

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.046

## 肠道菌群紊乱所致炎症反应与抑郁症\*

吴腾云<sup>1</sup> 林华军<sup>2</sup> 蒋春雷<sup>1</sup> 王云霞<sup>1△</sup>

(1 第二军医大学 应激医学研究室,基础心理学教研室 上海 200433;2 第二军医大学 东方肝胆外科医院医保办 上海 200433)

**摘要:** 抑郁症是一种与炎症反应、神经免疫关系密切的神经精神疾病。微生物,尤其是肠道菌群,则与人类免疫调节机制形成、感染和炎症反应息息相关。研究已证实,肠道菌群在炎症性肠病、哮喘等自身免疫性疾病的发生发展过程中起了相当大的作用。这些探讨非感染性疾病与微生物的关系的研究和理论形成了卫生学假说,亦即“老朋友”假说。目前,很多研究正在运用卫生学假说的观念,探索肠道菌群与抑郁症发生、发展、预防和治疗之间的联系,并取得了一些进展。本文重点就肠道菌群失调是否能够促进抑郁症发生及其可能机制做一综述。

**关键词:** 抑郁症;卫生学假说;微生物群落;炎症反应;自身抗体

**中图分类号:** R749;R574.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7175-03

## Intestinal Bacteria Flora Alternation Caused Immune Inflammatory Responses and Depression\*

WU Teng-yun<sup>1</sup>, LIN Hua-jun<sup>2</sup>, JIANG Chun-lei<sup>1</sup>, WANG Yun-xia<sup>1△</sup>

(1 Department of psychology and mental health, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Medical Insurance Management Office, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

**ABSTRACT:** Depression is a neuropsychiatric disorder, which is strongly associated with inflammatory and immune response. Microorganism, especially intestinal bacteria flora, plays an important role in human immunoregulation, infection and inflammation. It has been proved that intestinal bacteria flora plays an important role in the onset and development of immune diseases such as inflammatory bowel disease and asthma. Based on the studies of the relationship between noninfectious diseases and microorganism, the hygiene hypothesis, also called 'Old Friends' hypothesis, was formed. Nowadays, many studies are using this hypothesis to explain the association between depression and intestinal bacteria flora. Thus, we focus on the possible microbial mechanisms of depression in this review.

**Key words:** Depression; Hygiene hypothesis; Microflora; Inflammation; Autoantibodies

**Chinese Library Classification (CLC):** R749 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)36-7175-03

### 前言

随着生活水平以及卫生防病意识的提高,长期生活在城市中的现代人结核、菌痢等传染病的发病率大幅下降,然而另一方面抑郁症等精神心理疾病的发病率却有增无减。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告称,重度抑郁已经成为一种能够造成患者失能甚至死亡的常见疾病<sup>[1]</sup>。

针对抑郁症的发病机制,尚无定论。经典的理论有单胺神经递质及其受体学说、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能失调学说、神经营养因子学说、炎症反应学说等。这其中,炎症反应学说占据着越来越重要的地位。临床上发现抑郁症患者即便在没有共患其他疾病的情况下C反应蛋白(C-response protein, CRP)、白介素-1(Interleukin-1, IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿

瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症指标也会上升<sup>[2]</sup>。而当部分非抑郁症患者使用 $\alpha$ 干扰素(Interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )、白介素-2等具有促炎作用的细胞因子进行抗肝炎病毒或抗肿瘤治疗时,则会出现使用抗抑郁药物能够改善的抑郁症状<sup>[3]</sup>。这些现象都提示了炎症反应在抑郁症发病过程中可能起到重要作用。

目前,大多数抗抑郁药物是以单胺失衡学说为基础的, NMDA受体的选择性抑制剂也逐步发展起来。虽然近70%的病人通过药物治疗获得了良好的治疗效果,但仍有相当一部分患者疗效不理想甚至无效<sup>[4]</sup>。同时,抑郁症在人群中的发病率也越来越高,发病年龄亦趋于年轻化。尽管升高的发病率可能是由于人们对抑郁症的重视程度和疾病检出率的提高所造成的,寻找有效的预防、治疗途径,对于提高抑郁症患者的生活质量

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81171124);上海教委创新项目(11ZZ74);第二军医大学基金项目(2010JS04)

作者简介:吴腾云(1988-),男,硕士,主要研究方向:应激与神经免疫,电话:13585610318, E-mail: frost.wty@hotmail.com

△ 通讯作者:王云霞, E-mail: cloudywang66@163.com

(收稿日期:2014-04-16 接受日期:2014-05-10)

变得越来越重。

## 1 抑郁症高发病率的新解释:老朋友假说 -- 菌群失调

随着研究的深度和广度的不断延伸,一些研究者敏锐的发现,抑郁症的发病与卫生条件、细菌感染等环境、生物因素有关,遂抑郁症发病的"卫生学假说"被提了出来。

卫生假说(Hygiene Hypothesis),或"老朋友"假说(Old Friends hypothesis),并不是一个新概念,早在1966年,就有研究发现,卫生水平较高的家庭中的儿童成年后,多发性硬化的发病率较高(Leibowitz U, 1966)。20年后,Strachan发现过敏性鼻炎的发病率与患者的家庭规模及患者的在家庭中的出生顺序有关,因而他猜测童年时期感染源的接触对于过敏性鼻炎是一个保护因素(Strachan DP, 1989)。此后,越来越多的流行病学和实验研究逐渐丰富和发展了卫生学假说,寄生在人体内的细菌不再被单纯的看作是致病微生物,益生菌及菌群结构对于人体健康的重要作用也越来越被人们所重视。

现在,卫生学假说为抑郁症等精神心理疾病的高发病率做出了新的解释,也为这类疾病的预防和治疗提供了新的思路:随着现代社会卫生条件的不断提高,自然环境及人体中长期以来与人类共进化并形成共生关系的微生物逐渐减少,人们周围的微生物环境发生了巨大变化。然而这些微生物中很多不仅在营养物质消化吸收、致病菌群抑制、有毒有害物质清除等方面发挥了有利作用,对于人体生长过程中炎症、免疫调控机能的正确形成意义重大。中枢和外周炎症、免疫调控状态的改变,使得现代人在社会压力、精神心理打击、创伤和感染性疾病面前显得更加脆弱,更容易发生抑郁症、焦虑症。这类疾病的发病率也因此而越来越高或者发病年龄越来越小。事实上,微生物在疾病的发生、发展过程中的作用可能更为直接:微生物环境的改变,通过一些途径影响乃至破坏了中枢的活动和功能,造成病理性的改变,直接引起了抑郁症的发生<sup>[9]</sup>。

## 2 肠道菌群改变促进抑郁症发生的可能机制

卫生学假说中人类的"老朋友"多种多样,肠道中寄生着 $10^{13}$ 到 $10^{14}$ 数量级的细菌,这个数量是人体总细胞量的10倍,这些细菌携带的基因也是人类基因组150倍<sup>[6]</sup>,因而肠道菌群极有可能发挥着许多目前尚不清楚的作用。本文仅就"肠道老朋友"改变与抑郁症的发生可能存在的联系,进行简单的探讨。

### 2.1 肠道细菌引起炎症反应与抑郁症发生

在上世纪90年代,研究人员就发现:通过给5到10周大的非肥胖型糖尿病(nonobese diabetic, NOD)易感模型小鼠注射完全弗氏佐剂(Complete Freund's Adjuvant, CFA),可以减少其糖尿病的发生并大大延长生存时间<sup>[7,8]</sup>。这提示:早期对具有自身免疫性糖尿病遗传易感性的个体进行非特异性免疫治疗可以降低甚至避免疾病的发生。之后, Wen等人选取了无特定病原体级(Specific-pathogen Free, SPF)的NOD模型小鼠作为研究对象,发现将编码Toll样受体下游的接头蛋白MyD88的基因敲除,从而干扰核因子 $\kappa$ B(Nuclear Factor, NF- $\kappa$ B)、转录因子AP-1(Transcription Factor AP-1, AP-1)的活化,进而干扰 $\alpha$ 干扰素(Interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )、促炎因子等的生成来减弱由免疫反应对胰岛B细胞造成的损伤,可以明显的减小实验小鼠

发生自身免疫性糖尿病的风险<sup>[9]</sup>。联系这些研究,可以得出这样的结论:干预免疫调节系统的形成或其传导通路,可以预防和治疗一些与炎症反应相关的疾病。

在实验室中,利用细菌产生的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, 一种TNF- $\alpha$ 的强刺激剂)和卡介苗(Bacillus Calmette Guerin, 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<sup>[10,11]</sup>。说明,由LPS等细菌产物造成的炎症反应,可以影响到中枢神经系统,促进抑郁症状的发生。考虑到LPS目前已经确定的传导通路,这些现象很可能是由于LPS通过Toll样受体造成TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎性因子升高造成的。更有意义的是,阻断Toll样受体在慢性温和应激(Chronic Mild Stress, CMS)所致中枢炎症和抑郁样行为的实验中,确能观察到炎症和动物行为的改善<sup>[12-13]</sup>。

抑郁症与免疫系统功能之间的关系始终是研究的一个热点,从早期的认为抑郁症患者存在免疫抑制现象,到现在认为是免疫系统的过度激活<sup>[14,15]</sup>。但抑郁症的发生,其根源在大脑。与肠道菌群等因素相关的发生在外周的炎症反应和免疫反应,又如何能够影响到中枢神经系统呢?

血脑屏障的存在使得人们长期认为大脑相对独立于外周的免疫系统,使得大脑获得了相对稳定和更安全的微环境。但研究证明,来源于外周的炎性因子、趋化因子和一些免疫相关细胞可以通过多种可能的途径影响中枢神经元的功能,甚至直接进入中枢在中枢神经系统中发挥作用。一个典型的例子是,在用皮下或肌肉注射给予干扰素治疗肝炎的病人的脑脊液中,不仅能检测到IFN还能检测到IL-6及单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)<sup>[16,17]</sup>。而MCP-1能够活化小胶质细胞,释放IL-1和TNF- $\alpha$ 。小胶质细胞同时又是大脑中促炎因子的最初来源,这说明外周的免疫调节物质能够活化大脑中的免疫反应。更有意义的是,临床上长期使用干扰素进行抗病毒治疗的肝炎患者中,相当一部分患者会出现抑郁症状<sup>[18]</sup>。这些因子进入中枢的可能途径包括:1)病理状态下,血脑屏障的通透性改变;2)循环中的炎性因子激活大脑血管内皮细胞等,进而在中枢中释放炎性介质;3)外周的炎性因子与迷走神经或其他神经末梢上相应受体或者血脑屏障上的分子转运体结合,进而将炎症信号传导至中枢<sup>[16,19,20]</sup>。当炎症信号传入中枢后,神经元和神经胶质细胞就会被NF- $\kappa$ B通路以跟外周相炎症反应相似的方式激活<sup>[21]</sup>。另外,促炎因子还直接调控了生物胺神经递质的释放<sup>[22]</sup>,同样能够影响中枢的功能;而LPS也被证明能够通过脑内皮细胞表面Toll样受体导致细胞和血脑屏障损害<sup>[23]</sup>。

简言之,胃肠道菌群紊乱时,各种微生物"老朋友"引起了外周的免疫激活和炎症反应,各种炎性因子通过不同的途径进入中枢,并将炎症信号传入中枢,中枢胶质细胞激活,促进了抑郁症的发生。

### 2.2 肠道菌群引起免疫紊乱与抑郁症

现已发现,肠道细菌、真菌产生的蛋白中有一些与人体合成的神经肽等物质存在相似性。例如,拟杆菌属(Bacteroides)能够合成一些与人胰岛素、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、 $\alpha$ -

促黑素( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)、促肾上腺皮质激素存在相同氨基酸序列的蛋白,并且相似序列的长度达到了5个氨基酸以上<sup>[24]</sup>。这种分子相似性,很有可能引起交叉反应,使得人体免疫系统产生针对这些神经肽的自身抗体,进而造成这些神经肽功能紊乱<sup>[25]</sup>。已有实验证明,甲氨蝶呤在小鼠身上引起的急性肠粘膜屏障破坏和厌食,不仅仅是因为肠道功能受到药物损伤,还有部分原因是肠道细菌及其产物诱导小鼠产生了针对 $\alpha$ -MSH的自身抗体,从而干扰了中枢对于进食和饱腹感的调控<sup>[26,27]</sup>。而NPY、 $\alpha$ -MSH、促肾上腺皮质激素又都与应激和/或抑郁症的发生有关,不免让人联想到在抑郁症的发病过程中可能存在相同或相似的情况。对此,有研究人员探究了一些与应激、情绪、抑郁等相关的神经肽,如血管加压素、催产素、NPY。令人失望的是,在实验中这些分子的自身抗体与重度抑郁的发生并未发现存在显著地相关性。尽管实验中没有获得预期的结果,研究者们依然发现,在中度抑郁和重度抑郁的缓解期,血管加压素、催产素、NPY的自身抗体,包括IgG、IgA,确实处在较低水平<sup>[28,29]</sup>。

尽管通过这些信息做出肯定的结论,认为某些肠道细菌产物诱导机体产生免疫应答,并因分子的相似性而产生自身抗体,扰乱了机体正常的神经活动,导致了抑郁症等精神疾病的发生,说服力有限。但肠道细菌在抑郁症等精神疾病发生、发展以及治疗中的作用,值得进一步探究。

### 3 使用肠道益生菌能够改善抑郁症状

一些研究发现,肠道益生菌不仅有助于胃肠感染性疾病的治疗与康复,用肠道益生菌感染幼年大鼠能够改善亲子分离应激(Maternal Separation Model, MS model)模型动物以及大鼠成年后因应激引起的抑郁样症状,用益生菌“调理胃肠”对于改善临床抑郁症患者的抑郁症状同样有效<sup>[30,31]</sup>。同时,文献亦有报道,给实验动物口服甲硝唑、链霉素进行胃肠抗菌,虽然能明显降低慢性应激后动物外周血细菌内毒素含量以及中枢炎性因子水平,但简单的抗菌对于改善慢性应激所导致的抑郁样行为无效<sup>[13]</sup>。由于可见,肠道菌群不单纯会造成胃肠道感染性疾病,对于抑郁症等非感染性疾病中同样会产生影响,然而这其中的联系可能比较复杂,具体机制需要深入探究。

### 4 展望

目前,复制一个理想的抑郁症模型、阐明抑郁症的发病机制非常困难,对于抑郁症的有效治疗方法也因而不甚明朗。但深入的研究肠道菌群,尤其是现代人与我们的祖辈在菌群结构上发生了怎样的变化,这些变化又是通过怎样的途径引起了人体内环境如何改变,进而揭示肠道菌群与疾病发生发展之间的关联,找到预防和治疗疾病的新途径,必将对人类健康做出贡献。

#### 参考文献(References)

- [1] Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 851-858
- [2] 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
- [3] Musselman DL, Lawson DH, Gurnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa [J]. N Engl J Med, 2001, 344(13): 961-966
- [4] Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system[J]. Curr Immunol Rev, 2010, 6(3): 205-212
- [5] Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Can we vaccinate against depression?[J]. Drug Discov Today, 2012, 17(9-10): 451-458
- [6] Dinan TG and Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology[J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(9): 1369-1378
- [7] Pozzilli P, Signore A, Williams AJ, et al. NOD mouse colonies around the world--recent facts and figures [J]. Immunol Today, 1993, 14(5): 193-196
- [8] Sadelain MW, Qin HY, Lauzon J, et al. Prevention of type I diabetes in NOD mice by adjuvant immunotherapy[J]. Diabetes, 1990, 39(5): 583-589
- [9] Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes [J]. Nature, 2008, 455(7216): 1109-1113
- [10] O'Connor JC, Andre C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin [J]. J Neurosci, 2009, 29(13): 4200-4209
- [11] Wang Y, Lawson MA, Dantzer R, et al. LPS-induced indoleamine 2,3-dioxygenase is regulated in an interferon-gamma-independent manner by a JNK signaling pathway in primary murine microglia[J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(2): 201-209
- [12] Weber MD, Frank MG, Sobesky JL, et al. Blocking toll-like receptor 2 and 4 signaling during a stressor prevents stress-induced priming of neuroinflammatory responses to a subsequent immune challenge[J]. Brain Behav Immun, 2013, 32: 112-121
- [13] Garate I, Garcia-Bueno B, Madrigal JL, et al. Origin and consequences of brain Toll-like receptor 4 pathway stimulation in an experimental model of depression[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 151
- [14] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(9): 732-741
- [15] Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression[J]. Trends Immunol, 2006, 27(1): 24-31
- [16] Raison CL, Borisov AS, Majer M, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(4): 296-303
- [17] Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, et al. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior [J]. Mol Psychiatry, 2010, 15(5): 535-547
- [18] Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2002, 26(4): 731-746

- [16] LaVoy EC, Bosch JA. Acute aerobic exercise in humans increases cytokine expression in CD27<sup>+</sup> but not CD27<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T-cells [J]. *Brain Behav and Immun*, 2013, 27: 54-62
- [17] Hötting K, Rüdor B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition[J]. *Neurosci Biobehav R*, 2013, 37(9): 2243-2257
- [18] Winchester J, Dick MB, Gillen D, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 56(1): 96-103
- [19] Izco M, Martí nez P, Corrales A, et al. Changes in the brain and plasma A $\beta$  peptide levels with age and its relationship with cognitive impairment in the APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2014, 263(28): 269-279
- [20] Milošević NJ, Petrović D, Sedmak G, et al. Human fetal tau protein isoform: Possibilities for Alzheimer's disease treatment [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2012, 44(8): 1290-1294
- [21] Li H, Jin G. Upregulation of Lhx8 increase VACHT expression and ACh release in neuronal cell line SHSY5Y [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 559: 184-188
- [22] Rhee JS, Kim BM. Effect of pharmaceuticals exposure on acetylcholinesterase (AChE) activity and on the expression of AChE gene in the monogonont rotifer *Brachionus koreanus* [J]. *Comp Biochem Phys C*, 2013, 158(4): 216-224
- [23] Stefanits H, Wesseling C, Kovacs GG. Loss of Calbindin immunoreactivity in the dentate gyrus distinguishes Alzheimer's disease from other neurodegenerative dementias [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566(30): 137-141
- [24] Harald S, Wesseling C, Kovacs GG. Loss of Calbindin immunoreactivity in the dentate gyrus distinguishes Alzheimer's disease from other neurodegenerative dementias[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 137-141
- [25] Ayá n Pé rez C, Cancela Carral JM. Benefits of Physical Exercise for Older Adults With Alzheimer's Disease[J]. *Geriatr Nurs*, 2008, 29(6): 384-391
- [26] Vossius C, Rongve A, Testad I, et al. The Use and Costs of Formal Care in Newly Diagnosed Dementia: A Three-Year Prospective Follow-Up Study[J]. *Am J of Geriatr Psychiat*, 2014, 22(4): 381-388
- [27] Koike S, Furui Y. Long-term care-service use and increases in care-need level among home-based elderly people in a Japanese urban area[J]. *Health Policy*, 2013, 110(1): 94-100
- [28] Juliana Antunes, Marcia Novelli. Identification of the major difficulties of caregivers/family members of elderly with dementia in the daily living situation: Preliminary results [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(4): 562-563
- [29] Molinuevo JL, Hernández B. Profile of the informal carer associated with the clinical management of the Alzheimer's disease patient refractory to symptomatic treatment of the disease [J]. *Neurología (English Edition)*, 2011, 26(9): 518-527
- [30] McNabney MK, Onyike C, Johnston D, et al. The impact of complex chronic diseases on care utilization among assisted living residents[J]. *Geriatr Nurs*, 2014, 35(1): 26-30

(上接第 7177 页)

- [19] Godbout JP, Berg BM, Krzyszton C, et al. Alpha-tocopherol attenuates NF $\kappa$ B activation and pro-inflammatory cytokine production in brain and improves recovery from lipopolysaccharide-induced sickness behavior[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 169(1-2): 97-105
- [20] Si Q, Cosenza M, Kim MO, et al. A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia[J]. *J Neurovirol*, 2004, 10(5): 284-292
- [21] Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1): 1-74
- [22] Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisms of microglial activation[J]. *Adv Neuroimmunol*, 1996, 6(2): 191-122
- [23] Singh AK, Jiang Y. How does peripheral lipopolysaccharide induce gene expression in the brain of rats?[J]. *Toxicology*, 2004, 201(1-3): 197-207
- [24] Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coeffier M, et al. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora [J]. *Nutrition*, 2008, 24(4): 348-359
- [25] Oldstone MB. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2005, 296: 1-17
- [26] Sinno MH, Coquerel Q, Boukhetala N, et al. Chemotherapy-induced anorexia is accompanied by activation of brain pathways signaling dehydration[J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(5): 639-648
- [27] Coquerel Q, Sinno MH, Boukhetala N, et al. Intestinal inflammation influences alpha-MSH reactive autoantibodies: relevance to food intake and body weight [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(1): 94-106
- [28] Fetissov SO, Dechelotte P. The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(5): 477-482
- [29] Garcia FD, Coquerel Q, Kiive E, et al. Autoantibodies reacting with vasopressin and oxytocin in relation to cortisol secretion in mild and moderate depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(1): 118-125
- [30] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179-1188
- [31] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects[J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(5): 755-764