

·综述·

5-HT与肠道菌群及其在肠-脑相关疾病中的作用研究进展*

李潇潇^{1,2} 卢圣锋¹ 朱冰梅¹ 景欣悦¹ 傅淑平^{1,3}

脑-肠轴是指胃肠道和大脑间相互作用的双向调节系统,肠道菌群目前被认为是调节脑-肠互动的重要调节者。研究显示肠道菌群通过分泌或干预具有神经活性的物质,如神经递质或者其代谢产物的生成,不仅直接影响肠道功能,还可通过肠神经系统影响大脑神经功能,肠道菌群发生改变的动物,其行为和神经生化方面也出现明显的改变,产生中枢神经系统方面问题;相对应的,中枢神经系统疾病也常常伴随肠道症状与肠道菌群的变化^[1-2]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)作为一种重要神经递质,在微生物-肠-脑轴的信号通路中具有重要的地位。本文就5-HT与微生物、肠-脑轴相关疾病的关系方面作一综述。

1 5-HT的合成、代谢途径及生理功能

5-HT,又名血清素,人体大约95%的5-HT产生于肠道,经肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cells, ECs)和肠肌间神经丛合成,而剩余的5% 5-HT则合成于中枢5-HT能神经元中。肠道内的色氨酸(Tryptophane, Trp)经由ECs内的色氨酸羟化酶1(Tryptophane hydroxylase, TPH1)催化作用下,生成5-羟色胺酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP),随后再由色氨酸脱羧酶(Tryptophan decarboxylase, TDC)催化生成5-HT。经肠道合成释放的5-HT可激活分布在肠上皮、肠神经元以及免疫细胞上的14种亚型受体,调控肠道动力、分泌反射、免疫反应、心脏功能以及骨生长等功能^[3];此外血液中血小板通过摄取来自消化道的5-HT,产生血小板聚集、必要时释放止血^[4]。由于血脑屏障的作用,血液中5-HT很难进入中枢神经系统,而色氨酸与5-HTP可以通过血脑屏障进入脑内,因此5-HTP与色氨酸均为中枢神经系统5-HT合成的重要前体物质^[5]。血清中的色氨酸通过血脑屏障上的转运体进入大脑后,主要在中缝核中,通过中枢与外周5-HT能神经元合成的5-HT关键限速酶TPH2的催化下,转化生成5-HT^[6-7]。分布于中枢的5-HT,参与情感、认知和行为等,与精神性疾病、偏头痛等发病有关。5-HT生理功能的发挥主要通过其选择性的作用于5-HT不同受体实现,目前发现的5-HT受体有7大

类(5-HT_{1R}、5-HT_{2R}、5-HT_{3R}、5-HT_{4R}、5-HT_{5R}、5-HT_{6R}及5-HT_{7R}),不同类别受体的识别可产生不同的生理效应,比如5-HT₁受体激动剂,刺激肠粘膜下初级传入神经元,介导蠕动与分泌反射,加强肠道调节,治疗功能性消化不良。而位于脑干中缝核的5-HT能激活? 神经元细胞体树突上的5-HT_{1A}受体,它的激活能够抑制5-HT能神经元的电活动,减少了神经递质释放和蛋白激酶活化;5-HT₂受体拮抗剂能够阻止大脑皮质多巴胺、谷氨酸盐的释放,与5-HT重摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)类药物合用能增强抗抑郁作用;5-HT₃受体拮抗剂,如格拉司琼与昂丹司琼,用于癌症化疗时缓解恶心呕吐;而阿洛司琼用于腹泻型IBS;5-HT₄受体部分激动剂,如替加色罗,用于女性便秘型IBS。目前,5-HT₆受体拮抗剂,如SB-271046、SGS-518用于治疗阿尔茨海默病型痴呆、认知损害并伴随精神分裂症、肥胖等^[8-9]。总之,5-HT受体家族介导多种机体生理功能,调节人体情感与肠道功能。5-HT的灭活则依靠分布在大脑、血小板、肠上皮细胞膜表面的5-羟色胺转运体(Serotonin transport, SERT),SERT将其转运至肠细胞或神经元内,由单胺氧化酶(Monoamine oxidase MAO)降解为5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA),并从肾脏排出体外^[10]。

2 肠道菌群对5-HT合成代谢及相关功能的影响

肠道微生物可以从其本身所具有的生理功能或其合成分泌的代谢产物调控5-HT的合成与代谢,影响5-HT在肠道内的表达,从而导致肠道动力方面的异常。有研究表明,无菌(germ free, GF)小鼠因为结肠ECs内合成5-HT的限速酶TPH1表达降低,以及5-HT摄取运载基因SLC6A4的转录增加,导致肠道5-HT水平降低,肠道动力减弱。而运用产芽孢菌(Spore-forming bacteria, Sp)重新建立无菌小鼠肠道,出现Sp小鼠肠道动力增强(传输时间降低,粪便量增长),结肠5-HT₄受体活性增强(5-HT₄受体应答基因高表达),血小板激活与聚集加速等现象。因为Sp小鼠TPH1表达升高,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.01.026

*基金项目:国家自然科学基金项目(81774403, 81403479);江苏省自然科学基金(BK20171492);江苏省“六大人才高峰”项目(YY-023)

1 南京中医药大学针药结合教育部重点实验室,210029; 2 南京中医药大学研究生院; 3 通讯作者

作者简介:李潇潇,女,硕士研究生; 收稿日期:2017-05-03

SLC6A4表达降低,从而促进ECs产生5-HT以供给肠粘膜与循环中的血小板,增强肠道动力和加速血小板聚集^[11]。肠道菌群还可通过各种代谢产物如脱氧胆酸、 γ -氨基丁酸和酪胺等刺激ECs细胞表面的G蛋白偶联受体5(TGR5),提高ECs分泌5-HT水平,增强肠道动力^[4]。此外,肠道菌群的主要代谢产物之一短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)也可促进结肠TPH1的表达和5-HT的增加,增强结肠收缩,加快结肠传输速度^[12-15]。因此,肠道内5-HT水平的降低是肠道动力下降的重要因素,肠道菌群可通过干预肠道5-HT的平衡状态,调节肠道动力的强弱。另有研究表明,肠道菌群还可通过对5-HT表达水平的调控影响大脑情志改变。与无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠相比,GF小鼠血液中5-HT的含量要比正常小鼠低大约60%,且其大脑纹状体中5-HT、去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA)、多巴胺(Dopamine, DA)周转率均显著增加,并伴有肌动活动增加及焦虑行为减少现象;而当重建GF小鼠的肠道菌群后,其血液中5-HT的浓度会显著上升,并伴随着GF小鼠肌动活动和焦虑行为的改善。提示肠道菌群能够通过调节突触可塑性相关基因表达,降低纹状体PSD-95和突触素表达,激发参与肌动活动和焦虑行为的神经细胞线路的信号机制,影响大脑的情志改变^[4,16]。

3 肠道菌群-5-HT与肠-脑轴相关疾病之间的关系

5-HT作为一种广泛分布在中枢神经系统和胃肠道的肠肽、神经递质,其合成代谢及生理功能的发挥均受到肠道菌群的调节,二者在肠道疾病和中枢神经系统性疾病如IBS、AD、抑郁症病理发生发展过程中起着重要的作用。

3.1 肠道菌群-5-HT与肠易激综合征

IBS是临床上常见的一种胃肠道功能紊乱性疾病,具有腹痛、腹胀、排便习惯改变等表现,并伴随着焦虑、抑郁、易怒等精神问题,被认为是脑-肠系统的超敏反应。研究证明,肠道菌群能够刺激单核巨噬细胞和肥大细胞,释放5-HT,产生IL-10、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 的改变,抑制肠动力,介导肠道菌群与黏膜免疫系统的失调,并通过迷走传入神经通路从而产生内脏高敏感性^[17-19];Foley等^[20]发现TNF- α 和IFN- γ 两种细胞因子通过降低结肠上皮细胞表面SERT转运功能,也使得SERT mRNA和蛋白水平降低,进而导致5-HT摄取减少,改变肠道动力、肠分泌、内脏感觉。遗传研究表明最常见的S/S基因型IBS患者,其SERT转录活力低,基因表达量及稳定性也相应减少和降低,即肠道SERT在IBS结肠黏膜中低表达,并存在SERT mRNA和免疫反应水平降低,发生腹泻、便秘或两者交替现象^[21-22]。大部分SERT敲除大鼠可以导致大便含水量增加,结肠运动加快,但是肠道运动加快(腹泻)偶尔与肠道运动减缓(便秘)交替出现。这可能是SERT

敲除后,5-HT摄取降低,肠道运动及分泌增强以致腹泻,大量5-HT又使受体脱敏产生相反作用^[23]。因此,SERT在肠道菌群-5-HT-IBS内脏感觉高敏机制中具有关键作用。近年来研究数据显示,有害肠道菌E. coli感染Caco-2细胞和小鼠,并通过降低SERT mRNA水平及SERT活性,减少5-HT摄取,刺激产生感染性IBS^[24]。但运用益生菌LGG能通过分泌IL-10、恢复结肠5-HT浓度,抑制炎症反应,改善IBS;Wang等^[25-27]研究表明益生菌LGG上清液,能够上调肠上皮细胞和肠组织SERT mRNA至9.4倍,更发现LGG驱动一种蛋白——p40,使之激活表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR),继而上调SERT,影响IBS。McKernan等^[28]研究表明婴儿双歧杆菌和短双歧杆菌可显著提高内脏高敏感模型大鼠的感觉阈值,降低IBS症状评分,恢复IL-10/IL-12比率。提示运用益生菌改善IBS肠道环境及与之相关的精神问题可能成为有效的干预手段。因此,Jin^[29]认为可以以修复肠道菌群多样性和稳定性为靶点,运用肠道益生元、抗生素和粪菌移植增加共生菌丰富度(如:Lactobacilli, Bifidobacteria),降低可以引起IBS症状的菌群(如:Clostridium, E. coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas)比例,达到治疗IBS和其他5-HT相关的脑肠轴紊乱的目的。

3.2 肠道菌群-5-HT与AD

AD作为一种中枢退行性疾病,临床常表现为认知及记忆功能下降,生活能力减退等。AD的病理学表现主要为 β -淀粉样蛋白(Amyloid β -protein, A β)在神经细胞外聚集成斑块,俗称老年斑。A β 由淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)在 β 分泌酶和 γ 分泌酶作用下裂解产生,同时此过程也受到 α 分泌酶的抑制。研究证明运用SSRI或者直接增加细胞外5-HT的量能够明显减低小鼠脑组织液中25%的A β 含量^[30],而SSRI导致A β 降低的机制之一就是SSRI能够激活 α 分泌酶,抑制APP向A β 的转化。给予4个月以上的SSRI,可以观察到大脑A β 斑块降低以及脑脊液中50%A β 下降,且SSRI抗抑郁药效果,与服用抗抑郁药SSRI的累积时间有关^[30]。研究证明,SSRI能够抑制5-HT重摄取,提高5-HT在脑内的浓度,并通过与受体反应降低A β 聚集。但并非5-HT在脑内的15种受体亚型均可降低A β 聚集,Fisher^[31]在观察不同5-HT受体激动剂对A β 聚集的影响时发现,A β 聚集的减少主要依赖于Gs 5-HT受体和蛋白激酶A(Protein kinase A, PKA)信号通路,即仅5-HT_{4R}、5-HT_{6R}与5-HT_{7R}的激动剂可明显减低小鼠脑组织液中A β 的含量,其效果等同于5-HT或者SSRI(西酞普兰);运用PKA抑制剂也会阻断SSRI对A β 的影响。Philippens^[32]实验表明,单独注射A β 并不能导致A β 聚集,而内毒素(Lipopolysaccharides, LPS)+A β 组可以产生A β 聚集,刺激炎症产生,损伤神经元,加速AD。LPS作为肠道革兰阴性菌细胞壁的结构成分,在

肠道菌群失调、肠壁通透性增高时,可刺激免疫系统,产生IL-1 β , IL-6和TNF- α 等炎症因子,加速AD产生。因此,肠道菌群失调产生的LPS,能够协同作用于A β ,导致A β 聚集。随着年龄增长,人体肠道黏膜屏障和血脑屏障通透性增加^[33-34],加之LPS及TNF- α 能够加速A β 聚集,加速血脑屏障通透性,所以种种因素都在加速AD形成^[35]。因此,AD患者存在中枢神经系统慢性炎症、A β 聚集以及肠道菌群失调的改变。鉴于肠道菌群失调、5-HT重摄取抑制与A β 聚集之间关系密切,调节肠道菌群平衡,运用SSRI以提高脑内海马区5-HT浓度,减弱A β 聚集有望成为治疗AD的新方法。

3.3 肠道菌群-5-HT与抑郁症

抑郁症是一种情感障碍性疾病,具有情感低落、注意力不集中及意志行为减退等症状,还包括有不适宜的自杀念头、失眠、食欲障碍等症状。现代研究表明抑郁症与5-HT关系密切,现代抗抑郁药的产生多与增加5-HT在脑内浓度或者抑制血小板摄取5-HT相关,因为药物抑制血小板摄取5-HT的构效关系与抑制中枢神经突触体的摄取是一致的,如氟西汀通过选择性抑制中枢神经元对5-HT的再摄取^[36],从而增加突触间隙5-HT浓度而起到抗抑郁,改善情绪治疗的作用^[37]。CIT作为一种以抑制5-HT重摄取为目标的抗抑郁药,可以通过降低血清中IFN- γ 和TNF- α ,提高海马中5-HT以及脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA水平,改善抑郁症认知和异常体征^[38];众多研究表明^[39-41],抑郁症患者的5-HT低水平,与炎症水平、皮质醇(CORT)偏高相关。高水平的炎症、CORT能够分别提高吲哚胺2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、色氨酸2,3-双加氧酶(Tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)活性,促进色氨酸向尿氨酸途径转化,导致色氨酸转化生成5-HT水平减少。所以,改善炎症,降低CORT可以降低色氨酸耗损,让更多的色氨酸生成5-HT。Liang^[38]在实验中,口服给予L.helveticus NS8能够通过降低CORT、促肾上腺皮质激素(Adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH),提高抗炎因子IL-10,减少色氨酸向尿氨酸的转化,进而提高5-HT、BDNF水平,维持免疫平衡,减缓大脑损伤。Messaoudi^[42]研究发现联合应用瑞士乳杆菌和长双歧杆菌30天,可以降低医院焦虑和抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HADS)的分数以及霍普金斯症状检查表(Hopkins symptoms checklist, HSCL)的严重程度,改善抑郁症患者健康;另有研究显示肠道菌群失调所产生的免疫系统紊乱,促炎因子水平上升,如外周血中C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症标志物升高均可影响大脑导致抑郁^[43]。而双歧杆菌可降低促炎因子--IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和5-HIAA,降低IDO活性,通过增加5-HT前体色氨酸,最终增加5-HT水平从而改善情绪^[44]。因此,乳酸杆菌与双歧

杆菌作为两种主要的益生菌,通过衰减免疫致炎因子、恢复肠道屏障完整性^[43]、调节色氨酸代谢,影响5-HT,调节情绪,改善抑郁症相关症状。

综上所述,肠道微生物——5-HT相互作用,既可影响肠道的运动和分泌,又在肠-脑疾病中起到重要的作用。可能因为5-HT受体亚型很多,所以对于5-HT信号通路以及产生时的生理病理机制,我们并没有全面认识。个人认为,除了5-HT信号通路方面,肠道菌群还通过对致炎因子或抗炎因子的调控,激活免疫系统,加速或减缓疾病产生,所以肠道菌群与免疫系统这两大方面,相互作用,影响着肠-脑相关疾病的发生发展、预后转归。但纵观全文,调节5-HT与改善肠道菌群的微生态疗法毋庸置疑为治疗部分肠道疾病和中枢神经系统性疾病提供突破口。拓宽微生物-肠-脑轴分子机制,方便临床医生考虑中枢性疾病时,提供肠脑并治的新思路,前景可期。

参考文献

- [1] 罗佳,金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J]. 科学通报, 2014, 59(22):2169—2190.
- [2] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. Gut, 2011, 60(3):307—317.
- [3] Ridaura V, Belkaid Y. Gut microbiota: the link to your second brain[J]. Cell, 2015, 161(2):193—194.
- [4] 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.
- [5] 陈曦. 五羟色胺受体的免疫调节功能研究[D]. 西北农林科技大学, 2012,1-1.
- [6] Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, et al. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(1—2):168—173.
- [7] Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, et al. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study[J]. Front Syst Neurosci, 2013,7: 9.
- [8] Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders[J]. Gastroenterology, 2007, 132(1): 397—414.
- [9] 秦娟娟,刘振华,梁艳,等. 5-羟色胺及其受体与抑郁症[J]. 国际药理学杂志,2012, 39(5):409—413.
- [10] Mandela P, Ordway GA. The norepinephrine transporter and its regulation[J]. J Neurochem, 2006,97(2):310—333.
- [11] Gough NR. Microbes message gut secretory cells[J]. Science Signaling, 2015, 8(373):101.
- [12] Reigstad CS, Salmonson CE, Rd RJ, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. Faseb Journal, 2015, 29(4):1395—1403.
- [13] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the

- human microbiota[J]. *Nature*, 2013, 500(7461):232—236.
- [14] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10):3698—3703.
- [15] 张璐, 刘懿莹, 段丽萍. 肠道菌群与脑-肠轴功能相互影响的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2014, (9):563—565.
- [16] Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7):3047—3052.
- [17] 袁作辉, 段丽萍. 肠道黏膜免疫与肠易激综合征[J]. *中国医学论坛报*, 2011-09-09.
- [18] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 913—920.
- [19] Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(3): 258—268.
- [20] Foley KF, Pantano C, Ciolino A, et al. IFN- γ and TNF- α decrease serotonin transporter function and expression in Caco2 cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(3):779—784.
- [21] 元静, 王敏, 王婧, 等. 5-羟色胺转运体 SLC6A4 基因多态性与肠易激综合征的关联研究[C]. 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会学术会议. 2013.95—95.
- [22] 王静, 赖华梅, 诸琦, 等. 内脏高敏感大鼠肠道 5-羟色胺转运体的变化以及中药肠吉安治疗的研究[J]. *胃肠病学*, 2008, 13(1):18—21.
- [23] Chen JJ, Li Z, Pan H, et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(16):6348—6361.
- [24] Esmaili A, Nazir SF, Borthakur A, et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* infection inhibits intestinal serotonin transporter function and expression[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6):2074—2083.
- [25] Wang YM, Ge XZ, Wang WQ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant upregulates serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells and mice intestinal tissues[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(9):1239—1248.
- [26] Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome[J]. *World J of Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16215—16226.
- [27] Wang L, Cao H, Liu L, et al. Activation of epidermal growth factor receptor mediates mucin production stimulated by p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(29):20234—20244.
- [28] Mckernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, et al. The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(9): 1029—1035.
- [29] Jin DC, Cao HL, Xu MQ, et al. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *World J of Gastroenterol*, 2011, 22(36):8137—8148.
- [30] Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, et al. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(36): 14968—14973.
- [31] Fisher JR, Wallace CE, Tripoli DL, et al. Redundant Gs-coupled serotonin receptors regulate amyloid- β metabolism in vivo[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2016, 11(1):1—12.
- [32] Philippens IH, Ormel PR, Baarends G, et al. Acceleration of amyloidosis by inflammation in the amyloid-Beta marmoset monkey model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 55(1):101—113.
- [33] Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota[J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(10):1006—1023.
- [34] 李同据, 贾德贤, 赵阳, 等. 肠道菌群与阿尔茨海默病[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(1):15—19.
- [35] 胡旭, 王涛, 金锋. 阿尔茨海默病与肠道微生物[J]. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46(10):1174—1191.
- [36] 唐亚梅, 陈春梅, 刘勇. CUMS 抑郁模型大鼠脑组织 DA、5-HT 及其代谢产物的浓度变化[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2012, 9(3):57—60.
- [37] 房圆, 李霞. 血小板 5-HT 作为抑郁症外周生物标记的研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2011, 24(6):467—469.
- [38] Liang S, Wang T, Hu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress[J]. *Neurosci*, 2015, 310(21):561—577.
- [39] Maes M, Leonard BE, Myint AM, et al. The new 5-HT hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(35):702—721.
- [40] Le F N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications[J]. *Amino Acids*, 2011, 41(5):1195—1205.
- [41] O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277:32—48.
- [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.
- [43] Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38(5):1—12.
- [44] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(2): 164—174.