王钰淏, 马嘉彬, 姚瑜, 等. 青藏高原乳酸片球菌 I1-2 对慢性压力诱导抑郁行为的改善作用与机制研究 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(1): 443−452. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010237

WANG Yuhao, MA Jiabin, YAO Yu, et al. Ameliorative Effects and Mechanisms of *Pediococcus acidilactici* I1-2 from the Qinghai-Tibet Plateau on Chronic Stress-induced Depressive Behavior[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(1): 443−452. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010237

·营养与保健·

青藏高原乳酸片球菌 I1-2 对慢性压力诱导抑郁行为的改善作用与机制研究

王钰淏[1], 马嘉彬[1], 姚　瑜[2], 原　田[3], 刘志刚[1,*]

（1.西北农林科技大学食品科学与工程学院, 陕西 杨凌 712100;
2.河北省粮油质量检测和信息服务中心, 河北 石家庄 050000;
3.西北农林科技大学化学与药学院, 陕西 杨凌 712100）

摘　要: 目的：本研究拟基于青藏高原特色发酵食品中分离出的乳酸片球菌 I1-2，通过体内研究探究其对慢性压力诱导抑郁行为的改善作用及机制。方法：将 C57BL/6J 小鼠随机分为 3 组：对照组、模型组和乳酸片球菌 I1-2 干预组，通过为期 6 周的慢性不可预知温和刺激（Chronic unpredictable mild stress，CUMS）构建抑郁模型，结合旷场试验、高架十字迷宫试验、悬尾试验和糖水偏好试验评价小鼠的抑郁焦虑样行为；通过高效液相色谱法测定小鼠皮层中五羟色胺（5-Hydroxytryptamine，5-HT）和多巴胺（Dopamine，DA）水平，并测定小鼠海马和血清中丙二醛（Malondialdehyde，MDA）、谷胱甘肽（Glutathione，GSH）和超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）水平以及小鼠海马中炎症因子的 mRNA 水平（*TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6* 和 *IL-22*），通过 IBA-1 免疫荧光染色观察小鼠脑中神经小胶质细胞的激活情况。结果：I1-2 干预极显著提高了小鼠在旷场中心区域的停留时间和运动距离（$P<0.01$），显著增加了高架十字迷宫中开放臂的探索时间（$P<0.05$）。同时，悬尾试验中的静止时间极显著降低（$P<0.01$），蔗糖偏好指数极显著上升（$P<0.01$）。I1-2 干预还显著提高了小鼠皮层中 5-HT 和 DA 水平（$P<0.05$），同时极显著降低了小鼠海马和血清中的氧化应激标志物 MDA 的水平（$P<0.01$），并极显著提高了 GSH 的水平和 SOD 的活性（$P<0.01$），在神经炎症方面，I1-2 的干预显著降低了促炎因子 *TNF-α*、*IL-1β* 和 *IL-6* 的基因表达（$P<0.05$），显著提高了抑炎因子 *IL-22* 的基因表达（$P<0.05$），并且显著减轻了小鼠脑中神经小胶质细胞的过度激活（$P<0.05$）。结论：乳酸片球菌 I1-2 作为食源性益生菌能显著改善由慢性压力诱导的抑郁行为，研究对益生菌在脑健康领域中的功能食品的开发和应用提供了参考依据。

关键词: 青藏高原益生菌, 乳酸片球菌, 慢性压力, 抑郁
中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)01−0443−10
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010237
本文网刊:

Ameliorative Effects and Mechanisms of *Pediococcus acidilactici* I1-2 from the Qinghai-Tibet Plateau on Chronic Stress-induced Depressive Behavior

WANG Yuhao[1], MA Jiabin[1], YAO Yu[2], YUAN Tian[3], LIU Zhigang[1,*]

（1.College of Food Science and Engineering, Northwest A & F University, Yangling 712100, China;
2.Hebei Grain and Oil Quality Testing and Information Service Center, Shijiazhuang 050000, China;
3.College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A & F University, Yangling 712100, China）

Abstract: Objective: This study aimed to investigate the ameliorative effects and underlying mechanisms of *Pediococcus*

收稿日期: 2025−01−23
基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目（82103842）; 汤臣倍健科学营养研究基金（FP202401099）。
作者简介: 王钰淏（1999−）, 男, 硕士研究生, 研究方向: 食品微生物, E-mail: wangyuhao1@nwafu.edu.cn。
*** 通信作者:** 刘志刚（1988−）, 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与人类健康, E-mail: zhigangliu@nwsuaf.edu.cn。

acidilactici I1-2, a strain isolated from traditional fermented foods of the Qinghai-Tibet Plateau, on depressive behavior induced by chronic stress through *in vivo* experiments. Methods: C57BL/6J mice were randomly assigned to three groups: control, model, and *P. acidilactici* I1-2 intervention groups. A depression model was established by subjecting the mice to six weeks of chronic unpredictable mild stress (CUMS). Depressive and anxiety-like behaviors were assessed using the open field test, elevated plus maze, tail suspension test, and sucrose preference test. Cortical levels of serotonin (5-HT) and dopamine (DA) were quantified via high-performance liquid chromatography (HPLC). Additionally, levels of malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), and superoxide dismutase (SOD) in the hippocampus and serum were measured, alongside mRNA expression levels of inflammatory cytokines (*TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6*, and *IL-22*) in the hippocampus. Microglial activation in the brain was evaluated using IBA-1 immunofluorescence staining. Results: Intervention with *P. acidilactici* I1-2 significantly increased the time spent and distance traveled in the central area of the open field ($P<0.01$) and enhanced exploration time in the open arms of the elevated plus maze ($P<0.05$). Furthermore, immobility time in the tail suspension test was significantly reduced ($P<0.01$), and the sucrose preference index was markedly elevated ($P<0.01$). The intervention also significantly increased cortical 5-HT and DA levels ($P<0.05$), reduced MDA levels in the hippocampus and serum ($P<0.01$), and elevated GSH levels and SOD activity ($P<0.01$). In terms of neuroinflammation, *P. acidilactici* I1-2 significantly downregulated the gene expression of pro-inflammatory cytokines *TNF-α*, *IL-1β*, and *IL-6* ($P<0.05$), upregulated the expression of the anti-inflammatory cytokine *IL-22* ($P<0.05$), and attenuated microglial activation in the brain ($P<0.05$). Conclusion: *Pediococcus acidilactici* I1-2, as a foodborne probiotic, significantly ameliorates depressive behavior induced by chronic stress. These findings provide a foundation for the development and application of probiotics in functional foods targeting brain health.

Key words: Qinghai-Tibet Plateau probiotics; *Pediococcus acidilactici*; chronic stress; depression

抑郁症是一种由生物、心理和社会因素共同影响的精神疾病，主要特征包括持续性低落情绪、快感缺失等[1]。2022 版心理健康蓝皮书《中国国民心理健康发展报告(2021-2022)》数据显示，我国国民抑郁风险检出率为 10.6%[2]，严重影响国民生活和经济发展。由于抑郁症具有高度异质性，其发病原因和病理机制还尚未明确，目前普遍认为抑郁的发生与遗传、神经内分泌、炎症免疫及环境压力等多因素相关[3]。在抑郁症的病理机制中，中枢神经系统单胺类神经递质的紊乱被认为与抑郁的发生关系密切，这些神经递质的失衡会影响大脑的多个区域(如皮层和海马体等)的功能，进而导致抑郁的发生。已经有多项研究表明抑郁小鼠脑中神经递质的水平发生显著下降[4−5]。同时，氧化应激在抑郁症中也发挥了关键作用。氧化应激是细胞内活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)产生与抗氧化能力失衡的状态。抗氧化能力失衡时，相关指标发生显著变化，如谷胱甘肽(Glutathione, GSH)水平下降，超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)活性降低，导致 ROS 积累[6]。过量 ROS 还会触发炎症反应，使 TNF-α、IL-1β 等炎症因子增加，使丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平上升，最终导致神经元损伤，引发脑健康问题，成为抑郁症主要病因之一[7]。另外，中枢神经系统中炎症的发生也会通过释放促炎症因子和激活神经小胶质细胞来引发或加剧抑郁的发生[8]，炎症因子可以通过影响单胺类神经递质水平、激活神经内分泌反应、促进兴奋性毒性和损害神经可塑性来引发抑郁。目前已有研究表明通过改善神经炎症中炎症因子的水平和脑中神经小胶质细胞的过度活化可以缓解小鼠的抑郁样行为发生[9]。除此之外，脑源性神经营养因子表达减少[10]，以及神经可塑性损失[11] 等都在抑郁的发病机制中扮演着重要的角色。尽管已有大量研究揭示了这些机制，但它们之间具体的关系和交互作用仍不完全明确，需要深入探索这些机制之间的联系，以期为抑郁症的预防和干预提供新的靶点。

随着“肠-脑轴”相关研究的不断深入，肠道菌群逐渐成为食品分子营养健康相关研究的热点。肠道菌群作为人体微生物群的核心组成部分，对宿主的免疫调节[12]、代谢平衡和神经功能等健康方面起着至关重要的作用[13]，而肠道菌群的失调与多种精神问题(如抑郁症、自闭症等)的发生密切相关。临床研究发现，抑郁人群肠道菌群结构存在严重失调，菌群多样性下降，致病菌丰度上升[14]；在动物实验中，与健康小鼠相比，抑郁小鼠的肠道菌群中也表现出严重失调[15]。将抑郁小鼠的粪菌移植到健康的无菌小鼠体内后，受体小鼠也出现了同样的抑郁样行为[16]。越来越多的证据表明，肠道微生物群的结构和功能异常在抑郁症的发生和发展中起着重要作用[17]，同时这也为日常饮食中补充益生菌来改善抑郁提供了新的方向。

近年来，益生菌逐渐成为重要的营养干预策略，开发“精神益生菌”[18] 为改善情绪问题指出了新方向。临床研究表明，补充益生菌可以减轻抑郁和焦虑的症状，并改善记忆力和社交能力[19]。益生菌可通过重塑肠道菌群稳态[20]、调节免疫系统、强化肠屏障功能以及改善神经炎症[21] 等方式，在肠-脑轴中发挥积极作用[22]。此外，益生菌在调控氧化应激水平方面也有巨大的潜力[23]，能提升内源性抗氧化酶活性、减少自由基生成，可能在改善情绪障碍方面起到积极的保护作用[24]。乳酸片球菌(*Pediococcus acidilactici*)作

为一种传统食源性益生菌常用于发酵食品的制作，近年来相关的研究发现其不仅在糖脂代谢[25]中发挥重要作用，还有成为“精神益生菌”的潜力。有研究表明乳酸片球菌 CGMCC24714 可以降低线虫和小鼠中 Tau 蛋白过表达等来改善认知障碍[26]。还有研究发现乳酸片球菌 CCFM6432 可以通过代谢乳酸调节菌群结构来改善小鼠焦虑样行为[20]，后期该团队还发现这种益生功能在改善抑郁方面也有一定的潜力[17]。但是乳酸片球菌在减轻氧化应激和神经炎症方面来改善情绪问题的研究还未完善。

青藏高原地区由于其特殊的地理环境[27]，发酵食品中的微生物资源经过长期的选择进化，具有自身独特的发酵和益生特性。团队前期在青藏高原的特色发酵食品甜醅中分离得到的乳酸片球菌 I1-2，具有良好的益生活性。为了探究乳酸片球菌在调控氧化应激以及神经炎症方面对情绪问题的改善作用，本研究通过慢性不可预知温和刺激（Chronic unpredictable mild stress, CUMS）构建慢性压力动物模型，评价乳酸片球菌 I1-2 干预，对抑郁样行为、脑内神经递质水平、氧化应激水平和神经炎症水平的影响作用与机制。研究将为益生菌改善情绪障碍等脑健康问题的研究提供新的思路，同时为未来脑健康功能食品的开发提供新的依据。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

乳酸片球菌 I1-2　保藏于广东省微生物菌种保藏中心（Guangdong Microbial Culture Collection Center, GDMCC），保藏号：GDMCC No.64355；MRS 肉汤培养基　北京索莱宝科技有限公司；8 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠　北京维通利华实验动物技术有限公司，合格证号：SCXK（京）2021-0006；5-HT、DA 标品　上海宏叶生物科技有限公司；BIOZOL 杭州博日科技有限公司；cDNA 合成试剂盒、RT-qPCR 试剂盒　美国 US Everbright 股份有限公司；BCA 蛋白定量试剂盒　陕西中晖赫彩生物医药科技有限公司；MDA 试剂盒、GSH 试剂盒、SOD 试剂盒　北京索莱宝科技有限公司；兔源 IBA-1 抗体　上海艾博抗贸易有限公司；Cy3 标记亲和纯化兔抗山羊 IgG（H+L）二抗　武汉赛维尔生物科技有限公司

Essentia LC-16 高效液相色谱仪　日本岛津仪器苏州有限公司；C_{18} 色谱柱　美国安捷伦科技有限公司；NanoVue Plus 超微量分光光度计、QuantStudio®5 实时荧光定量 PCR 仪、Multiskan FC 酶标仪　美国赛默飞世尔仪器有限公司；DM5000 B 倒置荧光显微镜　德国徕卡公司。

1.2　实验方法

1.2.1　益生菌培养　在实验室前期工作中，从青藏高原地区特色发酵食品甜醅中分离获得乳酸片球菌 I1-2，并保藏于广东省微生物菌种保藏中心。配制 MRS 固体平板培养基，将保藏的菌株在室温解冻后接种在 MRS 固体平板上，通过反复划线使菌株分散并分离出单一菌落，挑取单菌落至 MRS 液体培养基中，37 ℃ 厌氧条件下培养 24 h 后进行传代，传代培养后将菌液在 4 ℃ 下离心（8000 r/min, 15 min），弃去上清液并用生理盐水重悬，使其终浓度达到 1×10^{10} CFU/mL 以便后续灌胃使用。

1.2.2　动物分组与处理　24 只 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠饲养在西北农林科技大学的动物设施中，温度（22±2）℃，湿度 50%±10%，自由采食和饮水，12 h 光/暗周期。所有动物程序均经西北农林科技大学动物伦理委员会批准（IACUC2024-1110），并按照《实验动物护理和使用指南》（第八版，ISBN-10:0-309-15396-4）进行。经过一周的适应性喂养后，随机将小鼠分为三个组：对照组（CON 组）、模型组（CUMS 组）和乳酸片球菌 I1-2 干预组（I1-2 组）。除对照组外，其余组进行持续 6 周的 CUMS 处理[28]，每天给予一种温和刺激，包括：4 ℃ 强迫游泳 5 min、夜晚光照处理 12 h、禁水 24 h、禁食 24 h、潮湿垫料 24 h、倾斜笼子 24 h 和夹尾（距尾尖 1 cm 处）5 min。每周随机且不重复地安排刺激方式的顺序，通过比较对照组与模型组行为学测试结果是否存在显著性差异来判断模型是否建立成功。I1-2 组在 CUMS 处理同时每天灌胃乳酸片球菌 I1-2 10^9 CFU/只，其余组灌胃等量生理盐水。

1.2.3　小鼠行为学测试

1.2.3.1　旷场试验　旷场试验用来评估小鼠的自主活动能力和焦虑样行为[29]。该实验使用了一个不透明的、未覆盖的监测箱（50 cm×50 cm×50 cm），底部分为 25 个相等的方形区域。位于竞技场上方的摄像机记录了小鼠在 5 min 内的运动轨迹。分析在中心区域运动距离和停留时间所占百分比，以评估自发活动水平和焦虑程度。在测试之前，用 75% 的酒精对旷场进行擦拭，以消除其他小鼠的气味干扰。

1.2.3.2　高架十字迷宫试验　高架十字迷宫用来评估小鼠的焦虑程度[30]，由两个开放臂（30 cm×8 cm）、两个闭合臂（30 cm×8 cm×15 cm）和中心区域（8 cm×8 cm）组成。将小鼠置于中心区域并记录在开放臂中的停留时间以评价小鼠的焦虑程度。

1.2.3.3　悬尾试验　悬尾试验中小鼠静止的时间可以用来评价小鼠抑郁水平[31]。将小鼠尾部用胶带固定在距尾尖 1~2 cm 处，使小鼠距地面约 20 cm 处，记录小鼠在 6 min 的测试中后 4 min 的静止时间，以检测小鼠的绝望程度来反映其抑郁情况。

1.2.3.4　糖水偏好试验　糖水偏好常用于评估啮齿类动物的快感缺失和抑郁程度[29]。试验分为两部分：2 d 的适应训练和 1 d 的测试。在适应训练的第一天，饮水给予小鼠两瓶 1% 蔗糖溶液（w/v）以适应。第二天将其中一瓶蔗糖溶液更换为饮用水，并在中间

交换两个瓶子的位置以避免位置干扰。测试开始前，小鼠被禁食和饮水 12 h。随后为小鼠提供一瓶 1% 蔗糖溶液(w/v)和饮用水 12 h，结束后称重以计算液体消耗量。蔗糖溶液消耗量与总液体消耗量的比率用于评价蔗糖偏好，公式如下：

$$蔗糖偏好指数(\%)=\frac{蔗糖溶液消耗量}{蔗糖溶液消耗量+饮用水消耗量}\times 100$$

1.2.4 动物血清及组织样本收集 小鼠处死前禁食 12 h，使用三溴乙醇将其麻醉后经眼眶取血，收集的血液样本离心(3500 r/min, 10 min, 4 ℃)，取上层血清保存于离心管中，移入−80 ℃ 冰箱内以备测试使用。将小鼠颈椎脱臼处死后，在冰砖上迅速采集小鼠的皮层和海马组织，每组随机取 3 只小鼠的半脑组织置于装有 4% 多聚甲醛溶液的离心管中保存，其余小鼠组织利用锡纸包封并迅速置于液氮中速冻，再移入−80 ℃ 低温冰箱内以备后续检测。

1.2.5 HPLC 检测皮层中 5-HT 和 DA 参照 Zhao[32] 等人的方法并进行改进，将皮层组织在生理盐水中研磨制成 10%(w/v)的匀浆，离心(12000 r/min, 15 min, 4 ℃)以获得上清液。沉淀剂(0.60 mol/L 高氯酸，1.20 mol/L 过氧化氢，2.00 mmol/L 乙二胺四乙酸)以 1∶1 的比例加入上清液中。将混合物在冰上孵育 10 min，然后在相同条件下进行第二次离心。将所得上清液通过 0.22 μm 微孔膜过滤，以去除颗粒物并制备样品进行分析。

样品制备完成后，立即通过高效液相色谱法(High-Performance Liquid Chromatography, HPLC)分析上清液中五羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(Dopamine, DA)水平。将每个样品 20 μL 注入色谱仪，荧光检测器的激发波长为 290 nm，发射波长为 330 nm。色谱分离在 30 ℃ 下以 1.0 mL/min 的流速进行。使用的流动相为色谱级甲醇(流动相 A)和 0.10 mol/L 醋酸钠缓冲液(pH5.1，含 0.10 mmol/L 乙二胺四乙酸二钠，流动相 B)，洗脱比为 1∶9，使用 C_{18} 色谱柱进行等度洗脱 25 min。

1.2.6 血清和海马中 MDA、GSH 和 SOD 的检测 采集小鼠血清和海马组织。将海马组织在生理盐水中制成 10%(w/v)的匀浆，离心(8000 r/min, 10 min, 4 ℃)分离上清液。使用 BCA 蛋白测定试剂盒测定海马匀浆中的蛋白质浓度[33]。随后，使用检测试剂盒定量血清和海马上清液中的 MDA 和 GSH 水平及 SOD 活性。

1.2.7 RT-qPCR 检测海马中炎症因子基因表达 参考 Jia[33] 等人的方法，用 BIOZOL 提取小鼠海马中的 mRNA，并使用超微量分光光度计 NanoVue Plus 进行定量。使用 cDNA 合成试剂盒将 mRNA 逆转录为 cDNA。使用 2×SYBR Green qPCR Master Mix Kit 来定量 mRNA 水平。表 1 提供了引物序列。将 ΔCt 值归一化为 GAPDH，并使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法测定相对基因表达水平。

表 1 引物序列

Table 1 Primer Sequence

名称	正向引物(5'-3')	反向引物(3'-5')
GAPDH	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	GGGGTCGTTGATGGCAACA
TNF-α	CCCTCACACTCAGATCATCTTCT	GCTACGACGTGGGCTACAG
IL-1β	CAACCAACAAGTGATATTCTCCATG	GATCCACACTCTCCAGCTGCA
IL-6	CTCTGGCGGAGCTATTGAGA	AAGTCTCCTGCGTGGAGAAA
IL-22	TGTGCGATCTCTGATGGCTG	GCTGGAAGTTGGACACCTCA

1.2.8 免疫荧光染色观察神经小胶质细胞激活情况 处死小鼠后，将小鼠的半脑解剖并放入含有 4% 多聚甲醛中 24 h。随后将标本包埋在石蜡中，切成 5 μm 切片。用二甲苯进行脱蜡，然后在 100%、90%、80% 和 70% 乙醇中依次洗涤 5 min，在磷酸缓冲盐溶液中洗涤 3 次，每次 5 min。然后将切片与靶向 IBA-1 的一抗在 4 ℃ 条件下孵育过夜。孵育后，用磷酸缓冲盐溶液洗涤载玻片，并用二抗室温孵育 2 h。DAPI 用于核染色以使切片可视化。使用倒置荧光显微镜获得免疫荧光图像，并使用 Image J 软件对阳性区域进行定量。

1.3 数据处理

使用 GraphPad Prism 8.0 进行数据和统计分析。结果以平均值±标准误差(Mean±SEM)表示，采用单因素方差分析(one-way ANOVA)来确定各组之间的显著差异，Tukey 的多重比较检验被用作事后分析。$P<0.05$ 视为具有统计学意义，其中*表示 $P<0.05$，具有显著性差异，**表示 $P<0.01$，具有极显著性差异。

2 结果与分析

2.1 乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠抑郁焦虑样行为的改善作用

为探究乳酸片球菌 I1-2 对小鼠抑郁的改善作用，本研究使用了 CUMS 诱导的抑郁小鼠模型。结果如图 1 所示，与 CON 组相比，CUMS 组小鼠在旷场试验的中心区域停留时间和运动距离极显著降低($P<0.01$)，在高架十字迷宫试验中开放臂的探索时间极显著减少($P<0.01$)，表现出典型的焦虑样行为，而经过 I1-2 的干预极显著提高了小鼠在旷场中心的停留时间和运动距离($P<0.01$)，并显著提高高架十字迷宫中开放臂的探索时间($P<0.05$)。在悬尾试验中，CUMS 组小鼠的不动时间显著增加($P<0.05$)，表现出典型的绝望行为，而 I1-2 的干预极显著减少了不动时间($P<0.01$)，改善了慢性压力造成的小鼠抑郁样行为。在糖水偏好试验中，CUMS 组小鼠蔗糖偏好指数极显著减少($P<0.01$)，表现出快感缺失的现象，而经过 I1-2 干预后，这种现象得到极显著改善($P<0.01$)。这些结果表明，乳酸片球菌 I1-2 的干预可以显著改善 CUMS 诱导的小鼠焦虑和抑郁样行为。

2.2 乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠皮层中神经递质水平的影响

以往研究通常认为抑郁的发生与神经递质水平

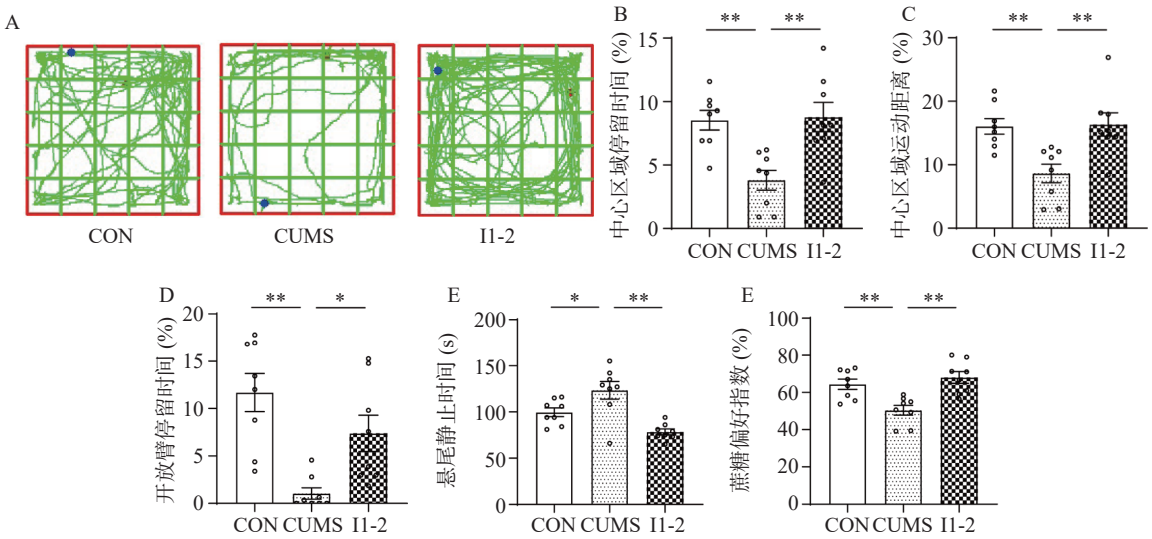


图 1　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠抑郁焦虑样行为的改善作用(n=8)

Fig.1　Effects of *Pediococcus acidilactici* I1-2 treatment on depression and anxiety-like behaviors in CUMS-induced mice (n=8)

注：A：旷场试验代表性轨迹图；B 和 C：旷场试验中心区域的停留时间和运动距离；D：高架十字迷宫试验开放臂停留时间；E：悬尾试验静止时间；F：蔗糖偏好指数。*表示 $P<0.05$，具有显著性差异，**表示 $P<0.01$，具有极显著性差异；图 2~图 5 同。

的异常相关，本研究通过高效液相色谱法对小鼠皮层的 5-HT 和 DA 水平进行了测定。如图 2 所示，与 CON 组相比，CUMS 组的小鼠 5-HT 和 DA 水平极显著降低($P<0.01$)，而通过乳酸片球菌 I1-2 干预后，小鼠 5-HT 和 DA 水平均得到显著改善($P<0.05$)。这说明乳酸片球菌 I1-2 可以改善由 CUMS 造成的小鼠皮层中 5-HT 和 DA 水平降低。

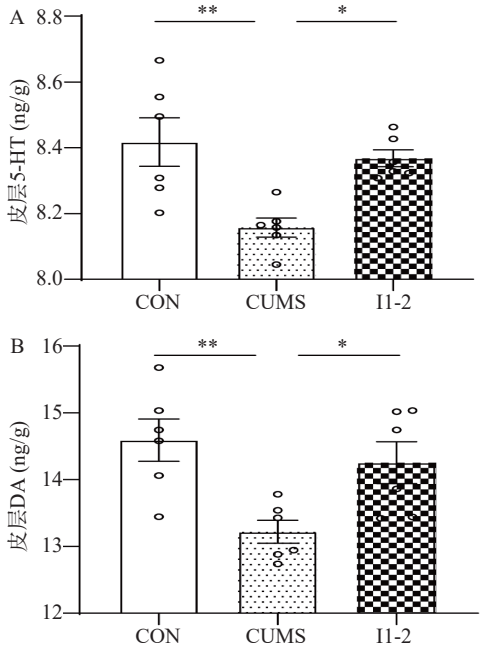


图 2　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠皮层中 5-HT 和 DA 水平的影响(n=6)

Fig.2　Effects of *Pediococcus acidilactici* I1-2 on the levels of 5-HT and DA in cortex of CUMS-induced mice (n=6)

2.3　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠海马和血清中氧化应激的影响

氧化应激是指机体内活性氧和活性氮的产生与清除失衡，导致自由基在体内过度蓄积，从而损伤脂质、蛋白质及 DNA 等重要生物大分子，并干扰细胞信号转导路径[34]。研究表明，氧化应激水平的异常升高与抑郁症的发生密切相关[35]。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)是细胞内脂质过氧化过程中产生的一种有毒的代谢产物，常被用作衡量氧化应激水平的标志物[36]。在本研究中，与 CON 组小鼠相比，CUMS 组小鼠的海马和血清中 MDA 水平显著升高($P<0.05$)，经过 I1-2 干预后，MDA 水平极显著下降($P<0.01$)。超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)和谷胱甘肽(Glutathione, GSH)是体内的两种关键抗氧化物质，它们通过清除自由基、减少氧化损伤、维持细胞功能等方式，在保护细胞免受氧化应激和疾病发展方面发挥着至关重要的作用[37]。如图 3 所示，I1-2 干预极显著改善了由 CUMS 处理造成的小鼠海马和血清中 GSH 水平降低($P<0.01$)以及 SOD 活性减弱($P<0.01$, $P<0.05$)，提高了抗氧化能力。以上结果表明，乳酸片球菌 I1-2 可以改善 CUMS 诱导的小鼠血清和海马中的氧化应激。

2.4　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠海马中炎症因子基因表达的影响

中枢神经系统中炎症因子的表达异常会破坏神经元功能，导致神经递质失衡和神经网络异常，从而加剧抑郁症状[38]。如图 4 所示，在本研究中，通过检测小鼠海马中炎症因子的 mRNA 水平，发现在 CUMS 组中，促炎因子 *TNF-α*、*IL-1β* 和 *IL-6* 的基因表达水平显著升高($P<0.05$)，I1-2 的干预显著降低了促炎因子的表达($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.05$)，同时也显著提高了抑炎因子 *IL-22* 的基因表达水平($P<0.05$)。这说明乳酸片球菌 I1-2 干预能显著改善 CUMS 诱导的小鼠海马中炎症因子的异常表达，缓解神经炎症。

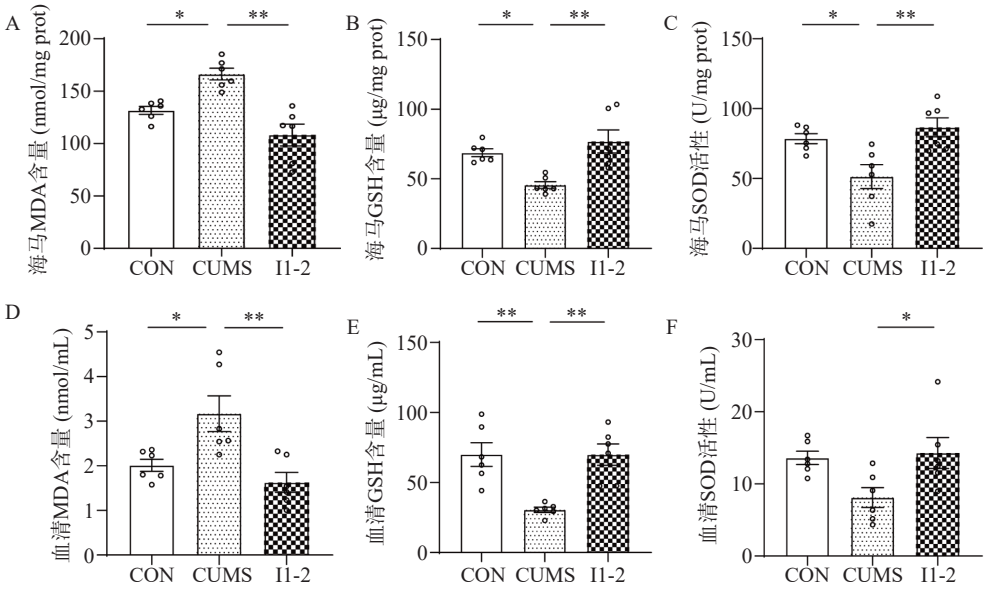


图 3　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠海马和血清中 MDA、GSH 水平及 SOD 活性的影响(n=6)

Fig.3　Effects of *Pediococcus acidilactici* I1-2 on MDA, GSH levels and SOD activity in hippocampus and serum of CUMS-induced mice (n=6)

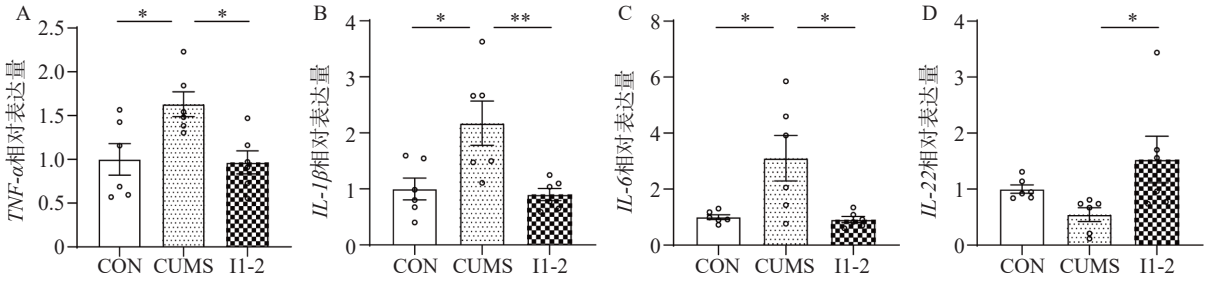
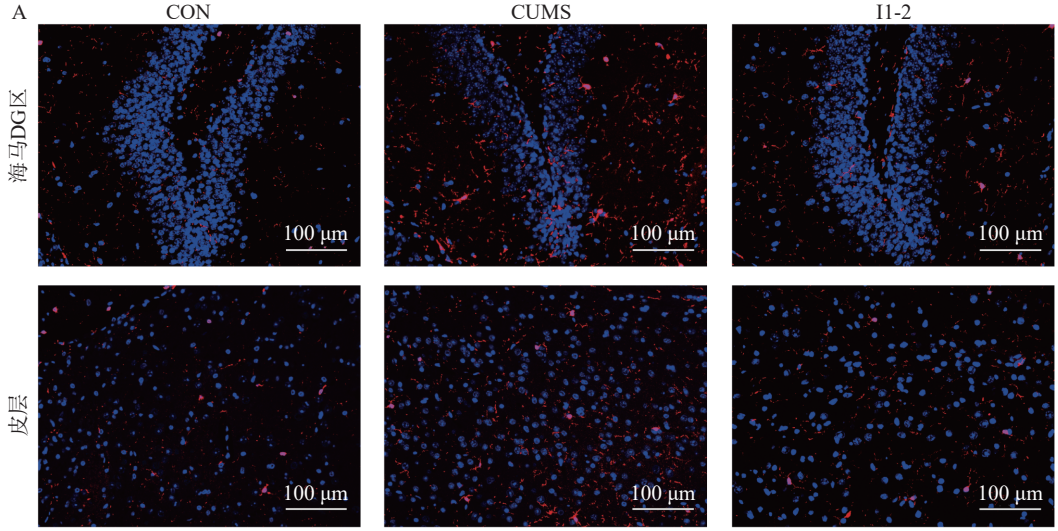


图 4　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠海马中炎症因子基因表达的影响(n=6)

Fig.4　Effects of *Pediococcus acidilactici* I1-2 on the gene expression of inflammatory factors in hippocampus of CUMS-induced mice (n=6)

2.5　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠海马神经小胶质细胞过度激活的影响

在抑郁的病理机制研究中，神经小胶质细胞作为中枢神经系统内的“常驻免疫细胞”，在健康状态下负责正常的免疫监测和对神经元稳态的支持，而在应激、炎症或损伤等病理情况下，神经小胶质细胞会被激活并释放多种炎症因子和氧化产物，从而潜在地加剧或诱发抑郁症状[39]。IBA-1(Ionized Calcium-binding Adapter molecule 1)是一种特异性标记神经小胶质细胞的蛋白，常用于研究神经小胶质细胞的激活、增殖和形态变化，通常作为其激活标志物[40]。本试验收集了小鼠半脑并进行了 IBA-1 的免疫荧光染色，结果如图 5 所示，与 CON 组相比，CUMS 组小鼠海马齿状回(Dentate Gyrus, DG)区和皮层中神经小



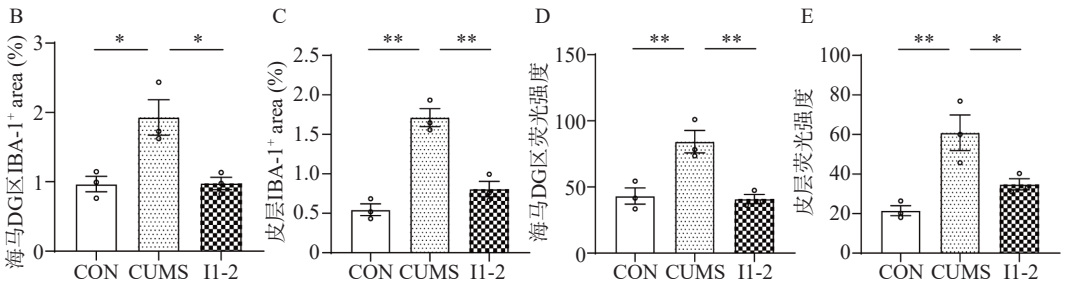


图 5　乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠海马 DG 区及皮层神经小胶质细胞过度激活的影响（n=3）

Fig.5　Effects of *Pediococcus acidilactici* I1-2 on the excessive activation of microglia in hippocampal DG region and cortex of CUMS-induced mice (n=3)

注：A：海马 DG 区和皮层中 IBA-1 蛋白免疫荧光染色代表性图像（200×）；B 和 C：海马 DG 区和皮层 IBA-1 阳性区域定量分析；D 和 E：海马 DG 区和皮层 IBA-1 荧光强度定量分析。

胶质细胞的阳性区域（P<0.05，P<0.01）和荧光强度（P<0.01）显著升高，这表明海马和皮层中神经小胶质细胞被过度激活，而经过 I1-2 的干预后，这种情况得到逆转，神经小胶质细胞的阳性区域（P<0.05，P<0.01）和荧光强度（P<0.01，P<0.05）显著降低。乳酸片球菌 I1-2 干预可以显著改善 CUMS 诱导的小鼠海马 DG 区和皮层中神经小胶质细胞的过度激活。

3　讨论

益生菌在改善抑郁方面相较于药物（如选择性血清素再摄取抑制剂）具有明显的优势。传统抗抑郁药物虽然在临床上广泛应用，但常常伴随着如体重增加、性功能障碍、胃肠不适等副作用[41]，且部分患者可能对这些药物产生耐药性或依赖性[42]。相比之下，近年来研究发现一些具有脑健康改善作用的益生菌主要通过调节肠道微生物群、增强肠道功能和产生具有生物活性的代谢物来通过肠-脑轴调节情绪等精神问题，具有较低的副作用和更为温和的治疗过程。本研究以从青藏高原的特色发酵食品甜醅中分离得到的乳酸片球菌 I1-2 为主要研究对象，探究了其对慢性压力引起的抑郁样行为的改善作用。通过旷场试验、高架十字迷宫试验、悬尾试验和糖水偏好试验发现 I1-2 显著改善了 CUMS 诱导的小鼠抑郁焦虑样行为。之前的研究中发现，在患有抑郁的小鼠脑中都出现了神经递质水平的降低[43−44]。慢性应激诱导的肠道菌群失调会影响色氨酸代谢和大脑 5-HT 水平，导致小鼠抑郁和神经发生受损[45]，本研究中 I1-2 的干预同样显著提高了小鼠皮层中 5-HT 和 DA 的水平，这可能是其改善 CUMS 处理导致小鼠抑郁发生的原因之一。

氧化应激在抑郁中也发挥了重要的病理作用，不仅会损害神经元和突触结构，还会进一步激活炎症反应，而炎症反应本身也能通过产生活性氧和激活氧化应激相关通路进一步加重氧化应激，形成恶性的双向反馈机制[46]。临床研究表明，抑郁症患者通常伴有氧化应激水平升高，表现为抗氧化酶（SOD 和 CAT）活性降低，非酶类抗氧化物（GSH 和维生素 E）含量减少，以及氧化损伤产物（MDA）水平升高，这些变化与 ROS 积累密切相关[47]。已有研究表明发酵乳杆菌 ATCC9338 能够通过提高机体抗氧化酶的活性，如 GSH 和 SOD 等，还可以降低 MDA 水平，从而减轻氧化应激对机体的损伤[48]，改善抑郁行为。在本研究中发现，CUMS 处理使得小鼠海马和血清中氧化应激水平提高，这与之前在大鼠中的发现相同[35]，而乳酸片球菌 I1-2 干预能够显著降低海马和血清中 MDA 水平的异常升高，并提升抗氧化酶 GSH 和 SOD 的水平和活性，能够有效减轻 CUMS 模型小鼠氧化应激带来的损伤。关于神经炎症方面，乳酸片球菌 I1-2 干预使 CUMS 小鼠海马中的促炎因子 *TNF-α*、*IL-1β* 和 *IL-6* 基因表达显著下降，抑炎因子 *IL-22* 基因表达显著上升，还减轻了海马和皮层中神经小胶质细胞的过度激活。结合本研究中氧化应激和神经炎症结果可推测，乳酸片球菌 I1-2 对抑郁的干预作用可能与改善氧化应激和减轻神经炎症协同调控有关。但是 I1-2 是如何影响改善机体氧化应激水平和神经炎症的具体机制仍不明确。过去的研究中发现，乳酸片球菌可以通过调节肠道菌群，增加肠道有益菌和减少致病菌，改善肠道生态来调节情绪问题[20]，这也被认为是改善氧化应激和神经炎症的原因之一。除此之外，益生菌的代谢物在改善抑郁等方面也有重要贡献。在最近的研究中发现短双歧杆菌 CCFM1025 就是通过其代谢产物来改善抑郁的[49]。研究通过人群数据和小鼠试验发现，吲哚乳酸作为部分双歧杆菌特有的代谢产物，能通过激活芳烃受体信号通路产生免疫，抑制神经炎症的发生，降低脑中 IL-1β、IL-6 等炎症因子的水平，减少海马神经小胶质细胞的激活，从而改善慢性压力诱导的抑郁发生。在本研究中得到了与其相似的结果，但未对乳酸片球菌 I1-2 的相关代谢物进行测定，而这也可能是其通过改善氧化应激和神经炎症来缓解抑郁的根本原因，未来可以通过对乳酸片球菌 I1-2 中可能与抑郁相关的代谢物进行靶向的测定，并对相关信号通路和基因进行敲除验证，来探究其具体的改善机制。

本研究虽然证明了乳酸片球菌 I1-2 对 CUMS 小鼠在行为与分子层面均有一定积极作用，但仍存在

局限性。首先，乳酸片球菌 I1-2 改善抑郁的具体机制尚不明确。益生菌的干预效果通常通过产生代谢物（如短链脂肪酸、乳酸、氨基酸衍生物和神经递质等）或影响肠道微生物群的结构和功能间接发挥作用。本团队前期的研究中也发现，肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸可以改善母代肥胖导致突触损伤和小胶质细胞成熟缺陷引发的子代认知和社交障碍[50]，还有研究发现在补充产孢梭菌后，代谢生成的吲哚丙酸可以抑制神经炎症改善小鼠的认知缺陷[30]，这些代谢产物的作用在抑郁症的干预中也可能发挥关键的效果。本研究也发现了乳酸片球菌 I1-2 在体外培养中有能代谢生成吲哚类衍生物的能力，这与产孢梭菌的代谢能力类似，可能是 I1-2 能够改善神经炎症和氧化应激水平来缓解抑郁的原因之一，因此未来的研究需要进一步探索乳酸片球菌 I1-2 产生的代谢物及其在中枢神经系统中的作用，明确其是否能直接或间接影响抑郁相关的信号通路和基因。另外，本研究虽在小鼠模型中取得了一定的积极作用，但仍缺乏人群临床的试验数据，在人体中的实际作用效果需进一步验证。未来若能结合人体的临床试验验证其具体的功效，并实现功能性食品的转化应用，将为益生菌改善情绪障碍等脑健康问题的研究提供新的思路，同时为未来脑健康功能食品的开发提供新的依据。

4 结论

乳酸片球菌 I1-2 作为青藏高原地区特色发酵食品来源的益生菌能显著缓解由慢性压力诱导的小鼠抑郁焦虑样行为，同时提高小鼠皮层中神经递质（5-HT 和 DA）水平，调节小鼠海马和血清中氧化应激（MDA、GSH 和 SOD）水平，还能减轻小鼠海马中促炎因子（*TNF-α*、*IL-1β* 和 *IL-6*）并增强抑炎因子（*IL-22*）的基因表达，缓解脑中神经小胶质细胞的过度激活，改善神经炎症。该研究对食源性益生菌在脑健康领域中的功能食品的开发和应用提供了参考依据。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

［1］ HERRMAN H, PATEL V, KIELING C, et al. Time for united action on depression: A lancet-world psychiatric association commission[J]. Lancet, 2022, 399(10328): 957−1022.

［2］ 傅小兰, 张侃. 中国国民心理健康发展报告-2021~2022[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2023. ［FU Xiaolan, ZHANG Kan. Report on national mental health development in China[M]. Beijing: Social Sciences Literature Publishing House, 2023.］

［3］ WARRIER V, KWONG A S F, LUO M N, et al. Gene–environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: A genetically informed approach[J]. The Lancet Psychiatry, 2021, 8(5): 373−386.

［4］ ZOU Lili, TIAN Yaling, WANG Yuanfei, et al. High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 327: 425−438.

［5］ WANG Yan, HUANG Yuzhen, ZHAO Min, et al. Zuojin pill improves chronic unpredictable stress-induced depression-like behavior and gastrointestinal dysfunction in mice *via* the theTPH2/5-HT pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 120: 155067.

［6］ CORREIA A S, CARDOSO A, VALE N. Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity[J]. Antioxidants, 2023, 12(2): 470.

［7］ HAJILUIAN G, KAREGAR S J, SHIDFAR F, et al. The effects of ellagic acid supplementation on neurotrophic, inflammation, and oxidative stress factors, and indoleamine 2, 3-dioxygenase gene expression in multiple sclerosis patients with mild to moderate depressive symptoms: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial[J]. Phytomedicine, 2023, 121: 155094.

［8］ LI Peng, ZHANG Fucheng, HUANG Chengyi, et al. Exosomes derived from DPA-treated UCMSCs attenuated depression-like behaviors and neuroinflammation in a model of depression induced by chronic stress[J]. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2024, 19(1): 55.

［9］ LU Renrui, ZHANG Li, WANG Huihui, et al. Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 993483.

［10］ COLUCCI-D'AMATO L, SPERANZA L, VOLPICELLI F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20): 7777.

［11］ PRICE R B, DUMAN R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: An integrative model[J]. Molecular Psychiatry, 2020, 25(3): 530−543.

［12］ 陈智仙, 石磊, 张彦. 嗜酸乳杆菌 LA15 对小鼠免疫力及肠道菌群的调节作用[J]. 食品工业科技, 2025, 46(5): 337−343. ［CHEN Zhixian, SHI Lei, ZHANG Yan. Effects of *Lactobacillus acidophilus* LA15 on immune enhancement and regulation of gut microbiota in mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(5): 337−343.］

［13］ 陈智仙, 程倩, 张彦. 植物乳植杆菌 P16 缓解 DSS 诱导的溃疡性结肠炎[J]. 食品工业科技, 2025, 46(6): 352−360. ［CHEN Zhixian, CHENG Qian, ZHANG Yan. Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* P16 on relieving DSS-induced ulcerative colitis[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(6): 352−360.］

［14］ LIU Lanxiang, WANG Haiyang, CHEN Xueyi, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment[J]. eBioMedicine, 2023, 90: 104527.

［15］ ZHU Ruizhe, ZHAO Xuanqi, WU Heng, et al. Psychobiotics *Lactiplantibacillus plantarum* JYLP-326: Antidepressant-like effects on CUMS-induced depressed mouse model and alleviation of gut microbiota dysbiosis[J]. Journal of Affective Disorders, 2024, 354: 752−764.

［16］ HAO Wenzhi, MA Qingyu, WANG Lu, et al. Gut dysbiosis induces the development of depression-like behavior through abnormal synapse pruning in microglia-mediated by complement C3[J].

Microbiome, 2024, 12(1): 34.
[17] 杨红宇, 蒋家豪, 裴雨轩, 等. 乳酸片球菌 CCFM6432 通过缓解大脑炎症改善小鼠抑郁行为[J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(19): 25−32. [YANG Hongyu, JIANG Jiahao, PEI Yuxuan, et al. *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 improves depressive behavior in mice by alleviating brain inflammation[J]. Food and Fermentation Industries, 2024, 50(19): 25−32.]
[18] DINAN T G, STANTON C, CRYAN J F. Psychobiotics: A novel class of psychotropic[J]. Biological Psychiatry, 2013, 74(10): 720−726.
[19] MISRA S, MOHANTY D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2019, 59(8): 1230−1236.
[20] TIAN Peijun, CHEN Ying, QIAN Xin, et al. *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 mitigates chronic stress-induced anxiety and gut microbial abnormalities[J]. Food & Function, 2021, 12(22): 11241−11249.
[21] FRANK M G, FONKEN L K, WATKINS L R, et al. Could probiotics be used to mitigate neuroinflammation?[J]. ACS Chemical Neuroscience, 2019, 10(1): 13−15.
[22] ZHAO Mingliang, REN Zhenxing, ZHAO Aihua, et al. Gut bacteria-driven homovanillic acid alleviates depression by modulating synaptic integrity[J]. Cell Metabolism, 2024, 36(5): 1000−1012. e6.
[23] GUO Peilin, WANG Wenjing, XIANG Qian, et al. Engineered probiotic ameliorates ulcerative colitis by restoring gut microbiota and redox homeostasis[J]. Cell Host & Microbe, 2024, 32(9): 1502-1518. e9.
[24] SHANDILYA S, KUMAR S, KUMAR JHA N, et al. Interplay of gut microbiota and oxidative stress: Perspective on neurodegeneration and neuroprotection[J]. Journal of Advanced Research, 2022, 38: 223−244.
[25] ZHANG Qing, GUO Weiling, CHEN Guimei, et al. *Pediococcus acidilactici* FZU106 alleviates high-fat diet-induced lipid metabolism disorder in association with the modulation of intestinal microbiota in hyperlipidemic rats[J]. Current Research in Food Science, 2022, 5: 775−788.
[26] ZHANG Yong, QIAN Weiyi, ZHANG Yitong, et al. *Pediococcus acidilactici* reduces tau pathology and ameliorates behavioral deficits in models of neurodegenerative disorders[J]. Cell Communication and Signaling, 2024, 22(1): 84.
[27] 张娟, 李文苑, 高利娥, 等. 青藏高原牦牛酸奶中降胆固醇乳酸菌的筛选及特性研究[J]. 中国食品工业, 2019(10): 72−77. [ZHANG Juan, LI Wenyuan, Gao Li'e, et al. Screening of the ability of lactic acid bacteria to lower cholesterol in yak yoghurt on Qinghai-Tibet Plateau[J]. China Food Industry, 2019(10): 72−77.]
[28] ZHAO Yihang, WANG Qianxu, JIA Mengzhen, et al. (+)-Sesamin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and memory deficits via suppression of neuroinflammation[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2019, 64: 61−71.
[29] WANG Danna, WU Jianbin, ZHU Peilin, et al. Tryptophan-rich diet ameliorates chronic unpredictable mild stress induced depression- and anxiety-like behavior in mice: The potential involvement of gut-brain axis[J]. Food Research International, 2022, 157: 111289.
[30] LI Ling, YANG Cong, JIA Mengzhen, et al. Synbiotic therapy with *Clostridium sporogenes* and xylan promotes gut-derived indole-3-propionic acid and improves cognitive impairments in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Food & Function, 2024, 15(15): 7865−7882.
[31] LI Yuehan, LU Xue, NIE Jiaxun, et al. microRNA134 of ventral hippocampus is involved in cocaine extinction-induced anxiety-like and depression-like behaviors in mice[J]. Molecular Therapy. Nucleic Acids, 2020, 19: 937−950.
[32] ZHAO Longshan, ZHENG Shuning, SU Guangyue, et al. *In vivo* study on the neurotransmitters and their metabolites change in depressive disorder rat plasma by ultra high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2015, 988: 59−65.
[33] JIA Mengzhen, NING Fangjie, WEN Junqing, et al. Secoisolariciresinol diglucoside attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in female Alzheimer's disease mice via modulating gut microbiota metabolism and GPER/CREB/BDNF pathway[J]. Journal of Neuroinflammation, 2024, 21(1): 201.
[34] BHATT S, NAGAPPA A N, PATIL C R. Role of oxidative stress in depression[J]. Drug Discovery Today, 2020, 25(7): 1270−1276.
[35] LI Jianguo, WU Xinhong, YAN Simin, et al. Understanding the antidepressant mechanisms of acupuncture: Targeting hippocampal neuroinflammation, oxidative stress, neuroplasticity, and apoptosis in CUMS rats[J]. Molecular Neurobiology, 2025, 62(4): 4221−4236.
[36] del RIO D, STEWART A J, PELLEGRINI N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2005, 15(4): 316−328.
[37] ZIVANOVIC RADNIC T, SIMIC-PASALIC K, SEFIK-BUKILICA M, et al. AB0510 Alphacalcidol therapy decreases GSH, SOD and catalase levels in erythrocytes of rheumatoid arthritis patients[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74: 1069.
[38] TELEANU D M, NICULESCU A G, LUNGU I I, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(11): 5938.
[39] PRINZ M, JUNG S, PRILLER J. Microglia biology: One century of evolving concepts[J]. Cell, 2019, 179(2): 292−311.
[40] HE Hui, HE Haili, MO Li, et al. Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2024, 115: 280−294.
[41] KIM J W, SUZUKI K, KAVALALI E T, et al. Ketamine: Mechanisms and relevance to treatment of depression[J]. Annual Review of Medicine, 2024, 75: 129−143.
[42] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis[J]. The Lancet, 2018, 391

(10128): 1357−1366.

[43] KRAUS C, CASTRÉN E, KASPER S, et al. Serotonin and neuroplasticity-Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression[J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2017, 77: 317−326.

[44] GRACE A A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2016, 17(8): 524−532.

[45] SIOPI E, CHEVALIER G, KATSIMPARDI L, et al. Changes in gut microbiota by chronic stress impair the efficacy of fluoxetine [J]. Cell Reports, 2020, 30(11): 3682−3690.

[46] THEOBALD D, SRIRAMULA S. Kinin B1 receptor mediates bidirectional interaction between neuroinflammation and oxidative stress[J]. Antioxidants, 2023, 12(1): 150.

[47] PU Juncai, LIU Yiyun, ZHANG Hanping, et al. An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder[J]. Molecular Psychiatry, 2021, 26(8): 4265−4276.

[48] TIWARI S, PARAMANIK V. *Lactobacillus fermentum* ATCC 9338 supplementation prevents depressive-like behaviors through glucocorticoid receptor and N-methyl-D-aspartate2b in chronic unpredictable mild stress mouse model[J]. Molecular Neurobiology, 2025, 62(6): 7927−7944.

[49] QIAN Xin, LI Qing, ZHU Huiyue, et al. Bifidobacteria with indole-3-lactic acid-producing capacity exhibit psychobiotic potential via reducing neuroinflammation[J]. Cell Reports Medicine, 2024, 5(11): 101798.

[50] LIU Xiaoning, LI Xiang, XIA Bing, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis[J]. Cell Metabolism, 2021, 33(5): 923−938.