

益生菌改善抑郁情绪的 Meta 分析

段昌嵘, 妙 炜, 高子丹, 冷 欢, 朱祥路*

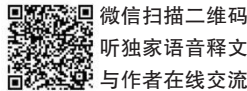
(贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004)

*通信作者: 朱祥路, E-mail: 1935323718@qq.com)

【摘要】 目的 系统评价益生菌对改善抑郁情绪的作用, 为抑郁发作的益生菌治疗提供循证参考。方法 系统检索 PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库, 纳入关于益生菌改善抑郁情绪的随机对照研究(RCT), 由两位研究者进行文献筛选并提取数据。采用 Stata 16.0 进行 Meta 分析、敏感性检验及发表偏倚检验, 并基于评价工具、抑郁类型及年龄分组进行亚组分析。结果 本研究共纳入 17 项研究, 包括 1 192 例研究对象。随机效应模型分析结果显示, 使用益生菌后, 治疗组量表评分变化值优于对照组, 差异有统计学意义($SMD=-0.50, 95\% CI: -0.80\sim-0.21, Z=3.31, P<0.01$)。按照抑郁类型分组的亚组分析中, 合并抑郁组、健康组的治疗组与对照组相比差异有统计学意义(合并抑郁组 $SMD=-0.33, 95\% CI: -0.63\sim-0.04, Z=2.21, P=0.03$; 健康组 $SMD=-0.67, 95\% CI: -1.09\sim-0.24, Z=3.07, P<0.01$); 以年龄分组的亚组分析中, 青年组中治疗组与对照组相比差异有统计学意义($SMD=-0.50, 95\% CI: -0.81\sim-0.19, Z=3.18, P<0.01$)。结论 益生菌对抑郁情绪有一定缓解作用, 但其效果受患者年龄、是否合并疾病等多方面的影响。

【关键词】 益生菌; 抑郁; Meta 分析

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200301002

Effect of probiotic on depression: a Meta-analysis

Duan Changrong, Miao Wei, Gao Zidan, Leng Huan, Zhu Xianglu*

(Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

*Corresponding author: Zhu Xianglu, E-mail: 1935323718@qq.com)

【Abstract】 Objective To provide evidence-based references for probiotics treatment of depression, the efficacy of probiotics on depression is systematically evaluated in this paper. **Methods** Based on PubMed, Embase, CNKI, Wanfang database, VIP database and other systematic retrievals, the randomized controlled study of probiotics to suppress depression was conducted with two researchers working on literature selection and data extraction. Meta-analysis, sensitivity test and publication bias test were performed using Stata 16.0, and subgroup analysis was conducted based on the assessment tool, depression type and age grouping. **Results** A total of 17 RCTs ($n=1\ 192$) were included. The analysis of random effects models showed after using probiotics, the score changes in the scale of the experimental group was proved to be better than those of the control group, which was statically significant ($SMD=-0.50, 95\% CI: -0.80\sim-0.21, Z=3.31, P<0.01$). The subgroup analysis by depression type indicates statistically significant differences between the experimental group and the control group in the depression combined diseases group and the healthy group (depression combined diseases group $SMD=-0.33, 95\% CI: -0.63\sim-0.04, Z=2.21, P=0.03$; healthy group $SMD=-0.67, 95\% CI: -1.09\sim-0.24, Z=3.07, P<0.01$). In the subgroup analysis grouped by age, the difference between the experimental group and the control group of the youth group was statistically significant ($SMD=-0.50, 95\% CI: -0.81\sim-0.19, Z=3.18, P<0.01$). **Conclusion** Probiotics can alleviate depression to some extent, but the efficacy is affected by patients' age and whether they have combined diseases or not.

【Keywords】 Probiotic; Depression; Meta-analysis

抑郁情绪是常见的负面情绪之一, 根据抑郁情绪的严重程度、持续时间和伴发症状等因素, 还可被诊断为抑郁状态、抑郁发作等。目前关于抑郁发作的发病机制尚不明确, 主流观点认为与遗传因

素、神经生化因素、心理社会因素密切相关^[1]。近年来, 关于肠道菌群紊乱与抑郁之间的关系得到了众多研究的证实^[2-3]。研究表明, 抑郁发作患者的肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌等益生菌及厚壁菌属等减少, 而拟杆菌、变形菌、放线菌等菌群增加^[4]。肠道菌群的紊乱可能通过免疫、内分泌、肠道菌群产物、

基金项目: 贵州省科技厅联合基金项目(项目名称: 抗抑郁药物对胃粘膜的保护作用, 项目编号: 黔科合 LH 字[2014]7109)

基因等众多途径影响中枢系统的功能,从而导致抑郁发作的易感性增加^[5-8]。鉴于此,近年来多项研究尝试利用益生菌辅助治疗抑郁发作,但各研究结果之间缺乏一致性。如 Romijn 等^[9]研究表明,益生菌治疗 8 周后,治疗组和对照组蒙哥马利-艾森伯格抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)评分差异无统计学意义,提示益生菌对抑郁情绪的改善无效。而 Akkasheh 等^[10]对抑郁发作患者给予为期 8 周的益生菌治疗后,治疗组贝克抑郁量表(The Beck Depression Inventory, BDI)评分低于对照组,差异有统计学意义,提示益生菌治疗抑郁有效。鉴于目前研究结果的不一致,本研究通过全面收集益生菌对抑郁情绪改善的随机对照研究,系统评价益生菌对改善抑郁情绪的效果,为抑郁发作的多样化治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

根据研究目的制定文献纳入标准和排除标准。纳入标准:①随机对照研究;②研究对象为人类;③使用益生菌(包括使用双歧杆菌、乳杆菌、复合益生菌等,但不包括使用益生元)对抑郁发作患者进行治疗,益生菌可联合目前已明确效果的抗抑郁药物使用,但需设有对照组以排除抗抑郁药物的影响;④评价工具为信度和效度得到公认的抑郁评定量表;⑤结局指标中包含评定量表的基线期评分、终点评分及变化值。排除标准:①综述性文章;②实验对象纳入标准中伴随明显肠道功能性或器质性疾疾病;③经过 Cochrane Handbook 评价后存在一项及以上高偏倚风险数据的文献;④未采用量表评定,或采用自制评定工具;⑤未提供量表基线期评分及终点评分。

1.2 文献检索

于 PubMed、Embase、万方数据库、维普中文期刊数据库、中国知网数据库中进行文献检索。检索时限为建库至 2020 年 2 月 15 日,方法为主题词检索,英文检索词包括“Depression”“Probiotics”“Lactobacillus”“Bifidobacterium”,中文检索词为“抑郁”“益生菌”“双歧杆菌”“乳杆菌”“乳酸菌”。

1.3 文献筛选、数据提取及方法学质量评价

由两名研究者根据纳入标准和排除标准独立

筛选文献,对纳入、排除文献存在争议时由第三位研究者进行评判。对初筛后的文献阅读全文,根据文献提供试验设计,利用《Cochrane 干预措施系统评价手册》中文翻译版中的评价标准从选择偏倚(包括随机序列的产生、分配隐藏)、实施偏倚(实施者与参与者双盲)、测量偏倚(结局评估中的盲法)、失访偏倚(不全结局数据)、发表偏倚(选择性发表)及其他偏倚共六方面进行评估。

文献提取数据内容为:国家、年龄、干预措施、样本量、评定工具、各组量表评分变化值(对于采用包含多项内容的综合性量表进行评估的研究,只采集量表中与抑郁相关的部分纳入分析),其中,对于具有多个亚组的试验,根据干预措施将类似组按照 Cochrane Handbook 中的亚组合并进行数据合并。对于未提供量表评分变化值的研究,可根据量表基线期评分和终点评分计算出其差值。

1.4 统计方法

若研究中有多个评定抑郁的工具,首选 BDI 评定结果。采用 Stata 16.0 进行 Meta 分析,效益指标为均数差(Mean Difference, MD),置信区间(Confidence interval, CI)选择为 95%,并进行异质性分析,当异质性较大($I^2 > 50$)时,使用随机效应模型分析,当异质性较小($I^2 \leq 50$)时,则采用固定效应模型。并利用亚组分析进一步分析各因素对研究结果的影响。采用敏感性分析及发表偏倚检验评价本研究结果的稳定性及可靠性。敏感性分析中,若提示有研究导致结果的不稳定,应剔除导致不稳定的研究后再进行 Meta 分析,比较结果之间的差异。利用 Begg 秩相关检验和漏斗图检验发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初步检索共获取文献 3 868 篇,通过去除重复文献、阅读标题及摘要、阅读全文、使用《Cochrane 干预措施系统评价手册》评价以排除高风险偏倚等步骤,并向 Rudzki 等^[11]获得补充数据,最终共纳入文献 17 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本信息及质量评价

纳入的 17 篇文献中,英文文献 16 篇,中文文献 1 篇,纳入文献基本信息见表 1。纳入文献方法学质量评价结果显示,均无高风险偏倚。见表 2。

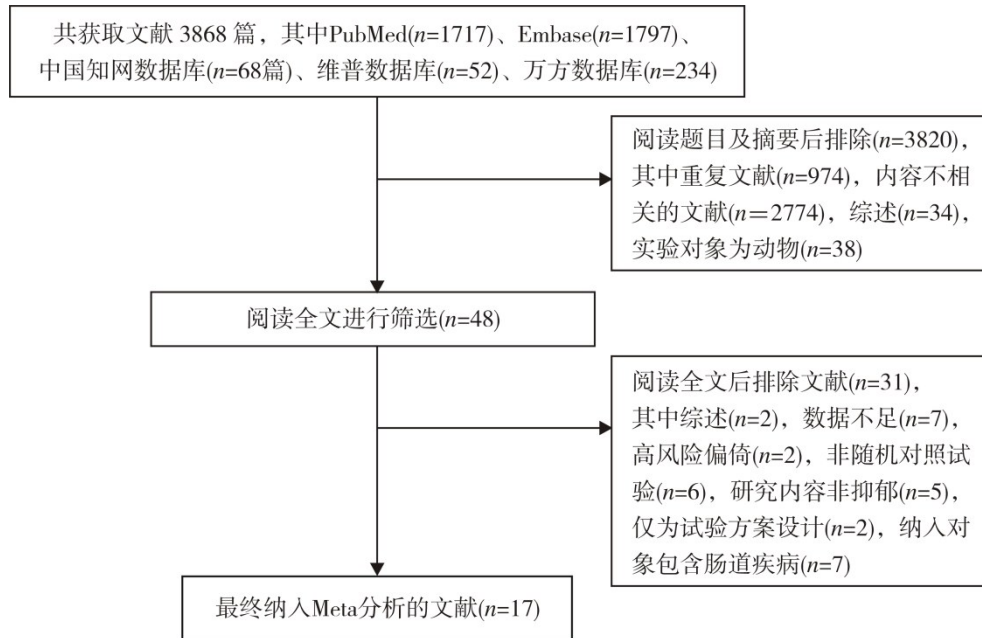


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献基本信息

纳入文献	国别	样本量		年龄		干预措施		评定工具
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	
Rudzki 等 ^[11] 2019年	波兰	30	30	39.13±9.96	38.90±12.00	益生菌	安慰剂	HAMD
Moludi 等 ^[12] 2019年	伊朗	22	22	56.70±9.10	57.10±7.80	益生菌	安慰剂	BDI
Chahwan 等 ^[13] 2019年	澳大利亚	34	37	36.65±11.75	35.49±12.34	益生菌	安慰剂	BDI
Ostadmohammadi 等 ^[14] 2019年	伊朗	30	30	24.40±4.70	25.40±5.10	维生素D+益生菌	安慰剂	BDI
Roman 等 ^[15] 2018年	西班牙	20	20	55.00±2.09	50.27±2.03	益生菌	安慰剂	BDI
Jamilian 等 ^[16] 2018年	伊朗	30	30	25.60±3.80	26.00±5.30	益生菌	安慰剂	BDI
Kazemi 等 ^[17] 2018年	伊朗	38	36	36.15±7.85	36.00±8.47	益生菌	安慰剂	BDI
Raygan 等 ^[18] 2018年	伊朗	30	30	71.50±10.90	67.30±11.00	维生素D+益生菌	安慰剂	BDI
Sanchez 等 ^[19] 2017年	加拿大	62	63	35.00±10.00	37.00±10.00	硬脂酸镁+益生菌	安慰剂	BDI
Steenbergen 等 ^[20] 2015年	荷兰	20	20	20.20±2.40	19.70±1.70	益生菌	安慰剂	BDI
Akkasheh 等 ^[10] 2016年	伊朗	20	20	38.30±12.10	36.20±8.20	益生菌	安慰剂	BDI
Hadi 等 ^[21] 2019年	伊朗	30	30	34.49±6.02	36.64±7.26	益生菌	安慰剂	DASS
Romijn 等 ^[9] 2017年	英国	40	39	35.80±14.00	35.10±14.50	益生菌	安慰剂	DASS
Mohammadi 等 ^[22] 2016年	伊朗	25	25	31.50±5.80	33.10±6.10	益生菌	安慰剂	DASS
薄其玉等 ^[23] 2017年	中国	30	30	-	-	百忧解+益生菌	百忧解+安慰剂	HAMD
Dawe 等 ^[24] 2020年	新西兰	115	115	30.06±5.51	29.39±5.39	益生菌	安慰剂	EPDS
Inoue 等 ^[25] 2018年	日本	20	19	69.90±3.00	70.90±3.20	益生菌	安慰剂	PHQ-9

注：HAMD, 汉密尔顿抑郁量表；BDI, 贝克抑郁量表；DASS, 抑郁-焦虑-压力量表；EPDS, 爱丁堡产后抑郁量表；PHQ-9, 患者健康问卷抑郁量表

2.3 随机效应模型分析

纳入的17项研究中,经异质性分析, $I^2=83.60\%$, 异质性较大,采用随机效应模型进行分析。接受益生菌治疗后,结果显示,治疗组与对照组量表评分变化值差异有统计学意义,治疗组改善效果优于对照组 ($SMD=-0.50, 95\% CI: -0.80 \sim -0.21, Z=3.31, P<0.01$)。见图2。

2.4 亚组分析

年龄^[26]与疾病类型^[27]是常见的影响肠道菌群的因素,与年龄及疾病相关的肠道菌群改变可能会影响益生菌治疗的效果。为更准确地分析益生菌治疗在不同人群中的效果,并进一步降低异质性,本研究对抑郁类型和年龄两个因素分别进行亚组分析。

表2 纳入文献质量评价

纳入文献	选择偏倚		实施偏倚	测量偏倚	失访偏倚	发表偏倚	其他偏倚
	随机序列的产生	分配隐藏					
Rudzki等 ^[11] 2019年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Moludi等 ^[12] 2019年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Chahwan等 ^[13] 2019年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Ostadmohammadi等 ^[14] 2019年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Roman等 ^[15] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Jamilian等 ^[16] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Kazemi等 ^[17] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Raygan等 ^[18] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Sanchez等 ^[19] 2017年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Steenbergen等 ^[20] 2015年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Akkasheh等 ^[10] 2016年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Hadi等 ^[21] 2019年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Romijn等 ^[9] 2017年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Mohammadi等 ^[22] 2016年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
薄其玉等 ^[23] 2017年	未知	未知	未知	未知	低风险	未知	低风险
Dawe等 ^[24] 2020年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险
Inoue等 ^[25] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	未知	低风险

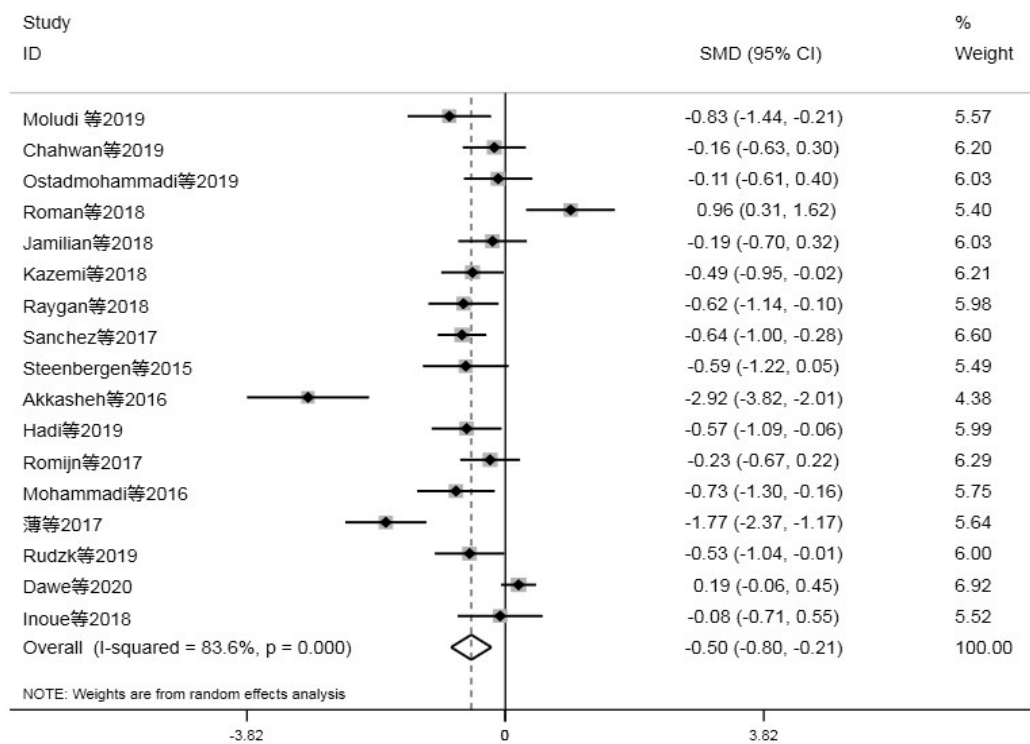


图2 益生菌改善抑郁的Meta分析森林图

2.4.1 以抑郁类型的亚组分析结果

本研究中,以抑郁发作为对象的研究共7项(单纯抑郁组),研究对象抑郁评定量表提示存在抑郁情绪但尚未达抑郁发作诊断的研究共2项(健康组),以抑郁合并疾病或老年、妊娠期妇女等特殊群体的抑郁研究共8项(合并抑郁组)。合并抑郁组、健康组的

治疗组应用益生菌后,抑郁改善程度均优于对照组,差异均有统计学意义(合并抑郁组 $F=69.90\%$, $SMD=-0.33$, $95\% CI: -0.63\sim 0.04$, $Z=2.21$, $P=0.03$; 健康组 $F=0.00\%$, $SMD=-0.67$, $95\% CI: -1.09\sim -0.24$, $Z=3.07$, $P<0.01$),单纯抑郁组中治疗组与对照组差异无统计学意义($F=91.10\%$, $SMD=-0.69$, $95\% CI: -1.38\sim 0.00$, $Z=1.96$, $P=0.05$)。见图3。

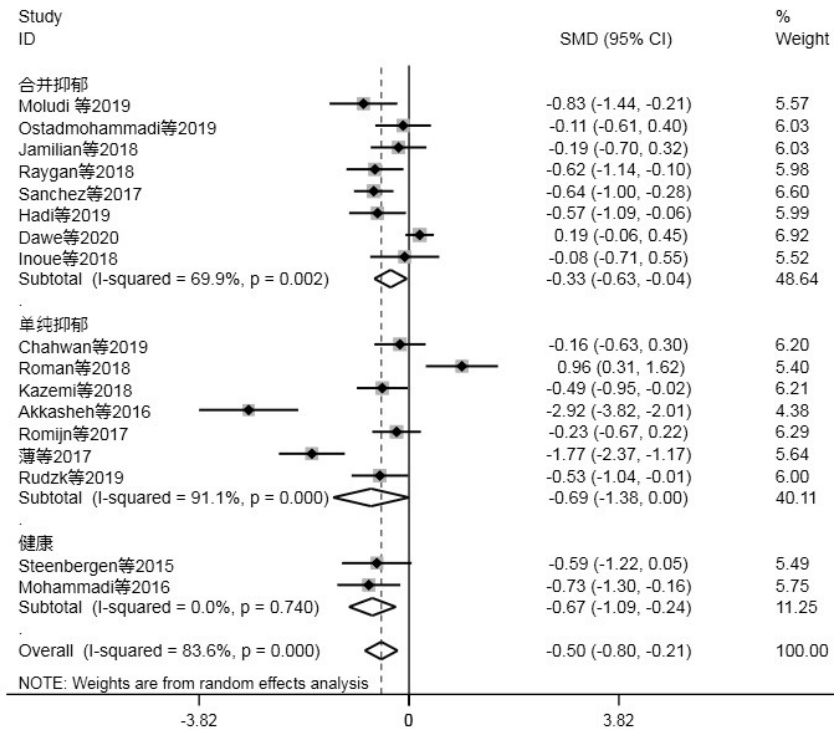


图3 根据抑郁类型分组的亚组分析森林图

2.4.3 以年龄分组的亚组分析

将所有研究对象划分为青年(年龄<40岁)、中年(40岁≤年龄<60岁)、老年(60岁≤年龄<90岁)和超老龄(年龄≥90岁),其中研究对象为青年的研究12项(青年组)、中年2项(中年组)、老年2项(老年组),1项研究未提供明确年龄。青年组中,治疗组抑郁改善程度优于对照组,差异有统计学意义($I^2=80.4\%$, $SMD=-0.50$, $95\% CI: -0.81\sim-0.19$, $Z=3.18$, $P<0.01$)。而中年组、老年组中,治疗组与对照组抑郁改善程度差异均无统计学意义(中年组 $I^2=93.40\%$, $SMD=0.06$, $95\% CI: -1.69\sim1.82$, $Z=0.07$, $P=0.94$;老年组 $I^2=41.10\%$, $SMD=-0.38$, $95\% CI: -0.91\sim0.15$, $Z=1.41$, $P=0.16$)。见图4。

2.5 敏感性分析

利用Stata 16.0对纳入的研究逐一剔除,结果显示除Dawe等^[24]的研究外,其余研究新的合并效应值均与原合并效应值接近。见图5。删除该研究的数据后,重新将剩余数据进行分析,结果显示治疗组使用益生菌后抑郁改善程度优于对照组,差异有统计学意义($I^2=80.10\%$, $SMD=-0.55$, $95\% CI: -0.85\sim-0.26$, $Z=3.63$, $P<0.01$)。

2.6 发表性偏倚评价

Begg秩相关检验提示本研究纳入文献中无明显发表偏倚($P=0.127$)。漏斗图图形基本对称,符合Begg秩相关检验的结果。见图6。

3 讨论

由本Meta分析结果可见,益生菌治疗组抑郁定量表评分变化优于对照组,提示益生菌对抑郁情绪的缓解可能有一定作用,与Liu等^[28]研究结论一致。已有研究表明,炎症可以影响颅内犬尿氨酸通路的激活,过度消耗色氨酸,而降低5-HT的生成,并且犬尿氨酸通路的产物具有神经毒性作用,会进一步损伤神经^[29]。而益生菌的肠道保护作用可以减少外周炎症因子的产生,减少对犬尿氨酸通路的激活,进而增加颅内色氨酸、5-HT的含量,改善抑郁症状^[30-31]。此外,肠道菌群还可以影响肠道嗜铬细胞产生5-HT、通过下丘脑-垂体-肾上腺轴功能调节皮质醇水平、调节血脑屏障通透性控制外周炎症细胞的进入^[32-34],而益生菌对肠道菌群的改善均可能影响这些通路以达到改善抑郁情绪的效果。

在根据抑郁类型的亚组分析中,除单纯抑郁组外,合并抑郁组及健康组的分析结果均显示益生菌可改善抑郁情绪,表明益生菌对不同程度的抑郁以及合并疾病等均具有一定的治疗效果,提示益生菌可能具有综合改善躯体症状的作用,如Singh等^[35]研究表明,卒中患者的肠道菌群紊乱可导致颅内肠源性炎症因子增加,进而损伤神经、加重卒中症状,并影响5-HT的生成^[29],增加抑郁易感性,而益生菌的抗炎作用可同时改善神经损伤并防止5-HT生成减少。

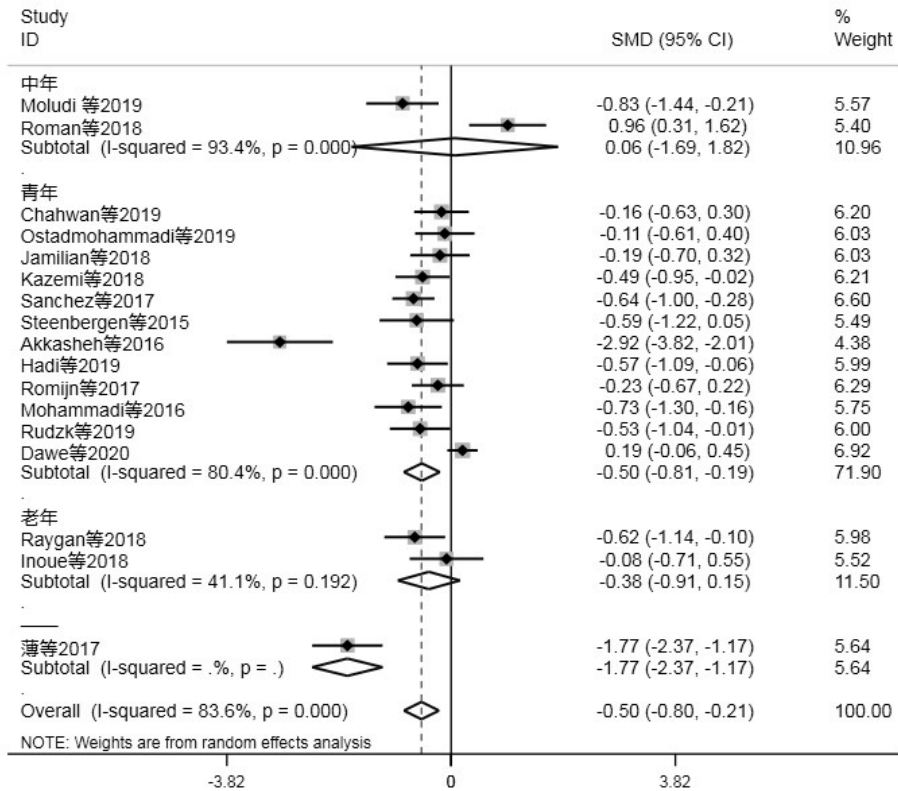


图4 以年龄分组的亚组分析

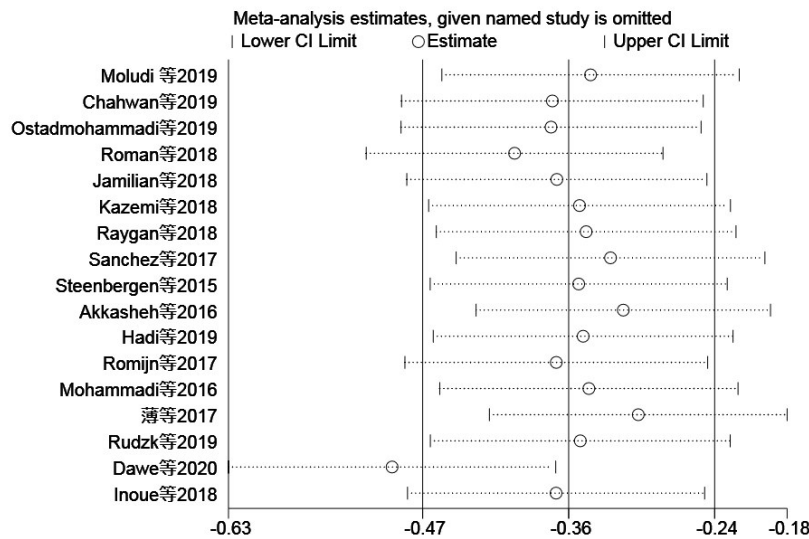


图5 敏感性分析

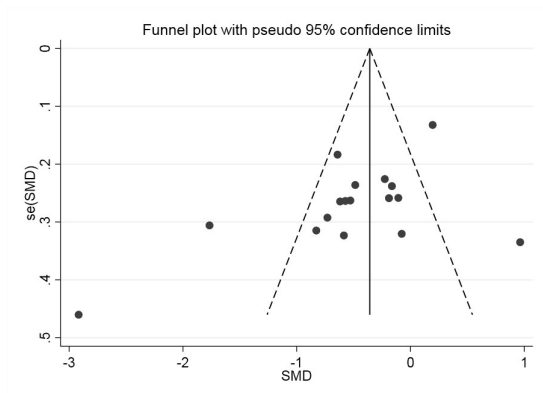


图6 发表偏倚漏斗图

在根据年龄的亚组分析中,仅青年组的益生菌治疗效果优于对照组,提示益生菌对改善40岁以下人群的抑郁情绪具有良好效果。可能是因为随着年龄的增长,个体肠道菌群的结构发生改变,且这种改变是多因素的,常与身体健康状况的下降、营养不良和使用药物有关^[36],可能影响益生菌对肠道菌群的改善作用。同时,年龄所致神经功能下降也可能减弱益生菌的改善效果^[37]。并且本研究中老年组及中年组纳入研究均为2项,数量偏少,所得结论可能存在偏倚。

综上所述,益生菌具有缓解抑郁情绪的作用,益生菌对于不同程度的抑郁以及是否合并疾病、特殊人群的抑郁情绪等均可能存在一定的治疗效果,且在 40 岁以下人群中改善效果更佳。本研究尚有不足之处:①本次纳入的文献样本量均偏小,17 项研究中仅 2 项研究样本量在 100 例以上,13 项研究纳入样本量少于 60 例;②由于各项研究使用益生菌的种类缺乏一致性,本研究未对益生菌的种类进行亚组分析。未来应多进行关于益生菌改善抑郁情绪的多中心、大样本量的临床研究,以验证益生菌的实际疗效。

参考文献

- [1] 闫簌簌,刘传新.小胶质细胞与抑郁症发病机制研究进展[J].济宁医学院学报,2019,42(2):144-148.
- [2] 刘鹏鸿,张克让.肠道菌群失调致抑郁症发病机制的研究进展[J].中国微生态学杂志,2019,31(4):475-479.
- [3] Koopman M, El Aidy S, MIDtrauma consortium. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(5): 369-377.
- [4] 蒋海寅.人类肠道微生物群落多样性变化与抑郁症的相关性研究[D].杭州:浙江大学,2015.
- [5] Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 200.
- [6] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [7] Martin AM, Sun EW, Rogers GB, et al. The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 428.
- [8] Khachatryan ZA, Ktsoyan ZA, Manukyan GP, et al. Predominant role of host genetics in controlling the composition of gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3064.
- [9] 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.
- [10] Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrition*, 2016, 32(3): 315-320.
- [11] Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: a double-blind, randomized, placebo controlled study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 100: 213-222.
- [12] Moludi J, Alizadeh M, Mohammadzad MHS, et al. The effect of probiotic supplementation on depressive symptoms and quality of life in patients after myocardial infarction[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(9): 770-777.
- [13] Chahwan B, Kwan S, Isik A, et al. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms[J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 317-326.
- [14] Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, et al. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 5.
- [15] Roman P, Estévez AF, Miras A, et al. A pilot randomized controlled trial to explore cognitive and emotional effects of probiotics in fibromyalgia[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10965.
- [16] Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, et al. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 80.
- [17] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 522-528.
- [18] Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, et al. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 50-55.
- [19] Sanchez M, Darimont C, Panahi S, et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 284.
- [20] Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 258-264.
- [21] Hadi A, Sepandi M, Marx W, et al. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: a randomized clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 47: 102216.
- [22] Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers[J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(9): 387-395.
- [23] 薄其玉,李强,杨乐金.双歧杆菌三联活菌辅助百忧解口服治疗抑郁症的疗效及机制[J].山东医药,2017,57(11):74-76.
- [24] Dawe JP, McCowan LME, Wilson J, et al. Probiotics and maternal mental health: a randomised controlled trial among pregnant women with obesity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1291.
- [25] Inoue T, Kobayashi Y, Mori N, et al. Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy

- elderly subjects[J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(6): 843-853.
- [26] O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging[J]. *Science*, 2015, 350(6265): 1214-1215.
- [27] Kåhrström CT, Pariente N, Weiss U. Intestinal microbiota in health and disease[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 47.
- [28] Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Probiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102: 13-23.
- [29] 刘宇凝, 蒋春雷, 王云霞. 炎症诱发抑郁症: 吲哚胺 2, 3 双加氧酶的激活是关键环节之一[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(14): 2751-2756, 2762.
- [30] Mohammadi G, Dargahi L, Peymani A, et al. The effects of probiotic formulation pretreatment (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) on a lipopolysaccharide rat model[J]. *J Am Coll Nutr*, 2019, 38(3): 209-217.
- [31] 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.
- [32] Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395-1403.
- [33] Vodička M, Ergang P, Hrnčíř T, et al. Microbiota affects the expression of genes involved in HPA axis regulation and local metabolism of glucocorticoids in chronic psychosocial stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 615-624.
- [34] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263): 263ra158.
- [35] Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [36] Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, et al. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older [J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(2): 156-162.
- [37] You J, Dong H, Mann ER, et al. Probiotic modulation of dendritic cell function is influenced by ageing [J]. *Immunobiology*, 2014, 219(2): 138-148.

(收稿日期:2020-03-01)

(本文编辑:陈霞)