组和抑郁组各95例,共190例样本。

1.2 统计学分析 抑郁症的发生发展与性别、年龄^[2]、BMI^[3]和国家^[4]存在密切关联,将对照组和抑郁组研究对象之间的性别、年龄、BMI和国家进行匹配,消除其在2组间的差异,能有效避免对肠道菌群分析结果的影响。采用SPSS 27.0和R软件进行统计学分析。使用Shapiro-Wilk检验和Kolmogorov-Smirnov检验对菌群丰度数据进行正态性评估,如检验后 $P > 0.05$,则表示数据符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;如检验后 $P < 0.05$ 则表示数据不符合正态分布,以中位数和四分位数间距[M(IQR)]表示。采用SPSS 27.0统计软件中的“病例对照匹配”功能模块,实现对照组与抑郁组研究对象的1:1匹配。假设检验时,采用配对 t 检验分析正态分布的数据,Wilcoxon符号秩检验分析非正态分布数据,对非正态分布的独立数据采用Wilcoxon-Mann-Whitney检验。在分层数据假设检验部分,由于数据不再处于配对状态,故采用两独立样本 t 检验分析正态分布的菌群,采用Wilcoxon-Mann-Whitney检验分析非正态分布的菌群。采用PASS软件(21.0.3)对配对数据进行差值计算,通过差值数据的均值和标准差计算样本量是否符合要求,设置 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ (power=0.8),使用双侧配对 Z 检验。

“种水平”的肠道菌群丰度数据分析:通过堆叠图对物种组成差异进行可视化展示。使用 α 和 β 多样性分析探索2组研究对象间肠道菌群的多样性差异。以香农指数(shannon指数)和辛普森指数(simpson指数)展示每个样本的 α 多样性,并采用两独立样本 t 检验计算2组间 α 多样性比较差异是否有统计学意义;使用Bray-Curtis距离来体现样本的 β 多样性,通过主坐标分析(principal coordinates Analysis, PCoA)对距离矩阵进行可视化展示,通过使用置换多元方差分析(permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA)来确定2组研究对象间的差异,如果PERMANOVA

分析的结果 $P < 0.05$,则认为2组研究对象在 β 多样性层面差异显著。

基于单因素分析,通过非参数检验初步筛选可能与抑郁症相关的肠道菌群。进一步按照性别(男性、女性)、年龄(≤ 65 岁、 > 65 岁)进行分组,在每个组别中分别对肠道菌群进行非参数检验,再次筛选差异有统计学意义($P < 0.05$)肠道菌群。将差异菌群纳入二元Logistic回归分析模型中,并采用向前逐步选择法构建最佳模型,计算每个自变量的 β 值及其95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)和显著性水平(P 值),以解释其对抑郁症发生的影响。

2 结果

2.1 2组研究对象一般人口学特征 对一般特征进行样本匹配之前,共鉴定了2 083例扩增子样本(281例抑郁组样本和1 802例对照组样本)。匹配分析共纳入了95例对照组样本和95例抑郁组样本,匹配样本的基线信息见表1。

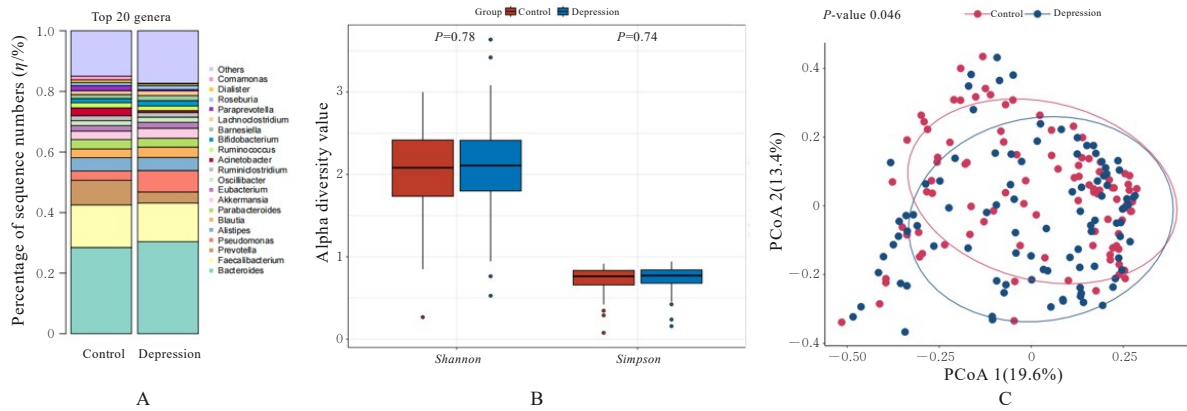
2.2 2组研究对象的肠道菌群结构特征 菌群物种丰度堆叠图(图1A)展示出对照组和抑郁组研究对象中排名前20名的肠道菌群,对照组和抑郁组研究对象在主要物种构成上差异无统计学意义($P > 0.05$)。计算对照组和抑郁组研究对象中每个样本的 α 多样性(图1B),shannon指数和simpson指数均显示2组样本中肠道的菌群数量及菌群之间的丰度一致性比较差异无统计学意义($P = 0.78$, $P = 0.74$)。基于样本间的Bray-Curtis距离矩阵对丰度数据进行 β 多样性分析,距离矩阵结果显示:抑郁组与对照组样本中第1个PCoA(PCoA1)和第2个PCoA(PCoA2)比例分别为19.6%及13.4%,对Bray-Curtis距离矩阵数据进行2组间的PERMANOVA检验,结果显示:对照组与抑郁组样本之间肠道菌群物种 β 多样性比较差异有统计学意义($P = 0.046$)(图1C)。2组研究对象肠道菌群丰度单因素分析结果显示:粪杆菌(*Faecalibacterium*)和普氏菌(*Prevotella*)比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。在配对后的2组数据分析结果显示:*Prevotella*菌差异最显著($P = 0.001$),因此通过*Prevotella*菌来计算样本量是否符合要求,在 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ (power=0.8)的条件下,使用双侧配对 t 检验计算出样本量,每组需要91例,共182例,此次分析中使用的样本量为190例,符合需求。

表1 2组研究对象匹配前后的一般人口学特征

Tab. 1 General demographic characteristics of subjects in two groups before and after matching

Variables	Before matching(n=2 083)				After matching(n=190)			
	Depression (n=281)	Control (n=1 802)	$t/\chi^2/Z$	P	Depression (n=95)	Control (n=95)	$t/\chi^2/Z$	P
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	47±14	42±15	-5.511	<0.001	49±12	50±12	-0.012	0.990
Male [n(%)]	81(29.0%)	979(54.0%)	63.263	<0.001	44(46.0%)	44(46.0%)	0.415	1.000
Country[n(%)]			-	<0.001			-	1.000
America	194(69.0%)	1 270(70.0%)			77(81.0%)	77(81.0%)		
Australia	12(4.3%)	17(0.9%)			2(2.1%)	2(2.1%)		
Britain	62(22.0%)	256(14.0%)			16(17.0%)	16(17.0%)		
Others	13(4.6%)	259(14.0%)			0	0		
BMI(kg·m ⁻²)[M(IQR)]	23.42(4.00)	24.30(4.00)	338.45	<0.001	23.33(4.00)	23.59(4.00)	79.878	0.804

“-”:No data.



A: Average relative abundance of species in control and depression groups; B: Alpha diversity of average relative abundance in control and depression groups; C: PCoA of average relative abundance in control and depression groups.

图1 2组研究对象的肠道菌群结构特征和多样性图集

Fig. 1 Structural characteristics and diversity atlas of intestinal flora of subjects in two groups

表2 2组研究对象肠道菌群丰度的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis on intestinal flora abundances of subjects in two groups

[M(IQR)]

Variable	Total samples (Family of body=190)	Depression (Family of body=95)	Control (Family of body=95)	Z	P
<i>Faecalibacterium</i>	4.913(9.425)	3.648(8.898)	5.961(8.847)	-2.170	0.030
<i>Prevotella</i>	0.095(0.777)	0.064(0.444)	0.235(1.833)	-3.204	0.001
<i>Paraprevotella</i>	0.003(0.356)	0.001(0.044)	0.007(0.529)	-2.088	0.037

2.3 抑郁症影响因素的二元 Logistic 回归分析

将是否患有抑郁症作为因变量,单因素分析中筛选出的差异有统计学意义肠道菌群作为自变量,进行 Logistic 回归分析。配对后患者数据进行回归分析,结果显示:普雷沃特菌(*Paraprevotella*) [比值比(odds ratio, OR)=0.661, 95%CI=0.489~0.893, $P=0.007$] 和 *Prevotella* (OR=

0.946, 95%CI=0.903~0.992, $P=0.022$) 是抑郁症发生的保护因素。男性人群组别回归分析结果显示:*Paraprevotella* (OR=0.358, 95%CI=0.146~0.883, $P=0.026$) 是抑郁症发生的保护因素;女性人群亚组中,回归分析结果显示:*Faecalibacterium* (OR=0.565, 95%CI=0.322~0.990, $P=0.046$) 和另枝菌属(*Alistipes*) (OR=

0.513, 95%CI=0.289~0.911, $P=0.023$) 是抑郁症的保护因素。在年龄 ≤ 65 岁组别中, *Prevotella* (OR=0.654, 95%CI=0.476~0.899, $P=0.009$) 是抑郁症发生的保护因素。见表3。

表3 各组研究对象中影响抑郁症肠道菌群的 Logistic 回归分析

Tab. 3 Logistic regression analysis on intestinal flora influencing depression of subjects in various groups

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
Total samples							
<i>Paraprevotella</i>	-0.414	0.154	7.271	0.007	0.661	0.489	0.893
<i>Prevotella</i>	-0.055	0.024	5.245	0.022	0.946	0.903	0.992
Male group							
<i>Paraprevotella</i>	-1.026	0.460	4.981	0.026	0.358	0.146	0.883
Female group							
<i>Faecalibacterium</i>	-0.571	0.286	3.984	0.046	0.565	0.322	0.990
<i>Alistipes</i>	-0.668	0.243	5.181	0.023	0.513	0.289	0.911
≤ 65 years old group							
<i>Prevotella</i>	-0.424	0.162	6.868	0.009	0.654	0.476	0.899

3 讨 论

目前全球已有超3亿人深受抑郁症困扰^[5], 且随着现今心理健康问题发生率升高, 抑郁症的发病率和患者死亡率也进一步升高^[6]。抑郁症的发病机制复杂, 目前研究多集中在色氨酸分解代谢途径^[7]、星形胶质细胞^[8]、突触可塑性^[9]以及炎症反应^[10]等方面, 基于以上机制开发的临床抗抑郁药物虽然效果显著, 但仍有约30%的患者受益有限。基于“肠道菌群-肠-脑”轴理论^[11], 个体高应激状态可经“神经-内分泌-免疫”网络导致肠道菌群失衡, 而最新研究^[12-14]亦发现肠道菌群失衡与抑郁症发病具有相关性, 表明肠道菌群可通过“神经-内分泌-免疫”网络调控人类大脑的情绪反应, 且多项参数显示肠道菌群与抑郁症间具有密切联系。因此, 基于GMrepo数据库的扩增子数据分析抑郁症患者与无抑郁症对照者间肠道菌群差异的研究, 进一步根据不同性别和不同年龄组患者进行分层分析, 筛选出可能导致抑郁症发生的差异性菌群, 此类型的研究有利于分层识别不同抑郁症群体的特征性富集或缺失的菌群, 将为临床抑郁症的防控提供更加精准的理论依据。

本研究结果显示: 2组研究对象间在肠道菌群多样性方面的 shannon 指数和 simpson 指数比较差异无统计学意义, 这与以往研究^[15]结果相似, 即 α 多样性各指标在2组之间比较差异无统计学意义。而 PCoA 分析, 在对照组和抑郁组研究对象样本之

间肠道菌群物种 β 多样性比较差异无统计学意义, 这与以往研究^[10]结果相似, 表明对照组研究对象和抑郁症患者的肠道菌群在多样性方面存在差异, 即抑郁症患者肠道菌群 β 多样性存在一定程度降低, 这可能会导致宿主肠道中有害肠道微生物增加, 导致负性情绪的产生^[16]。

本研究利用扩增子数据, 在物种水平上确定了抑郁症患者中具有显著差异的肠道菌群。与近年来的高质量研究结果相符, 本研究结果显示: 在2组研究对象 *Faecalibacterium*、*Prevotella* 和 *Paraprevotella* 菌群丰度水平比较差异有统计学意义, 且多因素 Logistic 回归分析结果显示: *Paraprevotella* ($P=0.007$) 和 *Prevotella* ($P=0.022$) 菌群是总体人群抑郁症发生的保护性因素。一项研究慢性束缚应激诱导的抑郁症动物模型中, *Prevotella* 丰度水平呈下降趋势, 导致白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子水平增加, 降低脑源性神经营养因子的表达, 从而导致抑郁症加重^[17]。*Faecalibacterium* 和 *Prevotella* 可产生短链脂肪酸 (丙酸、丁酸、乙酸和异戊酸)^[18-19], 短链脂肪酸可以下调巨噬细胞中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor-4, TLR-4)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路蛋白以及促炎细胞因子 IL-6 和白细胞介素 12 (interleukin-12,

IL-12) 的表达^[20], 而抑郁组上述2种菌群丰度下降, 则会激活机体炎症通路, 继而导致神经炎症和抑郁症。因此, 进一步根据GMrepo数据库的扩增子数据证实了既往研究^[15-16]中得到的抑郁症患者菌群特征的结论。

本研究中男性抑郁症组别的 *Paraprevotella* 菌相对含量降低, 与既往关于 *Paraprevotella* 菌是抑郁症患者肠道菌群的富集菌群, 通过炎症因子激活炎症通路引发抑郁症的研究结果相反, 但尚未有大样本研究证明 *Paraprevotella* 菌与抑郁症的关系^[21], 后续需采用相同的研究入组标准、肠道菌群检测方法和粪便留取标本的方法^[15], 以便进一步验证菌群与男性抑郁症发生的关系。在女性组别中, *Faecalibacterium* 和 *Alistipes* 菌相对含量降低, 此2种菌群均为产生丁酸盐或炎症相关的肠道微生物属, 研究^[22-23]显示: 其与抑郁症的存在呈负相关关系, 因此, 女性抑郁症患者 *Faecalibacterium* 和 *Alistipes* 菌降低可能通过丁酸盐影响抑郁症状态。在≤65岁的中青年组别中, *Prevotella* 菌相对含量降低, 研究^[24]表明: *Prevotella* 是一种木脂素转化细菌, 可将木脂素转化为对人类健康有益的抗氧化剂, 而抑郁症的发生与氧化应激平衡受损有关^[25]。*Prevotella* 菌降低可能通过氧化应激通路导致中青年人群抑郁症的发生。因此, 临床医生应加强对抑郁症患者的微生物学筛查, 根据不同年龄、性别识别其与抑郁症相关的重要菌群, 通过微生物疗法治疗抑郁症, 从而有效控制抑郁症的发展进程。

本研究的不足之处: 一是研究主要基于GMrepo数据库进行抑郁症患者与对照组人群肠道菌群数据的差异分析, 后续需要在临床中验证此研究结果; 二是研究从横断面对抑郁症患者和对照人群肠道菌群的特征进行分析, 因此后续需进行临床纵向追踪以明确其因果关系。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

孙晓、高方胜和张莹参与数据的下载与整理、统计学分析及论文撰写, 王旖旎和林平参与论文修改。

[参考文献]

- [1] MASON B L, LI Q W, MINHJUDDIN A, et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia [J]. *J Affect Disord*, 2020, 266: 394-401.
- [2] AL-JABI S W, SOUS A, JORF F, et al. Depression in patients treated with haemodialysis: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(Suppl 2): S41.
- [3] KAN C, COLEMAN J, MAHAJAN A, et al. Effect of waist-to-hip ratio on the association between type 2 diabetes and depression: an exploratory study using the polygenic scores approach in the UK Biobank [J]. *Lancet*, 2017, 389: S53.
- [4] CHILDHOOD TRAUMA META-ANALYSIS STUDY GROUP. Treatment efficacy and effectiveness in adults with major depressive disorder and childhood trauma history: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(11): 860-873.
- [5] CHEN C, BEAUNOYER E, GUITTON M J, et al. Physical activity as a clinical tool against depression: Opportunities and challenges [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(5): 132.
- [6] GHANNOUM M A, FORD M, BONOMO R A, et al. A microbiome-driven approach to combating depression during the COVID-19 pandemic[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 672390.
- [7] ANDO T, DUNN A J. Mouse tumor necrosis factor-alpha increases brain tryptophan concentrations and norepinephrine metabolism while activating the HPA axis in mice[J]. *Neuroimmunomodulation*, 1999, 6(5): 319-329.
- [8] TANG Y, ZHOU M C, HUANG R R, et al. Involvement of HECTD1 in LPS-induced astrocyte activation via σ -1R-JNK/p38-FOXJ2 axis[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 62.
- [9] LENZ M, EICHLER A, KRUSE P, et al. Interleukin 10 restores lipopolysaccharide-induced alterations in synaptic plasticity probed by repetitive magnetic stimulation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 614509.
- [10] GONG Q, HE L L, WANG M L, et al. Comparison of the TLR4/NF κ B and NLRP3 signalling pathways in major organs of the mouse after intravenous injection of lipopolysaccharide[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 555-563.
- [11] WANG X Z, CHENG L, LIU Y N, et al. Polysaccharide regulation of intestinal flora: a viable approach to maintaining normal cognitive performance and treating depression[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 807076.
- [12] GAO K, FARZI A, KE X, et al. Oral administration of

- Lactococcus lactis WHH2078 alleviates depressive and anxiety symptoms in mice with induced chronic stress[J]. *Food Funct*, 2022, 13(2):957-969.
- [13] HUANG L, LV X, ZE X, et al. Combined probiotics attenuate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like and anxiety-like behaviors in rats [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:990465.
- [14] PETER J, FOURNIER C, KEIP B, et al. Intestinal Microbiome in Irritable Bowel Syndrome before and after Gut-Directed Hypnotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3619.
- [15] 胡 科,张同同,王国强. 首发抑郁症患者肠道菌群特征及其与健康人群肠道菌群结构的差异[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(12): 1417-1422.
- [16] 刘鹏鸿,张克让. 首发重性抑郁症患者肠道菌群组成及与胃肠道症状的相关性[J]. *微生物学通报*, 2023, 50(8): 3575-3587.
- [17] YANG H L, LI M M, ZHOU M F, et al. Links between Gut Dysbiosis and neurotransmitter disturbance in chronic restraint stress-induced depressive behaviours: the role of inflammation[J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2448-2462.
- [18] LIU P, JIANG Y Q, GU S S, et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed potential microbial marker set for diagnosis of pediatric myasthenia gravis[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 159.
- [19] DUTTARROY A K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 144.
- [20] BURTON T C, LV N, TSAI P, et al. Associations between fecal short-chain fatty acids, plasma inflammatory cytokines, and dietary markers with depression and anxiety: post hoc analysis of the ENGAGE-2 pilot trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117(4): 717-730.
- [21] EVRENSEL A, CEYLAN M E. The gut-brain axis: the missing link in depression[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2015, 13(3): 239-244.
- [22] YANG Y C, MORI M, WAI K M, et al. The association between gut microbiota and depression in the Japanese population[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2286.
- [23] MARTÍN R, RIOS-COVIAN D, HUILLET E, et al. *Faecalibacterium*: a bacterial genus with promising human health applications[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2023, 47(4): fuad039.
- [24] MABROK H B, KLOPFLEISCH R, GHANEM K Z, et al. Lignan transformation by gut bacteria lowers tumor burden in a gnotobiotic rat model of breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(1): 203-208.
- [25] MOYLAN S, BERK M, DEAN O M, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress?[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 46-62.