

## 综述

## 肠道菌群在抑郁症、焦虑症及物质使用障碍中的作用

宋月红, 江海峰, 彭素芳, 赵 敏

上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 201108

**[摘要]** 目前大量研究证明神经-肠-脑轴在精神疾病中的重要作用, 关注肠道菌群与精神疾病的相互关系和可能的调控机制。该文对几种关注较多的精神疾病, 如抑郁症、焦虑症和物质使用障碍中肠道菌群的研究现状进行了总结, 以期肠道菌群成为治疗新靶点提供更多的临床证据。

**[关键词]** 肠道菌群; 神经-肠-脑轴; 抑郁症; 焦虑症; 物质使用障碍

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.10.017 **[中图分类号]** R749 **[文献标志码]** A

## Research progress of gut microbiota in depression, anxiety and substance use disorders

SONG Yue-hong, JIANG Hai-feng, PENG Su-fang, ZHAO Min

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

**[Abstract]** At present, a large number of studies have proved the important role of the nerve-gut-brain axis in mental disorders, and focused on the correlation between gut microbiota and mental disorders and the potential regulating mechanisms. This paper summarizes the current research status of gut microflora in several mental disorders, such as depression, anxiety and substance use disorders, in order to provide more clinical evidence for gut microflora as a new target for treatment.

**[Key words]** gut microbiota; nerve-gut-brain axis; depression; anxiety; substance use disorders

微生物群是胃肠道 (gastrointestinal, GI) 抵抗有害病原体 and 外部因素的重要保护系统。肠道微生物群对免疫系统保持持续低度刺激, 使局部和全身产生免疫应答, 即“低度生理性炎症”, 促进免疫系统, 尤其是肠道相关淋巴组织 (intestinal associated lymphoid tissue, GALT) 的成熟<sup>[1-4]</sup>。在没有显著应激源的情况下, 成年个体的肠道微生物群表现出高度的稳定性<sup>[5]</sup>。小鼠模型表明, 青春期和成年早期是肠道菌群紊乱导致肠-脑轴失调、影响大脑发育的关键时期, 这一时期的变化可导致成年期认知功能的改变和焦虑表型<sup>[6]</sup>。

既往研究人员大多关注肠道微生物与代谢性疾病、心血管疾病、消化系统疾病、癌症及免疫系统疾病的关系, 近年来许多学者开始探索精神疾病中的神经-肠-脑沟通。在精神疾病中目前研究较多的是阿尔茨海默病、孤独症谱系障碍、抑郁症、焦虑症、物质使用障碍等。有研究发现物质使用障碍与焦虑症、抑郁症在人群中高度

共存<sup>[7]</sup>。一些研究表明, 在动物中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的异常调节同时伴随着肠道细菌的改变, 而 BDNF 已被证明在可卡因使用障碍和抑郁症模型中发挥关键作用<sup>[6, 8-9]</sup>。因此, 本文对共病率较高的抑郁症、焦虑症和物质使用障碍中肠道微生物调节的可能机制及相关研究进展进行综述, 以期优化治疗措施提供新的方向。本文文献检索的主要来源是 PubMed, 截至 2019 年 6 月 4 日共检索到关于抑郁症、焦虑症中肠道微生物相关研究文献 211 篇, 物质使用障碍中肠道微生物相关研究文献 101 篇。

## 1 抑郁症、焦虑症与肠道微生物

抑郁症的特点是以情绪低落为主要表现, 伴有不同程度的认知和行为改变, 部分患者存在自伤、自杀行为; 而焦虑症是一种内心紧张不安、预料到似乎将要发生某种不

**[基金项目]** 国家重点研发计划 (2017YFC1310400); 上海市科技重大专项 (2018SHZDZX05); 上海市优秀学术/技术带头人计划 (17XD1403300) (National Key Research and Development Plan, 2017YFC1310400; Shanghai Municipal Science and Technology Major Project, 2018SHZDZX05; Shanghai Excellent Academic/Technical Leader Program, 17XD1403300)。

**[作者简介]** 宋月红 (1979—), 女, 主治医师, 学士; 电子信箱: scouyz@163.com。

**[通信作者]** 赵 敏, 电子信箱: drzhaomin@sh163.net。

利情况而又难于应付的不愉快情绪体验<sup>[10]</sup>。Dash、Mayer 和 Foster 等<sup>[11-13]</sup>学者分析了抑郁症和焦虑症患者肠道菌群的组成及其对抑郁、焦虑症状的影响,并提出了3个影响机制。

### 1.1 炎症

研究人员已经观察到抑郁症与其他炎症性疾病(风湿病、炎症性肠病等)共病的患者中,血清细胞因子的异常与抑郁症相关<sup>[14-16]</sup>。与健康对照组相比,感染患者的促炎性因子白介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平更高<sup>[17]</sup>。在啮齿类动物中,无菌(germ-free, GF)小鼠与匹配的无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠相比显示出较低的焦虑水平<sup>[18-19]</sup>。

### 1.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激反应,是一个协调腺体、激素和部分中脑相互作用的机制;而促肾上腺激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)是调控应激时情绪行为反应的重要激素。抑郁症患者常见的神经生物学表现之一即是HPA轴功能亢进,HPA轴过度活动可导致CRH增加,出现焦虑、抑郁行为。将新生小鼠与母鼠分离的实验表明,应激可引起新生儿肠道微生物多样性和组成的长期变化,例如导致疣杆菌的减少和梭菌的增加<sup>[20]</sup>。肠道菌群可促进肠道内分泌细胞分泌某些神经肽(如甘丙肽),作用于HPA轴,在焦虑症、抑郁症的发病中发挥作用。

### 1.3 干扰神经递质信号

$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)是主要的抑制性神经递质之一,可由肠道乳酸杆菌和双歧杆菌合成<sup>[21]</sup>。长期给予大鼠鼠李糖乳杆菌,可调节GABA在中枢神经系统的表达,导致海马、杏仁核和蓝斑GABA水平降低,而GABA能系统功能低下与抑郁症和焦虑症的发生明显相关<sup>[22]</sup>。另外,在小鼠感染模型中,BDNF mRNA表达水平或BDNF蛋白表达水平降低,小鼠焦虑样行为增加,而经益生菌治疗后,小鼠行为恢复正常,说明躯体炎症状态可以通过BDNF与焦虑样行为相互联系<sup>[23]</sup>。

部分研究者已开始着眼于通过肠道菌群的改变来治疗抑郁症和焦虑症。目前动物实验研究表明,用长双歧杆菌NC3001治疗的小鼠表现出较少的焦虑样行为,而特定的

益生菌可改善抑郁和焦虑症状<sup>[24-26]</sup>。一项针对新生大鼠母婴分离模型的研究<sup>[27]</sup>发现,益生菌可通过调节黏膜和细菌之间的相互作用,改变肠道通透性,并降低大鼠血皮质酮水平,使高反应状态的HPA轴趋向正常,从而将模型大鼠的肠道生理从应激状态恢复正常。另外,抗生素通过杀灭细菌降低肠腔内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)浓度,减弱HPA轴的应激反应,增加下丘脑炎症细胞因子的表达,减少抑郁行为<sup>[28]</sup>。虽然有关治疗方面的研究大多局限于啮齿类动物,但已有研究者报道,临床上米诺环素(第二代四环素)与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药联合使用可以改善伴精神症状的抑郁症患者的抑郁症状<sup>[29]</sup>。这些用益生菌及抗生素所进行的治疗尝试,进一步证明了肠道微生物与抑郁症和焦虑症之间的联系,为今后的临床治疗奠定了基础。

## 2 物质使用障碍与肠道微生物

吗啡、可卡因、安非他明、乙醇和其他精神兴奋剂的成瘾是一场重大的公共卫生危机,给全世界带来巨大的经济和社会负担,目前仍然缺乏有助于降低复发率的治疗干预措施<sup>[30]</sup>。目前精神疾病中的神经-肠-脑沟通研究成为热点,已有部分研究者开始研究肠道微生物群与物质滥用之间的联系,提出可能存在以下几种机制。

### 2.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是结肠中微生物发酵膳食纤维的主要副产物,可能通过染色质结构的表观遗传改变发挥作用<sup>[31]</sup>。一些SCFAs,特别是丁酸盐,是有效的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂<sup>[31]</sup>。SCFAs作为HDAC抑制剂,通过阻止组蛋白去乙酰化,可能促进受抑制基因的转录增加<sup>[31]</sup>。而之前有研究发现SCFAs(丙酸盐、丁酸盐和乙酸盐)是微生物群影响可卡因行为反应的关键介质<sup>[32]</sup>。研究<sup>[33-34]</sup>表明特定基因位点的组蛋白乙酰化可以驱动对多种药物滥用的分子和最终行为反应。但还需要进一步的研究来确定SCFAs是否通过抑制HDAC发挥其作用;如果是,它们可能作用于哪些基因靶标。另外,还可针对性地研究产SCFAs细菌的基因敲除是否导致(介导滥用药物行为效应)关键基因位点的HDAC抑制剂活性降低。

### 2.2 上皮屏障功能障碍、细菌移位和炎症

乙醇可通过增加肠内的氧化应激来破坏上皮屏障,而导致肠道紧密连接蛋白受损<sup>[35]</sup>。细菌移位至循环血液,

导致全身性免疫应答<sup>[36]</sup>。阿片类药物直接作用于肠神经元以减缓结肠运输, 由肠道运动的变化反过来改变肠道微生物群<sup>[37]</sup>。肠道运动受损增加了肠道上皮屏障细菌移位的风险, 诱导炎症并最终导致肠源性脓毒症<sup>[38]</sup>。当细菌与宿主上皮细胞接触时, Toll样受体 (Toll-like receptors, TLR) 会引发免疫反应, 导致促炎细胞因子的释放<sup>[39]</sup>。腹腔注射 TNF- $\alpha$  可抑制吗啡的奖赏和致敏作用<sup>[40]</sup>; 同样, 小胶质细胞释放 TNF- $\alpha$  可抑制对可卡因的行为致敏<sup>[41]</sup>; 但促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  可驱动对可卡因的行为反应<sup>[42]</sup>。总体而言, 细胞因子可以调节药物成瘾动物模型的行为反应, 但其效果具有特异性; 且并非所有促炎细胞因子都能产生行为效应, 也并非所有的促炎细胞因子都产生一致的行为效应<sup>[43]</sup>。

### 2.3 胆汁酸

胆汁酸是胆固醇分解代谢的关键代谢产物, 作为重要的信号分子, 影响营养吸收、代谢以及肠道免疫稳态<sup>[44-45]</sup>。胆汁酸可以防止肠道细菌的过度生长和移位, 还可以通过改变肠道运动对肠道微生物群发挥作用<sup>[46]</sup>。研究<sup>[47]</sup>发现吗啡治疗可导致胆汁酸减少。Reddy 等<sup>[48]</sup>的研究表明, 在接受减肥手术的小鼠模型中胆汁酸也可以影响对可卡因的行为反应。GB-IL (胆囊至回肠) 小鼠接受胆总管结扎以及胆囊与回肠吻合, 其循环胆汁酸水平长期升高, 它们表现出条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 的减弱和对可卡因的行为敏感化, 这种行为效应可能是通过 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5) 的信号转导介导的<sup>[48]</sup>。

### 2.4 迷走神经

迷走神经是副交感神经系统的关键分支, 提供了大脑和肠道之间双向通信的途径。最近的证据表明迷走神经对来自微生物群的信号敏感<sup>[49]</sup>。在 Childs 等<sup>[50]</sup>的一项研究中, 大鼠自我施用可卡因, 然后在消退训练期间用迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 或假刺激对其进行治疗; 结果显示, VNS 治疗促进了消退训练, 并减少了线索诱导的恢复范式中的可卡因寻求行为。

### 2.5 小胶质细胞

小胶质细胞是大脑中常驻的免疫细胞。当中枢神经系统感染或损伤时, 活化的小胶质细胞释放细胞因子并吞噬细胞碎片, 维持组织稳态<sup>[51]</sup>。肠道微生物群在塑造小胶质细胞功能和促进小胶质细胞稳态中发挥关键作用<sup>[52]</sup>。研究表明, 小胶质细胞可能因滥用药物而发生改变。如慢性

乙醇给药导致小胶质细胞激活增加, 且长期戒断不能逆转<sup>[53]</sup>。有研究<sup>[41]</sup>试图了解小胶质细胞对成瘾行为的作用, 发现用小胶质细胞抑制剂米诺环素治疗, 可减弱对甲基苯丙胺的行为敏感化。目前仍需要进一步的研究来了解肠道微生物群在调节小胶质细胞对滥用药物的反应中可能发挥的作用。

### 2.6 BDNF

BDNF 由脑内的神经元和神经胶质细胞群以及外周免疫细胞和血管内皮合成<sup>[54]</sup>。通过影响突触可塑性, BDNF 在调节对可卡因的行为反应中起着关键作用, 如调节 CPP、行为敏感化、自我给药任务、消退后恢复和觅药行为<sup>[9]</sup>。BDNF 还被证明可调节乙醇和阿片类药物的行为效应<sup>[55]</sup>。虽然没有因果研究明确肠道微生物群影响 BDNF 表达的确切机制, 但已有研究表明 BDNF 表达在多个脑区中随着肠道微生物群的变化而失调; 这些变化与对可卡因和乙醇的行为反应改变有关<sup>[56-57]</sup>。有学者发现慢性乙醇暴露与小鼠前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 中 BDNF 降低以及焦虑和抑郁样行为增加有关, 这些变化与肠道菌群的特定变化相关<sup>[57]</sup>。另有研究<sup>[58]</sup>表明, 内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC)、纹状体和海马中 BDNF 水平的降低都与饮酒量增加有关。

目前研究表明肠道微生物群可能成为预防或治疗精神兴奋剂成瘾的药物靶标。Sarkar 等<sup>[59]</sup>提出了一个“精神益生菌”的概念, 包括影响微生物神经信号转导的益生菌和益生元。尽管目前还没有临床试验研究精神益生菌对药物成瘾的影响, 但已有人提出研究精神益生菌对乙醇成瘾的影响<sup>[60]</sup>。一些研究表明, 益生菌对人类受试者的共病情绪障碍有适度的积极影响<sup>[61-62]</sup>。鉴于物质使用障碍与情绪障碍的共病性, 以及与这些疾病有关的神经回路和分子机制的高度重叠, 精神益生菌很有可能作用于在物质使用障碍与情绪障碍中都受到影响的中脑边缘回路<sup>[63-64]</sup>。中脑边缘回路的这种重叠增加了精神益生菌可能对治疗物质使用障碍有效的预测概率, 但还需要大量的研究来验证这一假设。

## 3 总结与展望

目前越来越多的研究关注肠道微生物群与精神疾病的相互关系和可能的调控机制。在抑郁症和焦虑症中, 肠道菌群可能通过炎症、HPA 轴及干扰神经递质信号 3 个机制对抑郁、焦虑症状产生影响。临床试验表明, 益生菌及抗生素可能通过改变肠道菌群的组成改善抑郁或焦虑症状。



由此推测, 益生菌和抗生素调节肠道菌群这一新靶点, 可能成为治疗抑郁症和焦虑症的一个新途径。这将是精神疾病中非常有前景的治疗方法。

另外, 目前对物质使用障碍的研究绝大多数还停留在动物实验阶段。可卡因及乙醇滥用患者肠道菌群组成存在显著差异, 而物质使用障碍与焦虑症、抑郁症在人群中高度共存, 肠道菌群的改变可能与 BDNF 的异常调节有关。

治疗方面, 精神益生菌将在未来的研究中成为新的治疗干预靶点。

同时也要认识到, 肠道菌群可能受到饮食习惯、卫生环境、职业暴露等多种外界因素的影响。小规模病例研究不能排除这些混杂因素, 有待进一步开展大样本、高质量的临床研究以减少各种偏倚风险, 为证实肠道微生物与精神疾病的相关性及其复杂的病因机制提供科学证据。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] 王逸云, 付轶群, 李明阳, 等. 肠道微生物与脑-肠轴的相互作用机制研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(11): 834-836.
- [2] Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models[J]. Nat Rev Microbiol, 2010, 8(8): 564-577.
- [3] Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. Nature, 2011, 474(7351): 327-336.
- [4] Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, et al. The "psychomicrobiotic": targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review[J]. Pathol Biol, 2015, 63(1): 35-42.
- [5] Salazar N, Arboleya S, Valdes L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations[J]. Front Genet, 2014, 5: 406.
- [6] Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48: 165-173.
- [7] Compton WM, Conway KP, Stinson FS, et al. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(12): 2141-2147.
- [8] 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.
- [9] Li X, Wolf ME. Multiple faces of BDNF in cocaine addiction[J]. Behav Brain Res, 2015, 279: 240-254.
- [10] 陆林, 沈渔邨. 精神病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 380-423.
- [11] Dash S, Clarke G, Berk M, et al. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression[J]. Curr Opin Psychiatry, 2015, 28(1): 1-6.
- [12] 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.
- [13] Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(5): 305-312.
- [14] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis[J]. Psychosom Med, 2009, 71(2): 171-186.
- [15] Karakula-Juchnowicz H, Szachta P, Opolska A, et al. The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders[J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(2): 110-118.
- [16] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(1): 46-56.
- [17] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(5): 446-457.
- [18] 叶飞. 抑郁症肠道微生物组紊乱假说的现状与展望[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(6): 654-657.
- [19] Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression[J]. Curr Opin Biotechnol, 2015, 32: 35-41.
- [20] O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(3): 263-267.
- [21] Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. J Appl Microbiol, 2012, 113(2): 411-417.
- [22] 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, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [23] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 599-609.
- [24] Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system[J]. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12(6): 667-672.
- [25] Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice[J]. Gastroenterology, 2010, 139(6): 2102-2112.
- [26] 蔡林彬, 付轶群, 李明阳, 等. 肠道微生物群与精神疾病的关系[J]. 国际生物制品学杂志, 2014, 37(5): 232-237.
- [27] Gareau MG, Jury J, MacQueen G, et al. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation[J]. Gut, 2007, 56(11): 1522-1528.
- [28] Theoharides TC, Asadi S, Patel AB. Focal brain inflammation and autism[J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 46.
- [29] Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment[J]. Behav Brain Res, 2012, 235(2): 302-317.
- [30] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2197-2223.
- [31] Koh A, de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. Cell, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [32] Kiraly DD, Walker DM, Calipari ES, et al. Alterations of the host microbiome affect behavioral responses to cocaine[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35455.
- [33] Kyzar EJ, Pandey SC. Molecular mechanisms of synaptic remodeling in alcoholism[J]. Neurosci Lett, 2015, 601: 11-19.
- [34] Heller EA, Hamilton PJ, Burek DD, et al. Targeted epigenetic remodeling of the Cdk5 gene in nucleus accumbens regulates cocaine- and stress-evoked behavior[J]. J Neurosci, 2016, 36(17): 4690-4697.
- [35] Bishehsari F, Magno E, Swanson G, et al. Alcohol and gut-derived inflammation[J]. Alcohol Res, 2017, 38(2): 163-171.
- [36] Hillemecher T, Bachmann O, Kahl KG, et al. Alcohol, microbiome, and their effect on psychiatric disorders[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 85: 105-115.
- [37] Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation[J]. Gastroenterology, 2016, 150(2): 367-379.
- [38] Banerjee S, Sindberg G, Wang F, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation[J]. Mucosal Immunol, 2016, 9(6): 1418-1428.
- [39] Kelly D, Conway S, Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation[J]. Trends Immunol, 2005, 26(6): 326-333.



- [40] Niwa M, Nitta A, Yamada Y, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and its inducer inhibit morphine-induced rewarding effects and sensitization[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(6): 658-668.
- [41] Lewitus GM, Konefal SC, Greenhalgh AD, et al. Microglial TNF- $\alpha$  suppresses cocaine-induced plasticity and behavioral sensitization[J]. *Neuron*, 2016, 90(3): 483-491.
- [42] Northcutt AL, Hutchinson MR, Wang X, et al. DAT isn't all that: cocaine reward and reinforcement require toll-like receptor 4 signaling[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(12): 1525-1537.
- [43] Hofford RS, Russo SJ, Kiraly DD. Neuroimmune mechanisms of psychostimulant and opioid use disorders[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 50(3): 2562-2573.
- [44] Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1191-1212.
- [45] Li Z, Quan G, Jiang X, et al. Effects of metabolites derived from gut microbiota and hosts on pathogens[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 314.
- [46] Kang M, Mischel RA, Bhawe S, et al. The effect of gut microbiome on tolerance to morphine mediated antinociception in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42658.
- [47] Sindberg GM, Callen SE, Banerjee S, et al. Morphine potentiates dysbiotic microbial and metabolic shifts in acute SIV infection[J]. *J NeuroImmune Pharmacol*, 2019, 14(2): 200-214.
- [48] Reddy IA, Smith NK, Erreger K, et al. Bile diversion, a bariatric surgery, and bile acid signaling reduce central cocaine reward[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(7): e2006682.
- [49] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.
- [50] Childs JE, DeLeon J, Nickel E, et al. Vagus nerve stimulation reduces cocaine seeking and alters plasticity in the extinction network[J]. *Learn Mem*, 2017, 24(1): 35-42.
- [51] DeBiase LM, Schuebel KE, Fuschfeld ZH, et al. Local cues establish and maintain region-specific phenotypes of basal ganglia microglia[J]. *Neuron*, 2017, 95(2): 341-356.e6.
- [52] Thion MS, Low D, Silvina A, et al. Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 500-516.e16.
- [53] Cruz C, Meireles M, Silva SM. Chronic ethanol intake induces partial microglial activation that is not reversed by long-term ethanol withdrawal in the rat hippocampal formation[J]. *Neurotoxicology*, 2017, 60: 107-115.
- [54] Subedi L, Huang H, Pant A, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels in newborn infants with neonatal abstinence syndrome[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 238.
- [55] Palma-Álvarez RF, Ros-Cucurull E, Amaro-Hosey K, et al. Peripheral levels of BDNF and opiate-use disorder: literature review and update[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(5): 499-508.
- [56] Xiao HW, Ge C, Feng GX, et al. Gut microbiota modulates alcohol withdrawal-induced anxiety in mice[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 287: 23-30.
- [57] Xu Z, Wang C, Dong X, et al. Chronic alcohol exposure induced gut microbiota dysbiosis and its correlations with neuropsychic behaviors and brain BDNF/Gabra1 changes in mice[J]. *BioFactors*, 2019, 45(2): 187-199.
- [58] Pandey SC. A critical role of brain-derived neurotrophic factor in alcohol consumption[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(6): 427-429.
- [59] Sarkar A, Lehto SM, Hartly S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(11): 763-781.
- [60] de Timary P, Stärkel P, Delzenne NM, et al. A role for the peripheral immune system in the development of alcohol use disorders? [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 148-160.
- [61] Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress[J]. *Benefic Microbes*, 2016, 7(2): 153-156.
- [62] Slykerman RF, Hood F, Wickens K, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 159-165.
- [63] Bagot RC, Labonté B, Peña CJ, et al. Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(3): 281-295.
- [64] Peña CJ, Bagot RC, Labonté B, et al. Epigenetic signaling in psychiatric disorders[J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(20): 3389-3412.

[收稿日期] 2018-12-14

[本文编辑] 邵碧云

## 学术快讯

### 首届东方儿科医学教育国际论坛顺利举行

2019年9月19日至21日,由上海交通大学医学院儿科学院主办的首届东方儿科医学教育国际论坛在上海交通大学医学院顺利举行。医学院副院长江帆主持论坛开幕式。医学院附属新华医院院长、儿科学院院长孙鲲鹏等主持论坛主题讲座。医学院院长陈国强出席论坛开幕式并致辞。

论坛以“强师资,重教学,促进儿科专业人才培养”为主题,深化医教协同,聚焦改革创新,邀请了国内外优秀儿科教育专家与会交流研讨。论坛设有主题讲座和工作坊环节,与会专家学者互动交流频繁,会场气氛热烈融洽,大家就相关话题进行了经验分享和交流探讨。