

粪菌移植对于抑郁症治疗的研究进展

吴亚平¹ 朱国辉² 赵帆¹ 唐宗康² 吴亚楠²

1. 山东第二医科大学临床医学院，潍坊 261053；2. 潍坊市精神卫生中心，潍坊 261000

摘要：粪菌移植（Fecal Microbiota Transplantation, FMT）作为一种调节菌群失调的医疗方法近年来受到广泛关注，其核心步骤包括从健康捐赠者粪便中提取功能菌群，并通过相关医疗技术将其安全、有效地移植到患者的胃肠道内，以达到重建肠道菌群的平衡，进而实现相关疾病的治疗。其中，在抗抑郁症方面的应用及其潜力已逐渐获得科学验证，展现出显著的可行性和有效性，为抑郁症的治疗提供了新的视角和策略。本文旨在总结肠道菌群与抑郁症之间的相互关系，通过对 FMT 抗抑郁的基础和临床研究，探讨其可能的起效机制、临床疗效及一些不足与发展前景，以期为后续抑郁症的临床治疗提供参考和帮助。

关键词：粪菌移植；抑郁症；肠道菌群；微生物—肠—脑轴

【中图分类号】 [R749.059](#)

抑郁症是在世界范围内广泛流行且复发率高的一类精神疾病，以显著而持久的情绪低落，兴趣丧失，思维迟钝和疲劳消极为主要特征，伴有睡眠、饮食行为改变等症状，严重者常有自残、自杀等倾向^[1]。据 2023 年世界卫生组织 [全球卫生数据交换平台](#) 统计，全球约有 3.8% 的人口罹患抑郁症，每年约 70 多万人因抑郁症自杀身亡^[2]。抑郁症俨然已经成为影响人们健康生活的一大危险因素。且有研究^[3]指出，新冠大流行使得全球精神障碍疾病负担更加沉重，全球抑郁症患者数量增加了约 0.53 亿，增加幅度约为 27.6%。抑郁症的发病机制尚未完全明确，目前的主流治疗方案，主要是基于单胺能缺乏症假说制成的相关药物，作用靶点较为单一，往往存在着起效慢，缓解率低及停药后复发率高等局限性，因此患者依从性往往不高^[4]。粪菌移植（Fecal Microbial Transplantation, FMT）是一种能够通过改变肠道菌群组成来治疗疾病的一种治疗方法，在体内可经由多条途径发挥作用，在治疗某些疾病时效果优于常规药物^[5]，它的出现为缓解和治疗抑郁症提供了一个新思路和新途径。

1. 肠道菌群与抑郁症之间的关系

肠道菌群的失调与抑郁症的发病密切相关，通过微生物—肠—脑（Microbiota Gut Brain, MGB）轴来影响宿主的行为和情绪，继而诱发抑郁症状^[6]，且在抑郁症患者与健康对照者之间，肠道菌群的多样性与丰度展现出不同程度的差异^[7]。鉴于诊断标准、分组标准的差异性以及肠道菌群检测方法的多样性，此类研究的结果在明确区分患者与健康组肠道菌群的多样性与丰度方面可能存在一定的争议。但普遍发现抑郁症患者在肠道菌群门的水平上，拟杆菌门（Bacteroidetes）和变形杆菌门（Proteobacteria）的丰度增加，而厚壁菌门（Bacillota）的丰度降低^[8]，在科水平上，普氏菌科（Prevotellaceae）的丰度增加，在属水平上，普雷沃菌属（Prevotella）、克雷伯菌属（Klebsiella）的丰度增加，粪杆菌属（Faecalibacterium）和瘤胃球菌属（Ruminococcus）的丰度减少^[9]。关于特定益生菌种类，如乳酸杆菌（Lactobacillus）与双歧杆菌（Bifidobacterium），其丰度亦呈现一定程度

的下降态势^[10]。

肠道菌群亦可影响抑郁症状，根据 [Ghodarz Akkasheh](#) 等人所做研究^[11] 通过 DSM-IV 标准诊断为重度抑郁障碍患者分为两组，每组包含 20 名受试者，一组给予补充嗜酸乳杆菌（*L. acidophilus*）、干酪乳杆菌（*L. casei*）和两歧双歧杆菌（*B.bifidum*）治疗 8 周，另一组同期接受安慰剂治疗。研究结果显示益生菌补充组在贝克抑郁量表（Beck Depression Inventory, BDI）评分上的改善（ -5.7 ± 6.4 ）明显优于安慰剂组（ -1.5 ± 4.8 ），差异具有统计学意义（ $p = 0.001$ ）。然而，该研究未能测定益生菌补充对其他炎症和氧化应激生物标志物的影响，且缺乏关于长期使用对脂质谱潜在影响的评估，也无法确定是哪一种特定菌株导致了所观察到的治疗效果。[Asma Kazemi](#) 等人把已经接受抗抑郁药物治疗的重度抑郁障碍患者分为 3 组，分别补充益生菌(瑞士乳杆菌,*L. helveticus* R0052 和长双歧杆菌,*B. longum* R0175)、益生元(半乳糖低聚糖)与安慰剂，进行为期 8 周的治疗。结果显示益生菌组患者的 BDI 评分从初始的 17.4 显著下降至治疗结束时的 9.1，这一降幅远超过安慰剂组（从 18.2 降至 15.6）和益生元组（从 19.7 降至 14.1），益生菌组在 BDI 评分的改善上展现出了更为显著的疗效^[12]。但该研究在招募过程中耗时较长，且受试者所使用的抗抑郁药物存在差异，这些因素可能会导致实验数据产生偏差。但不可否认上述实验均证实了一些特定肠道益生菌在改善抑郁方面的潜力与疗效。

2. 粪菌移植抗抑郁症状起效的可能机制

2.1 微生物—肠—脑（microbiota gut brain, MGB）轴

MGB 轴这种链接大脑与肠道菌群之间的双向信号交流机制，通过神经、内分泌和免疫信号机制与中枢神经系统建立了紧密的交流网络，影响着人体生理与病理状态^[13]。相关研究^[14]发现，小鼠肠道菌群经抗生素处理后再给予可卡因，会通过 MGB 轴实现对脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）、谷氨酸和多巴胺能神经递质系统的调控，进而影响脑部行为。具体表现为，这些小鼠大脑伏隔核中 BDNF 及其 Ntrk2 基因（编码 BDNF 受体酪氨酸激酶 B, TrkB）的表达增加，且该区域的 Gria2 基因（编码 AMPA 谷氨酸受体 GluR2 亚基）和 Drd1 基因（编码 D1 多巴胺受体）的表达增加，这些表达的受体对行为敏化和条件性位置偏好的形成至关重要。MGB 轴的双向沟通机制容易受到外界环境因素的波动影响，包括生活压力、饮食习惯及特定药物（尤其是抗生素）的干扰，而这些外界因素引发的 MGB 轴的功能失调成为了抑郁症发病机理中的一个核心要素^[15]。FMT 在修复这一功能失调方面的潜力同样不容忽视，通过改善肠道菌群结构积极影响内环境，MGB 轴构成了 FMT 治疗疾病过程中的核心环节^[16]。

2.2 神经递质

在抑郁症发病机制的诸多假说中，单胺类神经递质缺乏假说受到了广泛的认可。该假说主张，由于单胺类神经递质的耗竭，导致了不同程度抑郁症状的出现^[17]。5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、多巴胺（Dopamine, DA）和γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）是三种主要的单胺类神经递质，在影响胃肠生理功能、维持内环境稳态和调节抑郁情绪障碍中发挥关键作用^[18]。人体内90%以上的5-HT是在肠道中合成的，肠道菌群在该过程中不可或缺，发现通过对无菌小鼠肠道菌群的重建可以纠正5-HT的缺乏，证实了肠道菌群可通过调节肠嗜铬细胞（Enterochromaffin cells）功能对5-HT合成产生持续影响^[19]。长期服用双歧杆菌的小鼠亦显示出5-HT和DA水平升高，并明显改善了抑郁样行为^[20]。这可能是通过改变肠道菌群构成，影响了体内色氨酸脱羧酶的活性，增强从日常饮食中摄取色氨酸的能力，进而对大脑中5-HT的生成产生影响，最终实现对个体情绪与行为的积极调控^[21]。在重度抑郁障碍的核心症状快感缺失的发病机制中，DA及多巴胺能系统占据了显著的地位^[22]。粪肠球菌（Enterococcus Faecium）作为肠球菌属的一部分，是人体及动物肠道内正常菌群的重要成员。该菌种具备将多巴胺前体L-3,4-二羟基苯丙氨酸转化为DA的能力，可对体内环境中DA的生成产生影响^[23]。此外，短乳杆菌（Lactobacillus Brevis）和牙双歧杆菌（Bifidobacterium Dentium）被证实为特别有效的GABA产生菌，它们均通过代谢谷氨酸钠的途径产生GABA^[24]。特定肠道细菌与神经递质的生成存在紧密联系，FMT后可通过对肠道菌群构成的调控，从而影响神经递质的产生，进而对改善相关抑郁症状发挥作用。

2.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (Hypothalamic Pituitary Adrenal, HPA) 轴

HPA轴，作为神经内分泌系统的核心，极易受到心理和生理应激的激活^[25]。抑郁状态下HPA轴功能亢进，进而使体内皮质醇、促肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素的分泌增加^[26]，引发相关症状。值得注意的是，HPA轴的失调与肠道菌种的失衡密切相关，具体表现为潜在致病细菌如肠杆菌科（Enterobacteriaceae）、链球菌科（Streptococcaceae）和韦伦氏菌（Veillonella）的增多，以及保护性细菌如双歧杆菌（Bifidobacterium）和拉赫诺螺旋体科（Lachnospiraceae）的减少，以及肠道菌群中菌种多样性的降低^[27]。为深入探究这一关系，Nobuyuki Sudo等人的实验^[28]提供了有力证据，在轻度约束应激下的无菌小鼠与无特定病原体小鼠相比，表现出更明显的皮质酮和促肾上腺皮质激素水平的升高，以及编码的BDNF蛋白的皮质NR-1

和 NR-2a 以及海马 NR-2a 亚基的基因表达减少，然而通过移植婴儿双歧杆菌（*Bifidobacterium infantis*）后，或移植无特定病原体小鼠的肠道菌群对无菌小鼠进行早期肠道重建 3 周，结果发现这些无菌小鼠的 HPA 轴过度激活状态得到了一定程度的逆转。而且 J F Liao 等人构建母体分离诱导应激和抑郁的小鼠模型，给予补充活的或灭活的副干酪乳杆菌 PS23（*Lactobacillus paracasei* PS23），与未补充组相比发现补充组表现出较低的血清皮质酮水平，同时血清抗炎白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的水平升高，在行为测试中，探索倾向和流动性增加，焦虑和抑郁样症状减少^[29]。Kevin B. Smith 等人的研究^[30]深入探讨了特定益生菌暴露对脂多糖诱导的 HPA 轴编程及其在关键脑区（包括室旁核、基底外侧杏仁核、梨状皮层及内侧前额叶皮层）中糖皮质激素受体表达的影响。他们发现，这些益生菌能够通过调节丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase,MAPK）信号通路以及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(Phosphatidylinositol-3-Kinase/Protein Kinase B,PI3K/PKB)等关键信号通路的活性，实现对青春期雄性小鼠 HPA 轴功能的精细调控,从而有助于缓解 HPA 轴的过度激活和应激反应，显示出对机体健康的有益影响。

2.4 炎症因子与免疫反应

抑郁症的发病过程涉及全身免疫系统激活或炎症反应，特别是白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）和白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）的增加，与免疫和“急性”期反应中的多个关键环节紧密相连，这一现象进而促进 HPA 轴的过度活跃，并扰乱了 5-HT 的正常代谢，最终导致抑郁症状的出现^[31]。某些炎症因子如 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α （Tumor necrosis factor- α , TNF- α ）水平亦可作为抑郁症严重程度的判断指标^[32]。这些发现共同揭示了炎症因子在抑郁症发病机制中的重要作用即炎症反应水平与抑郁症状之间存在显著的正向关联。据 Jingjing Rao 等人的实验^[33]发现，在采用 FMT 治疗后，小鼠体内的 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子以及相关免疫细胞的活化均受到抑制，同时核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3, NLRP3）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1（Cysteine aspartate proteinase-1, Caspase-1）和 IL-1 β 等炎症通路的表达也显著降低。

这可能是 FMT 后通过调节肠道中短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）的水平来缓解抑郁症状，如丁酸、丙酸及异丁酸等，这些 SCFAs 由肠道细菌生成，借助 MGB 轴调节 5-HT 合成、免疫反应及小胶质细胞功能，从而遏制中枢神经系统的持续炎症^[34]，同时可抑制脊髓中 IL-1 β 及核

因子 κB （Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB ）信号通路和肠道中的 NF- κB 信号通路的表达，对相关症状起到改善（如体重增加、促进胃肠道功能恢复等）^[35]。此外，FMT 能够抑制回肠炎性细胞浸润；增加紧密连接蛋白（如 Zonula Occludens-1, ZO-1、Occludin）的表达；修复肠道屏障功能，减少有害物质与病原体渗透至血液与中枢神经系统，降低肠道与神经系统炎症，从而对抑郁症状产生正面效应^[36]。

3. 对于粪菌移植的抗抑郁疗效

3.1 动物实验

目前研究广泛采用的抑郁症动物模型主要基于慢性不可预测的轻度应激（Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS）方法，旨在模拟人类心理疾病的发病过程。在动物模型的选择上，研究者们多倾向于使用啮齿类动物，尤其是小鼠，以构建 CUMS 抑郁症小鼠模型^[37,38]。

Nannan Li 等人的实验^[39]通过混合抗生素预处理小鼠，以清除其原有的肠道菌群，随后分别植入两组不同的肠道菌群：一组来自健康对照组小鼠，另一组来自经历 CUMS 处理的小鼠。研究结果显示，相较于对照组，接受 CUMS 供体组小鼠肠道菌群的小鼠（CUMS 受体组）以及 CUMS 供体组小鼠本身，均呈现出更为明显的焦虑和抑郁样行为，如活动减少、体重减轻等。这一发现表明，通过移植抑郁样小鼠的肠道菌群，可以诱导其他小鼠表现出类似的抑郁样症状。

Jingjing Rao 等人的研究^[33]则进一步探索了 FMT 在抑郁症治疗中的应用。他们对 CUMS 抑郁症小鼠进行了为期 14 天的粪菌移植治疗，发现经过治疗的小鼠在 5-HT 表达上显著上调，并成功抑制了由于 CUMS 应激所引发的炎症因子（TNF- α 、IL-1 β 等）的升高，以及 Iba1 阳性小胶质细胞（Iba1 positive microglia cells）和 GFAP 阳性星形胶质细胞（GFAP positive astrocytes cells）的活化。此外，FMT 还降低了前额叶皮层和海马中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 等炎症通路的表达，从而有效减轻了抑郁症状。同年，该团队在另一项研究中通过 FMT 后 CUMS 小鼠对蔗糖偏好性的恢复，再次证实了 FMT 在缓解抑郁症状方面的有效性^[36]。

3.2 临床研究

FMT 目前临床常用于治疗消化性疾病，如肠易激综合征，溃疡性结肠炎及克罗恩肠病等，故在此基础上存在的继发性抑郁症状的缓解，时常被人们所关注。例如三项关于肠易激综合征继发性抑郁的研究^[40-42]发现，经过健康志愿者的肠道菌群移植后，这些患短期内的抑郁症状均有所显著改善，长期效果存在

一定差异，分别在第 12 周、第 20 周和第 6 个月发现患者恢复到基线。并且 Wenrui Xie 等人通过对一名 86 岁结肠癌伴发抑郁的男性患者观察发现，在最后一轮 FMT 治疗后，[对其抑郁症状的缓解竟长达 17 个月^{\[43\]}](#)。虽然在粪菌移植对于抑郁症状的缓解上达成一致，但发现在缓解的持续时间上是存在一定差异的，这种益处似乎可持续约 3-6 个月，虽然不能达到长效缓解，但相比于传统药物在时效上还是有所优势。

关于 FMT 在治疗原发性抑郁方面的相关报道较为少见，然而，根据 Ting Cai 等人所撰写的一篇病例报道^[44]，我们得以窥见 FMT 临床应用的一些初步成果。一名 79 岁女患者在财物失窃后深陷抑郁困扰，6 个月内体重骤减 25 公斤。依据 PHQ-9 抑郁症筛查量表，其得分高达 21，提示抑郁症状严重。常规药物治疗后，症状未见明显改善。发病 7 个月后，采用 FMT 疗法，且停用抗抑郁药。FMT 治疗 4 天后，抑郁症状即见缓解。之后 6 个月，患者体重逐步恢复，PHQ-9 评分大幅下降至 4，表明抑郁症状显著改善，回归正常水平。通过对该名老年患者 16S 核糖体 RNA 测序结果显示，FMT 后厚壁菌门丰度显著增加，拟杆菌门丰度显著减少。根据 Melanie S Lee 等人的研究^[45]结果表明老年抑郁症患者的肠道菌群会随着病情的缓解而随之变化，且肠道菌群可作为老年抑郁症缓解的预测因子，该病例报道也恰好印证该结论。尽管当前 FMT 的临床研究相对有限，但已有研究均一致表明其在抗抑郁治疗中具有显著的疗效。

4. 粪菌移植的不足

FMT 治疗抑郁症的研究尚处于初级阶段，证据有限，长期风险未知，需更多随机对照试验来进一步阐明其作用。虽常见副作用轻微，如短暂性腹泻、腹部痉挛或疼痛、低烧、腹胀、胀气和便秘等。但潜在的严重感染风险、引发的自身免疫性疾病和 FMT 过程相关的损伤等不容忽视^[46]。因菌群遗传及微生物条件不确定，FMT 在抑郁症上的应用并不成熟，治疗前需细致评估预处理条件及疾病特异性菌群。随着 FMT 普及，监管与政策制定成当务之急，需标准化流程。未来研究应聚焦方案制定(供体选择和筛选、准备、输送机制)、疗效评估、安全监管及性别、年龄、种族和地理位置的影响，并考虑个体差异。在更广泛地使用 FMT 之前，迫切需要设计良好的随机对照试验，以就合适的适应症、安全性、供体筛选和给药途径达成知情共识^[47]。精准医疗理念下，针对个体特定肠道菌群特征，探索并实施合理的 FMT 将是该领域的一个新兴研究方向。

5. 总结与展望

FMT 作为一种新兴疗法，在动物实验中已证实能改善抑郁症状，但目前人体临床研究仍显不足，效果与机制仍待明确。但其潜在优势不容忽视，首先，通过直接调节肠道菌群，影响 MGB 轴，为治疗提供新途径；其次，作为非药

物疗法，副作用相对较小，提高患者生活质量；最后，因材料丰富、治疗成本低的特点，使患者更易接受，有望提升治疗依从性。然而副作用及伦理问题亦需关注，面对不确定性和挑战，需在将来逐一解决。从精准医疗视角出发，治疗抑郁症需细致考量患者群体差异。年龄上，儿童及青少年肠道菌群未成熟，易受外界干扰，FMT 操作需谨慎并个性化调整；成人则相对稳定，可能更易接受 FMT 并见效。性别亦影响疗效，男女肠道菌群差异或与生理、激素相关，制定方案时需考虑性别因素。抑郁程度决定治疗难度，轻度患者或更易从 FMT 中恢复，重度则需综合疗法。临床表型如焦虑、睡眠障碍等，或反映特定菌群变化，FMT 时可据此个性化调整菌群与剂量。总之，结合年龄、性别、抑郁程度及临床表型，制定精准 FMT 方案，有望提升疗效与患者生活质量。FMT 的独特优势值得在临床上进一步探索与验证，以期攻克抑郁症这一困扰人类的重大难题。

参考文献

[1] CICCETTI D V, PRUSOFF B A. Reliability of depression and associated clinical symptoms[J]. Arch Gen Psychiatry, 1983, 40(9): 987-990.

[2] 世界卫生组织. 抑郁障碍（抑郁症）[EB/OL]. (2024-03-10) [2024-03-10].
<https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

[3] COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic[J]. Lancet , 2021, 398(10312): 1700-1712.

[4] HUMBLE M. Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: A review of antidepressant efficacy[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2000, 402: 28-36.

[5] SMITS L P, BOUTER K E C, DE VOS W M, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. Gastroenterol, 2013, 145(5): 946-953.

[6] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, et al. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(2): 203-209.

[7] NASERIBAFROUEI A, HESTAD K, AVERSHINA E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(8): 1155-1162.

[8] JIANG H, LING Z, ZHANG Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48: 186-194.

[9] CHEUNG S G, GOLDENTHAL A R, UHLEMANN A C, et al. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 34.

[10] AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Possible association of bifidobacterium and lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2016, 202: 254-257.

[11] 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.

[12] KAZEMI A, NOORBALA A A, 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.

[13] SARKAR A, LEHTO S M, HARTY S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals[J]. Trends Neurosci, 2016, 39(11): 763-781.

[14] KIRALY D D, WALKER D M, CALIPARI E S, et al. Alterations of the host microbiome

- affect behavioral responses to cocaine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35455.
- [15] LIMA-OJEDA J M, RUPPRECHT R, BAGHAI T C. Gut microbiota and depression : Pathophysiology of depression: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and microbiota-gut-brain axis[J]. *Der Nervenarzt*, 2020, 91(12): 1108-1114.
- [16] ZHAO Z, NING J, BAO X Q, et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226.
- [17] HAMON M, BLIER P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2013, 45: 54-63.
- [18] MITTAL R, DEBS L H, PATEL A P, et al. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(9): 2359-2372.
- [19] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [20] KENNEDY P J, CRYAN J F, DINAN T G, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B): 399-412.
- [21] WILLIAMS B B, VAN BENSCHOTEN A H, CIMERMANCIC P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(4): 495-503.
- [22] BELUJON P, GRACE A A. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders[J]. *Int J Neuropsychoph*, 2017, 20(12): 1036-1046.
- [23] VILLAGELIÚ D, LYTE M. Dopamine production in enterococcus faecium: A microbial endocrinology-based mechanism for the selection of probiotics based on neurochemical-producing potential[J]. *PloS One*, 2018, 13(11): e0207038.
- [24] BARRETT E, ROSS R P, O'TOOLE P W, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113(2): 411-417.
- [25] BARDEN N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression[J]. *JPN*, 2004, 29(3): 185-193.
- [26] COWEN P J. Not fade away: The HPA axis and depression[J]. *Psychol Med*, 2010, 40(1): 1-4.
- [27] JAHNKE J R, ROACH J, AZCARATE-PERIL M A, et al. Maternal precarity and HPA axis functioning shape infant gut microbiota and HPA axis development in humans[J]. *PloS One*, 2021, 16(5): e0251782.
- [28] SUDO N, CHIDA Y, AIBA Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263-275.
- [29] LIAO J F, HSU C C, CHOU G T, et al. *Lactobacillus paracasei* PS23 reduced early-life stress abnormalities in maternal separation mouse model[J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(4): 425-436.
- [30] SMITH K B, MURRAY E, GREGORY J G, et al. Pubertal probiotics mitigate lipopolysaccharide-induced programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in male mice only[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 111-118.
- [31] MAES M. Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis[J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 1995, 19(1): 11-38.
- [32] GUO L, REN L, ZHANG C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4436-4440.
- [33] RAO J, QIAO Y, XIE R, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 147-157.
- [34] XIAO W, SU J, GAO X, et al. The microbiota-gut-brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short-chain fatty acids[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 62.
- [35] JING Y, YU Y, BAI F, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: involvement of brain-gut axis[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 59.
- [36] RAO J, XIE R, LIN L, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates gut microbiota imbalance and intestinal barrier damage in rats with stress-induced depressive-like

- behavior[J]. *EJN*, 2021, 53(11): 3598-3611.
- [37] HUANG H J, CHEN X R, HAN Q Q, et al. The protective effects of Ghrelin/GHSR on hippocampal neurogenesis in CUMS mice[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 155: 31-43.
- [38] ZHANG W, QU W, WANG H, et al. Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. *Transl Psychiat*, 2021, 11(1): 131.
- [39] LI 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.
- [40] MIZUNO S, MASAOKA T, NAGANUMA M, et al. Bifidobacterium-rich fecal donor may be a positive predictor for successful fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Digestion*, 2017, 96(1): 29-38.
- [41] HUANG H L, CHEN H T, LUO Q L, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(8): 401-408.
- [42] MAZZAWI T, LIED G A, SANGNES D A, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation[J]. *PloS One*, 2018, 13(11): e0194904.
- [43] XIE W R, YANG X Y, XIA H H X, et al. Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: A case report and review of the literature[J]. *WJCC*, 2019, 7(19): 3074-3081.
- [44] CAI T, SHI X, YUAN L Z, et al. Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(10): 1525-1526.
- [45] LEE S M, DONG T S, KRAUSE-SORIO B, et al. The intestinal microbiota as a predictor for antidepressant treatment outcome in geriatric depression: A prospective pilot study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2022, 34(1): 33-45.
- [46] WANG S, XU M, WANG W, et al. Systematic review: Adverse events of fecal microbiota transplantation[J]. *PloS One*, 2016, 11(8): e0161174.
- [47] BOWMAN K A, BROUSSARD E K, SURAWICZ C M. Fecal microbiota transplantation: Current clinical efficacy and future prospects[J]. *Clin Exp Gastroenter*, 2015, 8: 285-291.