

综述

肠道微生物群在强迫症发病机制及治疗中的作用研究进展

张瀛丹, 王 振

上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床心理科, 上海 200030

[摘要] 强迫症是核心表现为反复出现的闯入性想法或重复行为的一种慢性致残性精神障碍, 其病因复杂, 发病机制尚未被完全阐明。近年来, 微生物群-肠-脑 (microbiota-gut-brain, MGB) 轴成为精神障碍的研究热点。肠道微生物群作为脑-肠双向联系的关键媒介, 在免疫炎症、神经内分泌和大脑发育过程中起着重要作用。该文对 MGB 轴与强迫症可能的关联及由该轴介导的潜在病因学途径进行综述, 并针对肠道微生物群这一新靶点的治疗方案进行探讨。

[关键词] 强迫症; 微生物群-肠-脑轴; 肠道微生物群

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.07.020 **[中图分类号]** R749.99 **[文献标志码]** A

Research progress of the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder

ZHANG Ying-dan, WANG Zhen

Department of Clinical Psychology, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic and disabling psychiatric disorder characterized by recurrent intrusive thoughts or repetitive behaviors. However, the etiology is complex and the underlying pathophysiology remains unclear. In recent years, microbiota-gut-brain (MGB) axis has become a research hotspot in the field of psychiatry. Gut microbiota, as a key medium of the bilateral connection between brain and intestine, plays an important role in immune inflammation, neuroendocrine and brain development. This review illustrates possible link between OCD and MGB axis and the underlying etiological pathway. And treatment options targeting the gut microbiome is also further discussed.

[Key words] obsessive-compulsive disorder (OCD); microbiota-gut-brain axis; gut microbiota

强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 是一种以反复的、持续的侵入性思维和重复性动作为核心表现的慢性难治性精神障碍。2019 年中国流行病学资料显示, 在我国大陆地区 OCD 的 12 月患病率为 1.63%^[1]。由于该疾病具有高致残性、高复发率等特点, 世界卫生组织将其列为了十大致残性疾病之一。研究^[2]显示 OCD 易受基因与环境之间的交互影响, 目前研究者们已从认知、行为、遗传、神经递质及脑影像等多个角度对其病因进行探索, 但确切的发病机制尚未被明确。肠道微生物群在维持宿主稳态中发挥着关键作用, 并在消化道疾病、神经精神疾病及代谢疾病如肠易激综合征、炎症性肠病、自闭症、癫痫、糖尿病等的治疗中得以应用^[3]。随着微生物 16S rRNA 测序技术和宏基因组学的快速发展, 微生物群-肠-脑 (microbiota-gut-brain, MGB) 轴日益成为精

神疾病的研究热点, 在精神分裂症、焦虑症、抑郁症、自闭症、物质使用障碍等精神疾病的发病机制中受到了广泛关注^[3-4]。近年来亦有对 MGB 轴与 OCD 之间关系的初步探索, 本文就其相关研究进行综述, 并阐述 OCD 与 MGB 轴的研究现状, 为 OCD 的病因学、诊治及预防提供新方向。

1 MGB 轴概述

脑-肠轴是中枢神经系统和胃肠道之间的双向通信系统, 涉及免疫、内分泌和神经等通路, 受肠道屏障和血脑屏障通透性变化的影响。肠道微生物群是脑-肠轴的重要组成部分, 在成年人的胃肠道中约含有 10^{14} 个微生物群, 其数量是人体细胞数量的 10 倍, 其基因组数量约比

[基金项目] 上海市优秀学术带头人 (20XD1423100); 上海市卫生健康委员会重要薄弱学科-心身医学 (2019ZB0201)。

[作者简介] 张瀛丹 (1997—), 女, 博士生; 电子信箱: erin6529@163.com。

[通信作者] 王 振, 电子信箱: wangzhen@smhc.org.cn。

[Funding Information] Program of Shanghai Academic Research Leader (20XD1423100); Grants from Shanghai Municipal Health Commission for Key Developing Disciplines-Psychosomatic Medicine Program (2019ZB0201)。

[Corresponding Author] WANG Zhen, E-mail: wangzhen@smhc.org.cn。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210629.1044.010.html> (2021-06-29 16:02:47)。

人类基因组多150倍,因此肠道微生物群也被称为“第二大脑”,进而发展出“微生物群-肠-脑轴”的概念^[3]。肠道微生物群在不同年龄阶段呈现不同的菌群组成和多样性,且易受环境、饮食、遗传、压力的影响^[3]。应激事件、情绪等因素可以自上而下地调节消化系统,胃肠道功能紊乱也可以自下而上地影响大脑功能。肠易激综合征被认为是一种典型的脑-肠互动异常疾病,且该疾病常与焦虑障碍、抑郁障碍、OCD存在共病^[5]。Liu等^[6]发现肠易激综合征患者与抑郁症患者在门水平上具有相似的肠道菌群组成,提示肠道菌群紊乱可能是脑-肠轴介导的胃肠道疾病与精神障碍共病的潜在“元凶”。

2 MGB轴与OCD的潜在关联

有研究^[7]显示,经历了更多应激相关负性生活事件的青少年的OCD患病率较高。Michels等^[8]分析了6种压力参数与粪便菌群多样性及组成的关联性,结果发现负性事件相关的高压力与较低的菌群 α 多样性相关。Siopi等^[9]发现,在慢性应激导致肠道菌群失调的同时,伴随着海马体中5-羟色胺的生物利用、生物合成及再摄取缺陷,而5-羟色胺能系统一直是OCD病因学的研究重点之一^[10];继而提示,应激可能是引起脑-肠互动异常和OCD发生的重要环境因素。该结论为MGB轴和OCD间的潜在联系提供了有力的科学依据。

链球菌有关的小儿自身免疫性神经精神障碍(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections, PANDAS)是儿童青少年OCD中的一种亚型^[11]。Quagliarillo等^[12]发现拟杆菌(*Bacteroides*)属、敖德罗杆菌(*Odoribacter*)属和颤螺旋菌(*Oscillospira*)属是鉴别上述亚型的潜在生物标志,该结论表明OCD与肠道菌群失调存在有潜在关联。Turna等^[13]采用16S rRNA测序分析OCD患者肠道微生物群的组成,结果发现OCD患者肠道菌群的 α 多样性较对照组显著降低,产丁酸盐的*Oscillospira*属、丁酸弧菌(*Anaerostipes*)属及*Odoribacter*属的相对丰度亦较低,即该类患者的肠道菌群较为紊乱。Domènech等^[14]采用16S rRNA测序分析OCD患者粪便和口咽部微生物的组成,结果显示该类患者的粪便样本中肠道菌群 α 多样性降低,与上述研究^[13]结果一致;同时,该研究还发现OCD患者理研菌(Rikenellaceae)科丰度〔特别是另枝菌(*Alistipes*)属〕增加,毛螺菌(Lachnospiraceae)科丰度降低,OCD患者口咽部微生物群的梭杆菌门/放线菌门(*Fusobacteria/Actinobacteria*)比率降低。总的来说,

虽然上述研究的结论间存在一定差异,但均指向MGB轴与OCD有关;继而提示,肠道微生物群可能在OCD的发病机制中发挥了潜在的重要作用。

3 MGB轴影响OCD发病的作用机制

OCD与肠道微生物群关系的研究刚刚起步。基于目前证据,研究者们已总结出多个OCD脑-肠轴功能障碍的机制假说,并发现不同假说涉及的途径间可相互作用,共同参与OCD的病理生理过程。具体如下。

3.1 免疫炎症机制

1998年Dr. Swedo首次提出了PANDAS^[11],并指出链球菌感染后引起的脑基底节交叉免疫机制可能参与部分强迫障碍的发病过程,其为后续强迫障碍的病因研究提供了新的思路。近年来研究^[15-16]发现中枢系统的炎症反应与肠道菌群密切相关,即肠道菌群可通过肠神经系统、代谢物、神经递质等途径参与中枢炎症反应,继而影响大脑功能,因此上述发现为OCD的免疫炎症机制研究开辟了新的视角。有研究^[12]发现PANDAS患者的肠道菌群组成结构发生了改变,对其差异菌群进行功能通路分析发现其促炎通路增加,继而提示链球菌感染可能激活了肠道内与免疫炎症反应相关的菌株,参与PANDAS中枢系统炎症的发生及发展过程;且经进一步研究发现,抗炎成分(二噁英、短链脂肪酸)及神经学预测代谢产物(D-丙氨酸和酪氨酸)的减少可能会影响多巴胺途径、N-甲基-D-天冬氨酸-甘氨酸结合位点和抗体调节,从而导致行为障碍。

此外,Domenech-Salgado等^[14]发现OCD患者*Alistipes*属丰度增加,普雷沃菌(*Prevotella*)属和粪球菌(*Coproccoccus*)属丰度降低,这可能与OCD患者炎症系统的激活相关。同时,Turna等^[13]还发现OCD患者丁酸盐产生菌属的相对丰度降低、血浆C反应蛋白水平升高。研究^[17]显示,丁酸盐是结肠上皮细胞的能量来源,具有抗炎作用,可维持肠道屏障功能的完整性。因此,较低的丁酸盐产生菌水平及较高的血浆C反应蛋白水平可能暗示着肠道通透性的增加和炎症系统的激活,同时C反应蛋白水平的升高与强迫症状从中度到高度的改变相关。综上,肠道菌群失调介导的外周或中枢免疫炎症反应可能参与了OCD发病的病理生理过程,因此研究哪些菌株参与炎症过程从而导致OCD的发生十分必要,同时也可减轻OCD患者的炎症反应、改善强迫症状提供治疗依据和靶点。

3.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活跃

下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴是机体应激反应系统的重要组成部分, 表现为促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质醇水平的升高^[18]。在 OCD 患者中, HPA 轴活性较高, 即 CRH、ACTH、24 h 尿液游离皮质醇升高^[19]。HPA 轴过度活跃可改变肠道微生物群的组成^[20], 引起肠道菌群易位, 使胃肠道屏障受损、肠道通透性增加, 导致循环中细菌源性的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 增加, 从而触发以促炎因子全身水平升高为特征的免疫和炎症反应^[21]; 与此同时, 失调的肠道菌群由于肠道屏障通透性的增加和 LPS 驱动的促炎状态可反过来激活 HPA 轴, 对大脑功能产生负面影响^[19,22]。有研究^[23]显示, 口服补充益生菌可缓解由应激诱导肠道菌群易位所触发的炎症反应。因此, HPA 轴介导了脑-肠双向联系的信号通路, 其可能在 OCD 发生的病理生理学过程中发挥重要作用, 但 HPA 轴过度活跃介导了哪些菌株、有哪些相关分子参与其中, 尚需开展更多的动物实验进一步阐明。

3.3 神经递质紊乱

慢性多巴胺激动剂喹吡罗 (quinpirole) 处理小鼠可诱发其强迫样检查行为, 因此该小鼠被认为是 OCD 的动物模型之一^[24-25]。Jung 等^[26]发现该模型小鼠的肠道菌群在梭菌 (Clostridiales) 目水平下发生改变, 其中以毛螺菌 (Lachnospiraceae) 科和瘤胃菌 (Ruminococcaceae) 科变化最为明显, 提示多巴胺活性与肠道微生物群中特定种群之间可能存在相关性。肠道微生物群可产生和分泌多种神经递质, 如儿茶酚胺、5-羟色胺、组胺、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 等, 这些神经递质可通过肠神经或肠嗜铬细胞向中枢神经传递信号, 从而影响大脑的生理和病理活动。Desbonnet 等^[27]发现婴儿口服双歧杆菌会增加色氨酸水平, 而色氨酸正是 5-羟色胺的前体。现有的 OCD 临床药物作用靶点主要涉及 5-羟色胺能、谷氨酸、多巴胺能系统, 对其治疗效果的神经生物学理论解释主要是平衡某些神经递质 (即 5-羟色胺、谷氨酸和多巴胺)^[28]。因此, 神经递质可能在 OCD 发生的病理生理学过程中起重要作用。神经递质作为介导脑-肠双向互动的信号分子, 其活性可改变肠道菌群结构的多样性, 而失调的肠道菌群反过来可进一步扰乱神经递质水平, 影响中枢神经系统的功能, 从而参与 OCD 的发生与发展。未来还需开展更多的研究, 对上述机制进一

步验证。

3.4 迷走神经传导

迷走神经是分布最广泛的一对脑神经。研究^[29]显示, 消化道连接着多种迷走神经传入纤维, 可将不同的菌群信号 (取决于菌群所在位置和产物) 传递至脑干的孤束核, 再进一步传递至不同的大脑区域, 从而影响脑功能和行为。Suarez 等^[30]发现在大鼠中对胃肠道迷走神经进行切除或选择性消除大部分输入大脑的信号, 都可以损害依赖于海马的空间和情景记忆; 该结果表明, 来自胃肠道的迷走神经信号可促进由海马介导的记忆功能, 从而为迷走神经介导肠脑轴调控大脑功能提供了证据。Lyte 等^[31]发现柠檬酸杆菌 (*Citrobacter rodentium*) 感染小鼠肠道后, 可通过迷走神经传入诱导小鼠的焦虑样行为。Bravo 等^[32]给小鼠喂食鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) JB-1 后发现, 小鼠焦虑样行为有所减少; 而在切除迷走神经后, 口服 JB-1 所起到的抗焦虑作用消失。Sgritta 等^[33]对自闭症模型小鼠补充罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 后发现, 该菌作用于迷走神经, 可影响脑内的催产素-多巴胺奖赏系统, 从而改善小鼠的社会行为缺陷; 该结果表明, 肠道菌群可通过迷走神经与大脑进行交流, 进而影响中枢神经系统的功能。目前, 有关迷走神经介导 MGB 轴参与 OCD 的病理生理过程的证据尚不充分, 但上述研究结果将会为探索肠道微生物群在 OCD 中的作用机制奠定基础。同时, 迷走神经通过肠道菌群参与 OCD 的发病机制也将是未来研究的一个重要方向。

4 与肠道菌群相关的 OCD 治疗方法

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 对肠道菌群的组成及代谢存在有潜在影响; 同时, 通过调节肠道菌群这一新靶点, 抗生素和益生菌也可在治疗精神疾病方面具有较好的应用前景。因此, 上述治疗方法均有望成为新的 OCD 临床治疗手段。

4.1 SSRI 治疗

既往研究显示, SSRI 可作用于 5-羟色胺转运体以调节 5-羟色胺能神经系统张力。而近年来的研究发现 SSRI 对肠道微生物群的组成及代谢也存在潜在的影响。Jackson 等^[34]发现 SSRI 与 Turicibacteraceae 菌的丰度呈负相关。氟西汀在改善慢性应激所致的小鼠焦虑、抑郁样

行为的同时,还可调节肠道微生物群的病理性改变,进而重塑肠道菌群^[35-36]。同时, Lyte等^[37]发现给予小鼠氟西汀后,约氏乳杆菌(*Lactobacillus Johnsonii*)和拟杆菌目(Bacteroidales)的S24-7科中参与调节体质量的细菌的丰度有所下降,继而表明SSRI用药相关的肠道微生物群丰度变化可能是体质量相关代谢不良反应的潜在因素,因此补充失调的特定菌属可能是临床上提高患者服药依从性的一种辅助手段。综上,SSRI作为临床上OCD的一线治疗药物,对OCD患者肠道菌群的潜在影响值得深入探索;同时,还需开展有效组与无效组间的肠道菌群异质性相关研究,为SSRI的个体化治疗及不良反应的防治提供科学依据。

4.2 抗生素治疗

抗生素可以通过抑制、杀死过度增殖的某类或某种病原菌,从短期或长期来影响肠道菌群结构,从而对失调的菌群起到调控作用。Farhood等^[38]的一项系统综述表明,抗生素可改善PANDAS急性发作时伴发的强迫行为。此外,Esalatmanesh等^[39]进行了一项为期10周的随机对照试验发现,中度至重度OCD患者接受米诺环素作为氟伏沙明的辅助治疗后,部分缓解和完全缓解率显著提高($P<0.001$)。Rodriguez等^[40]的开放标签研究与上述研究获得了较一致的结果。因此,米诺环素有望成为一种可耐受的、有效的OCD治疗辅助药物,同时仍需进一步研究其干预的具体菌株及分子机制,以发挥其更大的治疗潜力。

4.3 益生菌治疗

益生菌是一类非致病性厌氧菌,包括乳酸菌和双歧杆菌等一些广泛存在于母乳和发酵食品中的活性细菌微生物。该类微生物在体内定植于肠道、生殖系统,可改善宿主微生态平衡。Kantak等^[41]通过向小鼠腹腔注射一种5-羟色胺1A/1B受体激动剂RU24969以诱导其OCD样

行为,结果发现预先补充鼠李糖乳杆菌GG与预先给予氟西汀处理具有相同的治疗效果,小鼠大理石掩埋行为和运动均显著减少。Messaoudi等^[42]通过给健康人补充瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*) R0052和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*) R0175后发现,霍普金斯症状自评量表(Hopkins Symptoms Checklist, HSCL90)中的“强迫(obsessive compulsive)项”评分较基线降低,提示益生菌在OCD防治上具有较大潜力。因此,益生菌可能通过作用于MGB轴这一潜在靶点来发挥治疗作用,“精神益生菌”在未来的研究中或将成为新的干预策略。

5 总结与展望

综上,MGB轴通过多种通路与大脑进行双向通信,介导肠道微生物群和OCD间的潜在关联;且上述通路间存在相互作用,共同参与OCD的病生理过程。抗生素、益生菌可通过调控肠道菌群减轻强迫症状,因此MGB轴可能为OCD的防治提供新的靶点和方向。总的来说,目前有关肠道微生物群和OCD的临床研究和基础研究均刚刚起步,且现有研究只停留在现象学或相关性描述水平,未能对因果关系及具体影响OCD发病的关键菌株进行探索。未来可以考虑通过粪菌移植技术建立人源化动物模型,对该模型施加应激干预,并联合多组学技术对基因和功能层面进行研究,以阐明OCD发生与发展的关键菌株及应激对强迫行为的影响机制。此外,人类肠道微生物群较为复杂,不同年龄阶段呈现出不同的菌群组成和多样性,且受到环境、饮食、遗传、压力的影响,故很难直接将基础实验研究结果转化到临床。因此,未来还需开展大样本、高质量的临床研究,以探索一线治疗(SSRI和认知行为疗法)对肠道菌群的潜在影响及在治疗有效、无效组间肠道菌群的异质性。与此同时,探究抗生素、益生菌的疗效及相关作用机制,或为临床上开发OCD的有效防治手段提供方向。

参·考·文·献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects[J]. *Neuron*, 2019, 102(1): 27-47.
- [3] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [4] Kundu P, Blacher E, Elinav E, et al. Our gut microbiome: the evolving inner self[J]. *Cell*, 2017, 171(7): 1481-1493.
- [5] Turna J, Grosman Kaplan K, Patterson B, et al. Higher prevalence of irritable bowel syndrome and greater gastrointestinal symptoms in obsessive-compulsive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 118: 1-6.
- [6] Liu YX, Zhang L, Wang XQ, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11): 1602-1611. e5.
- [7] Barzilay R, Patrick A, Calkins ME, et al. Association between early-life trauma and obsessive compulsive symptoms in community youth[J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(7): 586-595.
- [8] Michels N, van de Wiele T, Fouhy F, et al. Gut microbiome patterns

- depending on children's psychosocial stress: reports *versus* biomarkers[J]. Brain Behav Immun, 2019, 80: 751-762.
- [9] Siopi E, Chevalier G, Katsimpardi L, et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine[J]. Cell Rep, 2020, 30(11): 3682-3690. e6.
 - [10] Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, et al. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 80: 372-381.
 - [11] Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases[J]. Am J Psychiatry, 1998, 155(2): 264-271.
 - [12] Quagliarriello A, Del Chierico F, Russo A, et al. Gut microbiota profiling and gut-brain crosstalk in children affected by pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 675.
 - [13] Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, et al. The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study[J]. Acta Psychiatr Scand, 2020, 142(4): 337-347.
 - [14] Domènech L, Willis J, Alemany M, et al. Changes in the stool and oropharyngeal microbiome in obsessive-compulsive disorder[EB/OL]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.26.20113779.
 - [15] Traina G. Mast cells in gut and brain and their potential role as an emerging therapeutic target for neural diseases[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 345.
 - [16] Zhu SB, Jiang YF, Xu KL, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 1-20.
 - [17] Rivière A, Selak M, Lantin D, et al. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 979.
 - [18] Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans[J]. Neurobiol Dis, 2013, 52: 24-37.
 - [19] Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T, et al. Cortisol and brain-derived neurotrophic factor levels prior to treatment in children with obsessive-compulsive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(7): e855-e859.
 - [20] de Punder K, Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability[J]. Front Immunol, 2015, 6: 223.
 - [21] Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders[J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 392.
 - [22] Heim C, Newport DJ, Heit S, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood[J]. JAMA, 2000, 284(5): 592-597.
 - [23] Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(4): 510-520.
 - [24] Grados M, Prazak M, Saif A, et al. A review of animal models of obsessive-compulsive disorder: a focus on developmental, immune, endocrine and behavioral models[J]. Expert Opin Drug Discov, 2016, 11(1): 27-43.
 - [25] Stuchlik A, Radostová D, Hatalova H, et al. Validity of quinpirole sensitization rat model of OCD: linking evidence from animal and clinical studies[J]. Front Behav Neurosci, 2016, 10: 209.
 - [26] Jung TD, Jung PS, Raveendran L, et al. Changes in gut microbiota during development of compulsive checking and locomotor sensitization induced by chronic treatment with the dopamine agonist quinpirole[J]. Behav Pharmacol, 2018, 29(2 and 3-Spec Issue): 211-224.
 - [27] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. J Psychiatr Res, 2008, 43(2): 164-174.
 - [28] Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2017, 317(13): 1358-1367.
 - [29] Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus...[J]. Neuron, 2019, 101(6): 998-1002.
 - [30] Suarez AN, Hsu TM, Liu CM, et al. Gut vagal sensory signaling regulates hippocampus function through multi-order pathways[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2181.
 - [31] Lyte M, Li W, Opitz N, et al. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*[J]. Physiol Behav, 2006, 89(3): 350-357.
 - [32] 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]. PNAS, 2011, 108(38): 16050-16055.
 - [33] Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, et al. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder[J]. Neuron, 2019, 101(2): 246-259. e6.
 - [34] Jackson MA, Verdi S, Maxan ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2655.
 - [35] Sun LJ, Zhang HH, Cao Y, et al. Fluoxetine ameliorates dysbiosis in a depression model induced by chronic unpredicted mild stress in mice[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(9): 1260-1270.
 - [36] Fung TC, Vuong HE, Luna CDG, et al. Intestinal serotonin and fluoxetine exposure modulate bacterial colonization in the gut[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2064-2073.
 - [37] Lyte M, Daniels KM, Schmitz-Esser S. Fluoxetine-induced alteration of murine gut microbial community structure: evidence for a microbial endocrinology-based mechanism of action responsible for fluoxetine-induced side effects[J]. PeerJ, 2019, 7: e6199.
 - [38] Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: a systematic review of treatment options[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 89: 149-153.
 - [39] Esalatmanesh S, Abrishami Z, Zeinoddini A, et al. Minocycline combination therapy with fluvoxamine in moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2016, 70(11): 517-526.
 - [40] Rodriguez CI, Bender J Jr, Marcus SM, et al. Minocycline augmentation of pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder: an open-label trial[J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(9): 1247-1249.
 - [41] Kantak PA, Bobrow DN, Nyby JG. Obsessive-compulsive-like behaviors in house mice are attenuated by a probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG)[J]. Behav Pharmacol, 2014, 25(1): 71-79.
 - [42] Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers[J]. Gut Microbes, 2011, 2(4): 256-261.

[收稿日期] 2020-09-11

[本文编辑] 邢宇洋

