

· 综述 ·

抗生素相关精神障碍的研究进展

沈凤 沈晓笛 倪琼

201508 上海, 复旦大学附属金山医院儿科门急诊(沈凤、倪琼), 药剂科(沈晓笛)

通信作者: 倪琼, Email: mitx_817808@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.03.011

【摘要】 抗生素相关精神障碍表现为抗生素可能诱发的各种急慢性精神行为异常, 包括视幻觉、妄想、躁狂、谵妄、抑郁障碍、孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍等。目前抗生素对精神行为的具体影响及其机制尚未阐明。本文通过探讨抗生素相关精神障碍的发病机制和研究进展, 旨在加深临床医师对此类疾病的认识, 为疾病早期预防、诊治提供帮助。

【关键词】 精神障碍; 抗生素; 抑郁症; 孤独症谱系障碍; 注意缺陷多动障碍; 综述

The research progress of antibiotic-related psychiatric disorders Shen Feng, Shen Xiaodi, Ni Qiong
Outpatient Emergency Department, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China (Shen F, Ni Q); Department of Pharmacy, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China (Shen XD)

Corresponding author: Ni Qiong, Email: mitx_817808@sohu.com

【Abstract】 Antibiotic related mental disorders manifest as various acute and chronic psychobehavioral abnormalities that antibiotics may induce, including visual hallucinations, delusions, mania, delirium, depression, autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, etc. At present, the specific effects and mechanisms of antibiotics on mental behavior have not been elucidated. This article explores the pathogenesis and research progress of antibiotic related mental disorders, aiming to deepen clinical physicians' understanding of such diseases and aid with early prevention and treatment of diseases.

【Key words】 Mental disorder; Antibiotic; Depressive disorder; Autism spectrum disorder; Attention deficit/hyperkinetic disorder; Review

抗生素使用可引起多种中枢神经系统疾病, 包括抗生素相关脑病、精神行为障碍、癫痫、小脑损害等。研究表明, 抗生素使用可导致各种急性精神障碍, 包括幻觉、妄想、躁狂、谵妄等, 从而加重患者病情^[1]。此外, 抗生素暴露可能增加慢性精神障碍疾病的发病风险。研究表明, 接受抗生素治疗的儿童和青少年在成年后发展为严重精神障碍(精神分裂症、情感障碍等)的风险更高, 其中与广谱抗生素的使用最为相关^[2-3]。而母亲孕期和儿童生命早期的抗生素使用可显著提高儿童孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、注意缺陷多动障碍(attention deficit/hyperkinetic disorder, ADHD)等神经发育障碍性疾病的发病风险^[4-5]。

目前抗生素相关精神障碍的诊治仍面临巨大挑战。首先, 抗生素诱发的急性精神障碍易与代谢性脑病、感染中毒性脑病、脑血管意外等疾病混淆, 从而导致误诊、漏诊和治疗延误; 同时, 抗生素治疗相

关的慢性精神疾病风险常被临床医师所忽视^[1]。本文对抗生素相关精神障碍发病机制和临床表现的研究进展进行综述, 旨在加深临床医师对此类疾病的理解和认识, 为疾病预防、早期诊断和及时治疗提供帮助。

一、抗生素相关精神障碍的发病机制

抗生素相关精神障碍的发病机制目前尚未阐明。不同类型的抗生素诱发精神障碍的机制可能存在差别, 主要包括: (1) β -内酰胺类抗生素。青霉素和头孢菌素类药物可以通过竞争性和非竞争性结合等多种机制, 发挥拮抗GABA A类受体的作用, 从而增加脑内神经元的兴奋性^[6]; 此外, N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体的激活^[7]、药物诱发的无菌性脑膜炎^[8]可能参与了药物相关性精神障碍的发病。(2) 喹诺酮类抗生素。动物实验和临床研究证实氟喹诺酮类药物可以刺激NMDA受体, 且影响多巴胺D2受体活性, 因此,

有学者认为精神障碍发病可能与脑内NMDA受体和多巴胺D2受体功能缺陷有关^[1]。氟喹诺酮类药物还可以浓度依赖性地抑制脑内GABA与其受体的结合,从而导致大脑皮层谷氨酸能神经元的过度活动及精神障碍的发生^[9]。另一方面,喹诺酮类药物具有中度亲脂性,易穿透血脑屏障并发挥神经毒性作用^[10]。少数情况下,氟喹诺酮类药物可能通过受体介导的转运方式穿过血脑屏障,引起嗜酸粒细胞性脑膜炎^[11]。(3)大环内酯类抗生素。大环内酯类抗生素可以剂量依赖性地抑制中枢神经系统GABA能信号通路,并增强皮层神经元的兴奋性^[12]。此外,精神障碍发病可能与抗生素直接的神经毒性、血清皮质醇和前列腺素浓度升高等有关^[13]。(4)硝基咪唑类抗生素。甲硝唑诱导的精神障碍可能与脑内神经递质(如单胺氧化酶等)的改变、GABA受体活性的抑制及药物直接神经毒性作用相关^[14]。同时,甲硝唑可以促进氧自由基形成造成氧化应激损伤,并通过破坏硫胺素的磷酸化和代谢从而影响精神行为活动。(5)氨基糖苷类抗生素。氨基糖苷类药物可通过激动NMDA受体,导致兴奋性神经毒性和神经元细胞死亡^[15]。综上所述,脑内认知和精神行为相关的神经递质改变和受体功能障碍、药物的直接神经毒性作用、氧化应激损伤等机制在抗生素相关精神障碍的发病中起关键作用。

值得注意的是,目前研究发现肠-脑轴可能参与了抗生素相关精神障碍的发病。肠道微生物群对机体的代谢、认知、免疫、食欲、精神活动等影响巨大。肠道微生物群可作用于肠道内分泌细胞和肠道神经进而影响肠道激素的分泌,也可通过迷走神经与中枢神经系统直接作用从而影响脑功能^[16]。其次,肠道微生物的代谢产物,包括短链脂肪酸、神经活性物质、短肽等,对情绪、睡眠、精神行为等功能也有重要影响^[17]。抗生素可以影响肠道微生物群的功能和组成多样性,导致肠-脑轴改变;同时诱发脑内小胶质细胞和星形胶质细胞过度激活,从而导致炎症因子的大量分泌,包括TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B等,并产生过度的炎症反应^[18]。而脑内炎症反应失衡和抑郁障碍、精神分裂症等多种精神障碍疾病密切相关^[19-20]。此外,多种神经递质和神经营养因子,包括GABA、5-HT和脑源性营养因子,均可由肠道细菌(乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌等)介导产生。因此,抗生素可以通过影响肠-脑轴,导致脑内多部位如海马、下丘脑、杏仁核等的神经递质发生改变,包括5-HT的增加、GABA和脑源性神

经营养因子的减少、神经肽的上调等,进一步诱发精神异常和认知改变^[18, 21]。因此,肠-脑轴有望成为治疗抗生素相关精神障碍的靶点,值得进一步研究。

二、抗生素相关精神障碍的临床表现

1. 抗生素相关急性精神障碍: 疾病的发病时间差异较大,数小时至数天不等,极少数在服药8 d后发生^[9, 22-23]。除甲硝唑和抗结核药物外,抗生素诱发精神障碍和停药后疾病缓解的中位数时间为5 d^[1]。最常见的精神障碍表现为视觉或听觉幻觉,其他包括妄想、躁狂、惊恐发作、意识错乱、警觉性降低、惊恐、谵妄等。这些不良反应在 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、大环内酯类、磺胺类、抗结核药物、甲硝唑、氨基糖苷类药物中均有报道^[1, 13, 23]。其中,幻觉或妄想症状在磺胺类药物、喹诺酮类药物、大环内酯类药物和青霉素普鲁卡因相关精神障碍中最常见,而头孢菌素和甲硝唑诱发幻觉或妄想症状的可能性要明显减低^[1]。此外,躁狂症也是临床医生在使用抗生素过程中容易面临的难题。Abouesh等^[24]总结了抗生素诱发躁狂症的病例特点,发现大环内酯类(如克拉霉素等)、氟喹诺酮类(如环丙沙星、氧氟沙星等)最易引起躁狂发作。除躁狂外,大环内酯类药物还可引起意识错乱、谵妄、激越等症状^[13]。药物过量、肾功能不全、先前的脑损伤(如脑卒中、PD、脑外伤等)、高龄等被认为是抗生素诱发精神障碍的危险因素^[13, 25]。肾功能不全可能通过多种机制增加抗生素相关精神障碍的发生率,包括提高药物血清浓度和生物利用度、破坏血脑屏障完整性、影响脑内线粒体能量代谢稳态、促进氧化应激损伤等^[26]。另一方面,药物结构也和疾病的发生密切相关,如疏水青霉素可能更易进入脑内,而亚胺培南相对于其他碳青霉系抗生素,在脑脊液中清除更慢,因此易引发神经毒性^[1]。对于此类患者,需严格把握抗生素应用指征,合理选择药物类型和剂量,从而有效避免抗生素相关精神障碍疾病的发生。

2. 抗生素和抑郁症: 越来越多的研究表明抗生素的使用可能促进了抑郁症的发病。抗生素导致抑郁症发病的机制可能与脑内神经递质、神经炎症因子、神经营养因子等的改变有关^[18]。动物实验表明,氨卡西林、环丙沙星等抗生素可以诱发动物的焦虑或抑郁样行为^[18, 27]。Fan等^[28]发现,抗生素的使用可引起小鼠的抑郁样行为,同时伴随小鼠海马去甲肾上腺素、5-HT和BDNF的显著降低,以及血清促肾上腺皮质激素和皮质酮浓度的升高。此外,抗生

素诱导的抑郁模型小鼠中肠道菌群多样性发生了明显改变,包括多形拟杆菌、产氧克雷伯菌和产气克雷伯菌的丰度值升高等。而通过药物干预小鼠肠道菌群组成成分(增加毛螺杆菌科的丰度和降低拟杆菌科的丰度)后,模型小鼠的抑郁行为得到了明显的改善^[29]。这些研究结果提示,肠道菌群的破坏可能是抗生素诱发抑郁症的重要病因。

临床研究同样揭示了抗生素和抑郁症之间的潜在关联。一项回顾性横断面研究分析了16 950例重度抑郁症患者应用抗生素情况,发现其先前使用抗生素的天数明显高于无抑郁症患者^[30]。Slykerman等^[31]调查了出生1年之内接触抗生素对儿童3.5岁、7岁和11岁时精神行为的影响,发现抗生素治疗组抑郁症状和行为异常的情况明显增多。Murphy等^[32]对既往无慢性疾病的孕妇进行了前瞻性队列研究,发现产时和产后14 d内抗生素暴露是产后1个月和2个月抑郁症状的重要预测因素。研究表明抗生素暴露可能会增加抑郁症的患病风险,这种风险随着抗生素疗程增加而增大,且可能持续5~10年^[33]。

此外,抗生素的类型、剂量和疗程可能与抑郁症的发病密切相关。有研究报道,94例服用氟喹诺酮类药物的受访者中有93例报告了精神事件,包括焦虑障碍(72%)、抑郁障碍(62%)、失眠(48%)、惊恐发作(37%)^[34]。单一使用青霉素类药物同样会增加焦虑和抑郁症的发生风险^[18]。一项来自英国的大型观察性研究发现,对于15~65岁的人群,在平均4年的随访期间,使用抗生素患抑郁症的风险比未使用抗生素的人群高30%,其中包括青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、喹诺酮类、磺胺类、四环素类、咪唑类抗生素。随着抗生素疗程和使用次数的增加,抑郁障碍的发病风险进一步增大^[35]。另一项针对我国人群的研究表明,阿奇霉素、磺胺氯吡嗪钠、四环素的应用与老年人抑郁症风险的升高显著相关^[36]。但目前这些临床研究多是证据级别较低的观察性研究,且部分研究设计存在缺陷,包括混杂因素考虑不周全、调查的数据存在主观上的不准确性等。因此,未来需要更多高质量的临床研究以更深入地分析两者之间的具体关系。临床上对于抑郁症患者或抑郁症发病风险高的人群,抗生素的选择应当谨慎,且在药物使用过程中应密切关注患者的情绪状态。

3. 抗生素和ASD: ASD是以早期出现社交缺陷、兴趣狭窄、重复刻板行为为主要临床特征的精神障碍疾病。研究表明ASD患者肠道微生物群发生显

著的变化,包括阿克曼菌、拟杆菌、双歧杆菌和肠球菌的丰度减低,粪杆菌和乳酸菌的丰度增加等。肠道微生物群的变化可能通过改变肠-脑轴功能、促进神经炎症、破坏肠道屏障通透性以及肠道毒素的直接作用等机制促进ASD发病^[37]。另一方面,个体微生物群组成可由多种因素决定,包括遗传和环境因素,而抗生素是最常见的环境因素之一^[38]。因此,母亲妊娠期和儿童生命早期使用抗生素可能导致儿童体内微生物群构成发生改变,从而影响神经发育和机体免疫功能,增加ASD发病风险^[39]。

母亲妊娠期间使用抗生素与儿童ASD之间存在联系。动物实验表明,在关键围产期窗口暴露于抗生素易导致小鼠母体肠道微生物群发生明显改变及其子代出现多种ASD样行为^[40-41]。临床研究同样支持两者之间存在强关联。有荟萃分析显示产前抗生素暴露是儿童ASD发病的重要危险因素^[39]。Lin等^[42]则对全民健康保险研究资料库内的906 942名新生儿进行了6年的随访研究,发现母亲产前使用抗生素可显著增加儿童ASD的发病风险。此外,抗生素暴露的时间和疗程可能与ASD的风险密切相关。一项纳入569 953名足月产儿童的回顾性队列研究发现,母亲妊娠前期和中期(27周前)暴露于特定抗生素(非青霉素的其他 β -内酰胺类药物、氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类、甲硝唑)15 d以上,儿童ASD的发病风险显著增加^[43]。另一项大型队列研究则表明,母亲妊娠期间抗生素暴露时间越长,儿童患ASD风险越大^[44]。然而,也有相反的证据表明围产期(妊娠最后1周至分娩期间)使用抗生素并未促进儿童ASD发病^[45],可能与样本量小、抗生素暴露时间不足或者肠道微生物群变化幅度小有关。因此未来的研究应纳入抗生素累积使用剂量、肠道微生物群构成这些重要的混杂因素。

儿童生命早期接触抗生素可能促进了ASD的发病。一项荟萃分析表明,尽管不同的研究结果具有差异性,然而总体来说儿童早期接触抗生素(2岁以内)发生ASD的风险明显增加($OR=1.19$, $95\%CI=1.04 \sim 1.36$, $P=0.01$)。与青霉素和大环内酯类药物相比,广谱抗生素诱发ASD的风险更高^[46]。另有队列研究表明,2岁以内接触头孢菌素会显著提高儿童ASD的发病风险^[47]。Wimberley等^[48]发现,ASD发病与儿童期使用抗生素密切相关,其中与广谱抗生素(头孢菌素、四环素、氨基糖苷类和喹诺酮类)之间的关联性最强。此外,Njotto等^[5]对483 459名儿童进行了分析,发现2岁之前接触抗生

素的儿童发生ASD的概率明显增加,其风险随着抗生素的剂量累积而增加,呈剂量-反应关系。除硝基咪唑外,出生早期接触几乎所有种类的抗生素都可促进儿童ASD发病,其中 β -内酰胺类药物的作用最强。综上所述,儿童ASD的发病风险可能与其早期抗生素使用的时间、剂量和类型密切相关,未来需更多的基础和临床研究进一步揭示两者之间的联系。

4. 抗生素和ADHD: ADHD是儿童最常见的神经发育障碍疾病之一,主要表现为持续性注意力不集中、多动和冲动。ADHD的病因目前仍不清楚。遗传、生物、环境、社会心理等多种因素参与ADHD的发病。越来越多的研究表明,胃肠道微生物群的紊乱、肠-脑轴的破坏(尤其是在生命早期)和脑内神经递质系统缺陷(如多巴胺、去甲肾上腺素和5-HT)与ADHD的发生发展密切相关^[49-50]。抗生素可能通过破坏肠道微生物群以及脑内神经递质传递,进一步诱导ADHD的发病。一项来自芬兰的回顾性研究发现,母亲怀孕期间和儿童2岁之内的抗生素暴露明显增加儿童精神疾病的发病风险,包括ADHD、情感障碍、睡眠和行为障碍等。广谱抗生素诱发焦虑抑郁障碍、ADHD的风险略高于窄谱抗生素^[4]。Tao等^[51]对1950—2022年的15项研究进行了荟萃分析,发现产前抗生素暴露与ASD发病率之间呈正相关。另一项纳入583名儿童的横断面调查研究也表明,母亲怀孕期间使用抗生素是儿童ADHD发病的重要危险因素^[52]。而Lin等^[42]则对906 942例新生儿随访了6年,发现产前使用抗生素可明显增加儿童ADHD的发病风险。此外,儿童生命早期的抗生素暴露同样影响ADHD的发病。Aversa等^[47]的回顾性研究表明,出生前2年内的抗生素使用与儿童ADHD的风险增加密切相关,这种关联受抗生素暴露的数量、类型和时间影响。其中青霉素类药物的风险最大,而头孢菌素、磺胺类和大环内酯类药物的影响尚未明确。Slykerman等^[53]通过前瞻性队列研究发现,出生6个月内接受抗生素治疗的儿童整体认知和语言理解能力显著降低,出现执行功能、冲动、ADHD、焦虑和情绪障碍的风险明显增加。另有来自瑞典的大型人群队列研究证实,出生2年内暴露于抗生素的儿童患ADHD的风险显著增加,呈剂量-反应关系。几乎所有种类的抗生素都能增加ADHD的风险,其中磺胺类药物和甲氧苄氨嘧啶的风险最高^[5]。然而,也有研究指出抗生素暴露并未增加ADHD的发病风险^[54]。研究的样本量、抗生素剂量、类型和治疗时间、人群特征

等因素的异质性可能导致结果的差异。越来越多的数据显示抗生素使用可能与ADHD发病之间存在因果关联。未来可开展更多的临床及机制研究,以进一步明确母亲妊娠期以及儿童生命早期接受抗生素治疗是否可直接增加儿童ADHD的发病风险。

三、总结与展望

抗生素相关精神障碍包括抗生素可能诱发的各种精神障碍,包括躁狂、抑郁障碍、ASD、ADHD等。其发病机制复杂,涉及脑内一系列神经递质和受体功能的改变、过度的神经炎症反应、直接的神经毒性作用以及对肠-脑轴功能的影响等。不同类型的抗生素其潜在的作用机制和导致的后果有所差别,熟悉这些临床表现对疾病的及时诊治有重要的意义。需要注意的是,这些研究存在一定的局限性,包括:(1)证据多集中于级别较低的回顾性研究;(2)研究多为关联研究,无法明确抗生素暴露与ASD之间的因果联系;(3)可能遗留一些重要的混杂因素如抗生素暴露时间、早产史、难产史等;(4)感染本身可能会影响精神障碍疾病的发生,而很多研究者并未按不同类型的感染进行分层分析,从而影响结论的可靠性。因此,针对以上问题,更完善的试验设计应进一步开展。

目前抗生素对精神障碍疾病的影响仍未完全阐明,很多问题值得进一步探讨,包括:(1)疾病的发生机制;(2)个体差异性和发病风险;(3)抗生素的种类、疗程对精神障碍疾病发病的影响。综上所述,未来应开展更多的基础研究和前瞻性、多中心的临床研究,以期进一步揭示疾病的发病机制,并阐明抗生素暴露和精神障碍疾病之间的因果关联,为临床规范使用抗生素提供帮助。

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 资料收集、论文撰写为沈凤、沈晓笛,论文设计与修订、审校为倪琼

参 考 文 献

- [1] Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(10): 963-971. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002455.
- [2] Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, et al. A nationwide study in denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treated mental disorders in children and adolescents[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(3): 271-279. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3428.
- [3] Prichett LM, Yolken RH, Wu L, et al. Relationship between antibiotic exposure and subsequent mental health disorders in a primary care health system[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2022, 21: 100430. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100430.

- [4] Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, et al. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 317. DOI: 10.1038/s41398-019-0653-9.
- [5] Njotto LL, Simin J, Fornes R, et al. Maternal and early-life exposure to antibiotics and the risk of autism and attention-deficit hyperactivity disorder in childhood: a Swedish population-based cohort study[J]. *Drug Saf*, 2023, 46(5): 467-478. DOI: 10.1007/s40264-023-01297-1.
- [6] Behrends JC. Modulation by bicuculline and penicillin of the block by t-butyl-bicyclo-phosphorothionate (TBPS) of GABA (A)-receptor mediated Cl(-)-current responses in rat striatal neurones[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 129(2): 402-408. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0703063.
- [7] Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations[J]. *Seizure*, 2020, 81: 167-174. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.08.012.
- [8] River Y, Averbuch-Heller L, Weinberger M, et al. Antibiotic induced meningitis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(6): 705-708. DOI: 10.1136/jnnp.57.6.705.
- [9] Christina W, Glenthj BY, Broberg BV, et al. SA81. Glutamatergic and GABAergic disturbances in individuals at ultra-high risk of psychosis: implications for clinical and functional outcome[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2017(suppl_1): S142. DOI: 10.1093/schbul/sbx023.079.
- [10] Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(4): 858-883. DOI: 10.1128/CMR.00007-10.
- [11] Xiao M, Xiao ZJ, Yang B, et al. Blood-brain barrier: more contributor to disruption of central nervous system homeostasis than victim in neurological disorders[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 764. DOI: 10.3389/fnins.2020.00764.
- [12] Bichler EK, Elder CC, Garcia PS. Clarithromycin increases neuronal excitability in CA3 pyramidal neurons through a reduction in GABAergic signaling[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(1): 93-103. DOI: 10.1152/jn.00134.2016.
- [13] Xiao M, Huang X. Unmasking antibiotic-associated neurological disorders: the underminer in intensive care unit[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 91: 131-135. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.06.040.
- [14] Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, et al. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34(6): 241-247. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182334b35.
- [15] Segal JA, Harris BD, Kustova Y, et al. Aminoglycoside neurotoxicity involves NMDA receptor activation[J]. *Brain Res*, 1999, 815(2): 270-277. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)01123-8.
- [16] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 439-453. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
- [17] Glenny EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, et al. Eating disorders and the intestinal microbiota: mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(8): 51. DOI: 10.1007/s11920-017-0797-3.
- [18] Hao WZ, Li XJ, Zhang PW, et al. A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 284: 112691. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112691.
- [19] Ullah I, Awan HA, Aamir A, et al. Role and perspectives of inflammation and c-reactive protein (CRP) in psychosis: an economic and widespread tool for assessing the disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13032. DOI: 10.3390/ijms222313032.
- [20] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 151-171. DOI: 10.1111/ejn.14720.
- [21] Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 140-155. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.02.020.
- [22] Sugiura M, Shibata K, Saito S, et al. Levofloxacin-associated encephalopathy with severe hyperventilation[J]. *Intern Med*, 2019, 58(10): 1495-1499. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.1619-18.
- [23] Palma-Alvarez RF, Duque-Yemail J, Ros-Cucurull E, et al. Quinolone-induced psychosis: an updated review[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2020, 48(3): 126-137.
- [24] Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22(1): 71-81. DOI: 10.1097/00004714-200202000-00012.
- [25] Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 276. DOI: 10.1186/s13054-017-1856-1.
- [26] Rosner MH, Husain-Syed F, Reis T, et al. Uremic encephalopathy[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(2): 227-241. DOI: 10.1016/j.kint.2021.09.025.
- [27] Jang HM, Lee HJ, Jang SE, et al. Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuroinflammation, and anxiety in mice[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(5): 1386-1397. DOI: 10.1038/s41385-018-0042-3.
- [28] Fan X, Deng H, Qiu J, et al. Antibiotics-induced depression in mice via the microbiota-gut-brain axis[J]. *J Affect Disord*, 2022, 318: 152-158. DOI: 10.1016/j.jad.2022.08.059.
- [29] Hao W, Wu J, Yuan N, et al. Xiaoyaosan improves antibiotic-induced depressive-like and anxiety-like behavior in mice through modulating the gut microbiota and regulating the NLRP3 inflammasome in the colon[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 619103. DOI: 10.3389/fphar.2021.619103.
- [30] Lee JW, Lee H, Kang HY. Association between depression and antibiotic use: analysis of population-based National Health Insurance claims data[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 536. DOI: 10.1186/s12888-021-03550-2.
- [31] Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, et al. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(1): 87-94. DOI: 10.1111/apa.13613.
- [32] Murphy JR, Paul S, Dunlop AL, et al. Maternal peripartum antibiotic exposure and the risk of postpartum depression[J]. *Res Nurs Health*, 2018. DOI: 10.1002/nur.21881.
- [33] Pouranayathosseinabad M, Bezabih Y, Hawrelak J, et al. Antibiotic use and the development of depression: a systematic review[J]. *J Psychosom Res*, 2023, 164: 111113. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.111113.
- [34] Kaur K, Fayad R, Saxena A, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network[J]. *J*

- Community Support Oncol, 2016, 14(2): 54-65. DOI: 10.12788/jcso.0167.
- [35] Lurie I, Yang YX, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study[J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76(11): 1522-1528. DOI: 10.4088/JCP.15m09961.
- [36] Liu X, Zhang J, Sang Y, et al. Antibiotic exposure and potential risk of depression in the Chinese elderly: a biomonitoring-based population study[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(21): 26794-26806. DOI: 10.1007/s11356-021-12560-2.
- [37] Xu M, Xu X, Li J, et al. Association between gut microbiota and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 473. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00473.
- [38] Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience[J]. J Neurosci, 2014, 34(46): 15490-15496. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.
- [39] Lee E, Cho J, Kim KY. The association between autism spectrum disorder and pre- and postnatal antibiotic exposure in childhood-a systematic review with meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(20): 4042. DOI: 10.3390/ijerph16204042.
- [40] Harshaw C, Kojima S, Wellman CL, et al. Maternal antibiotics disrupt microbiome, behavior, and temperature regulation in unexposed infant mice[J]. Dev Psychobiol, 2022, 64(6): e22289. DOI: 10.1002/dev.22289.
- [41] Morel C, Martinez Sanchez I, Cherifi Y, et al. Perturbation of maternal gut microbiota in mice during a critical perinatal window influences early neurobehavioral outcomes in offspring[J]. Neuropharmacology, 2023, 229: 109479. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109479.
- [42] Lin YC, Lin CH, Lin MC. The association of prenatal antibiotic use with attention deficit and autism spectrum disorders: a nationwide cohort study[J]. Children (Basel), 2023, 10(7): 1128. DOI: 10.3390/children10071128.
- [43] Nitschke AS, do Valle HA, Vallance BA, et al. Association between prenatal antibiotic exposure and autism spectrum disorder among term births: a population-based cohort study[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2023, 37(6): 516-526. DOI: 10.1111/ppe.12972.
- [44] Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud SM, et al. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: a population-based cohort study[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e221921. DOI: 10.1371/journal.pone.0221921.
- [45] Nitschke AS, Karim JL, Vallance BA, et al. Autism risk and perinatal antibiotic use[J]. Pediatrics, 2022, 150(3): e2022057346. DOI: 10.1542/peds.2022-057346.
- [46] Duong QA, Pittet LF, Curtis N, et al. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2022, 85(3): 213-300. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.01.005.
- [47] Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, et al. Association of infant antibiotic exposure with childhood health outcomes[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(1): 66-77. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.07.019.
- [48] Wimberley T, Agerbo E, Pedersen CB, et al. Otitis media, antibiotics, and risk of autism spectrum disorder[J]. Autism Res, 2018, 11(10): 1432-1440. DOI: 10.1002/aur.2015.
- [49] Mathee K, Cickovski T, Deoraj A, et al. The gut microbiome and neuropsychiatric disorders: implications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. J Med Microbiol, 2020, 69(1): 14-24. DOI: 10.1099/jmm.0.001112.
- [50] Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder[J]. Lancet, 2016, 387(10024): 1240-1250. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00238-X.
- [51] Tao Q, Shen Y, Li Y, et al. Prenatal exposure to antibiotics and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1045865. DOI: 10.3389/fneur.2022.1045865.
- [52] Leviton A, Hooper SR, Hunter SJ, et al. Antecedents of screening positive for attention deficit hyperactivity disorder in ten-year-old children born extremely preterm[J]. Pediatr Neurol, 2018, 81: 25-30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.12.010.
- [53] Slykerman RF, Coomarasamy C, Wickens K, et al. Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age[J]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(5): 1573-1582. DOI: 10.1007/s00213-019-05216-0.
- [54] Axelsson PB, Clausen TD, Petersen AH, et al. Investigating the effects of cesarean delivery and antibiotic use in early childhood on risk of later attention deficit hyperactivity disorder[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2019, 60(2): 151-159. DOI: 10.1111/jcpp.12961.

(收稿日期: 2023-07-19)

(本文编辑: 郑圣洁)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部