

益生菌防治母婴分离诱导相关疾病的研究进展

李金玲¹, 李玲玉¹, 廖小雨¹, 罗雯¹ 综述 孙鸿燕^{1,2,3} 审校

1. 西南医科大学 护理学院(泸州 646000); 2. 西南医科大学附属医院 护理部(泸州 646000);
3. 西南医科大学附属医院 新生儿科(泸州 646000)

【摘要】 母婴分离(maternal separation, MS)是一种暴露于早期生命的应激情况,长期、反复的应激会导致神经、行为上的变化,影响宿主的健康和生活方式。近年来,大量的研究证实了母婴分离不仅仅会造成大鼠成年后焦虑、抑郁、认知障碍等一系列异常行为,还会引起肠道菌群紊乱、内脏高敏感等情况,危害身体健康。益生菌对人体健康有益而被广泛应用于临床,不同的研究采用不同的菌种,其疗效也是不同的,且其在防治疾病方面也有不可或缺的地位。因此,本文综述了益生菌对母婴分离诱导相关疾病症状的缓解作用以及机制,以期对益生菌防治母婴分离诱导相关疾病提供理论依据。

【关键词】 母婴分离;益生菌;过敏性疾病;认知功能

【中图分类号】 R473.71

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.017

Research Progress on Probiotics in Preventing Maternal–Infant Separation–Induced Diseases

LI Jinling¹, LI Lingyu¹, LIAO Xiaoyu¹, LUO Wen¹ reviewing SUN Hongyan^{1,2,3} chencking

1. School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, china; 2. Department of Nursing, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, china; 3. Department of Neonatology, The Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, china

【Abstract】 Maternal separation is a type of exposure to early life stress, where long-term and repeated stress can lead to neurological and behavioral changes, affecting the health and quality of life of the host. In recent years, a large number of studies have confirmed that the separation of mother and infant will not only cause a series of abnormal behaviors such as anxiety, depression and cognitive impairment in adult rats, but also cause Gut microbiota disorder, visceral hypersensitivity and other conditions, which are harmful to health. Probiotics are beneficial to human health and are widely used in clinical practice. Different studies used different strains, and their effects were different. Meanwhile, probiotics also play an indispensable role in preventing and treating diseases. Therefore, this article reviewed the relieving effects and mechanisms of probiotics on symptoms of diseases related to maternal infant separation induction, in order to provide a theoretical basis for using probiotics to prevent maternal–infant separation–induced diseases.

【Key words】 Maternal separation; Probiotics; Allergic diseases; Cognitive function

母婴分离(maternal separation, MS)是一种暴露于早期生命的应激情况,长期、反复的应激刺激会导致神经、行为上的变化,影响宿主的健康和生活方式。近年有大量研究证实了母婴分离不仅仅会造成大鼠成年后焦虑、抑郁、认知障碍等一系列异常行为,还会引起肠道菌群紊乱、内脏高敏感等情况,危害身体健康。益生菌对人体健康有益而被广泛应用于临床,不同的研究采用不同的菌种,其疗效也是不同的,且其在防治疾病方面也有不可或缺的地位。因此,本文综述了益生菌对母婴分离诱导相关疾病症状的缓解作用以及机制,以期对益生菌防治母婴分离诱导相关疾

病提供理论依据。

1 概述

1.1 母婴分离

MS被视为一种模拟早期生活压力的动物模型^[1-2],其主要指出生后至断乳前的年幼个体被迫分离,且在分离期间剥夺了母性的照顾,这种应激刺激会诱导啮齿类动物的神经、内分泌、免疫以及肠道等多个系统功能产生不良影响^[3]。因此,母婴分离模型是临床前实验的重要工具,尤其是研究生命早期不良应激对肠道系统、精神疾病影响的工具。

基金项目: 四川省科技厅重大科技专项项目(2020YFSY0032)

通信作者: 孙鸿燕, E-mail: shy2002@swmu.edu.cn

引用本文: 李金玲, 李玲玉, 廖小雨, 等. 益生菌防治母婴分离诱导相关疾病的研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(3): 266–269. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.017.

1.2 母乳中菌群的构成及重要性

1.2.1 母乳菌群的构成 母乳中的双歧杆菌在纯母乳喂养的婴幼儿肠道中占据优势地位,其次是梭菌和拟杆菌,它们对婴幼儿肠道菌群的维护起着重要作用^[4-5]。HUNT等^[6]从母乳中提炼出9个核心菌属科目,包括有假单胞菌、棒状杆菌、链球菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、丙酸杆菌、鞘氨醇单胞菌、拉尔斯顿菌和慢生根瘤菌科。JOST等^[7]从母乳样本中可分离出12个核心菌属科:葡萄球菌、链球菌、棒状杆菌、黄杆菌、双歧杆菌、伯克霍尔德菌、巴拉蒂杆菌、布瑞文地单胞菌、丙酸杆菌、假单胞菌、拉尔斯顿菌和罗西亚菌属。母乳中的肠杆菌科、假单胞菌科是优势菌科类,链球菌属、葡萄球菌属和假单胞菌属也是属于有益菌属^[8]。由此可见,母乳菌群的构成存在一定的差异性和多样性,这可能与母亲的饮食、遗传、健康、分娩方式、人口统计和环境差异等因素有关^[9],但一般的健康母乳,都是会含有链球菌、乳杆菌、粪杆菌、葡萄球菌和瘤胃球菌等几种重要的菌属。

1.2.2 母乳喂养的重要性 母乳喂养是婴幼儿肠道微生态发育稳定的金标准。婴幼儿从母乳中可获得额外的微生物群,并在婴幼儿的肠道中定植或占主导地位,抵制胃酸和胆盐的侵蚀,调节肠道菌群,诱导抗炎反应,刺激免疫系统,产生抗菌的物质抑制病原体的入侵^[10-11]。母乳喂养可降低婴幼儿后期生活罹患哮喘、过敏、糖尿病、肥胖以及肠易激综合征等疾病的风险,甚至改善认知能力等^[4]。与此同时,肠道微生态已被证实可通过不同的途径参与其多种疾病的发病机制。因此,生命早期建立健康的肠道菌群机制和提倡母乳喂养已逐渐成为研究者关注的焦点。

1.3 益生菌有助于婴幼儿生长发育

随着测序技术的不断进步,对母乳有了更详细的分析,我们能够更好地了解母乳微生物组的构成与多样性,不断地从母乳中鉴定出更多的衍生菌株,这些菌株被视为潜在的、有益的益生菌,如双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、酵母芽孢杆菌以及植物乳杆菌等。有研究表明,益生菌具有维护肠道菌群稳态、改善认知和情绪功能、降低胆固醇、缓解乳糖不耐受症、提高免疫力、抵制炎症性损伤、润肠通便等多方面的功效^[12-13]。越来越多的研究表明,对于经历了生命早期应激事件的婴幼儿而言,把母乳中的益生菌添加到配方奶中,在一定程度上模拟了母乳对婴幼儿的营养供给,实现婴幼儿的健康成长^[4,14]。因此,益生菌以自身独特的防治、保健功效而受到越来越多的研究与应用。

2 益生菌在MS诱导相关疾病中的应用

2.1 益生菌在认知功能障碍中的应用

认知功能是指个人获得、处理信息的能力,包括学

习、语言、记忆等功能,其中,学习记忆是认知功能的主要部分,且与大脑前额皮层、海马区都有密切的相关性^[15-16]。有研究表明,早期母婴分离会影响大脑神经发育,在成年后会出现认知障碍的症状^[17]。孙璇等^[18]研究指出,植物乳杆菌 WLPL04 干预可以调控因母婴分离导致的肠道微生物种群紊乱,进而逆转认知功能障碍。有研究表明,植物乳杆菌 299v 菌株可改善因母婴分离导致认知功能障碍的症状^[19]。CHOU等^[20]研究表明,口服益生菌对早产儿的胃肠系统有一定的改善,降低喂养的不耐受性,增强早产儿的营养,这可能有助于改善后期神经发育。PENG等^[21]研究表明,补充鼠李糖乳杆菌 R0011 和螺旋乳杆菌 R0052 可提高因母婴分离导致大鼠对恐惧记忆保留的拮抗作用,进而改善认知功能。由此可见,肠道微生态紊乱与认知功能密切相关,肠道菌群的稳态对机体认知功能具有一定的调节作用。

2.2 益生菌在肠易激综合征中的应用

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种胃肠功能障碍性疾病,主要临床症状有腹痛、腹泻和腹胀,无相关器质性病变^[22]。IBS病因较为复杂,可能与生活方式、免疫炎症反应、抗生素的使用等因素密切相关。母婴分离可能会导致婴幼儿的肠道疾病,如:便秘、肠易激综合征、坏死性小肠结肠炎等情况。有研究表明,母婴分离可导致结肠黏膜通透性增加,炎症因子升高,而双歧杆菌 G9-1 可使黏膜的通透性得到改善,预防肠道黏膜受损,恢复肠道菌群稳态^[23]。有研究表明,长双歧杆菌能有效的缓解婴幼儿的胃肠道疾病,其机制可能与益生菌调节肠道菌群,通过介导免疫炎症信号通路产生抵抗作用,进而改善胃肠道的不适^[24]。因此,尽早给予益生菌有望进一步调节因母婴分离导致的婴幼儿肠黏膜屏障功能障碍,改善肠道免疫炎症环境,恢复肠道菌群稳态,改善其症状。

2.3 益生菌在慢性内脏高敏感中的应用

慢性内脏高敏感性是肠易激综合征发病的重要因素,其表现为感觉异常,一般都是内脏痛觉敏感。LEBOVITZ等^[24]研究表明,鼠李糖乳杆菌 GG 可降低母婴分离应激诱导的内脏敏感性。顾湘等^[26]研究表明,具核梭杆菌可通过肠嗜铬细胞参与慢性内脏高敏感的机制研究,进而调节胃肠代谢、动力以及内脏敏感性。有研究表明,布拉氏酵母菌通过 EGCs 改善母婴分离联合束缚应激大鼠内脏敏感性的机制^[27]。由此可见,母婴分离导致的肠道菌群失调,在一定程度上诱导了内脏高敏反应,这也更加说明肠道系统与免疫炎症反应参与到 IBS 的发生、发展,也更加清晰地阐明了母婴分离导致的肠道菌群失调与内脏高敏感具有相关性及其存在可能机制。

2.4 益生菌在焦虑、抑郁中的应用

母婴分离模型会诱导出抑郁焦虑样的行为,且导致大肠杆菌和类杆菌菌落增加,肠道菌群的紊乱。有研究表明,益生菌制剂可调节肠道菌群、影响色氨酸代谢、调节HPA轴功能和抗炎反应,从而预防与治疗抑郁症^[28]。KAREN等^[29]研究显示,副干酪乳杆菌HT6对母婴分离抑郁样行为有改善作用。有研究表明,乳酸杆菌、双歧杆菌可将氨基酸谷氨酸转化成 γ -氨基丁酸(GABA),而GABA受体信号通路的障碍与焦虑抑郁有关^[30]。LESZEK等^[31]也指出,补充乳酸菌属能增加双歧杆菌及乳杆菌菌落数,缓解抑郁症造成的认知障碍,抑制潜在的细菌真菌的生长、黏附,促成短链脂肪酸合成,调节炎症因子,改善抑郁症。综上,补充有益菌种可改善体内有害的代谢产物造成的炎症反应及重建肠道稳态,对机体焦虑、抑郁样产生积极影响。

3 益生菌防治母婴分离模型相关疾病的可能机制

3.1 神经递质

一些可以调节神经活性代谢物,如 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)和儿茶酚胺等物质在大脑海马中发挥重要的作用^[32]。有研究表明,母婴分离这种早期生命应激可以刺激促尿氨酸途径的酶,减少5-HT合成色氨酸的量,而益生菌补充后会增加5-HT含量,促使机体情绪功能改善^[33]。GAREAU等^[34]研究指出,母婴分离会引发HPA轴活动增强,其表现为皮质醇升高,补充婴儿双歧杆菌可逆转肠道功能障碍及情绪调节。综上,说明益生菌对母婴分离导致的神经递质表达有一定的调节作用,这种有益的作用被认为是由神经机制介导的。

3.2 免疫炎症

肠道及其相关的淋巴组织是宿主身体最大的免疫器官,控制肠道微生态的稳态,激活免疫系统和抗炎因子,为身体提供防御屏障。有研究表明,益生菌补充剂可维持肠道菌群的稳态,调节抗炎因子的浓度,降低神经发育系统中炎症因子的水平,如干扰素 γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等^[35]。WANG等^[36]指出,小鼠口服植物乳杆菌DP189后,IL-1 β 、TNF- α 血清浓度降低,海马神经元凋亡水平下降,血清素、多巴胺等水平有恢复的趋势。由此可见,益生菌可调节免疫系统、抗炎因子、调控肠道菌群平衡,进而改善神经行为。

3.3 菌群代谢产物

随着对肠道微生态的深入研究,发现菌群代谢产物参与了中枢神经系统的调控^[37]。有研究表明,母婴分离会导致乳酸杆菌、细梭状芽孢杆菌、双歧杆菌以及类球梭状芽孢杆菌菌落数的增加,影响肠道炎症相关表达,引发炎症反应和内脏高敏感,进而导致抑郁症^[38]。短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)是维持肠道细胞生物学功能的关键能源之一,是维持着肠道健康的

内源信号。SCFAs的成分(主要是丁酸和乙酸)能激活神经元的兴奋性,产生广泛的神经活性物质,如多巴胺、组胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸和色氨酸等,进而影响抑郁症的发生发展^[35]。WU等^[39]指出,母婴分离导致肠道菌群的多样性和丰富度发生变化,如棒状杆菌及其所属的科丰度增加,而副沙门氏菌的丰度降低,可能与有害菌株会引发肠道炎症反应、内脏敏感性、情绪、认知障碍以及过敏性疾病等有关。NAGPAL等^[40]研究表明,乳酸菌和肠球菌的使用,可增加短链脂肪酸的产生(主要是丙酸和丁酸),调节肠道菌群,控制炎症反应,延缓抑郁症的发生发展。由此可见,菌群代谢产物能通过血脑屏障作用于大脑,促进肠道屏障的稳态性,减轻炎症因子对大脑的损害,影响内分泌、神经等多个系统使其认知功能、肠道菌群、情绪功能改变^[41]。

3.4 迷走神经

迷走神经通过其各种分支连接肠道和大脑,使肠道的信号可通过迷走神经传递,若迷走-交感神经系统出现问题,可能会同时引发胃肠功能的障碍,如消化不良、便秘、腹泻以及炎症性肠病等胃肠疾病^[29]。BRAVO等^[20]研究发现,补充鼠李糖乳杆菌可降低皮质酮水平,减少小鼠焦虑抑郁样行为,而切断迷走神经时,鼠李糖乳杆菌抗抑郁焦虑作用并不显著。由此可见,有益菌的使用可改善肠道菌群,激活迷走神经,参与大脑调控功能,避免应激事件带来的肠道炎症、认知和情绪功能的损伤。

4 小结与启示

MS是一种早期社会压力形式,可用于早期生命应激研究的模型。MS往往会诱导情绪功能、认知功能、免疫炎症、肠道功能等方面疾病的产生。随着对脑-肠道轴研究的不断深入,肠道微生态在人类健康中发挥着重要作用,影响着从代谢性疾病到胃肠道疾病、精神疾病等慢性疾病的发生、发展。益生菌是一种活的微生物,可通过调节肠道菌群作用于相关疾病,如过敏性疾病、肿瘤、糖尿病等,故益生菌应用于临床是必然趋势。然而,研究适用于婴幼儿的菌株喂养实验需要在法律法规的明文规定内实施,且该菌株一定要确保对该特殊人群的安全性、可靠性。因此,未来还需不断探索与实践,提供更充分、更有力的证据支撑因母婴分离诱导的相关疾病的发病机理。同样,也投射出益生菌在婴幼儿健康、营养市场的开发发展趋势已越来越成熟,在人类健康管理中发挥着重要的作用。

5 参考文献

- [1] DANIELEWICZ J, TRENK A, HESS G. Imipramine ameliorates early life stress-induced alterations in synaptic plasticity in the rat lateral amygdala[J]. Behav Brain Res, 2017, 317:319-326.
- [2] 黄麒榕, 黄棋, 刘秋霞, 等. 母婴分离对动物神经发育的影响及

- 护理研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(6):634-638.
- [3] FUENTES I M, WALKER N K, PIERCE A N, *et al.* Neonatal maternal separation increases susceptibility to experimental colitis and acute stress exposure in male mice[J]. *IBRO Rep*, 2016, 1: 10-18.
- [4] LYONS K E, RYAN C A, DEMPSEY E M, *et al.* Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1039.
- [5] 罗迪, 曹德生, 赵润琴. 母乳微生物群结构及其组成和活性的影响因素[J]. *中国微生物学杂志*, 2022, 34(6):734-738.
- [6] HUNT K M, FOSTER J A, FORNEY L J, *et al.* Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e21313.
- [7] JOST T, LACROIX C, BRAEGGER C, *et al.* Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(7):1253-1262.
- [8] OKI K, AKIYAMA T, MATSUDA K, *et al.* Long-term colonization exceeding six years from early infancy of bifidobacterium longum subsp. longum in human gut[J]. *BMC Microbiol*, 2018, 18(1):1-13.
- [9] PAN K, ZHANG C, TIAN J. The effects of different modes of delivery on the structure and predicted function of intestinal microbiota in neonates and early infants[J]. *Pol J Microbiol*, 2021, 70(1):45-55.
- [10] BORRE Y E, MOLONEY R D, CLARKE G, *et al.* The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817:373-403.
- [11] 罗宏, 范萍, 李蓉, 等. 母乳喂养认知行为干预对剖宫产初产母乳喂养自信心的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(06): 208-210.
- [12] MACPHERSON A J, GEUKING M B, MCCOY K D. Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria[J]. *Immunology*, 2005, 115(2): 153-162.
- [13] KIM S W, PARK K Y, KIM B, *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(2):258-263.
- [14] ZIVKOVIC A M, GERMAN J B, LEBRILLA C B, *et al.* Human milk glycometabolite and its impact on the infant gastrointestinal microbiota[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1:4653-4658.
- [15] DAS T, HWANG J J, POSTON K L. Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: a review[J]. *Cortex*, 2019, 113:191-209.
- [16] ANTÓNIA S, PILAR A. Face name matching and memory complaints in Parkinson's disease[J]. *Front Psychol*, 2022, 13: 1051488.
- [17] BANQUERIM, GUTIÉRREZ-MENÉNDEZ A, MÉNDEZ M, *et al.* Early life stress due to repeated maternal separation alters the working memory acquisition brain functional network[J]. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 2021, 24(1):87-95.
- [18] 孙璇. 母婴隔离对前额叶和海马神经元树突棘的损害以及植物乳杆菌 WLPL04 对认知功能的改善[D]. 南昌大学, 2019.
- [19] NORDSTRÖM E A, TEIXEIRA C, MONTELIUS C, *et al.* Lactiplantibacillus plantarum 299v (LP299V®): three decades of research[J]. *Benef Microbes*, 2021, 12(5):441-465.
- [20] CHOU I C, KUO H T, CHANG J S, *et al.* Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in pre-term very low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(3): 393-396.
- [21] PENG H H, TSAI T C, HUANG W Y, *et al.* Probiotic treatment restores normal developmental trajectories of fear memory retention in maternally separated infant rats[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 153:53-62.
- [22] 梁晗玮, 安佳旭, 郭晓娟, 等. 神经调控技术在治疗肠易激综合征中的应用进展[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2022, 28(01): 111-116.
- [23] WANG X, FUKUI H, RAN Y, *et al.* Probiotic bifidobacterium bifidum G9-1 has a preventive effect on the acceleration of colonic permeability and m1 macrophage population in maternally separated rats[J]. *BIOMEDICINES*, 2021, 9(6): 641.
- [24] RUSSO M, GIUGLIANO F P, QUITADAMO P, *et al.* Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1):24.
- [25] LEOVITZ Y, KOWALSKI E A, WANG X, *et al.* Lactobacillus rescues postnatal neurobehavioral and microglial dysfunction in a model of maternal microbiome dysbiosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81:617-629.
- [26] 顾湘. 具核梭杆菌参与肠易激综合征肠道菌群失调和内脏高敏感发生的相关机制研究[D]. 山东大学, 2020.
- [27] 陈昭君, 戴迟兵. EGCs 在内脏高敏感中的作用以及益生菌干预机制的研究: 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议[C], 中国山东济南, 2019.
- [28] 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.
- [29] KAREN C, SHYU D, RAJAN K E. Lactobacillus paracasei supplementation prevents early life stress-induced anxiety and depressive-like behavior in maternal separation model-possible involvement of microbiota-gut-brain axis in differential regulation of microRNA124a/132 and glutamate receptors[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:719933.
- [30] VALLES-COLOMER M, FALONY G, DARZI Y, *et al.* The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4):623-632.
- [31] RUDZKI L, OSTROWSKA L, PAWLAK D, *et al.* Probiotic lactobacillus plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: a double-blind, randomized, placebo controlled study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 100:213-222.
- [32] MCCALL J G, AL-HASANI R, SIUDA E R, *et al.* CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety[J]. *Neuron*, 2015, 87(3):605-620.
- [33] MCVEY N K, BIENENSTOCK J, BHARWANI A, *et al.* Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1-11.
- [34] GAREAU M G, JURY J, MACQUEEN G, *et al.* Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. *Gut*, 2007, 56(11):1522-1528.
- [35] ONG I M, GONZALEZ J G, MCILWAIN S J, *et al.* Gut microbiome populations are associated with structure-specific changes in white matter architecture[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 1-11.
- [36] WANG L, ZHAO Z, ZHAO L, *et al.* Lactobacillus plantarum DP189 reduces α -SYN aggravation in MPTP-induced parkinson's disease mice via regulating oxidative damage, inflammation, and gut microbiota disorder[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(4): 1163-1173.
- [37] 张依, 赵莹莹, 赵静洁, 等. 肠道菌群对焦虑抑郁影响的研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(18):2012-2014.
- [38] AMINI-KHOEI H, HAGHANI-SAMANI E, BEIGI M, *et al.* On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 66:242-250.
- [39] ENQI W, JINGZHU S, LINGPENG P, *et al.* Comparison of the gut microbiota disturbance in rat models of irritable bowel syndrome induced by maternal separation and multiple early-life adversity[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:581974.
- [40] NAGPAL R, WANG S, AHMADI S, *et al.* Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1-15.
- [41] 邓郁, 李子俊. 微生物-肠-脑轴在功能性胃肠病发病中的作用新诠释[J]. *西南医科大学学报*, 2022, 45(01):21-25.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-06-05;修回日期:2023-11-06)