

## · 抑郁症专题 ·

## 抑郁症动物模型与肠道菌群研究进展

刘仲钰 梁明坤 罗舒心 韦宇婷 钟振国 杨丽琴 钟静

530200 南宁, 广西中医药大学科学实验中心(刘仲钰、罗舒心、钟振国), 药学院(韦宇婷), 基础医学院(杨丽琴、钟静); 530011 南宁, 广西中医药大学附属瑞康医院神经内科(梁明坤)

通信作者: 钟静, Email: zhongjing1212@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.005

**【摘要】** 抑郁症发病率逐年增加, 其产生机制主要有单胺类神经递质假说、单胺受体假说、神经内分泌假说和脑源性神经营养因子假说。目前, 多数的抑郁症模型既能模拟临床中抑郁症患者的行为特征, 还能模拟患者脑内神经递质的相关变化。近年来的研究发现, 肠道菌群对机体的影响跨越神经、内分泌、免疫等系统并与抑郁症的发病具有相关性, 抑郁症与肠道菌群关系的发现为抑郁症治疗提供新的途径, 现就抑郁症动物模型及其与肠道菌群的相关研究进行综述。

**【关键词】** 抑郁症; 动物模型; 肠道菌群

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81960807); 广西自然科学基金青年科学基金项目(2017GXNSFBA198196, 2018GXNSFBA138008); 广西中医药大学研究生创新项目(xjyb175)

**Advances in animal models of depression and gut microbiota** Liu Zhongyu, Liang Mingkun, Luo Shuxin, Wei Yuting, Zhong Zhenguo, Yang Liqin, Zhong Jing  
Scientific Experiment Center of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China (Liu ZY, Luo SX, Zhong ZG); Department of Neurology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China (Liang MK); College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China (Wei YT); School of Basic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China (Yang LQ, Zhong J)  
Corresponding author: Zhong Jing, Email: zhongjing1212@163.com

**【Abstract】** Depression is also known as depressive disorder, and the incidence is increasing year by year. The mechanism hypothesis mainly includes monoamine neurotransmitter hypothesis, monoamine receptor hypothesis, neuroendocrine hypothesis and brain-derived neurotrophic factor hypothesis. Nowadays, most depression models can simulate the behavior characteristics of patients with depression and the changes of neurotransmitters in the brain. In recent years, it has been found that the impact of gut microbiota on human body span the nervous, endocrine, immune and other systems and are related to the incidence of depression. The discovery of the relationship between depression and gut microbiota is helpful to provide a new way for the treatment of depression. In this paper, animal models of depression and related studies of gut microbiota are reviewed.

**【Key words】** Depressive disorder; Animal model; Gut microbiota

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81960807); Youth Science Foundation of Guangxi Natural Science Foundation (2017GXNSFBA198196, 2018GXNSFBA138008); Postgraduate innovation project of Guangxi University of Chinese Medicine (xjyb175)

抑郁症是精神科常见的疾病, 严重影响人类的身体健康<sup>[1]</sup>。据 WHO 报告, 抑郁症位列世界第四大疾病<sup>[2]</sup>, 到 2030 年抑郁症在全球疾病总负担中将升至第 1 位<sup>[3]</sup>。关于发病机制, 现研究阶段主要概括为以下几种假说<sup>[4]</sup>。(1) 单胺类神经递质假说: 单胺类神经递质 [如多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)等] 浓度或功能下降;(2) 受体假说:

单胺类神经递质受体敏感性增高;(3) 神经内分泌假说: 下丘脑-垂体-肾上腺素(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴过度激活, 功能亢进, 引起促肾上腺皮质激素释放因子含量升高, 促肾上腺皮质激素分泌增强, 致使皮质醇过度分泌, 负反馈调节机制被破坏, 进而引起前额皮质和海马区神经元的凋亡, 认知能力下降;(4) 脑源性神经营养因子假说: 前额

皮层和海马区的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达和功能下降,神经元萎缩,血液中的 BDNF 水平降低。

有研究观察到抑郁症患者的肠道菌群组成与健康人群相比有所不同,在门水平方面,放线菌、拟杆菌以及变形菌明显增多,而厚壁菌则显著减少;在属水平方面,普氏菌群丰度增加,粪杆菌和反刍球菌丰度减少,乳酸菌和双歧杆菌的数量明显减少<sup>[5]</sup>。应激情况下,可能会引起肠道菌群结构的改变,致炎性菌群增多,随之机体炎性反应过度增强,引起 HPA 轴功能亢进以及 5-HT 系统改变,影响中枢神经系统,最终出现抑郁症样改变<sup>[6]</sup>。本文对抑郁症动物模型与肠道菌群之间的关联进行探讨,有助于为抑郁症的病因、发病机制提供新的研究切入点,以期探寻有效治疗抑郁症的途径、开发抑郁症治疗药物和提高临床疗效提供参考。

### 一、物理应激抑郁动物模型

1. 产前应激模型:母体在孕期受到刺激,并表现出全身性非特异性适应反应,由此引发的产前应激可降低受应激动物下丘脑胰高血糖素样肽-1 和胰高血糖素样肽-1 受体水平,而降低葡萄糖可引起胰岛素浓度升高,进而降低海马胰高血糖素样肽-1 受体水平<sup>[7]</sup>。遭受产前应激孕鼠的子代可出现神经炎症、大脑皮层和血浆中 5-HT 代谢减少,共生微生物存在显著差异,导致抑郁样行为的发生。Gur 等<sup>[8]</sup>的研究发现,遭受产前应激的雌性后代门水平下的拟杆菌、厚壁菌相对丰度减少,变形杆菌相对丰度增加;乳酸杆菌科的相对丰度下降,苏黎世杆菌科的相对丰度增加。另有研究发现<sup>[9]</sup>,遭受产前应激的雄性后代肠道中拟杆菌属和副拟杆菌属相对丰度减少,共生微生物产生的代谢物可刺激结肠上皮的肠嗜铬细胞产生色氨酸或者是影响色氨酸的代谢及合成。肠道微生物可能激活吡啶胺 2, 3-双加氧酶,通过犬尿氨酸途径减少色氨酸的含量,最终使 5-HT 浓度下降,促进抑郁发作。此外,母体肠道菌群能调节胎脑代谢物,促进微生物群缺失母鼠后代的胎儿丘脑皮质轴突发生,破坏小鼠成年后代的体感皮层结构。这表明母体肠道菌群对胎儿脑代谢组学和基因表达产生影响,在促进后代神经发育中具有重要作用,且肠道菌群和神经系统之间的相互作用是在产前开始<sup>[10-12]</sup>。因此,妊娠期是一个关键的窗口,产前应激能导致异常的社会行为和皮质神经生物学改变,破坏脑肠轴影响后代的生长发育。孕期母鼠对外界刺激反应激烈,且发育中的胎儿对外界刺激

敏感度较高、适应性较低,能制备较稳定的抑郁模型。但在建模时,研究发现很难观察到动物的心理反应,孕鼠反复受刺激后可能会产生适应性,也可能自身反应过激而伤害刚出生的子代。

2. 母婴分离应激模型:生命早期不仅是神经发育和再生高峰期,也是情感、认知和行为模式建立和发展的关键时期。幼年时期遭受虐待、缺乏关怀是引发抑郁症重要诱因,这是由神经递质系统的改变介导<sup>[13]</sup>。人为的早期长期的母婴分离模拟了生命早期的负性经历,能诱发大鼠成年后抑郁样行为的出现<sup>[14]</sup>。此外,母婴分离应激模型建模方式较为简单,具有显著的抑郁样行为改变及神经功能损伤,在现阶段的抑郁症研究中也占有重要的地位。Wu 等<sup>[15]</sup>的研究发现,母婴分离应激组棒状杆菌及其所属的科以及异普氏杆菌丰度增加,而副沙门氏菌及其相关分类群的丰度降低,丁酸球菌、苏黎世杆菌、瘤胃球菌和狭义梭状芽孢杆菌等的数量减少。孔军伶等<sup>[16]</sup>的研究发现,母婴分离应激的大鼠成年后的大肠杆菌和类杆菌数量明显增多。Amini-Khoei 等<sup>[17]</sup>的研究发现,母婴分离应激显著增加了双歧杆菌、乳酸杆菌、细梭状芽孢杆菌和类球梭状芽孢杆菌的数量,并影响结肠组织炎症相关基因的表达,引起炎性反应,进而产生炎性因子,引发抑郁症,而肾上腺切除后可以调节母婴分离应激对肠道微生物群组成的影响并改善抑郁样行为,说明 HPA 轴的过度激活和皮质酮水平的升高可能是母婴分离应激引发抑郁症行为、改变微生物组成和激活神经免疫反应的原因之一。Moya-Pérez 等<sup>[18]</sup>的研究表明,母婴分离应激引起下丘脑肾上腺素和小肠中的儿茶酚胺增加,除 IL-18 由于母婴分离应激诱导而升高外,还增加了小肠中干扰素- $\gamma$  和 IL-10 的浓度。母婴分离应激对幼年小鼠下丘脑及肠道内神经递质浓度产生影响,而肠道菌群又能通过免疫途径使机体释放促炎因子调控大脑,突出了肠道相关信号在行为早期的重要作用。

3. 慢性束缚应激模型:生命早期及成年期遭遇的各种慢性应激是抑郁症发生的始动因素。慢性束缚应激可模拟人类经历长期社会和环境压力,能很好地模拟兴趣缺失这一核心抑郁症状,并可使模型动物产生典型的抑郁样行为表现。利用慢性束缚应激可以建立可操作性强且重复性好的抑郁症动物模型。该模型建模时应激因子单一,但一般所需时间较长,这可能会导致动物机体出现适应性反应而产生耐受。慢性束缚应激诱导的抑郁模型在表现出

抑郁样行为的同时,海马溴结构域蛋白4及mRNA的表达下调<sup>[19]</sup>。慢性束缚应激后瘤胃梭状芽孢杆菌、厌氧菌等的丰度降低,而脱硫弧菌的丰度增加。Zhu等<sup>[20]</sup>对慢性束缚应激后的模型鼠给予逍遥散,能显著降低脱硫弧菌的丰度,调节类杆菌、硬壁菌、蛋白细菌和扁平菌的丰度,减少普雷维菌科菌群和普氏菌科细菌UCG-001等的数量,从而减少抑郁行为。Mukhina等<sup>[21]</sup>的研究中,慢性束缚应激大鼠乳杆菌含量、双歧杆菌含量、具有正常酶活性的大肠杆菌含量下降,低酶活性的大肠杆菌、克雷伯菌含量、凝固酶阴性葡萄球菌含量、金黄色葡萄球菌含量、革兰阴性菌含量、肠杆菌、变形杆菌增加。普拉梭菌属、毛螺旋菌属、真杆菌属、瘤胃球菌属、梭菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属、变形杆菌属等为短链脂肪酸产生菌<sup>[22]</sup>,短链脂肪酸可以增加肌醇三磷酸的水平,抑制腺苷酸环化酶活性并降低其水平,增加细胞内钙的水平,激活促分裂原活化蛋白激酶途径,进而激活下游炎症信号通路。在慢性束缚应激引发抑郁时,肠道菌群发生变化,可能使短链脂肪酸产生减少,肠道通透性增加,引起肠道炎症,通过机体炎症反应影响中枢神经系统与情绪认知障碍相互关联。

4. 慢性社会挫败应激模型:慢性社会挫败应激以社交斗争为基础,使挫败动物产生情绪、心理及精神压力。社交应激的天数不同,导致的症状也不同,时间越长越能引起抑郁症的核心症状。慢性社会挫败应激是以动物间的从属关系为基础的社会应激方式,能更好地模拟人类抑郁症的核心症状,然而很难在雌性个体间造模成功。其能导致细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )增加,肠功能障碍和海马小胶质细胞激活,游离脂肪酸受体2和游离脂肪酸受体3基因表达降低,紧密连接蛋白表达增加<sup>[23]</sup>。小鼠暴露于慢性社会挫败应激10 d后,表现出盲肠代谢物中胆酸升高,肠梭状芽孢杆菌厌氧降解蛋白质水解产物五氨基戊酸减少;末端回肠免疫反应相关基因下调;盲肠内容物和粪便中微生物群落多样性地变化<sup>[24]</sup>。类杆菌和梭状芽孢杆菌降低,瘤胃球菌科、木槿菌科水平升高,双杆菌科的水平降低<sup>[23]</sup>。研究发现<sup>[25]</sup>,乳酸杆菌的膳食补充剂可提高慢性社会挫败应激小鼠的心理社会应激恢复能力和海马神经营养因子基因表达。慢性社会挫败应激小鼠海马中的前体色氨酸和酪氨酸浓度较低,肠道双歧杆菌和乳酸杆菌数量减少,肠道内分泌细胞活动抑制,炎性细胞因子升高,同时可能

影响神经递质(如DA、谷氨酸和5-HT)的产生、代谢和运输以及诱导谷氨酸失调,从而使海马神经营养因子基因表达降低,大鼠出现抑郁和焦虑样行为。研究发现<sup>[26]</sup>,口服热灭活的CP2305补充剂可以增加慢性社会挫败应激小鼠海马神经营养因子的基因表达。应用益生菌或膳食补充剂改善抑郁,这可能会成为未来抑郁症治疗研究的一个新方向。

5. 慢性不可预见性温和应激模型:应用慢性不可预见性温和应激的方法建立的抑郁模型,其发病机制与临床中抑郁症的发生机制较为接近,被国际学者广泛应用。慢性不可预见性温和应激使海马CA1、CA3和DG区神经元密度降低,促肾上腺素释放激素的mRNA和蛋白的表达量增加,BDNF、磷酸化转录因子环磷腺苷反应元件结合蛋白和磷酸化细胞外信号调节激酶的蛋白表达抑制,从而引发抑郁<sup>[27-29]</sup>。慢性不可预见性温和应激模型是模拟人类遭受长期慢性刺激后致病的最佳模型,应用该方式建立抑郁模型,会造成动物行为学、肠道菌群、神经功能方面的持久改变。有研究发现,慢性不可预见性温和应激增强了肠上皮的通透性,硬壁菌门细菌类群增加,拟杆菌门数量减少,厚壁菌门数量增加<sup>[30]</sup>,最终引起肠道菌群的紊乱,影响色氨酸代谢产生5-HT,影响促炎细胞因子作用于HPA轴,使得HPA轴过度激活,引发抑郁<sup>[31]</sup>。HPA轴是神经内分泌系统的重要组成部分,抑郁症患者在应激情况下可能会使皮质激素释放激素、糖皮质激素增加,并激活HPA轴。慢性不可预见性温和应激使得HPA轴的活性增强,皮质酮水平升高,而肠黏膜上的皮质激素释放激素的受体和分泌细胞能够调控HPA轴的激素,使皮质酮直接作用于肠道,影响胃肠道微生物结构,增加肠道通透性,刺激肠道神经元<sup>[32]</sup>。给予益生菌治疗不仅能改善慢性不可预见性温和应激引起的抑郁样行为,还能逆转海马免疫变化,增加抑郁模型动物的5-HT和色氨酸羟化酶的水平,并降低吲哚胺2,3-双加氧酶的水平<sup>[33]</sup>,调节HPA轴功能。研究表明,定植粪菌移植显著改善慢性不可预见性温和应激抑郁相关表现和粪便微生物群组成,逆转血清IL-6、TNF的升高、5-HT的下降及海马 $\gamma$ -氨基丁酸水平的下降<sup>[34]</sup>。

## 二、药物诱导抑郁动物模型

1. 利血平模型:利血平是存在于萝芙木属多种植物中的一种吲哚型生物碱,是一种囊泡再摄取抑制剂,其使递质留在囊泡外,易被单胺氧化酶降解,从而使儿茶酚胺类如NE、DA和5-HT耗竭,引起行

为和生理上的变化,临床上用于抗高血压和精神疾病的治疗。对利血平引起的行为和生理变化的拮抗是最早发展的抑郁动物模型,具有造模时间短、减少动物的痛苦和造模过程简单的优点,现已被广泛应用于抑郁模型的建立。利血平诱导抑郁模型 5-HT 能使系统中相关的储藏蛋白、受体和转运体的表达皆发生改变,丙二醛减少,还原型谷胱甘肽升高, TNF- $\alpha$  减少,皮质和海马 BDNF 升高<sup>[35]</sup>。前期研究发现<sup>[36]</sup>,利血平抑郁模型小鼠厚壁菌门降低、拟杆菌门升高,  $\beta$  多样性发生改变。利血平可能是通过消耗 5-HT 导致特异性的肠道体液免疫反应降低,影响肠道微生物结构,刺激肠道神经元,使得与压力相关的促炎细胞因子增加,再通过循环进入中枢降低色氨酸和 5-HT 的利用率,从而产生抑郁。其诱导引发抑郁并使肠道菌群发生改变的具体作用机制还有待进一步研究。

2. 脂多糖模型:脂多糖对人体免疫反应起重要作用,是革兰阴性杆菌细胞壁的主要成分之一。有关研究发现<sup>[37]</sup>,脂多糖激活先天免疫反应,使肠黏膜屏障功能障碍,增加结肠旁细胞通透性,大量脂多糖进入血循环识别 Toll 样受体,导致抑郁相关促炎细胞因子的分泌和脑中中小胶质细胞的活化,诱导神经内分泌、神经化学变化,致使中枢稳态发生变化引发抑郁。利用脂多糖建立抑郁模型为抑郁模型的建立提供了新途径,且为抗抑郁药物的研发提供了新思路。Zhang 等<sup>[38]</sup>的研究结果表明,脂多糖建立抑郁模型可使血浆 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平升高,内侧前额叶皮质中突触蛋白下调,并通过膈下迷走神经、脑-肠-微生物群轴和脑-脾轴引起小鼠肠道菌群组成异常。此外,脂多糖处理的小鼠放线菌和硬壁菌明显减少,细菌类群和梭状芽孢杆菌数量明显降低,丁酸单胞菌数量显著升高。脂多糖处理的小鼠的普氏菌科、别普氏菌属和强迫游泳不动时间之间存在显著的正相关<sup>[39]</sup>。

3. 皮质酮模型:当慢性应激刺激作用于机体时,HPA 轴过度兴奋,机体持续处于高浓度皮质酮状态,导致神经元损伤,引发抑郁症。长期慢性给予动物皮质酮,可降低海马体、前额叶皮质和纹状体的 DA 和 5-HT 水平以及海马体中的 BDNF,同时使肠道菌群发生改变。皮质酮给药伴随着海马受损,核因子- $\kappa$ B 和 吲哚胺 2,3-双加氧酶含量升高,糖皮质激素受体、谷氨酸转运体含量降低。长期皮质酮给药还可降低海马硫氧蛋白还原酶活性、海马和前额叶皮质谷胱甘肽还原酶活性和非蛋白硫醇水平<sup>[40]</sup>。

研究发现<sup>[41-42]</sup>,活的和热灭活的 PS23 逆转皮质酮降低的海马 BDNF、盐皮质激素和糖皮质激素受体的蛋白水平以及海马、前额叶皮质和纹状体的 5-HT 和 DA 水平。肠黏膜上有皮质激素释放激素的受体和分泌细胞,能够调控 HPA 轴的相关激素。长期皮质酮刺激可能会破坏肠道屏障的完整性,影响胃肠道微生物结构,刺激肠道神经元,使炎症因子过度分泌,导致 HPA 轴功能亢进,致使神经内分泌功能障碍,引起抑郁。皮质酮引发的抑郁模型与肠道菌群改变可能主要由 HPA 轴过度激活引起,该模型根据应激理论,不断升高机体皮质酮水平,诱导机体发生生物学变化,致使神经内分泌紊乱的同时,机体的免疫反应及神经递质水平也发生改变,相互影响中枢及肠道微生物,可用于以 HPA 轴为靶点的抑郁症机制的探讨及抗抑郁药物的筛选。

### 三、基因动物模型

应用转基因技术建立的基因动物模型很接近人类抑郁症特点,适合抑郁症病因及遗传药理学研究。其中 Wistar-Kyoto(WKY) 抑郁基因模型的血浆促肾上腺皮质激素和皮质酮水平增高,HPA 轴应激失调,海马 CA1 区 5-HT 转运蛋白过表达, BDNF 表达下降<sup>[43]</sup>。WKY 抑郁基因模型具有良好的抑郁症行为学表现,且易出现与抑郁焦虑有密切关系的肠易激综合征。研究发现, Fawn-Hooded(FH) 抑郁基因模型血浆皮质酮水平升高,大脑和血浆细胞因子对脂多糖的反应迟钝,可能与 5-HT 失调和 HPA 轴失调密切相关<sup>[44]</sup>。Flinders-sensitive-rat-line(FSL) 抑郁基因模型的胆碱能神经受体亢进。Tillmann 等<sup>[45]</sup>的研究发现, FSL 大鼠的细菌丰度较低,包括高蛋白菌、低淋溶菌和糖化菌。Congenital-learned-helplessness(cLH) 抑郁基因模型先天具有异常的应激反应,当其暴露于应激后,空间认知能力下降,血清素自身受体的调节改变<sup>[46]</sup>。抑郁基因模型除上述 4 种外,还有 High-DPAT-Sensitive 大鼠、Swim-Low-Active-Model 大鼠、Tryon-Maze-Dull 大鼠、High-Anxiety-Behavior 等。此外,也有促肾上腺皮质激素释放激素(CRH) 过表达、TRPM2 基因敲除、条件性糖皮质激素受体(GR) 敲除等基因模型。由于基因动物模型具有不稳定性且重复率低,故一般配合其他方式作为抑郁药物初筛。目前,对基因模型的肠道菌群研究也相对较少。肠道菌群越来越多地被证实可能在抑郁的预防中发挥重要作用,且抑郁症的发病具有遗传倾向,对抑郁症基因动物模型与肠道菌群关系的研究将在抑郁症的治疗和预防中可能会发挥重要作用。

#### 四、小结

动物模型无论是对于新药开发还是机制研究都是必不可少的,有效的动物模型能从分子、遗传、环境等可能引起抑郁症的因素提供一个认识的机会,并推动抑郁症的研究,从而获得更为客观的实验结果。抑郁症往往伴随着神经递质的异常、免疫炎症、HPA轴功能障碍及肠道菌群紊乱常同时出现。微生物群有时被称为“第二基因组”或“第二大脑”。随着对肠道菌群调控作用的研究的不断深入,肠道菌群在神经精神疾病中的重要作用被证实。肠道菌群的改变可以增加肠道屏障的通透性,激活全身炎症和免疫反应,调节单胺类神经递质的释放和功能,改变HPA轴的功能,影响脑源性神经营养物质的丰度,通过“脑-肠”轴影响脑部代谢活动以及由此引起的生理、心理改变,进而产生抑郁样情绪变化,最终导致抑郁症,与抑郁症动物模型密切相关。除上述总结的模型外,还有很多抑郁症模型及其与肠道菌群之间的关联有待进一步探索。随着新型抗抑郁药需求的不断增加以及对抑郁症研究的不断深入,新的、更为完善的抑郁症模型也会不断地建立,这些发现能进一步拓展学者对抑郁症的认知,将会对抑郁症的病因、病机研究和临床治疗提供强有力的帮助。抑郁模型肠道菌群组成的不同有利于今后对动物模型和类似动物模型中的微生物群进行靶向研究,并以肠道菌群为抑郁症研究新的切入点,探寻抑郁症新的防治策略。

**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** 论文撰写为刘仲钰,文献资料收集为罗舒心、韦宇婷、杨丽琴,论文修订为梁明坤、钟振国、钟静

#### 参 考 文 献

- [1] 宋义珍.抗抑郁药物联合心理护理治疗抑郁症的效果观察[J].心理月刊, 2021, 16(8): 37-38. DOI: 10.19738/j.cnki.psy.2021.08.019.  
Song YZ. Observation on the effect of antidepressant drugs combined with psychological nursing in treating depression[J]. PSY, 2021, 16(8): 37-38.
- [2] 王学坤,吴鹏.体育运动对大学生抑郁症的作用及机制[J].黄山学院学报, 2020, 22(5): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.1672-447X.2020.05.023.  
Wang XK, Wu P. Analysis on the effects and mechanisms of sports on university students' depression[J]. Journal of Huangshan University, 2020, 22(5): 93-97.
- [3] 林贵英,张源鑫,彭程,等.四逆汤治疗抑郁证[J].实用中医内科杂志, 2021, 35(1): 140-142. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20200208.  
Lin GY, Zhang YX, Peng C, et al. Analysis of Sini decoction in treatment of depression syndrome[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2021, 35(1): 140-142.
- [4] 袁静,闫晨静,周茜,等.牛磺酸对抑郁症模型小鼠的预防性干预作用[J].食品科学, 2020, 41(3): 138-143. DOI: 10.7506/spkx.1002-6630-20181219-226.  
Yuan J, Yan CJ, Zhou Q, et al. Interventional effect of taurine in mouse models of depression[J]. Food Science, 2020, 41(3): 138-143.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jad.2016.05.038.
- [6] 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.
- [7] Detka J, Ślusarczyk J, Kurek A, et al. Hypothalamic insulin and glucagon-like peptide-1 levels in an animal model of depression and their effect on corticotropin-releasing hormone promoter gene activity in a hypothalamic cell line[J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(2): 338-346. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.11.001.
- [8] Gur TL, Shay L, Palkar AV, et al. Prenatal stress affects placental cytokines and neurotrophins, commensal microbes, and anxiety-like behavior in adult female offspring[J]. Brain Behav Immun, 2017, 64: 50-58. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.12.021.
- [9] Gur TL, Palkar AV, Rajasekera T, et al. Prenatal stress disrupts social behavior, cortical neurobiology and commensal microbes in adult male offspring[J]. Behav Brain Res, 2019, 359: 886-894. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.025.
- [10] Lu J, Synowiec S, Lu L, et al. Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201829. DOI: 10.1371/journal.pone.0201829.
- [11] Shin YY, Park A, Berrios J, et al. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation[J]. Nature, 2017, 549(7673): 482-487. DOI: 10.1038/nature23909.
- [12] Vuong HE, Pronovost GN, Williams DW, et al. The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice[J]. Nature, 2020, 586(7828): 281-286. DOI: 10.1038/s41586-020-2745-3.
- [13] Benmhammed H, El Hayek S, Berkiks I, et al. Effects of lipopolysaccharide administration and maternal deprivation on anxiety and depressive symptoms in male and female Wistar rats: neurobehavioral and biochemical assessments[J]. Behav Brain Res, 2019, 19(362): 46-55. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.111977.
- [14] 郑玉,周琴稷,危智盛,等.母婴分离对大鼠成年后抑郁行为及海马Gabra6蛋白表达的影响[J].广东医学, 2018, 39(23): 3469-3472. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2018.23.002.
- [15] Wu EQ, Song JZ, Pei LP, 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, 2021, 10: 581974. DOI: 10.3389/fcimb.2020.581974.
- [16] 孔军伶,曾令娥,高妍,等.双歧杆菌对母婴分离大鼠成年后肠道敏感性及结肠脑源性神经营养因子表达的影响[J].

- 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1420-1424. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.004.
- Kong JL, Zeng LE, Gao Y, et al. Effects of bifidobacterium on intestinal sensitivity and colonic brain-derived neurotrophic factor expression in adult rats[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(8): 1420-1424.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.11.037.
- [18] Moya-Pérez A, Perez-Villalba A, Benítez-Páez A, et al. Bifidobacterium CECT 7765 modulates early stress-induced immune, neuroendocrine and behavioral alterations in mice[J]. Brain Behav Immun, 2017, 65: 43-56. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.05.011.
- [19] 王贞, 黄怡佳, 乃爱桃, 等. 氟西汀通过上调海马内溴结域蛋白 4 的表达改善慢性束缚应激所致小鼠的抑郁样行为[J]. 解剖学报, 2019, 50(1): 18-23. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2019.01.004.
- Wang Z, Huang YJ, Nai AT, et al. Fluoxetine improving the depression-like behavior induced by chronic restraint stress by up-regulation the expression of bromodomain-containing protein 4 in hippocampus of mouse[J]. Acta Anatomica Sinica, 2019, 50(1): 18-23.
- [20] Zhu HZ, Liang YD, Ma QY, et al. Xiaoyaosan improves depressive-like behavior in rats with chronic immobilization stress through modulation of the gut microbiota[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108621. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.
- [21] Mukhina AY, Medvedeva OA, Svisheva MV, et al. State of colon microbiota in rats during chronic restraint stress and selank treatment[J]. Bull Exp Biol Med, 2019, 167(2): 226-228. DOI: 10.1007/s10517-019-04496-y.
- [22] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. Science, 2018, 359(6380): 1151-1156. DOI: 10.1126/science.aao5774.
- [23] Tian T, Xu B, Qin Y, et al. Clostridium butyricum miyairi 588 has preventive effects on chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviour and modulates microglial activation in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 516(2): 430-436. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.053.
- [24] Aoki-Yoshida A, Aoki R, Moriya N, et al. Omics studies of the murine intestinal ecosystem exposed to subchronic and mild social defeat stress[J]. J Proteome Res, 2016, 15(9): 3126-3138. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00262.
- [25] Tsukahara T, Kawase T, Yoshida H, et al. Preliminary investigation of the effect of oral supplementation of Lactobacillus plantarum strain SNK12 on mRNA levels of neurotrophic factors and GABA receptors in the hippocampus of mice under stress-free and sub-chronic mild social defeat-stressing conditions[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(12): 2345-2354. DOI: 10.1080/09168451.2019.1659717.
- [26] Toyoda A, Kawase T, Tsukahara T. Effects of dietary intake of heat-inactivated Lactobacillus gasseri CP2305 on stress-induced behavioral and molecular changes in a subchronic and mild social defeat stress mouse model[J]. Biomed Res, 2020, 41(2): 101-111. DOI: 10.2220/biomedres.41.101.
- [27] 薛剑, 李冀. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠行为及海马内单胺类神经递质和单胺氧化酶含量的影响[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 109-111. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180027.
- Xue J, Li J. Effects of Baihe Dihuang Decoction on the behavior and monoamine neurotransmitter and monoamine oxidase of hippocampus in CUMS rats[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2018, 46(1): 109-111.
- [28] Chen YP, Wang C, Xu JP. Chronic unpredictable mild stress induced depression-like behaviours and glutamate-glutamine cycling dysfunctions in both blood and brain of mice[J]. Pharm Biol, 2019, 57(1): 280-286. DOI: 10.1080/13880209.2019.1598445.
- [29] 张洪财, 陈雁雁, 王文娟, 等. 柴胡-白芍药对干预大鼠抑郁症模型的血清代谢组学研究[J]. 中医药信息, 2018, 35(1): 34-37. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.180011.
- Zhang HC, Chen YY, Wang WR, et al. Serum metabolomics study of Chaihu-baishao on depression in rats[J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2018, 35(1): 34-37.
- [30] Li HW, Wang P, Huang LQ, et al. Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model[J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(10): e13677. DOI: 10.1111/nmo.13677.
- [31] Wei L, Li Y, Tang W, et al. Chronic unpredictable mild stress in rats induces colonic inflammation[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1228. DOI: 10.3389/fphys.2019.01228.
- [32] Qu Y, Yang C, Ren Q, et al. Comparison of (R)-ketamine and lanicemine on depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in a social defeat stress model[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15725. DOI: 10.1038/s41598-017-16060-7.
- [33] Li N, Wang Q, Wang Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis[J]. Stress, 2019, 22(5): 592-602. DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267.
- [34] 王雨婷, 彭麟钧, 宋杰, 等. 粪菌移植对慢性不可预知温和应激抑郁模型大鼠的影响[J]. 中国临床心理学杂志, 2020, 28(6): 1083-1093. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2020.06.002.
- Wang YT, Peng LJ, Song J, et al. The effects of fecal microbiota transplantation on chronic unpredictable mild stress induced depression model rats[J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2020, 28(6): 1083-1093.
- [35] EI-Marasy SA, EI Awdan SA, Hassan A, et al. Anti-depressant effect of cerebrolysin in reserpine-induced depression in rats: Behavioral, biochemical, molecular and immunohistochemical evidence[J]. Chem Biol Interact, 2021, 25(334): 109329. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109329.
- [36] 刘苑彝, 梁亮, 梁田, 等. 16SrRNA 高通量测序研究归脾丸对抑郁小鼠肠道微生物多样性的影响[J]. 医药卫生, 2020, 7(1): 60-62.
- Liu YB, Liang L, Liang T, et al. Effect of Guipi Pill on intestinal microbial diversity in depressed mice by 16SrRNA high throughput sequencing[J]. Medicine and Health, 2020, 7(1): 60-62.
- [37] 杨建波, 姜伟玲, 张力三. 脂多糖激活 NMDARs 诱导小鼠抑郁样行为的机制研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(1): 23-28. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.005.
- Yang JB, Jiang WL, Zhang LS. Study on the mechanism of lipopolysaccharide inducing depression-like behavior in mice through NMDARs[J]. Chongqing Med, 2020, 49(1): 23-28.

- [ 38 ] Zhang J, Ma L, Chang L, et al. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 186. DOI: 10.1038/s41398-020-00878-3.
- [ 39 ] Huang N, Hua D, Zhan G, et al. Role of Actinobacteria and Coriobacteriia in the antidepressant effects of ketamine in an inflammation model of depression[ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 176: 93-100. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.12.001.
- [ 40 ] Camargo A, Dalmagro AP, M Rosa J, et al. Subthreshold doses of guanosine plus ketamine elicit antidepressant-like effect in a mouse model of depression induced by corticosterone: role of GR/NF- $\kappa$  B/IDO-1 signaling[ J ]. *Neurochem Int*, 2020, 139: 104797. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104797.
- [ 41 ] Huang SY, Chen LH, Wang MF, et al. *Lactobacillus paracasei* PS23 delays progression of age-related cognitive decline in senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice[ J ]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 894. DOI: 10.3390/nu10070894.
- [ 42 ] Wei CL, Wang S, Yen JT, et al. Antidepressant-like activities of live and heat-killed *Lactobacillus paracasei* PS23 in chronic corticosterone-treated mice and possible mechanisms[ J ]. *Brain Res*, 2019, 15(1711): 202-213. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.025.
- [ 43 ] 宋苗, 刘红梅, 李琦, 等. 解郁丸对WKY大鼠的抑郁样行为及海马和前额叶皮层BDNF表达的影响[ J ]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(6): 1124-1129. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.06.026.
- Song M, Liu HM, Li Q, et al. Effect of Jieyuwan on depression-like behaviors and expression of BDNF in hippocampus and prefrontal cortex of WKY rats[ J ]. *Chin J Pathophys*, 2019, 35(6): 1124-1129.
- [ 44 ] Knapp DJ, Harper KM, Melton J, et al. Comparative effects of stressors on behavioral and neuroimmune responses of fawn-hooded (FH/Wjd) and Wistar rats: implications for models of depression[ J ]. *J Neuroimmunol*, 2018, 322: 74-80. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.015.
- [ 45 ] Tillmann S, Abildgaard A, Winther G, et al. Altered fecal microbiota composition in the Flinders sensitive line rat model of depression[ J ]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(5): 1445-1457. DOI: 10.1007/s00213-018-5094-2.
- [ 46 ] Zheng L, Cleppien D, Gass N, et al. Influence of regional cerebral blood volume on voxel-based morphometry[ J ]. *NMR Biomed*, 2016, 29(6): 787-795. DOI: 10.1002/nbm.3519.

(收稿日期: 2021-04-24)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

## 欢迎订阅2021年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161