DOI:10.16016/j.2097-0927.202312115

干酪乳杆菌对母婴分离诱导子代抑郁大鼠外周及中枢神经炎症的影响

张玉荣[1],谭思琪[2],王瑞忠[1],王 莉[1],陈 蕊[3],徐 锐[1] 710077 西安,西安医学院第一附属医院:科研科[1],妇科[3];710000 西安,西安医学院全科医学院[2]

[摘要] **目的** 观察干酪乳杆菌对产后进行母婴分离(maternal separation,MS)诱导子代大鼠抑郁样行为的影响,探索益生菌改善抑郁样行为潜在的中枢神经炎症的作用机制。**方法** 采用母婴分离应激方法建立子代抑郁动物模型,并将 SD 子鼠采用随机数字表法分为对照组(CON 组)、母婴分离组(MS 组)、母婴分离+干酪乳杆菌组(MS+干酪乳杆菌组),每组 8 只。其中对照组雌鼠在产后与子鼠不进行母婴分离干预;母婴分离组雌鼠在正常分娩后与子鼠每天分离 3 h,连续分离 14 d;MS+干酪乳杆菌组的子鼠在 MS 组基础上给予为期 4 周的干酪乳杆菌干预,每天按体质量灌胃 8×10^8 CFU/(kg·d)。采用糖水偏好实验(SPT)和强迫游泳实验(FST)评估各组子代大鼠的抑郁样行为,采用 ELISA 法测定各组子代大鼠血清和海马组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-10 的水平,采用荧光实时定量 PCR 法检测各组子代大鼠海马组织中 IDO1 及 5-HT mRNA 的表达水平。**结果** 与对照组相比,母婴分离组子代大鼠的糖水偏好百分比明显降低($P<0.05$),虽然自发活动实验中穿格次数的减少差异无统计学意义,但强迫游泳实验中的不动时间显著延长($P<0.05$),说明母婴分离组子代大鼠产生了明显的抑郁样行为。而干酪乳杆菌显著改善了母婴分离应激引起的子代大鼠的行为学变化,明显提高了糖水偏好百分比($P<0.05$),缩短了强迫游泳的不动时间($P<0.05$)。与 MS 组相比,MS+干酪乳杆菌组子代大鼠海马和外周血中 IL-6、IL-1β、TNF-α 的含量显著降低($P<0.01$),IL-10 的含量显著增加($P<0.05$);子代大鼠海马中 IDO1 mRNA 的表达显著降低($P<0.01$),5-HT mRNA 的表达显著升高($P<0.01$)。**结论** 母婴分离诱导子代大鼠产生了抑郁样行为,干酪乳杆菌通过调节外周血和海马炎性因子的表达,抑制海马中 IDO1 的表达、增加海马中 5-HT 的表达,可改善子代大鼠抑郁样行为。

[关键词] 母婴分离;血清;海马;炎性细胞因子;IDO1;抑郁

[中图法分类号] Q939.117;R338.26;R749.4 [文献标志码] A

Effect of *Lactobacillus casei* on peripheral and central nervous inflammation in depressed offspring rats induced by maternal separation

ZHANG Yurong[1], Tan Siqi[2], WANG Ruizhong[1], WANG Li[1], CHEN Rui[3], XU Rui[1] [1]Department of Scientific Research Management, [3]Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, 710077; [2]College of General Practice, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, 710000, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the effect of *Lactobacillus casei* (*L. casei*) on the depression-like behaviors of offspring rats induced by maternal separation (MS), and explore the potential action mechanism of probiotics to improve central nervous inflammation in depression-like behaviors. **Methods** MS stress was used to establish a depressed animal model in offspring. Female SD rats were randomly divided into control group (CON), MS group, and MS+*L. casei* group, with 8 animals in each group. The female rats and their offspring in the control group did not undergo MS intervention after delivery, while those in the MS group were

[基金项目] 西安市科技局科技计划项目(23YXYJ0163);陕西省省级大学生创新创业训练计划项目(S202311840061);西安医学院第一附属医院科研项目(XYYFY-2023-01);陕西省科技厅一般项目-社会发展领域(2024SF-YBXM-077)

[通信作者] 王 莉,E-mail:394004312@qq.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

separated 3 h each day, for 14 consecutive days after normal delivery. The offspring of the MS+*L. casei* group was given intervention of 8×10^8 CFU/(kg · d) *L. casei* gavage for 4 weeks. Source preference test (SPT) and forced swimming test (FST) were used to evaluate the changes in depressive behaviors of the offspring rats. ELISA was employed to determine the levels of TNF-α, IL-6, IL-1β and IL-10 in serum and hippocampus tissue. Real-time fluorescence quantitative PCR was applied to detect the mRNA expression levels of indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) and 5-HT mRNA in hippocampus. **Results** Compared with the CON group, the offspring in the MS group had significantly reduced percentage of source preference ($P<0.05$), prolonged immobility time during forced swimming ($P<0.05$), and decreased number of grid crossings in spontaneous activity test (though no statistical difference), indicating that the offspring rats had obvious depression-like behaviors after MS. *L. casei* treatment improved the behavioral changes of offspring rats caused by MS stress, with significantly increased percentage of source preference ($P<0.05$) and shortened immobility time of forced swimming ($P<0.05$). Compared with the conditions in the MS group, *L. casei* reduced the levels of IL-6, IL-1β and TNF-α ($P<0.01$) and increased that of IL-10 ($P<0.05$) in the hippocampus and peripheral blood, and decreased mRNA level of IDO1 and enhanced 5-HT mRNA level in hippocampus ($P<0.01$) in the offspring rats of the MS+*L. casei* group. **Conclusion** MS stress induces depression-like behavior in offspring rats. *L. casei* inhibits the hippocampal expression of IDO1 and enhances that of 5-HT by regulating inflammatory factors in hippocampus and peripheral blood, and thus, improves depression-like behavior.

[**Key words**] maternal separation; serum; hippocampus; inflammatory cytokines; indoleamine 2,3-dioxygenase-1; depression

Supported by the Project of Science and Technology Plan of Xi'an Bureau of Science and Technology (23YXYJ0163), the Project of Provincial College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (S202311840061), the Scientific Research Project From the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University (XYYFY-2023-01), and the General Project of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology-Social Development Field (2024SF-YBXM-077). Corresponding author: WANG Li, E-mail: 394004312@qq.com

精神疾病是现代社会面临的一项巨大的社会和医疗挑战。据统计,大约25%的世界人口会在生命的某个阶段中出现精神紊乱[1-2]。而抑郁症是当下精神疾病中的一种"流行病"。母爱剥夺、父母离异或从小被忽视等都可能直接或间接地增加成年后患抑郁的风险[3-5]。然而,目前临床常用的抗抑郁口服西药存在副作用发生率高、起效较慢、治疗率低、依从性差、医疗费用高等缺陷。本课题组前期研究表明干酪乳杆菌可以明显改善子代大鼠的抑郁样行为[6]。益生菌改善精神心理障碍的作用机制可能与保护肠道屏障、提高黏膜和全身免疫力水平相关。

有研究表明,免疫炎症是诱导抑郁发病的一个重要因素[7-8],IL-6和IL-1β等促炎细胞因子可诱导抑郁加重,而IL-10等抗炎因子可通过调节免疫应答进而缓解抑郁症状[9-10]。外周炎症会影响血脑屏障,使炎症因子进入大脑,激活大脑中的免疫反应,破坏神经系统的发生发育[11]。研究表明,益生菌具有免疫调节作用,可通过调节T细胞使抗炎细胞因子IL-10的表达升高[12]。吲哚胺2,3-双加氧酶-1(indoleamine 2,3-dioxygenase-1,IDO1)是体内色氨酸(tryptophan,TRP)沿着犬尿氨酸(kynurenine,KYN)途径分解代谢的一种限速酶,同时也是一种非常关键的免疫介质,并且TNF-α和IL-6等促炎细胞因子可以增强IDO1的活性[13-15]。既往研究发现,给抑郁动物模型补充益生菌能降低IDO1的表达[16]。炎性因子在炎症反应发生时可激活IDO1,使色氨酸被分解,而色氨酸降低的同时也使5-HT的含量降低,最终导致抑郁症的发生[17]。因此,本研究采用母婴分离(maternal separation,MS)诱导子代抑郁大鼠模型,通过干酪乳杆菌实施干预,观察子代大鼠行为学的改变,检测子代大鼠外周血和海马中炎性因子以及海马中IDO1和5-HT的变化,初步探索干酪乳杆菌对子代抑郁大鼠外周及中枢神经炎症的影响,探讨其改善抑郁的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物和材料

体质量240~260 g的Sprague-Dawley(SD)雌性大鼠30只,由西安交通大学医学院动物中心提供。动物福利和实验方案均按照中华人民共和国国家科学技术委员会《实验动物管理条例》进行。干酪乳杆菌(含量

≥1×10^8 CFU/mL)购自上海养乐多投资有限公司;TNF-α、IL-6、IL-1 β、IL-10 试剂盒,实时定量 PCR 引物,RNA 提取试剂盒,GAPDH 均购自陕西先锋生物科技有限公司;逆转录试剂盒购自 Thermo 公司;荧光实时定量试剂盒购自 Thermo 公司;IDO1 抗体购自美国 Abcam 公司。

1.2 抑郁大鼠模型的建立

采用早期母婴分离建立子代抑郁模型。雌鼠采用随机数字表法分为对照组和母婴分离组(MS 组)。阴道涂片镜检显示雌鼠受孕后,实施单笼喂养。将雌鼠分娩子鼠当天定为第 0 天,对照组的子鼠不进行任何干预,MS 组的子鼠于产后第 1 天(post-natal day 1,PND1)~PND14,每天分离 3 h,将其置于孵育箱。PND22 子鼠断奶,采用随机数字表法将子鼠分为 3 组:对照组(n=8)、MS 组(n=8)、MS+干酪乳杆菌组(n=8),其中 MS+干酪乳杆菌组的子鼠进行为期 4 周的干酪乳杆菌干预,每天按 8×10^8 CFU/(kg·d)进行灌胃,实验期间正常饮食饮水。4 周干预结束后,进行行为学实验[18]。

1.3 方法

1.3.1 子代大鼠行为学测试 糖水偏好实验[19]:实验前,所有大鼠同时给予 1%的蔗糖溶液(质量体积分数)和纯净水,适应 24 h。次日,子代大鼠禁食禁水 3 h,单笼放置,每笼给予 1 瓶 1%蔗糖溶液和 1 瓶纯净水,经过 1 h,称量瓶子的质量,计算蔗糖和纯净水的消耗量。将蔗糖和纯净水交换位置,1 h 后称量并计算其各自的消耗量。糖水偏好度=蔗糖消耗量/(纯净水消耗量+蔗糖消耗量)×100%。糖水偏好实验结束后,所有子代大鼠正常饮水。

自发活动实验:自发活动实验箱是 1 个方形黑色塑料盒(50 cm×50 cm×50 cm)的敞箱,将底部分隔为 25 个相等的小方格。将子代大鼠置于自发活动盒的中心,用摄像机采集记录大鼠 10 min 的行为活动,记录大鼠穿过的格子数。每只大鼠结束实验后,清理其排泄物,并用 70%的乙醇擦拭实验区域。

强迫游泳实验:自发活动实验结束后,将大鼠置于高 50 cm(直径为 20 cm)的圆形塑料桶中,桶内盛水 40 cm,水温约 24 ℃。大鼠在桶内游泳 6 min,通过摄像机拍摄记录游泳行为,统计后 4 min 内大鼠放弃挣扎、漂浮在水中的不动时间[20]。

强迫游泳实验结束后,采用 20%的乌拉坦(1~2 mL/100 g)对大鼠实施麻醉,通过眼眶取血法收集大鼠外周血。然后断头取脑,在冰上快速剥离出双侧海马,-80 ℃冰箱备用。

1.3.2 ELISA 法检测外周血和海马组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-10 含量 解冻海马组织,称量,加入 9 倍海马组织量的 PBS 缓冲液(提前预冷)进行匀浆,4 ℃、5 000 r/min 离心 15 min,取上清液。依据 ELISA 试剂盒操作说明书,按步骤对血清和脑组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-10 的含量进行测定。

1.3.3 荧光实时定量 PCR 检测海马中 IDO1、5-HT mRNA 的相对表达 采用 RNA 提取试剂盒提取海马组织总 RNA。逆转录:按照 Thermo 逆转录试剂盒说明书操作步骤,在冰上完成 20 μL 的反应体系。以 42 ℃ 60 min,70 ℃ 5 min,冷却至 4 ℃的条件进行逆转录为 cDNA。IDO1 上游引物:5′-GCATCAAGACCC-GAAAGCAC-3′,下游引物:5′-GTTGCCCTTCCAACCA-GACA-3′;5′-HT 上游引物:5′-CTGGTCATCATGGC-AGTGTCCCTAGAGAA-3′,下游引物:5′-GGTTCTGGA-GTTGAAGCGGCTATGGTGGA-3′;内参 β-actin 上游引物:5′-CATCCTGCGTCTGGACCTGG-3′,下游引物:5′-TAATGTCACGCACGATTTCC-3′。根据 Thermo 荧光定量试剂盒的说明书依次加入完成 25 μL 的荧光定量反应体系。依照说明书的反应条件进行 40 个循环。Bio-Rad RT-PCR 仪分析得到 Ct 值,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算相对 mRNA 表达量。

1.3.4 Western blot 检测海马中 IDO1 蛋白的表达

海马组织蛋白用 RIPA(含蛋白酶抑制剂)裂解液匀浆离心提取,使用核酸定量仪测定提取蛋白的浓度。吸取 50 μg 蛋白,于 10% SDS-PAGE 凝胶加样分离,经湿法转膜、5%脱脂奶粉封闭,与 IDO1(1∶1 000)抗体过夜孵育。次日,与荧光标记的二抗室温孵育 1~2 h,清洗后,用 ECL 试剂液显色曝光后测定灰度值,以目标蛋白与内参 GAPDH 的比值反映蛋白的相对表达。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。实验数据符合正态分布,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较,方差齐时采用 LSD 法,方差不齐时采用 Tamhane's T2 法,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干酪乳杆菌对 MS 诱导子代大鼠抑郁行为学的影响

单因素方差分析结果显示,糖水偏好实验组间比较差异有统计学意义(P=0.026),与对照组相比,MS 组子代大鼠的糖水偏好百分比显著降低(P<0.05);与 MS 组相比,MS+干酪乳杆菌组子代大鼠的糖水偏好程度明显增加(P<0.05,图 1A)。自发活动实验组间比较差异无统计学意义,MS 组子代大鼠穿格次数较对照

组减少,但差异无统计学意义(图1B)。强迫游泳实验组间比较差异有统计学意义($P=0.041$),与对照组相比,MS组子代大鼠不动时间显著延长($P<0.05$);与MS组相比,MS+干酪乳杆菌组子代大鼠的不动时间显著缩短($P<0.05$,图1C)。结果表明,母婴分离可诱导子代大鼠产生抑郁样行为,而干酪乳杆菌干预可减轻母婴分离诱导的子代大鼠抑郁样行为。

2.2 干酪乳杆菌对MS诱导子代大鼠海马组织和外周血中炎性因子的影响

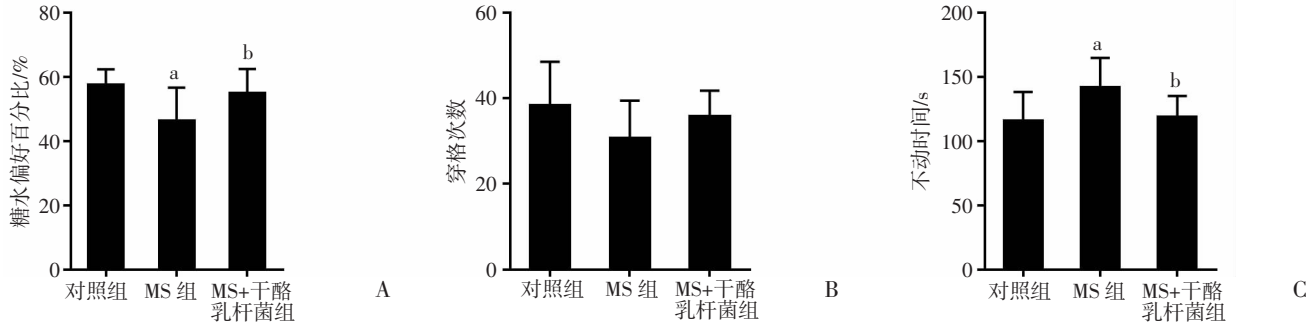
单因素方差分析结果显示,子代大鼠海马组织和外周血中炎性因子组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,MS组子代大鼠海马和外周血中IL-6、IL-1β、TNF-α含量显著增加($P<0.01$);与MS组相比,干酪乳杆菌可显著降低子代大鼠海马和外周血中IL-6、IL-1β、TNF-α的含量($P<0.01$,图2A~C)。与对照组相比,MS组子代大鼠海马和外周血中IL-10的含量显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);与MS组相比,MS+干酪乳杆菌组可显著增加子代大鼠海马和外周血中IL-10的含量($P<0.05$,图2D)。结果表明,干酪乳杆菌可改善母婴分离诱导子代抑郁大鼠海马和外周血中炎性因子的变化。

2.3 干酪乳杆菌对MS诱导子代大鼠海马IDO1、5-HT mRNA表达的影响

单因素方差分析结果显示,子代大鼠海马IDO1、5-HT mRNA表达组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。与对照组相比,MS组子代大鼠海马中IDO1 mRNA的表达显著升高($P<0.01$),5-HT mRNA的表达显著降低($P<0.01$);与MS组相比,MS+干酪乳杆菌组子代大鼠海马中IDO1 mRNA的表达显著降低($P<0.01$),5-HT mRNA的表达显著升高($P<0.01$,图3)。结果表明,干酪乳杆菌可改善母婴分离诱导子代抑郁大鼠海马中IDO1和5-HT mRNA的表达。

2.4 干酪乳杆菌对MS诱导子代大鼠海马IDO1蛋白表达的影响

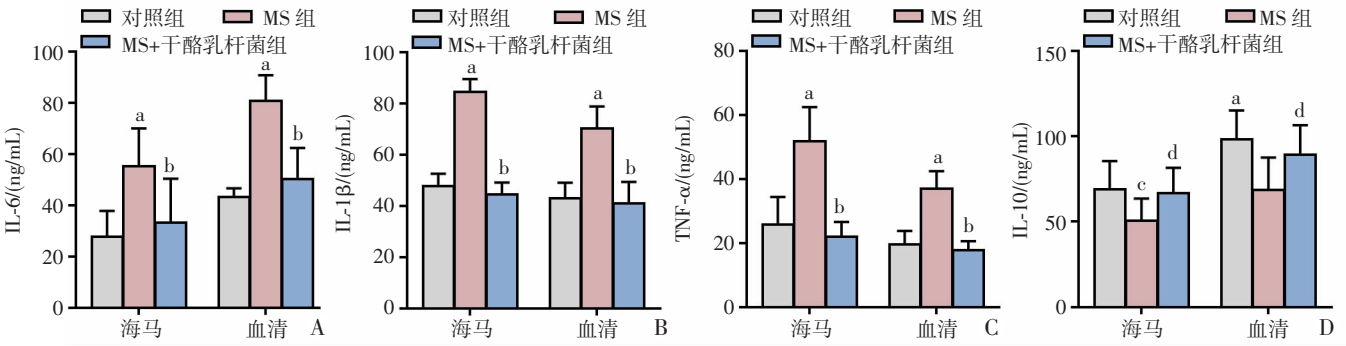
单因素方差分析结果显示,子代大鼠海马IDO1蛋白表达组间比较差异有统计学意义($P=0.017$)。与对照组相比,MS组子代大鼠海马中IDO1蛋白表达显著升高($P<0.05$,图4);与MS组相比,MS+干酪乳杆菌组子代大鼠海马中IDO1蛋白的表达显著降低($P<0.01$,图4),与mRNA变化一致。结果表明,干酪乳杆菌可改善母婴分离诱导子代抑郁大鼠海马中IDO1蛋白的表达。



a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与MS组比较

A:糖水偏好百分比;B:自发活动实验的穿格次数;C:强迫游泳的不动时间

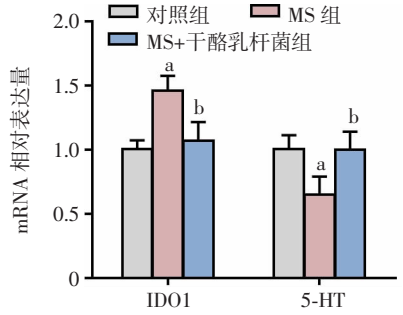
图1 各组子代大鼠抑郁样行为表现



a:$P<0.01$,c: $P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.01$,d:$P<0.05$,与MS组比较

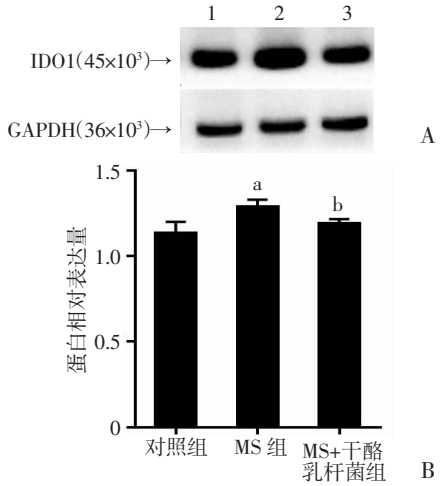
A~D:分别为IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-10的含量

图2 各组子代大鼠外周血和海马组织中炎性因子含量



a: $P<0.01$,与对照组比较;b: $P<0.01$,与 MS 组比较

图 3 各组子代大鼠海马中 IDO1 和 5-HT mRNA 的表达



A:Western blot 检测结果 1: 对照组;2:MS 组;3:MS+干酪乳杆菌组;B:半定量分析 a: $P<0.05$,与对照组比较;b: $P<0.05$,与 MS 组比较

图 4 各组子代大鼠海马中 IDO1 蛋白的表达

3 讨论

抑郁症是一种由多种因素引起的常见精神疾病。流行病学研究结果发现,得 1 次抑郁症的人数为 13%~20%,而终身受抑郁症困扰的人数为 6.1%~9.5%[21],这给我国甚至全球都造成了巨大的疾病负担和经济负担[2]。因此,寻找治疗抑郁的潜在作用靶点已成为目前的研究热点。

本研究通过母婴分离建立子代抑郁大鼠模型,一系列的行为学实验证实母婴分离成功构建子代大鼠抑郁模型。并且经过 4 周干酪乳杆菌的干预,糖水偏好实验和强迫游泳实验结果都显示干酪乳杆菌显著改善了母婴分离诱导的抑郁样行为。由于子代大鼠强迫游泳中的不动时间与其活动水平的影响有关,因此本研究又进行自发活动实验排除其对活动水平的潜在影响[22]。结果显示,母婴分离不影响自发活动实验中子代大鼠的穿格次数。这些证据表明干酪乳杆菌可以改善子代大鼠的抑郁样行为,与既往研究[6,23]结果一致。

GARDIER 等[24]发现消极和压抑悲观情绪会降低机体免疫力,导致免疫细胞的重新分布,进而产生一系列的炎症反应。研究表明,益生菌具有调节炎性因子、减少应激反应和稳定情绪的潜在功能[23]。植物乳杆菌中有种微整合膜蛋白,可以保护肠道屏障、调节炎性因子[25]。研究发现,抑郁症可增加患者外周血中 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎性因子的表达水平[26],降低 IL-10 的表达[27]。动物实验发现,抑郁大鼠海马组织中 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达均明显升高,IL-10 表达降低[28-29]。本研究结果显示,母婴分离诱导的子代抑郁大鼠给予干酪乳杆菌后外周血及海马中 IL-6、IL-1β、TNF-α 的含量降低,IL-10 含量升高,与既往研究[28-29]结果一致。我们推测,抑郁使肠道微生物菌群发生了紊乱,诱发机体的外周神经炎症反应,而应激和炎症破坏了肠道和血脑屏障的完整性,进一步引起中枢神经炎性反应,可能是抑郁发生的原因[30]。益生菌可以通过阻止内毒素等代谢产物的入侵,改善肠道屏障的通透性,从而减轻全身的炎症反应,缓解对中枢神经递质的影响来达到治疗目的。

既往研究发现,抑郁大鼠海马组织中 IDO1 表达显著升高,而且高表达的促炎因子能够增强 IDO1 的活性,表明 IDO1 是抑郁发生发展中的一种重要免疫活性物质,可能与应激引起的炎症反应相关[15]。IDO1 被炎性反应激活,Trp 代谢分解增多,造成作为 5-HT 前体物质的 Trp 含量不足。因此,Trp 的消耗导致 5-HT 的含量降低,最终导致抑郁行为的发生[31]。而且抑郁动物模型也证实,口服复合益生菌可以降低海马组织中 IDO1 的表达,明显提高 5-HT 的表达水平[32-33]。本研究结果也发现,干酪乳杆菌可以改善母婴分离诱导的抑郁子代大鼠海马中 IDO1 和 5-HT 的表达。乳酸菌的水平会影响 IDO1 的表达,乳酸菌产生的大量活性氧可以抑制 IDO1 活性,诱发脑组织中相关神经递质的变化[34]。另外,5-HT 的含量不足是抑郁症发病的重要原因之一,也可能是益生菌改善抑郁行为的原因之一。乳酸菌和双歧杆菌还可以通过改善肠道菌群的平衡,达到调节免疫系统和免疫防御的作用[12],可能影响中枢神经系统的功能,进而改善抑郁样行为障碍。

本研究结果进一步证明了抑郁症的免疫炎症假说,同时给予干酪乳杆菌可改善炎症因子的释放,进而有助于改变海马中 IDO1 和 5-HT 的表达,调节抑郁样行为,为抑郁症的发病机制找到新的作用靶点。但是本研究仍然存在一些局限性,如没有进一步检测海马中 IDO1 的活性及 Trp 的代谢产物 KYN,无法更好地

阐释炎性细胞因子对 Trp 通路的影响,今后需进行进一步深入的研究。

参考文献:

[1] FERRARI A J, CHARLSON F J, NORMAN R E, *et al*. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69637. DOI: 10.1371/journal.pone.0069637.

[2] HASIN D S, SARVET A L, MEYERS J L, *et al*. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States[J]. JAMA Psychiatry, 2018, 75(4): 336-346. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602.

[3] GOODMAN J B, FREEMAN E E, CHALMERS K A. The relationship between early life stress and working memory in adulthood: a systematic review and meta-analysis[J]. Memory, 2019, 27(6): 868-880. DOI: 10.1080/09658211.2018.1561897.

[4] CHEN L L, CHENG C H K, GONG T. Inspecting vulnerability to depression from social media affect[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 54. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00054.

[5] HEIM C, NEWPORT D J, MLETZKO T, *et al*. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans[J]. Psychoneuroendocrinology, 2008, 33(6): 693-710. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.008.

[6] 张玉荣, 王瑞忠, 赵阳, 等. 干酪乳杆菌对母婴分离诱导产后抑郁大鼠抑郁样行为及海马 NR1 和 NR2A 受体表达的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019,28(10): 903-908. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.10.008.
ZHANG Y R, WANG R Z, ZHAO Y, *et al*. Effect of *Lactobacillus casei* on the depressive behavior and the expression of NR1 and NR2A recep-tors in hippocampus of rats with postpartum depression induced by maternal separation[J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2019,28(10): 903-908. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.10.008.

[7] PFAU M L, MÉNARD C, RUSSO S J. Inflammatory mediators in mood disorders: therapeutic opportunities[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2018, 58: 411-428. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052823.

[8] CHEN H F, MA Y N, CHEN M, *et al*. Safflower extract improves depression in mice by inhibiting the TLR4-NLRP3 inflammation signaling pathway[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 8015-8023. DOI: 10.21037/apm-21-1728.

[9] WALKER A K, WING E E, BANKS W A, *et al*. Leucine competes with kynurenine for blood-to-brain transport and prevents lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(10): 1523-1532. DOI: 10.1038/s41380-018-0076-7.

[10] LIU J J, WEI Y B, STRAWBRIDGE R, *et al*. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(2): 339-350. DOI: 10.1038/s41380-019-0474-5.

[11] FIORENTINO M, SAPONE A, SENGER S, *et al*. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders[J]. Mol Autism, 2016, 7: 49. DOI: 10.1186/s13229-016-0110-z.

[12] CONSONNI A, CORDIGLIERI C, RINALDI E, *et al*. Administration of bifidobacterium and lactobacillus strains modulates experimental myasthenia gravis and experimental encephalomyelitis in Lewis rats[J]. Oncotarget, 2018, 9(32): 22269-22287. DOI: 10.18632/oncotarget.25170.

[13] MURAKAMI Y, SAITO K. Species and cell types difference in tryptophan metabolism[J]. Int J Tryptophan Res, 2013, 6(Suppl 1): 47-54. DOI: 10.4137/IJTR.S11558.

[14] WANG T T, SONG Y G, AI Z F, *et al*. *Pulsatilla chinensis* saponins ameliorated murine depression by inhibiting intestinal inflammation mediated IDO1 overexpression and rebalancing tryptophan metabolism[J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154852. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154852.

[15] WANG B, LIAN Y J, DONG X, *et al*. Glycyrrhizic acid ameliorates the kynurenine pathway in association with its antidepressant effect[J]. Behav Brain Res, 2018, 353: 250-257. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.01.024.

[16] LI N N, WANG Q, WANG Y, *et al*. Oral probiotics ameliorate the behavioral deficits induced by chronic mild stress in mice via the gut microbiota-inflammation axis[J]. Front Behav Neurosci, 2018, 12: 266. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00266.

[17] MARTÍN-HERNÁNDEZ D, TENDILLA-BELTRÁN H, MADRIGAL J L M, *et al*. Chronic mild stress alters kynurenine pathways changing the glutamate neurotransmission in frontal cortex of rats[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(1): 490-501. DOI: 10.1007/s12035-018-1096-7.

[18] SOUSA V C, VITAL J, COSTENLA A R, *et al*. Maternal separation impairs long term-potentiation in CA1-CA3 synapses and hippocampal-dependent memory in old rats[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(7): 1680-1685. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.024.

[19] LIU M Y, YIN C Y, ZHU L J, *et al*. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice[J]. Nat Protoc, 2018, 13(7): 1686-1698. DOI: 10.1038/s41596-018-0011-z.

[20] BAKHTIARZADEH F, NAHAVANDI A, GOUDARZI M, *et al*. Axonal transport proteins and depressive like behavior, following Chronic Unpredictable Mild Stress in male rat[J]. Physiol Behav, 2018, 194: 9-14. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.04.029.

[21] REN X W, YU S C, DONG W L, *et al*. Burden of depression in China, 1990-2017: findings from the global burden of disease study 2017[J]. J Affect Disord, 2020, 268: 95-101. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.011.

[22] 于旭东, 刘君宇, 肖志勇, 等. Apelin receptor(APJ)拮抗剂 F13A 对小鼠抑郁样行为的影响及起效时间[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(4): 371-375. DOI: 10.12047/j.cjap.5678.2019.079.
YU X D, LIU J Y, XIAO Z Y, *et al*. The effects of APJ receptor antagonist F13A on depression-like behaviors of mice[J]. Chin J Appl Physiol, 2019, 35(4): 371-375. DOI: 10.12047/j.cjap.5678.2019.079.

[23] WANG H Y, LEE I S, 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. DOI: 10.5056/jnm16018.

[24] GARDIER A M. Antidepressant activity: contribution of brain microdialysis in knock-out mice to the understanding of BDNF/5-HT transporter/5-HT autoreceptor interactions[J]. Front Pharmacol, 2013, 4: 98. DOI: 10.3389/fphar.2013.00098.

[25] YIN M, YAN X, WENG W, *et al*. Micro integral membrane protein (MIMP), a newly discovered anti-inflammatory protein of *Lactobacillus plantarum*, enhances the gut barrier and modulates microbiota and inflammatory cytokines[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(2): 474-490. DOI: 10.1159/000487027.

[26] HAYLEY S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression[J]. Front Behav Neurosci, 2011, 5: 19. DOI: 10.3389/fnbeh.2011.00019.

[27] 蒋良, 邢文龙, 李林丰, 等. 血清炎症因子 IL-10、IFN-γ 与抑郁障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3):542-545. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.03.028.
JIANG L, XING W L, LI L F, *et al*. Correlation between serum inflammatory factors IL-10, IFN-γ and depressive disorder[J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(3): 542-545. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.03.028.

[28] HAMMAD A M, IBRAHIM Y A, KHDAIR S I, *et al*. Metformin reduces oxandrolone- induced depression-like behavior in rats *via* modulating the expression of IL-1β, IL-6, IL-10 and TNF-A[J]. Behav Brain Res, 2021, 414: 113475. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113475.

[29] CHO H, JO M, OH H, *et al*. Synergistic antidepressant-like effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and probiotics through the brain-gut axis in rats exposed to chronic mild stress[J]. J Nutr Biochem, 2023, 116: 109326. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109326.

[30] DHALIWAL J, SINGH D P, SINGH S, *et al*. *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510 supplementation protects from chronic unpredictable and sleep deprivation-induced behaviour, biochemical and selected gut microbial aberrations in mice[J]. J Appl Microbiol, 2018, 125(1): 257-269. DOI: 10.1111/jam.13765.

[31] TROUBAT R, BARONE P, LEMAN S, *et al*. Neuroinflammation and depression: a review[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-171. DOI: 10.1111/ejn.14720.

[32] LI N N, WANG Q, WANG Y, *et al*. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice *via* the gut microbiota-inflammation-brain axis[J]. Stress, 2019, 22(5): 592-602. DOI: 10.1080/10253890.2019.1617267.

[33] MA J, WANG J R, WANG G, *et al*. The potential beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* GM11 on rats with chronic unpredictable mild stress- induced depression[J]. Nutr Neurosci, 2023: 1-12. DOI: 10.1080/1028415X.2023.2205742.

[34] MARIN I A, GOERTZ J E, REN T T, *et al*. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43859. DOI: 10.1038/srep43859.

(**收稿**:2023-12-23;**修回**:2024-03-05)

(编辑 张 维)