

· 综述 ·

## 益生菌治疗心境障碍机制的研究进展

陈棉棉 王培琳 聂昭雯 周恩奇 刘忠纯  
430060 武汉大学人民医院精神卫生中心  
通信作者: 刘忠纯, Email: zcliu6@whu.edu.cn  
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.10.009

**【摘要】** 近年来, 心境障碍患者的肠道菌群紊乱逐渐受到人们的关注。肠道菌群经微生物-肠-脑(MGB)轴沟通中枢神经系统实现双向调节, 影响人的认知、情绪和行为。益生菌及其产物重塑肠道微生态, 改善免疫和内分泌系统功能, 恢复神经递质水平。因此, 应用益生菌调节失衡的肠道菌群, 恢复紊乱的MGB轴正成为心境障碍的辅助疗法。但目前益生菌疗法仍存在一些问题, 如菌株之间的差异性、肠道菌群组成的异质性等。未来需要进行更多试验以明确不同菌株作用机制, 从而对不同亚型心境障碍患者针对性地使用益生菌, 完善治疗策略。

**【关键词】** 益生菌; 心境障碍; 肠道微生物

**基金项目:** 国家重点研发计划(2018YFC1314600); 国家自然科学基金项目(81771472)

**Research progress of probiotics mechanism in the treatment of mood disorders** Chen Mianmian, Wang Peilin, Nie Zhaowen, Zhou Enqi, Liu Zhongchun  
Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China  
Corresponding author: Liu Zhongchun, Email: zcliu6@whu.edu.cn

**【Abstract】** In recent years, the presence of gut microflora dysbiosis among mood disorder patients has attracted more and more attention. The gut microbiota communicates with the central nervous system via the microbiota-gut-brain (MGB) axis to achieve two-way regulation, which affects people's cognition, emotion and behavior. Probiotics and their products can reshape the intestinal microecology, improve the function of immune and endocrine systems, and restore the level of neurotransmitters. Therefore, the application of probiotics to regulate the imbalance of gut microbiota and restore the disorder of MGB axis is becoming an adjuvant therapy for mood disorders. However, there are still some problems in probiotic therapy, such as the heterogeneous nature of both the gut microbiota composition and probiotics strains. In the future, more trials are urgently needed to determine specific probiotics strains for different subtypes of mood disorders to improve the treatment strategy.

**【Key words】** Probiotics; Mood disorders; Microbiota

**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2018YFC1314600); National Natural Science Foundation of China (81771472)

心境障碍是常见的精神障碍, 由一系列涉及情绪、认知和行为领域的症状组成, 临床特征为显著、持久的心境改变, 主要包括重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)和双相障碍(bipolar disorder, BD)<sup>[1]</sup>。心境障碍影响全球超过3.2亿人, 使患者的认知和社会功能受损, 造成沉重疾病负担, 成为严重的全球公共卫生问题<sup>[2]</sup>。心境障碍发病机制并不明确, 药物的治疗作用有限。因此, 深入探讨心境障碍的发病机制, 开发与特定病理生理过程相匹配的治疗方法十分必要。

### 一、肠道菌群与心境障碍

定植于胃肠道的肠道菌群与宿主存在密切的共生关系, 参与维持机体代谢与免疫的动态平衡。近年来, 人们越来越关注肠道菌群对情绪和认知功能的重要性。心境障碍患者的肠道菌群与健康人群相比存在差异, 在门水平方面, MDD多表现出厚壁菌门丰度减少, 拟杆菌门丰度增加, 并有 $\alpha$ 多样性的降低<sup>[3-4]</sup>; 而BD表现出厚壁菌门和放线菌门丰度增加, 拟杆菌门丰度下降, 多样性的结果较不一致<sup>[5-6]</sup>。可见, MDD和BD的肠道菌群存在差异, 与BD相比, MDD表现出拟杆菌科和韦荣氏菌科的高丰度、肠杆

菌科和假单胞菌科的低丰度<sup>[7]</sup>。特定菌如黄杆菌科丰度升高、粪杆菌属丰度下降与 MDD、BD 较低的生活质量相关<sup>[3]</sup>。此外,将 MDD 患者的肠道微生物移植到无菌大鼠体内,可诱发其抑郁样行为<sup>[8]</sup>。因此,通过菌群移植、补充益生菌和益生元以重塑肠道菌群成为治疗心境障碍的新方法。

## 二、益生菌

益生菌是一类对宿主健康有利的微生物<sup>[9]</sup>。除了常见的乳酸杆菌和双歧杆菌外,现有的研究认为,普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)等一些寄生于人体肠道中的细菌也有益于健康,并将其称为下一代益生菌<sup>[10]</sup>。近年来,特定益生菌菌种不仅改善胃肠功能,而且对一些神经退行性疾病和神经发育障碍表现出治疗作用,逐渐被用于调节精神疾病相关行为,包括抑郁样行为等<sup>[11]</sup>。因此,又提出了益心菌这一概念,以强调特定菌种在精神医学领域的应用,这些被认为是潜在的精神药物的益心菌主要包括嗜热链球菌、长双歧杆菌、丁酸梭菌、鼠李糖乳杆菌等<sup>[12]</sup>。

## 三、益生菌治疗心境障碍

1. 治疗 MDD: 临床前研究中, Tian 等<sup>[13]</sup>发现,口服双歧杆菌逆转了小鼠接受慢性不可预见性温和应激后出现的大部分异常变化,如肠道微生物生态失调、抑郁样行为、脑内 5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平改变等。在皮质酮诱导的小鼠抑郁模型中, Wei 等<sup>[14]</sup>发现,类干酪乳杆菌 PS23 干预使脑内降低的 5-HT 和多巴胺(Dopamine, DA)水平正常化,并减轻小鼠慢性焦虑和抑郁样行为。此外,类干酪乳杆菌 PS23 还改善了早期母婴分离引起的抑郁和焦虑样行为<sup>[15]</sup>。临床研究发现,使用丁酸梭菌 CBM588 辅助抗抑郁药治疗 8 周后,难治性 MDD 患者汉密尔顿抑郁量表-17 评分较单使用抗抑郁药组下降更显著<sup>[16]</sup>。另一项双盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)纳入 79 例 MDD 患者,并完成了为期 8 周的随访,发现植物乳杆菌 299v 辅助抗抑郁药治疗改善 MDD 患者的认知功能,并降低外周血犬尿氨酸浓度<sup>[17]</sup>。也有研究探讨了多菌株益生菌治疗 MDD 的效果。一项纳入 20 例 MDD 患者的 RCT 研究发现,连续 8 周服用由 3 种冻干活菌组成的益生菌胶囊后,贝克抑郁量表得分显著低于安慰剂组<sup>[18]</sup>。益生菌改善 MDD 的机制复杂多样,不同的益生菌分泌多种信号分子,通过一种或多种通路发挥作用。既往普遍认为多菌

株混合物在疗效方面可能产生协同作用,但最近的 Meta 分析发现,至少在促进认知功能方面,单一菌株较多菌株补充剂更有效<sup>[19]</sup>。这表明某些菌株的作用是特异性的,未来研究需更关注各个菌株对不同症状改善的特异作用。同时,对多菌株可能存在的毒性或不良反应也需进行进一步验证。此外,临床研究的结果并不统一。处于低落情绪中的健康受试者进行 8 周瑞士乳杆菌和长双歧杆菌治疗后,与安慰剂组相比,在情感症状和炎症标志物方面都未表现出显著差异,而以往在动物和人类中进行的研究已经证明了这两种益生菌的积极作用<sup>[20]</sup>。

2. 治疗 BD: 一项纳入 66 例 BD 抑郁发作患者的 RCT 研究显示,出院后接受 24 周益生菌辅助治疗可显著降低再住院率,减少平均再住院天数<sup>[21]</sup>。另一项为期 3 个月的探索性研究中,益生菌辅助治疗部分恢复了 BD 患者的认知损害,显著改善了患者的注意力及执行功能<sup>[22]</sup>。此外, BD 缓解期患者接受 3 个月的益生菌辅助治疗后,精神病性症状和胃肠道症状都有所改善<sup>[23]</sup>。然而最近的研究发现, BD I 型患者服用益生菌作为辅助治疗 8 周后,精神症状和安慰剂组相比并无明显改善<sup>[24]</sup>。与 MDD 相比,在 BD 患者中进行的益生菌研究数量十分有限,并且上述提示益生菌有效的试验均进行了长达 3 个月的干预<sup>[21-23]</sup>。BD 患者的情绪变化较 MDD 更为复杂,横截面研究已发现, BD 不同发作时相患者的肠道菌群存在差异<sup>[25-26]</sup>。在明确益生菌对 BD 治疗机制之前,需要进一步的研究和长期随访,探索 BD 患者肠道菌群改变与发作时相转换是否存在时间上的先后或因果关系,并对 BD 患者治疗前后认知功能和生物标志物进行全面评估。

## 四、益生菌治疗心境障碍的作用机制

1. 调节免疫系统: 对免疫系统的调节是目前益生菌研究的热点。例如,在调节应激以及饮食相关炎症方面,多菌株益生菌治疗降低海马中干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$  和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  水平,并抑制炎症介导的吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 活性以调节抑郁小鼠的应激相关行为<sup>[27]</sup>。Lee 等<sup>[28]</sup>对高脂饮食小鼠肠道菌群的研究发现,口服益生菌不仅使失衡的厚壁菌门与拟杆菌门比例正常化,增加回肠中 MUC2 基因的表达,保护肠道屏障完整性,还可以改善高脂饮食引起的回肠巨噬细胞积聚和炎症反应,抑制肠系膜脂肪细胞中单核细胞趋化蛋白-1 基因的表达,实现对局部炎症和全身炎症的调控作用。益生菌的表面分子

如表面蛋白、多糖等可强化肠上皮屏障,产生抗炎作用<sup>[29-31]</sup>。Yin 等<sup>[29]</sup>发现,植物乳杆菌表层蛋白的最小结构域 MIMP 蛋白可使脂多糖处理后白细胞介素(interleukin, IL)-17 和 IFN- $\gamma$  启动子区组蛋白 H3/H4 乙酰化水平的增加正常化,并抑制 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路。肠道共生菌阿克曼菌的菌毛结构 Amuc\_1100 可激活 Toll 样受体,诱导高水平的 IL-10,参与调节宿主免疫稳态<sup>[30]</sup>。双歧杆菌细胞表面  $\beta$ -葡聚糖/半乳聚糖多糖成分是诱导调节性 T 细胞的关键成分,在单独使用时有效地再现了双歧杆菌的活性,表现出强大的免疫抑制功能<sup>[31]</sup>。益生菌可以通过代谢产物如分泌蛋白、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等调节肠道局部和全身炎症反应<sup>[32-33]</sup>。Gao 等<sup>[32]</sup>发现,鼠李糖乳杆菌的一种分泌蛋白 HM0539 可减少黏蛋白、紧密连接蛋白的表达下调,强化肠道屏障。SCFAs 的抗炎特性尤其受到关注,如丁酸等,而 MDD 患者肠道中丁酸盐合成菌减少<sup>[3]</sup>。SCFAs 不仅可经胞膜受体信号转导调控下游 NF- $\kappa$ B 途径、MAPK 途径、胞内钙离子浓度、cAMP 合成,还可通过被动扩散或转运蛋白直接进入细胞,抑制组蛋白去乙酰化而调控免疫<sup>[33]</sup>。鉴于益生菌的免疫调节作用,处于炎症状态的患者更适合使用具备抗炎效果的益生菌。需要更多研究明确外周和中枢炎症相互作用的机制,观察益生菌干预对心境障碍患者症状和炎症的影响以及其治疗心境障碍的效果是否是由抗炎作用所介导<sup>[28]</sup>。部分益生菌因毒性或其他原因在使用中受到限制,使用其表面活性成分和代谢物或可作为跨越这一技术挑战的策略之一<sup>[29,32]</sup>。

2. 调节内分泌系统:下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴是神经内分泌系统的主要组分,心境障碍患者中常观察到 HPA 轴亢进和皮质醇水平升高,且在 BD 躁狂发作患者中更为明显<sup>[34]</sup>。针对皮质醇水平较高的心境障碍患者,皮质醇合成抑制剂治疗有效<sup>[35]</sup>。研究还发现,BD 患者肠道双歧杆菌数量与血清皮质醇水平呈负相关<sup>[36]</sup>。动物模型中,生命早期应激诱导抑郁小鼠皮质酮水平显著高于对照组,而益生菌治疗改善了基础和应激状态下小鼠抑郁样行为,并显著降低血清皮质酮水平<sup>[37]</sup>。面临考试应激状态的健康成人连续 28 d 服用多菌株益生菌后,压力知觉量表得分下降,同时血清皮质醇水平也显著低于安慰剂组<sup>[38]</sup>。益生菌影响参与应激的 HPA 轴相关分子的基因表达<sup>[40]</sup>。将重度抑郁患者的肠道微生物移

植到无菌小鼠体内,可使其表现出焦虑和抑郁样行为,并伴随海马糖皮质激素受体通路 Stat5a 基因表达下调<sup>[39]</sup>。慢性应激通过下调糖皮质激素受体水平减少 HPA 轴负反馈,CCFM1025 干预使应激诱导的脑糖皮质激素受体基因 Nr3c1 表达下调正常化,改善抑郁样行为<sup>[40]</sup>。相对地,也有一些菌株的作用机制不通过内分泌通路,如在抑郁症患者中使用植物乳杆菌 299v 可以改善注意力和认知功能,并降低外周血犬尿氨酸浓度,但未观察到皮质醇水平的明显改变<sup>[17]</sup>。目前,研究大多仅关注益生菌调节 HPA 轴的有效性<sup>[40]</sup>。由于 HPA 轴与免疫系统、中枢神经系统、微生物代谢产物、肠道屏障和血-脑脊液屏障等密切相关,影响因素繁多混杂,为探索益生菌调节 HPA 轴的具体机制,需设计更多变量控制良好、可以对单一因素进行比较的试验以明确益生菌作用于 HPA 轴的关键机制。

3. 调节神经系统:益生菌可通过 MGB 轴调控中枢神经系统,其中,迷走神经为肠神经系统和中枢神经系统双向沟通的重要通路,迷走神经切断术后,鼠李糖乳杆菌对小鼠抑郁相关行为和生理的改善作用被阻断,提示其信号通路依赖于迷走神经<sup>[41]</sup>。向离体的小鼠空肠腔内引入益生菌提高了迷走神经放电频率<sup>[42]</sup>,而迷走神经还通过介导 HPA 轴、脾交感神经抗炎通路、胆碱能抗炎通路参与调控免疫稳态<sup>[43]</sup>。心境障碍存在神经递质紊乱,尤其是单胺类神经递质的紊乱,主要包括 5-HT 和 DA。Tian 等<sup>[13]</sup>发现,益生菌可通过上调 Tph1 基因表达,促进 5-羟色氨酸的合成以增加大脑中 5-HT 的水平。p38 和 EK1/2 属于 MAPK 家族,与中枢神经系统疾病紧密相关。抑郁模型大鼠额叶皮质中磷酸化 p38 表达升高,MAPK 通路激活,干酪乳杆菌干预抑制前额叶皮质 EK1/2 和 P38 的磷酸化,激活 BDNF-TrkB 信号通路,提高 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达,并使脑内单胺类神经递质浓度有所回升<sup>[44]</sup>。研究还发现,脑内  $\gamma$ -氨基丁酸受体基因的表达被一些特定益生菌如罗伊氏乳杆菌所提高,从而影响抑制性神经递质的信号传导<sup>[45]</sup>。益生菌还可抑制中枢神经系统免疫过度激活,并调节 BDNF 浓度<sup>[46-48]</sup>。动物研究发现,益生菌灌胃抑制应激诱导的活化小胶质细胞向小鼠海马浸润,减轻 NF- $\kappa$ B 通路介导的对 BDNF 表达的抑制,减少焦虑/抑郁发生<sup>[46]</sup>。SCFAs 除了对肠道局部的抗炎作用外,还改变血-脑脊液屏障的通透性,并对小胶质细胞的成熟和正常功能的维持起到关键作用<sup>[47-48]</sup>。预先使用瑞士乳杆菌 R0052

和长双歧杆菌 R0175 联合灌胃处理减弱了大鼠海马 caspase-3 酶活性, 提高 Bcl-2 蛋白表达, 减少脂多糖诱导的大鼠海马细胞凋亡<sup>[49]</sup>。将体外培养的海马神经元暴露于热灭活的鼠李糖乳杆菌和双歧杆菌环境 24 h, 结果显示神经元活力提高, BDNF 浓度上升<sup>[50]</sup>。益生菌治疗将抗生素导致的小鼠神经发生损害完全恢复到正常对照水平<sup>[51]</sup>。临床研究也发现, MDD 患者补充益生菌 8 周后, 血清 BDNF 水平较安慰剂组升高, 并与贝克抑郁量表评分变化呈负相关<sup>[52]</sup>。失衡的肠道菌群经 MGB 轴影响大脑, 改变认知和情绪, 益生菌干预以同样的通路逆转这些病理变化<sup>[53]</sup>。动物试验中, 益生菌引起的神经递质变化提示其可能与目前常用药物一样, 通过调节外周和中枢的神经递质浓度治疗心境障碍<sup>[54]</sup>。对肠道细菌源性神经递质如何影响中枢的研究并未达成一致, 与其他途径, 如产生信号分子穿过血-脑脊液屏障或通过改善炎症以间接造成影响相比, 迷走神经作为一种直接途径, 可能介导了大多数益生菌影响中枢神经系统的过程<sup>[41]</sup>。

## 五、展望

目前, 药物治疗仍然是心境障碍最有效的治疗方法。但肠道菌群在心境障碍发病机制中的作用不容忽视, 人们试图寻求以调节 MGB 轴为靶点治疗心境障碍的新方法。大多数临床前和临床研究已证明益生菌作为辅助措施治疗心境障碍的有效性。益生菌相对安全和经济, 但对其商业化使用尚需加大监管力度, 且其潜在机制及临床疗效依旧有待于在更大规模的样本中证实。此外, MDD 和 BD 发病机制不同, 肠道菌群紊乱存在差异, 而目前应用的益生菌制剂缺乏针对性。因此, 需寻求高效益的菌种并探索其机制、确定合适的剂量范围, 针对 MDD 和 BD 以及疾病的不同发作时相, 选用更具针对性的益生菌为治疗心境障碍提供支持。

**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** 论文撰写为陈棉棉, 资料收集、文献整理为聂昭雯、周恩奇, 论文修订为王培琳、刘忠纯

## 参 考 文 献

- [1] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 342-380.
- [2] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD compare data visualization[EB/OL]. (2020-12-09)[2021-02-23]. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
- [3] Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 308-324. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026.
- [4] Huang Y, Shi X, Li Z, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 3329-3337. DOI: 10.2147/ndt.S188340.
- [5] Rong H, Xie XH, Zhao J, et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 113: 90-99. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.017.
- [6] Lai WT, Zhao J, Xu SX, et al. Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in bipolar disorder with current major depressive episode patients[J]. *J Affect Disord*, 2021, 278: 311-319. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.010.
- [7] Zheng P, Yang J, Li Y, et al. Gut microbial signatures can discriminate unipolar from bipolar depression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(7): 1902862. DOI: 10.1002/adv.201902862.
- [8] Kelly JR, Borre Y, Brien CO, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82: 109-118. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019.
- [9] Merenstein D, Salminen S. Probiotics and prebiotics[EB/OL]. (2020-12-09)[2021-02-23]. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-mandarin>.
- [10] O'toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2(5): 17057. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.
- [11] Cheng LH, Liu YW, Wu CC, et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders[J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(3): 632-648. DOI: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
- [12] De Araújo FF, Farias DDP. Psychobiotics: an emerging alternative to ensure mental health amid the COVID-19 outbreak?[J]. *Trends Food Sci Technol*, 2020, 103: 386-387. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.07.006.
- [13] Tian P, Wang G, Zhao J, et al. Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 66: 43-51. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.01.007.
- [14] 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, 1711: 202-213. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.01.025.
- [15] Liao JF, Hsu CC, Chou GT, et al. *Lactobacillus paracasei* PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model[J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(4): 425-436. DOI: 10.3920/bm2018.0077.
- [16] Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, et al. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(5): 151-155. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000299.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.010.

- [ 18 ] Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[ J ]. *Nutrition*, 2016, 32(3): 315-320. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.003.
- [ 19 ] Lv T, Ye M, Luo F, et al. Probiotics treatment improves cognitive impairment in patients and animals: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 159-172. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.10.027.
- [ 20 ] Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijjer RG, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression[ J ]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, 51(8): 810-821. DOI: 10.1177/0004867416686694.
- [ 21 ] Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial[ J ]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(7): 614-621. DOI: 10.1111/bdi.12652.
- [ 22 ] Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. The impact of probiotic supplements on cognitive parameters in euthymic individuals with bipolar disorder: a pilot study[ J ]. *Neuropsychobiology*, 2018: 1-8. DOI: 10.1159/000492537.
- [ 23 ] Reininghaus EZ, Wetzlmair LC, Fellendorf FT, et al. Probiotic treatment in individuals with euthymic bipolar disorder: a pilot-study on clinical changes and compliance [ J ]. *Neuropsychobiology*, 2020, 79(1): 71-79. DOI: 10.1159/000493867.
- [ 24 ] EslamiShahrbabaki M, Sabouri S, Sabahi A, et al. The efficacy of probiotics for treatment of bipolar disorder-type 1: a randomized, double-blind, placebo controlled trial[ J ]. *Iran J Psychiatry*, 2020, 15(1): 10-16.
- [ 25 ] Painold A, Morkl S, Kashofer K, et al. A step ahead: exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode[ J ]. *Bipolar Disord*, 2019, 21(1): 40-49. DOI: 10.1111/bdi.12682.
- [ 26 ] 郭丽阳, 纪翠, 马青艳, 等. 双相障碍不同临床相肠道菌群多样性及相对丰度的对照研究[ J ]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(2): 98-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.02.005.  
Guo LY, Ji C, Ma QY, et al. The diversity and the abundance of gut microbiome in patients with bipolar disorder[ J ]. *Chin J Psychiatry*, 2018, 51(2): 98-104.
- [ 27 ] Li N, Wang Q, Wang Y, et al. Oral probiotics ameliorate the behavioral deficits induced by chronic mild stress in mice via the gut microbiota-inflammation axis[ J ]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 266. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00266.
- [ 28 ] Lee S, Kirkland R, Grunewald ZI, et al. Beneficial effects of non-encapsulated or encapsulated probiotic supplementation on microbiota composition, intestinal barrier functions, inflammatory profiles, and glucose tolerance in high fat fed rats[ J ]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 1975. DOI: 10.3390/nu11091975.
- [ 29 ] Yin M, Yan X, Weng W, et al. Micro integral membrane protein (MIMP), a newly discovered anti-inflammatory protein of *Lactobacillus plantarum*, enhances the gut barrier and modulates microbiota and inflammatory cytokines[ J ]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 474-490. DOI: 10.1159/000487027.
- [ 30 ] Sanz Y, Ottman N, Reunanen J, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function[ J ]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173004. DOI: 10.1371/journal.pone.0173004.
- [ 31 ] Verma R, Lee C, Jeun EJ, et al. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3(+) regulatory T cells[ J ]. *Sci Immunol*, 2018, 3(28): eaat6975. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat6975.
- [ 32 ] Gao J, Li Y, Wan Y, et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function[ J ]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 477. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00477.
- [ 33 ] Yao Y, Cai X, Fei W, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism[ J ]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020: 1-12. DOI: 10.1080/10408398.2020.1854675.
- [ 34 ] Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 63: 327-342. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014.
- [ 35 ] Lombardo G, Enache D, Gianotti L, et al. Baseline cortisol and the efficacy of antigluocorticoid treatment in mood disorders: a meta-analysis[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 110: 104420. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104420.
- [ 36 ] Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* counts in the gut microbiota of patients with bipolar disorder and healthy controls[ J ]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 730. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00730.
- [ 37 ] Liu YW, Liu WH, Wu CC, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naive adult mice[ J ]. *Brain Res*, 2016, 1631: 1-12. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.11.018.
- [ 38 ] Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models[ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(7): 1027-1036. DOI: 10.1111/nmo.12804.
- [ 39 ] Luo Y, Zeng B, Zeng L, et al. Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 187. DOI: 10.1038/s41398-018-0240-5.
- [ 40 ] Tian P, O'riordan KJ, Lee YK, et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: *bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice[ J ]. *Neurobiol Stress*, 2020, 12: 100216. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100216.
- [ 41 ] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38): 16050-16055. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.
- [ 42 ] Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus*(JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents[ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(2): G211-G220. DOI: 10.1152/ajpgi.00128.2012.