

- creased expression in brains of patients with schizophrenia[J]. J Neurosci Res, 2003, 74(1):111-122.
- [24] Chubb E, Bradshaw J, Soares C, et al. The DISC locus in psychiatric illness[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(1):36-64.
- [25] Nakata K, Lipska K, Hyde M, et al. DISC1 splice variants are upregulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(37):15873-15878.
- [26] Mercer TR, Qureshi IA, Gokhan S, et al. Long noncoding RNAs in neuronal-glia fate specification and oligodendrocyte lineage maturation[J]. BMC Neurosci, 2010, 11(11):14.
- [27] Barry G, Briggs A, Vanichkina P, et al. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated alternative splicing[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(4):486-494.
- [28] Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters[J]. Genomics, 2007, 90(3):397-406.
- [29] Liao Q, Wang Y, Cheng J, et al. DNA methylation patterns of protein coding genes and long noncoding RNAs in female schizophrenic patients[J]. Eur J Med Genet, 2015, 58(2):95-104.
- [30] Khalil M, Faghihi A, Modarresi F, et al. A novel RNA transcript with antiapoptotic function is silenced in fragile X syndrome[J]. PLoS One, 2008, 3(1):e1486.

(收稿日期:2016-08-23 修回日期:2016-10-25)

• 综 述 •

消化道微生物组与抑郁症*

杨 瑶 综述, 李擎天[△] 审校

(上海市精神卫生中心检验科 200030)

关键词: 消化道微生物组; 抑郁症; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0749-04

消化道微生物群是人体微生态系统中, 占比最大、与人体健康最密切、涉及人体疾病最多的微生态系统, 尤以肠道微生物群的种群组成最为多样和复杂, 即常说的“肠道微生物群”。肠道微生物群失调、病原菌数量过多、宿主免疫功能低下常导致各种疾病。近年来肠道微生物群与抑郁症的关系受到越来越多研究者的关注。

1 抑郁症及其临床和实验室诊断

重性抑郁障碍(MDD)也称抑郁症, 是一种以心境障碍为主要特征的综合征, 其基本表现是心境显著持久低落伴有思维和行为异常。世界卫生组织预计, 到2020年, 重症抑郁患者所致的功能性残疾将升至疾病总类的第二位^[1]。当前我国抑郁症的总患病率达30%左右, 与发达国家已很接近。随着经济社会的发展, 抑郁症的高发人群显示出一些新的特点, 由以下一些因素导致, 如老龄化、处于特殊的生理阶段(如怀孕和产后)、肢体残疾和失能、经历了手术治疗、迁徙引起的文化冲突等, 这些分布广泛而各具自身特点的人群都显示出不同程度的抑郁症高发倾向。

抑郁症发生病因和机制仍没有透彻阐明, 目前普遍认可的引起抑郁症的因素包括遗传因素、环境因素、体质因素、中枢神经介质的功能及代谢异常、精神因素等。研究发现, 多个相关基因的单核苷酸多态性与抑郁症的发病呈现相关性。脑源性神经营养因子(BDNF) Val-66Met 多态性^[2-3]、糖皮质激素受体(GR)多态性^[4]、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴失调^[5]、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1, 一种在先天免疫中起重要作用的细胞

因子)的基因的 A-2518G 多态性^[6]、PCLO 基因中单核苷酸多态性(SNP) rs2522833^[7]、脂质转运蛋白基因 ABCA13^[8]、MAOA 基因^[9]。

长期的抑郁会导致大脑萎缩, 特别是掌管思维反应的额叶体积缩小, 从而导致人的认知功能出现问题。对抑郁症的病因和机制的探讨是预防和干预治疗抑郁障碍的必然途径。现有研究多集中于对神经系统改变的研究, 聚焦于影像学及药物动力学等。近年来随着心理神经免疫学、细胞微生物学、微生物分子生态学等新兴学科崛起与发展, 及其向精神卫生领域的融合渗透, 伴随着分子生物学、基因组学和生物信息学等, 更是赋予了研究抑郁症新的理念、技术与方法, 对抑郁症的病因和机制的探讨提升到生理生态与环境(内环境与外环境)的崭新的高度。

近年来, 抑郁症患者的消化道微生物组改变引起人们的重视。临床医疗中发现, 包括抑郁症在内的许多精神性疾病患者伴有肠易激综合征等肠道疾病症状。而随着抑郁症症状的改善, 肠道疾病症状也有好转的趋势。心理治疗改善功能性胃肠道疾病^[10]。肠易激综合征是典型的感染或其他因素导致肠道菌群失调引起的一系列包括腹痛、腹胀、排便习惯改变和大便性状异常的临床综合征, 是最常见的一种功能性肠道疾病。肠易激综合征常伴有精神症状。而且, 抗抑郁药对部分肠易激综合征患者疗效显著。可见, 肠道菌群与精神性疾病关系密切。另一个值得注意的现象是, 有相当部分的重性抑郁障碍患者在发病初期表现为肠易激综合征等肠道疾病症状, 而从消化科治

* 基金项目: 上海市重性精神病重点实验室开放项目(13dz2260500)。

△ 通信作者, E-mail: qingtianli@gmail.com。

疗后转入精神病专科医院。因此,重性抑郁障碍的发病与肠道菌群的改变有关;对肠道菌群进行全面检测分析有可能成为重性抑郁障碍的新的实验诊断靶标。

当前抑郁症的诊断^[11]主要依赖于以下方法:(1)临床表现分析,临床表现分析,如一些神经心理学测试(贝克抑郁自评问卷、Carroll 抑郁量表、汉密顿抑郁量表、抑郁状态问卷、抑郁症状量表、爱丁堡产后抑郁量表、老年抑郁量表、医院焦虑抑郁量表)等;(2)部分血清学指标正在研究之中但距离临床应用尚有待时日。现行的抑郁症诊断方法受到检查环境以及患者情绪波动的影响,缺乏整体客观依据;不同的检查方案的重复性也存在局限。这些不足均影响了诊断效率和准确性。对于抑郁症的实验室诊断以及病情转归的实验室监测,目前的研究还极为有限。

目前,还没有能够用来确诊重性抑郁障碍的实验室诊断方法。目前,在研的重性抑郁障碍候选诊断和病情监测的实验室方法包括:循环小 RNA 及特定的在重性抑郁障碍患者中出现或表达增加的小 RNA^[12]、相关多肽及其前体蛋白的鉴定和质谱分析^[13]、血清中的部分激素、血清素、 γ 氨基丁酸以及一些细胞因子和趋化因子^[14-16]。

2 脑肠轴的提出和脑-肠-微生物的相互作用

“脑肠轴”的概念早在 20 世纪 80 年代被逐步提出和成型,但直到宏基因组测序技术得到实际应用之后,全面了解肠道微生物群的结构功能,并探讨其与各类疾病之间的关联才成为可能。

对于肠道菌群改变与包括抑郁症在内的精神性疾病的关联机制,主要是围绕“脑肠轴”的概念进行,如图 1 所示。稳定的肠道菌群对于正常的肠道生理是至关重要的,且对于脑肠轴的信号传导、正常的中枢神经系统功能和机体的健康状态意义重大。肠道菌群失调对于肠道生理产生不良影响,导致脑肠轴信号异常,并引起中枢神经系统失调和疾病状态。相反,疾病或者压力状态下,也会影响到肠道菌群的组成以及肠道生理功能的稳定^[17]。

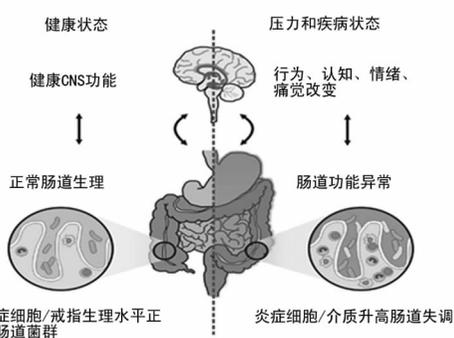


图 1 健康和压力/疾病状态下的脑肠轴^[17]

现有证据认为,人体脑肠轴存在着双向的相互作用,即脑部通过对可通过神经内分泌、免疫及体液等途径改变肠道菌群的构成;肠道菌群则可产生儿茶酚胺类、5-羟色胺及乙酰胆碱等神经信号物质,从而影响神经系统;还可作用于免疫系统,使血液中促炎细胞因子和抗炎细胞因子水平发生变化;肠道菌群还可影响神经内分泌系统如下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能。

来自肠道革兰阴性菌细胞壁脂多糖(内毒素),因细菌肠黏膜通透性增大(肠漏)进入血液中;在抑郁症的炎性病理生理中起重要作用。动物实验提示随着脂多糖进入血液中的数量增多,增加机体的免疫反应,在有成年抑郁症的患者中,这种升高

的免疫反应可能诱特定的“症状”。由此研究认为,患有成年抑郁症的患者应当定期检查血中相应抗体水平,从而采取积极的措施进行治疗。

肠道是人体的“第二大脑”,它不但是消化器官,也是大脑以外最为复杂的神经系统,有多达一亿以上的神经细胞分布在肠道。从而提出了一个新问题:既然存在脑-免疫的交互作用,那么肠道(神经细胞)-免疫交互作用一定存在,独立调节或协同脑-免疫共同发挥作用。人肠道栖息着的细菌被称为“肠道菌群”,肠道菌群是肠道神经细胞赖以发挥功能的外环境的“指示剂”,是肠道功能检测的首选指标,对人体健康的影响并不亚于人自己的基因。

肠道菌群的主要功能包括:(1)代谢活动和营养吸收;(2)对微生物感染的保护^[10]。肠道菌群结构紊乱,肠道内能产生神经毒素的细菌就异常增多,长之以久将导致各类生理性疾病和神经精神系统疾病。细菌毒素可导致臆想、抑郁、神经过敏症^[11];肠道菌群与肠易激综合征的症状有关^[12],而抗菌药物导致的肠道菌群紊乱加重了肠易激综合征的症状^[13];“肠道-大脑”的关联与自闭症的发生有关,肠道菌群失调后,肠道会产生“刺激神经系统的胺类物质”长期刺激大脑,这类物质与自闭症患儿的行为变化相关^[14];真菌增殖也与成年人关节炎、偏头痛、老年痴呆等可能有一定的关联。人类肠道微生物菌群结构是稳定的。每个人都有自己独特的肠道菌群,组成细菌的种类及所占比例与遗传、年龄、饮食、激素、药物、疾病等因素有关^[15]。

病原微生物感染可导致黏膜损害和长期肠功能障碍(炎症性肠炎、肠易激综合征等)。细菌毒素可导致臆想、抑郁、神经过敏症^[18]。心理因素与遗传因素、微生物的感染、环境因素一起,被认为是肠易激综合征的发病原因之一^[19]。肠道菌群与肠易激综合征的症状有关,而抗生素导致的肠道菌群紊乱加重了肠易激综合征的症状^[20]。

3 肠道菌群结构与功能变化与抑郁症发病的关系

肠道菌群一般是指人体肠道存在的正常菌群,是人体不可或缺的部分,这些细菌一般情况下对健康有益无害。肠道菌群对人体的生理代谢、内环境稳态方面起着重要作用。肠道菌群帮助消化食物,支持人体免疫系统,产生某些维生素和激素,刺激肠壁细胞生长和抑制有害微生物的生长。肠道菌群对许多疾病的发生发展也有不可忽视的影响,包括器官衰竭、肿瘤、炎症性疾病等。肠道菌群中的有些条件致病菌在特定情况下可能是有害的,这些细菌不仅会影响肠道环境,严重时候会导致疾病。

肠道微生态环境是肠道神经细胞合成与分泌细胞因子、神经递质等物质并发挥正常调节作用的外环境。人肠道中各部位的微生物及环境,与摄入的食物及药物互相作用,互相影响,构成特定时间和特定空间的肠道微生态系统。肠道微生态系统是机体最庞大和最重要的微生态系,是开放的体系,它既与外界直接接触,又与机体的相应器官相沟通。肠道微生物系统随时都可与外界环境及其他器官系统进行物质、能量和信息的交流。

肠道菌群具有差异性。每个人都有自己独特的肠道菌群,组成细菌的种类及所占比例与遗传、年龄、饮食、激素、药物、疾病等因素有关^[21]。而肠道菌群的变化和精神性疾病的症状是相互影响的。肠道菌群是人体最大、最丰富的微生物群体。不同肠道菌群成员对宿主健康各有“有利”或“有害”的不同影响。多项研究结果显示,肠道菌群的改变与包括肿瘤^[22]、代谢性疾

病^[23]、精神性疾病^[24]等多种疾病有关。因此,探讨抑郁症患者肠道菌群的组成和变化,可能有助于为这种危害严重的精神性疾病提供实验室的客观性诊断信息以及病程发展监测的辅助手段。

在有关肠道菌群与精神性疾病的相关研究中,已有研究关注到自闭症^[25]、阿尔茨海默病^[26]以及重症抑郁障碍^[27]。将肠道菌群及其改变与重症抑郁障碍联系起来的中介因素是肠易激综合征,因为有多项研究^[28-29]证实肠易激综合征与肠道菌群密切相关;而在此同时,肠易激综合征的症状和转归又和重症抑郁障碍联系紧密^[30]。肠易激综合征为一种与胃肠功能改变有关,以慢性或复发性腹痛、腹泻、排便习惯和大便性状异常为主要症状而又缺乏胃肠道结构或生化异常的综合征,常与胃肠道其他功能性疾病如食管反流性疾病(GERD)和功能性消化不良(FD)同时存在。

肠道微生物菌群紊乱,致病菌增多,肠黏膜保护层受损,通透性增加,致病菌产生的代谢物、神经毒素、游离抗原等侵袭肠黏膜并刺激肠黏膜上皮细胞释放神经递质(γ 氨基丁酸、色氨酸等)以及细胞因子(TNF、IPN γ 、IL-2、6、10);经神经通路传递给大脑,可能会引起抑郁前症状。在实验室中,利用细菌产生的脂多糖(LPS)和卡介苗(BCG)等腹腔注射,可以模拟出实验动物的抑郁样行为,并能观察到中枢神经系统明显的炎症反应。一项宏基因组测序分析肠道菌群结构的研究表明,检测与评估肠道菌群结构及其潜在的遗传特征对人体健康有重要的影响^[31],这为抑郁症患者肠道菌群结构与功能的研究,探讨肠道菌群紊乱对抑郁症诱发及病程的发展提供了理论依据。

抑郁症可被看作是一种心理神经免疫紊乱性疾病:即生理应激和心理应激能激活免疫系统,导致细胞因子的产生,能影响中枢神经系统的多个方面,包括神经递质代谢、神经内分泌功能、神经可塑性以及与抑郁性行为改变有关的信息过程;细胞因子不仅由免疫活性细胞分泌,也能被神经胶质细胞和神经细胞合成和分泌。从心理神经免疫学的角度来看,慢性应激是抑郁症产生的重要原因;各种应激能导致免疫激活,神经和免疫之间存在双向交流通路,存在脑-免疫的交互作用。此外,消化道微生物组中的口腔微生物卟啉单胞菌可通过肽基-精氨酸-脱亚氨酶(PAD)和牙龈蛋白酶引起蛋白质瓜氨酸化。口腔病原体的易位也会在肺部引起类似的现象。宿主的基因遗传易感性可产生对瓜氨酸化抗原的免疫应答,随后引起 T 细胞和 B 细胞活化、生产抗瓜氨酸肽抗体,这些抗体在某些炎性躯体疾病中是致病性的。同样在消化道,微生物生态平衡失调,有利于促炎性细胞因子产生。消化道中的感染也分解了免疫屏障,导致细菌细胞壁成分释放到循环血液中。这些细菌细胞壁成分已经显示在关节液中引起免疫应答。

就肠道微生物群的研究方法而言,虽然肠道菌群的作用已经引起人们的关注,但由于肠道菌群的组成极端复杂,所受的干扰和影响因素较多,加之 60%~80%的肠道微生物在现有条件下无法培养,因此利用细菌培养方式来了解肠道菌群的组成和意义受到很大限制^[32-33]。随着分子生物学技术尤其是基因测序技术的发展,使得不依赖于培养的方法,对肠道菌群组成做出总体上的判断成为可能。同理,由于肠道菌群组成复杂,影响因素众多,在肠道菌群组成研究中,合适的对照组的设置,是取得可信的有意义的研究结果的关键因素。

基于分离培养技术对抑郁症患者的肠道微生物群的检测显示,抑郁症人群肠道乳杆菌和双歧杆菌数量显著减少,肠杆菌科及肠球菌细菌数量显著增加,益生菌群与肠杆菌科结构发

生改变,推测抑郁症的发生,有可能通过肠-脑轴的联系,使大脑情感中枢功能紊乱与肠道菌群微生态平衡失调的相互作用有关。通过对细菌基因的焦磷酸测序方法分析了抑郁症患者和健康人的肠道微生物群落结构的研究结果表明,抑郁症患者与健康人群肠道微生态菌群结构存在显著差异。与健康人群相比,抑郁症患者肠道菌群的 α 多样性指数显著增加。在门的水平上,抑郁症患者肠道菌群中拟杆菌门、变形菌门、放线菌门比例明显升高,厚壁菌门细菌比例显著降低。在科的水平上,与健康对照组相比,抑郁症患者肠道中,肠杆菌科、卟啉单胞菌科等细菌比例显著升高,而螺旋藻科等明显降低。其中,粪链球菌的丰度与抑郁症的症状呈现负相关。

基于分子生物学技术对抑郁症患者进行的连续监测显示,与健康对照组人群相比,抑郁症患者组人群粪便菌群中,厚壁菌门的所占比例增加,普氏菌属、克雷伯菌属所占比例增加,链球菌属、梭状芽孢杆菌属所占比例也有增加趋势。其中,普氏菌属、克雷伯菌属所占比例的改变与抑郁症 HAM-D 的量表评分存在较好的一致性。这一结果表明,肠道微生物组的一些特定菌种及其代谢与抑郁症的发病和病情转归可能存在一定联系^[35]。

包含抑郁症在内的许多慢性疾病起源于现代生活方式,如营养、环境和压力等。在认识到肠道菌群对于人体内环境稳态的重要性之后,人们尝试用益生菌来协助维持内环境的平衡和秩序。研究发现双歧杆菌能够改善肠易激综合征以及抑郁症的主要症状。同时有研究认为,植物、蔬菜等富含纤维的食物更有利于肠道健康^[34]。良好的心态、体育锻炼和营养也有助于抑郁症的康复。

基于肠道微生物群组成和功能研究来进行抑郁症的实验室诊断和病情监测也面临一些现实困难。由于肠道菌群是人体最复杂的微生态系统且其组成受到遗传、环境、饮食、生理心理状况等诸多因素的影响,所以,菌群的改变是否准确反映重症性抑郁障碍的现症发作,是这类研究和应用的最大影响因素。

参考文献

- [1] Gu L, Xie J, Long J, et al. Epidemiology of major depressive disorder in mainland china: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65356.
- [2] Zou YF, Wang Y, Liu P, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor genetic Val66Met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients[J]. *Neuropsychobiology*, 2010, 61(2): 71-78.
- [3] Kim SJ, Cho SJ, Jang HM, et al. Interaction between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and recent negative stressor in harm avoidance[J]. *Neuropsychobiology*, 2010, 61(1): 19-26.
- [4] Claes S. Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1179(1): 216-228.
- [5] Spijker AT, van Rossum EF. Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression: focus on glucocorticoid sensitivity and neurocognitive functioning[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1179(1): 199-215.
- [6] Altamura AC, Mundo E, Cattaneo E, et al. The MCP-1 gene (SCYA2) and mood disorders: preliminary results

- of a case-control association study[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2010, 17(2):126-131.
- [7] Hek K, Mulder CL, Luijendijk HJ, et al. The PCLO gene and depressive disorders; replication in a population-based study[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(4):731-734.
- [8] Knight HM, Pickard BS, Maclean A, et al. A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 85(6):833-846.
- [9] Fan M, Liu B, Jiang T, et al. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders[J]. *Psychiatr Genet*, 2010, 20(1):1-7.
- [10] Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication; evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2015, 49(3):207-214.
- [11] Uher R, Payne JL, Pavlova B, et al. Major Depressive Disorder In Dsm-5: Implications for Clinical Practice And Research Of Changes From Dsm-IV. Depression and anxiety [J]. *Depress Anxiety*, 2014, 31(6):459-471.
- [12] Dwivedi Y. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(1):43-61.
- [13] Wang Y, Chen J, Chen L, et al. Urinary peptidomics identifies potential biomarkers for major depressive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 217(1/2):25-33.
- [14] Oglodek E, Szota A, Just M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(5):776-781.
- [15] Dahl J, Ormstad H, Aass HC, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 45(1):77-86.
- [16] Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2013, 35(1):67-69.
- [17] Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease[J]. *Front Physiol*, 2011, 2(1):94.
- [18] Spiller RC. Role of infection in irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42 Suppl 17:41-47.
- [19] Ohman L, Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome[J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39(3):201-215.
- [20] Si JM, Yu YC, Fan YJ, et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(12):1802-1805.
- [21] Spiller R, Garsed K. Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(12):844-849.
- [22] Robertson DJ, Dominitz JA. Stool DNA and colorectal-cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(14):1350-1351.
- [23] Sofi MH, Gudi R, Karumuthil-Melethil S, et al. pH of drinking water influences the composition of gut microbiome and type 1 diabetes incidence[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2):632-644.
- [24] Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6):666-673.
- [25] Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome; implications in autism spectrum disorders[J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2012, 23(1):10.
- [26] Naseer MI, Bibi F, Alqahtani MH, et al. Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(2):305-311.
- [27] Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome[J]. *Gut Pathog*, 2009, 1(1):6.
- [28] Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2482-2491.
- [29] Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, et al. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2011, 7(7):455-493.
- [30] Omagari K, Murayama T, Tanaka Y, et al. Mental, physical, dietary, and nutritional effects on irritable bowel syndrome in young Japanese women[J]. *Intern Med*, 2013, 52(12):1295-1301.
- [31] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59-65.
- [32] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308(5728):1635-1638.
- [33] Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation [J]. *Nutrients*, 2011, 3(6):637-682.
- [34] Lin P, Ding B, Feng C, et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 207:300-304.
- [35] Heselmans M, Reid G, Akkermans LM, et al. Gut flora in health and disease; potential role of probiotics [J]. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2005, 6(1):1-7.