

肠道微生物在双相障碍发病机制及治疗中的研究进展

褚玲丽¹, 荣 晗^{2*}, 陈庆翀³

(1. 济宁医学院, 山东 济宁 272067;

2. 深圳市精神卫生中心, 广东 深圳 518020;

3. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230032

*通信作者: 荣 晗, E-mail: ronghansz@126.com)

【摘要】 本文目的是探讨肠道微生物在双相障碍相关发病机制及治疗中的作用, 为双相障碍的诊断和治疗提供新思路。目前双相障碍的发病机制尚不明确, 有研究发现肠道微生物可通过多种途径参与双相障碍的发生发展, 并有望将肠道微生物作为双相障碍治疗新靶点。本文对近年来关于肠道微生物在双相障碍发病机制及治疗中的研究进展进行综述, 为双相障碍进一步研究提供参考。

【关键词】 双相障碍; 肠道微生物; 益生菌; 综述

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210508001

Research progress of the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of bipolar disorder

Chu Lingli¹, Rong Han^{2*}, Chen Qingchong³

(1. Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518020, China;

3. Anhui Medical University, Hefei 230032, China

*Corresponding author: Rong Han, E-mail: ronghansz@126.com)

【Abstract】 The purpose of this article is to explore the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of bipolar disorder, so as to provide a new perspective for the clinical diagnosis and treatment of bipolar disorder. The pathogenesis of bipolar disorder remains unclear, while research has identified multiple pathways by which gut microbiota may be involved in the development of bipolar disorder, making it a potential new target for the treatment of bipolar disorder. Therefore, this article reviews recent research advances on the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of bipolar disorder, thus providing a reference for further research on bipolar disorder.

【Keywords】 Bipolar disorder; Gut microbiota; Probiotics; Review

双相障碍是一种严重的精神疾病,以情绪在重性抑郁和躁狂发作的两极波动为特点,具有高患病率、高复发率、高致残率、高死亡率、高共病率和低龄化的特点。双相障碍不仅影响了世界上超过1%的人口,同时也是导致年轻人残疾的主要原因之一^[1]。2016年全球疾病负担研究^[2]结果显示,在全球328种疾病和伤害中,双相障碍的疾病负担位列第23。事实上,双相障碍作为一种终身的复发性疾病,通常会致患者生活质量降低,并造成极大的社会负担。目前双相障碍病因及发病机制尚不清楚。研究较多的病理学假说包括神经认知学假说、神经内分泌学假说、单胺类神经递质假说等。而基

于以上研究机制,目前心境稳定剂、抗精神病药物等在多项指南中被推荐用于双相障碍的治疗。但也有相关研究发现,随着疾病的反复发作和进展,双相障碍患者对药物治疗的反应会变差^[3]。长期随访也发现,双相障碍患者存在多次复发的情况,因此,关于双相障碍维持期治疗的持续时间长短目前还没有定论。

当前研究认为,遗传环境相互作用的多因素模型在双相障碍中作用最大,而微生物是重要的环境因素,人类体内最丰富的微生物群是肠道微生物群,据此推测肠道微生物有极大可能在双相障碍中发挥着重要作用。同时,许多存在胃肠道不适的患

者更容易合并精神障碍,如肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者共病双相障碍、焦虑和睡眠障碍的风险更高^[4]。现有的基础研究和临床研究也提示,作为肠道调节物的益生菌可有效改善宿主的抑郁、焦虑情绪和认知功能^[5]。这提示肠道微生物与神经精神疾病的发生、发展关系密切。本文即总结了肠道微生物在双相障碍发病机制及治疗中的相关研究进展。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于2021年2月-4月在中国知网、万方数据知识服务平台及PubMed、Web of Science、PsycInfo数据库检索文献。检索时限为建库至2021年4月。

1.1.2 检索策略

使用检索词“双相障碍/bipolar disorder (BD)”或“双相情感障碍/bipolar affective disorder”“肠道微生物/gut microbiome”或“肠道菌群/gut microbiota”“益生菌/probiotics”“饮食/diet”进行文献检索。中文检索式:(肠道菌群)OR(肠道微生物)AND(双相障碍)OR(双相情感障碍)、(双相障碍)OR(双相情感障碍)AND(益生菌)、(双相障碍)OR(双相情感障碍)AND(饮食);英文检索式:((gut microbiome) OR (gut microbiota)) AND ((bipolar disorder) OR (bipolar affective disorder))、((bipolar disorder) OR (bipolar affective disorder)) AND (probiotics)、((bipolar disorder) OR (bipolar affective disorder)) AND (diet)。

1.2 文献纳入与排除标准

由3位作者共同讨论并制定文献的纳入及排除标准。纳入标准:①文献中患者符合双相障碍诊断标准;②与肠道微生物或双相障碍有关的中文或英文文献。排除标准:①重复文献或期刊质量较低的文献;②无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

由2名研究者独立进行文献检索,排除重复文献后,通过阅读题目及摘要进行初筛,然后根据文献纳入排除标准阅读全文后进行复筛,纳入符合要求的文献,若研究内容相似,则取证据等级较高的文献。

2 结果

2.1 文献纳入基本情况

初步检索共获取文献1557篇。其中最早的文献发表于1964年,最新的文献发表于2021年4月。通过对标题、摘要以及全文进行阅读,最终选出符合纳入排除标准的文献共45篇。文献筛选流程见图1。

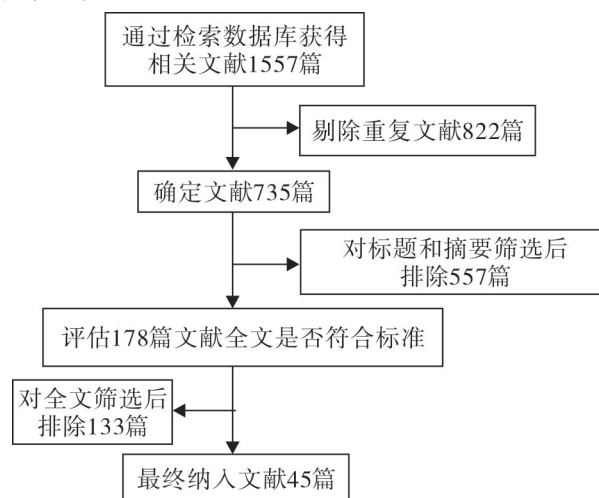


图1 文献筛选流程图

2.2 肠道微生物与双相障碍

2.2.1 肠道微生物

研究估计人类肠道微生物的数量已超过 10^{14} ,这一数字相当于人类体内细胞总数的10倍、人类基因数量的100倍以上^[6]。然而也有研究估计肠道微生物数量与人体细胞总数大致近似,它们的总重量约为200g^[7]。肠道微生物包括细菌、真菌、寄生虫和病毒,其中细菌占主要地位。人类肠道微生物菌群主要由厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)组成,其中梭菌纲占厚壁菌门的大部分(95%)^[8]。肠道微生物参与中枢神经系统(CNS)发育^[9]并调节宿主免疫系统、内分泌系统的功能^[10]。

肠道微生物通过微生物-肠-脑(microbiota-gut-brain, MGB)轴来调控大脑、行为和应激反应^[11]。MGB轴是包括内分泌系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)、免疫系统(细胞因子、趋化因子)、自主神经系统(包括传入和输出神经元)和肠神经系统在内的综合生理网络的一部分。肠道微生物通过多种直接和间接的途径与中枢神经系统的主要部分保持双向作用。

2.2.2 双相障碍患者肠道微生物的菌群结构多样性

双相障碍患者体内存在肠道菌群失调。Evans 等^[12]开展了对双相障碍患者与健康对照组的肠道微生物菌群结构差异性研究,结果显示双相障碍患者组粪杆菌属和瘤胃球菌科的菌群丰度更低,且粪杆菌属的菌群丰度与患者的抑郁严重程度呈负相关。Painold 等^[13]研究表明,与正常对照组相比,双相障碍患者组的放线菌门丰度更高,瘤胃球菌科和粪杆菌属丰度更低,且双相障碍患者的肠道菌群多样性与病程呈负相关。以上两个研究结果部分吻合,均提示双相障碍患者中粪杆菌属丰度更低。另一项对关于双相障碍患者肠道微生物的研究结果显示^[14],双相障碍患者中梭状芽孢杆菌属的丰度高于健康对照组,梭状芽孢杆菌属的丰度在双相障碍 II 型和双相障碍 I 型患者中差异有统计学意义,由此推测梭状芽孢杆菌属可能与反复的抑郁发作密切相关。与未接受过抗精神病药物治疗的患者相比,女性双相障碍患者在接受非典型抗精神病药物治疗后,其肠道菌群多样性降低,同时其放线菌门的丰度增加^[15]。以上研究大多基于 16S rRNA 测序技术开展肠道微生物菌群结构及分类研究,而宏基因组测序技术具有分类更精准及检测范围更广的优点,近年来对肠道微生物的宏基因组测序研究逐渐增多。Rong 等^[16]利用宏基因组测序技术对双相障碍患者及健康对照组肠道微生物的菌群结构进行比较,结果表明双相障碍患者肠道中厚壁菌门和放线菌门的丰度增加,拟杆菌门丰度下降,其中在属水平上,双相障碍患者组普氏菌属更低。虽然目前关于双相障碍患者肠道微生物研究结果存在差异,这可能与方法学、受试者差异等因素相关,但此类研究均证实双相障碍患者存在肠道菌群失调。

2.2.3 双相障碍中肠道微生物相关的发病机制

微生物相关的一些衍生物,如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)可以诱导机体的免疫反应。LPS 是革兰氏阴性细菌细胞壁外壁的主要成分。正常情况下,在胃肠道屏障的作用下,革兰氏阴性细菌和 LPS 无法顺利进入体循环。然而,当胃肠道上皮屏障被破坏时,革兰氏阴性细菌和 LPS 则可以经由破坏的胃肠屏障转移至固有腔和肠系膜淋巴结内^[17]。特别是当机体免疫功能受损时,革兰氏阴性细菌和/或 LPS 将由此途径被释放到体循环中,并导致包括白介素 6(IL-6)、白介素 1(IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子释放^[18]。中枢神经系统

中的一些细胞(如单核细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞)和神经元都能表达 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs),而 TLRs 可进一步被 LPS 激活,从而产生中央的促炎细胞因子,并经一系列途径引起中枢神经系统功能改变。既往研究表明,免疫炎症系统激活与双相障碍有关,包括低级别慢性炎症(血浆细胞因子、可溶性细胞因子受体、趋化因子、急性期反应物增加)和 T 细胞激活等^[19]。Severance 等^[20]研究显示,与对照组相比,在双相障碍和精神分裂症患者中,细菌易位的替代血清标志物、可溶性 CD14(sCD14)和脂多糖结合蛋白增加。细菌易位标记产生了不协调的活动模式,这可能反映了一种不平衡的、激活的先天免疫状态。最近的研究也显示,双相障碍患者外周炎症细胞活性增加,包括高水平的 IL-6、IL-1 和 TNF- α ^[21]。一项荟萃分析表明,双相障碍患者存在 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平异常,且高水平 CRP 与认知功能障碍相关^[22]。同时,Severance 等^[23]研究显示,炎症性肠病的一个标记物——抗酿酒酵母抗体(ASCA)水平在双相障碍中上调。以上研究均提示肠道微生物经由免疫炎症通路在双相障碍中发挥作用。

肠道微生物群通过微生物的神经代谢物(包括神经递质和神经调节剂)来影响大脑和行为。精神疾病中的神经递质与诱发其产生的肠道微生物如下: γ -氨基丁酸(GABA)可由乳酸菌、双歧杆菌产生;去甲肾上腺素(NE)可由大肠杆菌、芽孢杆菌、酵母菌产生;5-羟色胺(5-HT)可由念珠菌、链球菌、大肠杆菌、肠球菌产生;多巴胺(DA)可由芽孢杆菌、沙雷氏菌产生;乙酰胆碱(ACh)可由乳酸菌产生^[24]。因此,肠道微生物可能通过调节全身和中枢神经递质的浓度在双相障碍中发挥作用。研究显示,抑郁症患者脑脊液中 5-HT 水平降低^[25],而 5-HT 系统异常与双相障碍患者躁狂发作相关^[26]。还有研究表明,单胺代谢酶及可将左旋多巴转化为 DA 和 NE 的酶受到肠道微生物调节,并且这些酶功能下调与抑郁发生有一定的相关性^[27]。迷走神经在上行神经通路中同时具有传出和传入功能,上行神经通路包含 80% 左右的感觉神经纤维,这些神经纤维将信号从躯体器官传递到中枢神经系统。益生菌和肠道微生物对大脑活动的影响涉及迷走神经的激活。在 Bravo 等^[28]的研究中,乳酸菌等益生菌在小鼠模型中可调节情绪行为和中枢 GABA 受体的表达。然而,这种作用在迷走神经切断的小鼠中是不存在的,表明迷走神经通路参与情绪调节。

下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是神经内分泌系统的重要组成部分,可分泌多种激素,调节多项机体活动。同时,HPA轴也是MGB轴的重要组成部分之一,参与控制应激的反应^[29]。一项荟萃分析结果显示,双相障碍患者会出现皮质醇和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高,但促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)没有升高,且较高的皮质醇水平与躁狂期呈正相关,与抗精神病药物的使用呈负相关^[30]。同时,与重度抑郁症类似,这些改变也与异常的免疫炎症过程共存^[31]。另有相应的动物研究显示,在应激反应中,无菌小鼠的海马体中参与HPA轴反应的基因被上调^[32]。而给予大鼠口服益生菌后,应激时其肠道通透性增加的水平下降,同时HPA轴过度活化减少^[33]。迄今为止,人们提出了多种机制来解释肠道微生物与HPA轴之间的联系,van de Wouwe等^[34]研究表明,肠道微生物的产物短链脂肪酸(SCFAs)可以降低HPA轴相关蛋白编码基因的表达。提示肠道微生物通过影响HPA轴在双相障碍中发挥作用。

色氨酸及其代谢产物具有广泛的生理功能,参与情绪、应激反应和社会行为的调节^[35]。Gao等^[36]研究表明了肠道微生物在大脑功能调节中的作用,特别是通过对色氨酸和5-HT通路的影响来调节大脑功能。而关于微生物的临床前研究已经明确了调节肠道微生物定植会影响色氨酸的可用性^[37]。临床研究亦证实肠道微生物可影响色氨酸的利用率^[38]。Myint等^[39]研究显示,双相障碍躁狂患者的色氨酸水平低于对照组。而Painold等^[13]研究表明,具有高色氨酸水平的双相障碍患者在乳酸杆菌属、红螬菌科、梭菌科丰度上存在差异。提示肠道微生物可以通过影响色氨酸及其代谢产物在双相障碍中起到关键作用。

2.3 肠道微生物在双相障碍治疗中的应用

调整饮食可以直接或间接影响体内肠道微生物。目前关于饮食在精神障碍中的研究也越来越多。有证据表明,次优饮食可以影响情绪,并可能诱发情绪障碍^[40]。饮食营养在精神疾病(如双相障碍)的作用引起了越来越多的关注。一项关于生酮饮食的系统综述报告了生酮饮食可改善双相障碍患者的情绪稳定性^[41]。在膳食成分方面,有研究报告长链Omega-3脂肪酸可以减轻双相障碍患者的抑郁症状,而红细胞二十二碳六烯酸(DHA)与双相

障碍的首发躁狂症状有关^[42]。以上研究提示饮食调整可能对双相障碍的治疗有一定的作用。

益生菌作为肠道微生物的生态制剂,近年来关于益生菌辅助治疗双相障碍的研究越来越多。在Reininghaus等^[43]的研究中,20例双相障碍患者接受了为期3个月的益生菌补充治疗,治疗1个月和3个月后,患者的注意力和精神运动处理速度均有改善(仅在3个月时执行功能有所改善)。提示补充益生菌可能有助于改善双相障碍患者的认知功能。Dickerson等^[44]对66例躁狂症住院患者进行了随机分组,患者出院后分别服用24周的益生菌和安慰剂,结果显示益生菌组再住院率更低。当然,也有与此相反的研究结果,例如,Romijn等^[45]研究显示,情绪低落的受试者服用益生菌后,无相应心理结果指标或任何炎症的血液指标出现显著改善。现有的研究大多认为,单一肠道微生物的生态治疗效果难以保证,但其作为一种辅助治疗手段具有一定的可行性。

3 小结和展望

综上所述,肠道微生物可以通过MGB轴经由多种方式参与大脑功能调节,并在双相障碍的发生发展中发挥作用。因此,MGB轴可能成为双相障碍的潜在治疗靶点。但近年来关于肠道微生物与双相障碍的基础研究及临床研究有限,且结果存在部分差异,未能揭示肠道微生物与双相障碍的具体因果关系及发病机制。现有的研究证实双相障碍的生态治疗目前可作为一种辅助治疗手段,疗效尚可,但缺乏大样本的临床研究证据,并且关于菌种选择、具体干预方式和安全性等方面有待进一步探索。

当前宏基因组测序技术检测范围扩大至菌种水平,并且可进行基因及功能通路分析,后续基于宏基因组及代谢组学技术,有望进一步揭示肠道微生物和双相障碍的因果关系,并为双相障碍的生态防治研究提供可选择的细菌,为深入探究肠道微生物与双相障碍的发病机制及治疗方面的关系提供了新思路。

参考文献

- [1] Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16 (12): 1234-1246.
- [2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence

- Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1211–1259.
- [3] Post RM. Preventing the malignant transformation of bipolar disorder[J]. *JAMA*, 2018, 319(12): 1197–1198.
- [4] Yeh HW, Chien WC, Chung CH, et al. Risk of psychiatric disorders in irritable bowel syndrome—a nationwide, population-based, cohort study[J]. *Int J Clin Pract*, 2018, 72(7): e13212.
- [5] Wang H, Lee IS, Braun C, et al. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(4): 589–605.
- [6] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355–1359.
- [7] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [8] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635–1638.
- [9] Diaz HR, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7): 3047–3052.
- [10] Tognini P. Gut microbiota: a potential regulator of neurodevelopment[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 25.
- [11] Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, et al. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatry[J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(11): 1019–1041.
- [12] Evans SJ, Bassis CM, Hein R, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 87: 23–29.
- [13] Painold A, Mörkl 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.
- [14] McIntyre RS, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, et al. Characterizing the gut microbiota in adults with bipolar disorder: a pilot study[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(3): 173–180.
- [15] Flowers SA, Baxter NT, Ward KM, et al. Effects of atypical antipsychotic treatment and resistant starch supplementation on gut microbiome composition in a cohort of patients with bipolar disorder or schizophrenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(2): 161–170.
- [16] 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.
- [17] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2005, 41(3): 422–433.
- [18] Scott KA, Ida M, Peterson V L, et al. Revisiting metchnikoff: age-related alterations in microbiota–gut–brain axis in the mouse[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 20–32.
- [19] Anderson G, Maes M. Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(2): 8.
- [20] Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2013, 148(1–3): 130–137.
- [21] Karabulut S, Taşdemir İ, Akcan U, et al. [Inflammation and neurodegeneration in patients with early-stage and chronic bipolar disorder] [J]. *Türk Psikiyatri Derg*, 2019, 30(2): 75–81.
- [22] Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, et al. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 16–29.
- [23] Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 23–35.
- [24] Barrett E, Ross RP, O’Toole PW, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113(2): 411–417.
- [25] Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, et al. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 279.
- [26] 袁裕波, 何著发, 邓作斌. 齐拉西酮合并碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效对患者血清神经递质的影响[J]. *当代医学*, 2019, 25(13): 37–39.
- [27] Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota–diet–inflammation triad in depression[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(5): 369–377.
- [28] 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.
- [29] Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: can we shift the blame to gut microbiota? [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 102: 109951.
- [30] Belvederi MM, Prestia D, Mondelli V, et al. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 63: 327–342.
- [31] Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications[J]. *Brain Sci*, 2017, 7(11): 144.
- [32] 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.
- [33] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut

- leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11): 1885-1895.
- [34] van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations[J]. *J Physiol*, 2018, 596(20): 4923-4944.
- [35] Asan E, Steinke M, Lesch KP. Serotonergic innervation of the amygdala: targets, receptors, and implications for stress and anxiety[J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139(6): 785-813.
- [36] Gao K, Mu C L, Farzi A, et al. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain[J]. *Adv Nutr*, 2020, 11(3): 709-723.
- [37] Sun Y, Geng W, Pan Y, et al. Supplementation with *Lactobacillus kefirifaciens* ZW3 from Tibetan Kefir improves depression-like behavior in stressed mice by modulating the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 925-937.
- [38] Rackers HS, Thomas S, Williamson K, et al. Emerging literature in the microbiota-brain axis and perinatal mood and anxiety disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 95: 86-96.
- [39] Myint AM, Kim YK, Verkerk R, et al. Tryptophan breakdown pathway in bipolar mania[J]. *J Affect Disord*, 2007, 102(1-3): 65-72.
- [40] Balanzú-Martínez V, Shansis FM, Tatay-Manteiga A, et al. Diet and neurocognition in mood disorders – an overview of the overlooked [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(20): 2353-2362.
- [41] Bostock EC, Kirkby KC, Taylor BV. The current status of the ketogenic diet in psychiatry[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 43.
- [42] McNamara RK. Mitigation of inflammation-induced mood dysregulation by long-chain Omega-3 fatty acids[J]. *J Am Coll Nutr*, 2015, 34(Suppl 1): 48-55.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter 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.

(收稿日期:2021-05-08)

(本文编辑:陈霞)

(上接第 381 页)

- [24] Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory[J]. *J Cogn Neurosci*, 1997, 9(4): 534-547.
- [25] Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, et al. The sequential hypothesis of the function of sleep[J]. *Behav Brain Res*, 1995, 69(1-2): 157-166.
- [26] Ackermann S, Rasch B. Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(2): 430.
- [27] Boutin A, Pinsard B, Boré A, et al. Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation [J]. *NeuroImage*, 2018, 169: 419-430.
- [28] Osipova D, Takashima A, Oostenveld R, et al. Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(28): 7523-7531.
- [29] Lu Y, Zhu ZG, Ma QQ, et al. A critical time-window for the selective induction of hippocampal memory consolidation by a brief episode of slow-wave sleep[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(6): 1091-1099.
- [30] Wei Y, Krishnan GP, Marshall L, et al. Stimulation augments spike sequence replay and memory consolidation during slow-wave sleep[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(4): 811-824.
- [31] Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea [J]. *Neuroimage*, 2011, 54(2): 787-793.
- [32] Emin Akkoyunlu M, Kart L, Kilicarslan R, et al. Brain diffusion changes in obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Respiration*, 2013, 86(5): 414-420.
- [33] Li J, Li MX, Liu SN, et al. Is brain damage really involved in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(8): 593-595.
- [34] Ju YE, Finn MB, Sutphen CL, et al. Obstructive sleep apnea decreases central nervous system-derived proteins in the cerebrospinal fluid[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(1): 154-159.
- [35] Lam A, Haroutonian C, Grummitt L, et al. Sleep-dependent memory in older people with and without MCI: the relevance of sleep microarchitecture, OSA, hippocampal subfields, and episodic memory[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(6): 2993-3005.
- [36] Kim H, Suh S, Joo EY, et al. Morphological alterations in amygdalo-hippocampal substructures in narcolepsy patients with cataplexy[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(4): 984-994.

(收稿日期:2021-06-13)

(本文编辑:戴浩然)