2026, 66(10): 5167-5192
CSTR: 32112.14.j.AMS.20260190
DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20260190

微生物学报
Acta Microbiologica Sinica
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn

Research Article 研究报告

运动重塑肠道微生物群改善抑郁样行为：菌群移植的可行性与治疗潜力

门杰[1#]，武思敏[1#]，张郁茜[1]，朱国玉[1]，王鹏博[1]，于政扬[1]，崔程龙[1]，王琦[1*]，王耀勇[2*]，刘鹏鸿[3]

1 山西医药学院，山西 汾阳
2 山西省汾阳医院重点实验室，山西 汾阳
3 山西医科大学第一临床医院，山西 太原

门杰, 武思敏, 张郁茜, 朱国玉, 王鹏博, 于政扬, 崔程龙, 王琦, 王耀勇, 刘鹏鸿. 运动重塑肠道微生物群改善抑郁样行为：菌群移植的可行性与治疗潜力[J]. 微生物学报, 2026, 66(10): 5167-5192.
MEN Jie, WU Simin, ZHANG Yuxi, ZHU Guoyu, WANG Pengbo, YU Zhengyang, CUI Chenglong, WANG Qi, WANG Yaoyong, LIU Penghong. Exercise-induced restructuring of gut microbiota mitigates depressive-like behaviors: feasibility and therapeutic prospects of microbiota transplantation[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2026, 66(10): 5167-5192.

摘　要：【目的】通过粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)探讨运动重塑后肠道微生物群(gut microbiota, GM)改善慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导的小鼠抑郁样行为及其潜在机制。【方法】将符合实验标准的 20 只 4 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组(CON, *n*=5)、慢性不可预见性温和应激模型组(*n*=10)及游泳运动组(SW, *n*=5)。CUMS 造模 4 周后，将模型组小鼠随机分成 PBS 对照组(CUMS+PBS, *n*=5)和 FMT 组(CUMS+FMT, *n*=5)，后者接受来自 SW 供体的 GM 移植，为期 8 周。采用行为学测试评估抑郁样表型，16S rRNA 基因测序分析 GM 组成，组织病理学染色观察海马及结肠结构，实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR)检测海马炎症因子表达，并对差异菌群与环境因子进行相关性分析。【结果】与 CON 组相比，CUMS 组小鼠呈典型的抑郁样行为及 GM 结构紊乱，表现为拟杆菌门(*Bacteroidota*)/芽孢杆菌门(*Bacillota*)比值降低以及促炎菌阿德勒氏菌属(*Adlercreutzia*)富集。SW 组

资助项目：国家自然科学基金(82471558)；脑科学与类脑研究国家科技重大专项(2021ZD0200600)；山西省高等学校科技创新项目(2023L472)；吕梁市慢性气道疾病精准化诊断重点实验室项目(2025SYS02)；山西医科大学汾阳学院人才引进项目(2025BS02)
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82471558), the National Science and Technology Major Project on Brain Science and Brain-Inspired Research (2021ZD0200600), the Scientific and Technological Innovation Program of Higher Education Institutions in Shanxi Province (2023L472), the Key Laboratory for Precision Diagnosis of Chronic Airway Diseases in Luliang City (2025SYS02), and the Talent Introduction Project of Fenyang College of Shanxi Medical University (2025BS02).
#These authors contributed equally to this work.
*Corresponding authors. E-mail: WANG Qi, wangqi70924@163.com; WANG Yaoyong, sxwyy7520@126.com
Received: 2026-03-09; Accepted: 2026-05-23; Published online: 2026-07-01

小鼠 GM 丰富度显著升高(P<0.05)，行为学异常得到逆转。FMT 干预后，受体小鼠抑郁样行为显著改善，蔗糖偏好率回升(P<0.000 1)，强迫游泳不动时间缩短(P<0.01)，海马神经元损伤及结肠屏障破坏得到有效修复。菌群分析显示，FMT 恢复了受体小鼠的 GM 多样性(P<0.01)，群落结构向 CON 组方向偏移，*Adlercreutzia* 丰度显著降低，而候选糖单胞菌属(*Candidatus*_Saccharimonas)、别样杆菌属(*Alistipes*)等有益菌属丰度回升。机制上，FMT 显著抑制了 CUMS 激活的核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding and oligomerization domain, NOD)样受体信号通路，下调海马组织中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)及白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)的 mRNA 表达(P<0.01)。相关性分析进一步证实有益菌属丰度与积极行为学指标呈正相关，与促炎因子表达呈负相关。【结论】运动可通过重塑 GM 抑制 NOD 样受体信号通路介导的神经炎症，进而改善 CUMS 诱导的抑郁样行为，且这种效应可通过 FMT 有效传递。

关键词：运动；肠道微生物群；粪菌移植；慢性炎症；抑郁样行为

Exercise-induced restructuring of gut microbiota mitigates depressive-like behaviors: feasibility and therapeutic prospects of microbiota transplantation

MEN Jie[1#], WU Simin[1#], ZHANG Yuxi[1], ZHU Guoyu[1], WANG Pengbo[1], YU Zhengyang[1], CUI Chenglong[1], WANG Qi[1*], WANG Yaoyong[2*], LIU Penghong[3]

1 Shanxi College of Medicine, Fenyang, Shanxi, China

2 Key Laboratory of Fenyang Hospital of Shanxi Province, Fenyang, Shanxi, China

3 First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China

Abstract: [Objective] To investigate whether gut microbiota (GM) reshaped by exercise can ameliorate chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behaviors in mice *via* fecal microbiota transplantation (FMT), and to explore the underlying mechanisms. **[Methods]** Twenty SPF-grade male C57BL/6J mice (four weeks old) meeting the experimental criteria were randomly assigned to a control group (CON, n=5), a model group (CUMS, n=10), and an exercise group (SW, n=5). After four weeks of CUMS modeling, mice in the model group were further randomized into a PBS control group (CUMS+PBS, n=5) and an FMT group (CUMS+FMT, n=5). The latter received GM transplants from SW donors, and the experiment lasted for eight weeks. Depressive-like phenotypes were assessed by behavioral tests. GM composition was analyzed by 16S rRNA gene sequencing. Hippocampal and colonic structures were examined by histopathological staining. Hippocampal inflammatory cytokine expression was measured by quantitative real-time PCR (qPCR). Correlation analyses were performed between differential microbial taxa and environmental factors. **[Results]** Compared with the CON group, the model group exhibited typical depressive-like behaviors and disrupted GM structure, characterized by a

decreased *Bacteroidota*/*Bacillota* ratio and enrichment of the pro-inflammatory genus *Adlercreutzia*. The SW group showed increased GM richness (P<0.05) and reversed behavioral abnormalities. After FMT intervention, depressive-like behaviors in recipient mice were markedly alleviated, indicated by an increased sucrose preference rate (P<0.000 1) and reduced immobility time in the forced swim test (P<0.01). Furthermore, hippocampal neuronal injury and colonic barrier disruption were effectively repaired. Microbiota analysis revealed that FMT restored GM diversity in recipients (P<0.01), shifted the microbiota structure toward that of the CON group, significantly reduced the relative abundance of *Adlercreutzia*, and increased the relative abundance of beneficial genera such as *Candidatus*_Saccharimonas and *Alistipes*. From a mechanism perspective, FMT suppressed the CUMS-activated nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptor signaling pathway and downregulated hippocampal mRNA levels of NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) and interleukin-18 (IL-18) (P<0.01). Correlation analysis further confirmed that the abundance of beneficial genera was positively correlated with positive behavioral indices and negatively correlated with pro-inflammatory cytokine expression. **[Conclusion]** Exercise can attenuate CUMS-induced depressive-like behaviors by reshaping the GM and inhibiting NOD-like receptor signaling pathway-mediated neuroinflammation, and this protective effect can be effectively transferred *via* FMT.

Keywords: exercise; gut microbiota; fecal microbiota transplantation; chronic inflammation; depressive-like behavior

全球疾病负担 2023 研究显示，重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)是导致全球伤残调整生命年的主要原因之一，对社会经济造成了难以估量的损失[1]。尽管抗抑郁药物已广泛应用，但其临床缓解率仍不理想，且起效延迟问题普遍存在[2]，尤其在直接比较[3]与初级保健环境[4]中表现得尤为突出。此外，药物治疗相关的不良结局，如代谢综合征、心血管和自杀风险增加等，进一步限制了其长期使用的安全性与患者依从性[5-7]。同时，专业精神科医生资源匮乏也限制了心理干预的可及性。因此，临床实践亟须引入新的治疗策略。

近年来，“肠-脑轴”理论的发展为理解抑郁症发病机制提供了全新视角[8]。大量证据表明，肠道微生物群(gut microbiota, GM)组成紊乱和功能失调与抑郁症相关，尤其是 GM 多样性和特异菌群的相对丰度发生改变[9]。尽管现有研究结果存在异质性，但炎性相关菌群富集和抗炎菌群减少是其普遍特征[10-11]。这一现象进一步支持了抑郁炎症假说，并提示 GM 是一个极具潜力的干预靶点。GM 具有较强可塑性，易受环境、生活方式和运动等因素调节。相较于抑郁症患者，健康人群 GM 多样性和抗炎类菌群丰度更高，且这些特征在运动人群中更为明显，在啮齿类动物中也观察到类似变化[12-13]。运动是公认的有效抗抑郁非药物治疗手段，但其生物学机制，特别是其如何影响“菌-肠-脑轴”尚未完全阐明。值得注意的是，本课题组对慢性炎症相关疾病的研究证实，运动可通过重塑 GM 改善肥胖和动脉粥样硬化模型小鼠的代谢异常和炎症反应[14-15]。更重要的是，这些正向变化可通过粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)有效传递给受体。然而，运动重塑后 GM 是否直接介导抗抑郁效应，目前仍缺乏直接的因果证据。

基于此，本研究假设，运动通过重塑 GM 发挥抗抑郁效应，且这种效应独立于运动本身，通过 FMT 传递至 CUMS 受体小鼠体内。为了验

证这一假设，本研究建立慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导的抑郁小鼠模型，并以游泳干预后的小鼠粪便作为供体，将其移植到 CUMS 小鼠体内，旨在探究游泳重塑后的 GM 是否能复制其抗抑郁样表型，以期为揭示运动抗抑郁的生物学机制及开发靶向 GM 的干预策略提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

四周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 26 只，体重 12−14 g，购自山西医科大学动物研究中心[实验动物使用许可证号：SCXK(晋)2019-0004]。实验室温度为(25±2) ℃，相对湿度为(50±5)%，采用 12 h 昼夜交替照明。小鼠自由摄食饮水，常规适应性饲养 1 周。在造模前先进行糖水偏好测试，根据测试结果将初始糖水偏好率>70%的 20 只小鼠纳入后续实验。采用随机数字表法，将合格小鼠随机分为以下 3 组：对照组(CON, *n*=5)、CUMS 模型组(*n*=10)和运动组(SW, *n*=5)。干预 5 周后，将 CUMS 组小鼠再次随机分为 2 个亚组：PBS 对照组(*n*=5)和 FMT 组(CUMS+FMT, *n*=5)。动物实验流程如图 1 所示。本研究所有动物实验获得山西医药学院动物伦理委员会批准，编号为 2024052，所有操作均遵循实验动物福利伦理审查指南。

1.2 慢性不可预见性温和应激模型建立

小鼠接受随机顺序的不可预测应激刺激，1 次/d，共 28 d[16]。刺激方案包括：(1)频闪 12 h；(2)湿笼处理(22 ℃条件下将 500 mL 水洒在垫料上)；(3)禁水 24 h；(4)昼夜颠倒 24 h；(5)束缚 3 h；(6)电刺激；(7)禁食 24 h。

1.3 游泳运动小鼠模型建立

游泳干预在恒温水浴箱中进行，水温维持在(37±1) ℃，训练安排在每日 17:00−19:00 内完成，训练结束后及时将小鼠擦干保暖。SW 组先进行 1 周适应性训练，游泳时间由第 1 天 15 min 逐渐增加至第 5 天 60 min；随后进入正式训练阶段：每次 60 min，每周 5 d，持续 5 周。最后一周收集新鲜粪便，混合后于−80 ℃冻存备用以用于后续菌液制备。

1.4 行为学测试

行为学测试在 CUMS 造模和 FMT 结束 24 h 内完成，结果通过计算机化视频追踪系统分析。

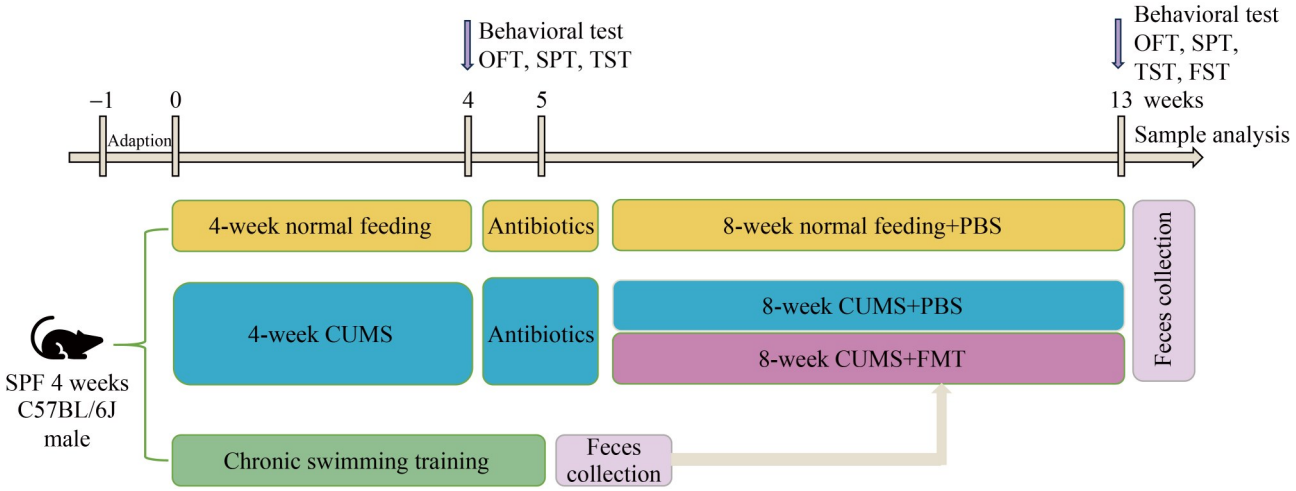


图1 动物实验流程

Figure 1 Animal experiment procedure. OFT: Open field test; SPT: Sucrose preference test; TST: Tail suspension test; FST: Forced swim test.

分别采用旷场试验(open field test, OFT)、糖水偏好测试(sucrose preference test, SPT)、悬尾试验(tail suspension test, TST)和强迫游泳实验(forced swim test, FST)评估小鼠的焦虑、抑郁和快感缺失行为。具体方法参考文献[17]进行。

1.5 粪菌移植

CUMS 模型建立后，小鼠接受抗生素预处理。具体方法如下：前 5 d，每日灌胃给予抗生素鸡尾酒(氨苄青霉素、新霉素、甲硝唑、万古霉素各 10 mg/只)，同时自由饮用含抗生素的灭菌水(氨苄青霉素、新霉素、甲硝唑浓度均为 1 g/L，万古霉素浓度为 0.5 g/L)；第 6−7 天，停止灌胃，继续饮用抗生素水。抗生素水每日新鲜配制并更换。该方案实施后，所有受体小鼠均出现粪便稀软、颜色变浅等抗生素相关性腹泻表型，提示 GM 负荷显著降低。参考 Bokoliya 等[18]的经典菌群清除方案并加以改良，其有效性已在同类 FMT 研究中得到验证。预处理结束后 24 h，将 SW 组小鼠粪便按质量体积比 1:9 加入无菌 PBS (pH 7.4)，冰浴下研磨、涡旋混匀。匀浆液于 4 ℃、4 000 r/min 离心 5 min，收集上清，抗生素预处理结束后次日进行 FMT，共 8 周[19]。CUMS+FMT 组灌胃供体菌液(200 μL/次)，CUMS+PBS 组与 CON 组灌胃等体积无菌 PBS (200 μL/次)作为对照，灌胃频率为 3 次/周。

1.6 样本采集

行为学测试完成后，用乌拉坦对小鼠进行麻醉，采集海马组织、肠道内容物和结肠组织于液氮中速冻，随后置于−80 ℃保存待测。另一部分组织置于 4% 的多聚甲醛缓冲液中，固定 24 h 后用于组织病理学分析。

1.7 组织病理学分析

将固定后的组织样本进行石蜡包埋，切片处理。脑组织切片进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色和尼氏(Nissl)染色，结肠组织切片进行 HE 染色。使用正置荧光显微镜(Leica Microsystems 公司)和体视镜(Olympus 公司)观察切片，使用凝胶成像与分析系统(江苏捷达科技发展有限公司)完成图像采集。

1.8 实时荧光定量 PCR (qPCR)

组织样品总 RNA 采用柱式法提取纯化，并使用 Nanodrop 2000 分光光度计测定其浓度与纯度(以 OD_{260}/OD_{280} 比值评估)。随后，按照 5×SweScript All-in-One SuperMix 试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司)说明书，将等量 RNA 反转录为 cDNA。实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR)反应使用 2×Universal Blue SYBR Green qPCR Master Mix (武汉赛维尔生物科技有限公司)，在实时荧光定量 PCR 仪(杭州博日科技股份有限公司)上进行以监测 SYBR Green 荧光信号。PCR 反应体系(20 μL)：2×Universal Blue SYBR Green qPCR Master Mix (武汉赛维尔生物科技有限公司) 10 μL，上、下游引物(10 μmol/L)各 0.4 μL，cDNA 模板 1 μL，ddH_2O 8.2 μL。PCR 反应程序：95 ℃预变性 30 s；95 ℃变性 15 s，60 ℃退火/延伸 30 s，共 40 个循环。反应结束后采集溶解曲线以验证扩增特异性。所有引物均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成，其中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、IL-18、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)为定制的特异性引物(表 1)，甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)内参基因检测则使用商品化 Mouse GAPDH 引物预混液[生工生物工程(上海)股份有限公司]。实验独立重复 3 次，以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目标基因 mRNA 的相对表达量。

1.9 16S rRNA 基因测序和分析

收集实验动物的粪便后委托上海美吉生物医药科技有限公司进行测序。根据 FastPure Stool DNA Isolation Kit (上海美吉生物医药科技

表1 组织目标基因及内参基因GAPDH信息

Table 1 Information of target genes and internal reference gene GAPDH

ID	Primer names	Primer sequences (5′→3′)
TLR4	TLR4 F	GTGGTCAGTGTGATTGTGGTATCC
	TLR4 R	ACAGCCAGCAATAAGTATCAGGTG
IL-1β	IL-1β F	TCGCAGCAGCACATCAACAAGAG
	IL-1β R	AGGTCCACGGGAAAGACACAGG
IL-18	IL-18 F	CAAAGTGCCAGTGAACCCCAGAC
	IL-18 R	ACAGAGAGGGTCACAGCCAGTC
NLRP3	NLRP3 F	AAACCCACCAGTGTGCAAGA
	NLRP3 R	CAAAGGCCCCTTGTAGCTCA

有限公司)说明书进行微生物群落总基因组 DNA 抽提。使用携带 Barcode 序列的上游引物 338F (5′-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3′)和下游引物 806R (5′-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3′)对 16S rRNA 基因 V3−V4 可变区进行 PCR 扩增，利用 DNA 凝胶回收纯化试剂盒(中高逾华生物技术有限公司)进行回收产物纯化，并用 Qubit 4.0 (ThermoFisher Scientific 公司)对回收产物进行检测定量。使用 NEXTFLEX® Rapid DNA-Seq Kit (Bioo Scientific 公司)对纯化后的 PCR 产物进行建库。对扩增子文库的质量和数量进行评估后，利用 Illumina Nextseq 2000 平台进行测序。原始数据上传至 NCBI SRA 数据库(序列号：PRJNA1405518)。

双端测序序列使用 fastp 软件进行质控，使用 FLASH 软件进行拼接。基于 QIIME 2 流程中的 DADA2 插件对优化序列进行降噪、去嵌合体，生成扩增子序列变体(amplicon sequence variant, ASV)。采用 Naive Bayes 分类器，以 Silva 138.2/16S_bacteria 数据库为参考进行物种分类学注释。α 多样性(Chao1、ACE、Shannon 指数)和 β 多样性分析在 R 语言环境(version 4.1.0)中利用 vegan 包完成。使用 PICRUSt2 (version 2.2.0)基于 KEGG 数据库对菌群功能进行预测。

1.10 统计分析

采用 GraphPad Prism 10.0 进行统计分析。符合正态分布且方差齐性的计量数据以均值±标准差(mean±SD)表示，组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)，事后两两比较采用 Tukey 法。方差不齐时采用 Welch 校正的 ANOVA，事后比较采用 Games-Howell 检验。非正态分布数据以中位数表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验，事后进行 Dunn’s 检验。

测序数据分析均在美吉生物云平台上完成。基于 Spearman 相关性分析构建微生物共现网络，筛选标准为$|r|>0.6$ 且经 FDR 校正后的 P 值(q 值)<0.05。采用 STAMP 软件对经线性判别分析效应大小(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)筛选出的差异菌群的丰度及 PICRUSt2 预测的差异代谢通路进行组间差异的统计学检验和可视化分析。所有分析的统计学显著性水平均设定为 P<0.05。

2 结果与分析

2.1 CUMS 诱导小鼠抑郁样行为与肠道微生物群改变

为评估 CUMS 及游泳干预对小鼠行为学的影响，分别进行了 OFT、SPT 和 TST 实验。结果显示，与 CON 组相比，CUMS 组小鼠在 OFT 中表现出显著的探索行为抑制，包括中央区域活动时间及直立次数均显著减少(P<0.05, P<0.000 1)(图 2A、2B、2E)，这一行为学特征与抑郁症患者的运动性迟滞相一致。相反，SW 组小鼠的中央区域活动时间(P<0.000 1)及直立次数均显著增加(P<0.000 1；图 2A、2B)，且 2 项指标均显著高于 CUMS 组(P<0.000 1)。在 SPT 中，与 CON 组相比，CUMS 组小鼠蔗糖偏好率显著降低(P<0.000 1)，提示出现快感缺失；而 SW 组糖水偏好率虽无显著差异(P>0.05，图 2C)，但与 CUMS 组相比显著升高(P<0.000 1)，进一步证实了游泳干预对快感缺失的保护作用(图 2C)。在

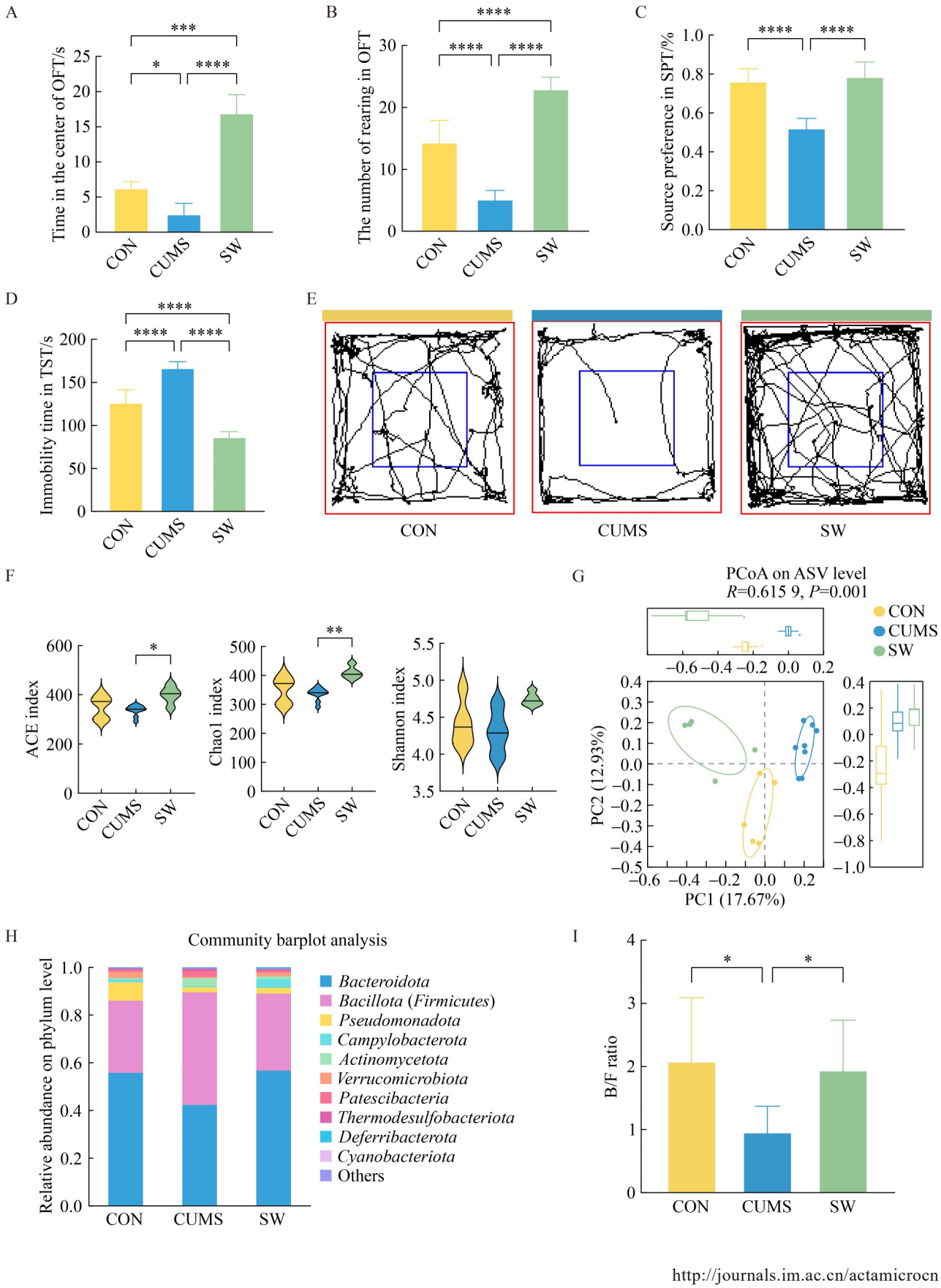

A
Time in the center of OFT/s
B
The number of rearing in OFT
C
Source preference in SPT/%
D
Immobility time in TST/s
E
CON
CUMS
SW
F
ACE index
Chao1 index
Shannon index
G
PCoA on ASV level
R=0.615 9, P=0.001
PC1 (17.67%)
PC2 (12.93%)
H
Community barplot analysis
Relative abundance on phylum level
Bacteroidota
Bacillota (Firmicutes)
Pseudomonadota
Campylobacterota
Actinomycetota
Verrucomicrobiota
Patescibacteria
Thermodesulfobacteriota
Deferribacterota
Cyanobacteriota
Others
I
B/F ratio

图2 CUMS诱导小鼠抑郁样行为与GM改变

Figure 2 CUMS induces depressive-like behaviors in mice, with alterations in GM. A: Time spent in the central area in the OFT; B: Number of rearing events in the OFT; C: Sucrose preference in the SPT; D: Immobility time in the TST; E: Representative movement trajectories in the OFT; F: Alpha diversity indices including ACE, Chao1, and Shannon; G: Principal coordinate analysis (PCoA) based on Bray-Curtis distance of fecal microbiota; H: Gut microbiota composition at the phylum level; I: *Bacteroidota*/*Bacillota* ratio. CON: Control; CUMS: Chronic unpredictable mild stress; SW: Swimming exercise; GM: Gut microbiota. Data are presented as mean±SD. *: P<0.05; **: P<0.01; ***: P<0.001; ****: P<0.000 1. The same below.

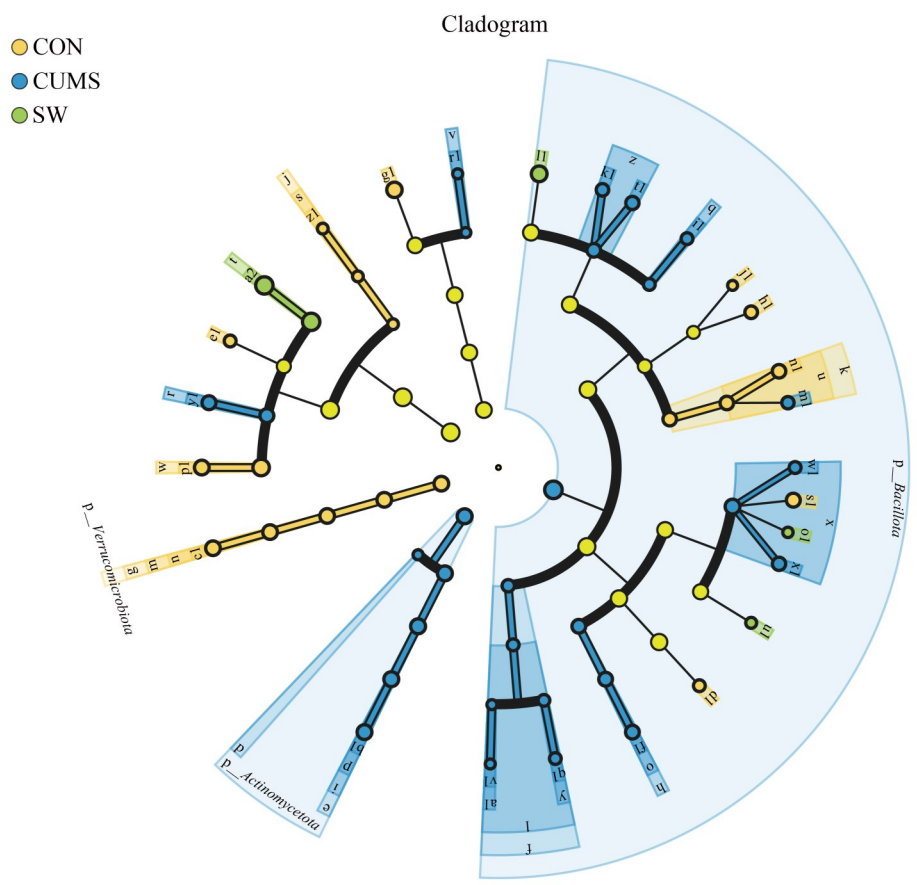
TST 中，与 CON 组相比，CUMS 组小鼠的不动时间显著增加(P<0.000 1)，而 SW 组小鼠不动时间显著减少(P<0.000 1)，且显著低于 CUMS 组(P<0.000 1；图 2D)。上述结果表明，CUMS 成功诱导小鼠出现探索行为减少、快感缺失及行为绝望等典型抑郁样表型，而游泳干预能够有效逆转这些异常，表现出显著的抗抑郁作用。

为进一步评估游泳干预对 GM 的影响，基于 ASV 水平分析 GM 的多样性变化。通过计算 ACE、Chao1 和 Shannon 指数评估各组 GM 的 α 多样性。结果显示，与 CON 组相比，CUMS 组在各 α 多样性指数上均无显著差异，提示应激刺激未导致整体菌群丰度的显著降低；然而，SW 组的 ACE 和 Chao1 指数显著升高(P<0.05；图 2F)，这表明游泳干预可进一步提升 GM 的物种丰富度。基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析(principal coordinate analysis, PCoA)探究 β 多样性，结果显示：CON 组、CUMS 组和 SW 组在 β 多样性上存在显著的微生物群落结构分离(R=0.615 9, P=0.001；图 2G)。在 GM 组成方面，各组间微生物组成存在显著差异(图 2G、2H)。与 CON 组相比，CUMS 组芽孢杆菌门(*Bacillota*)和放线菌门(*Actinomycetota*)的相对丰度显著升高，而疣微菌门(*Verrucomicrobiota*)的相对丰度显著降低，拟杆菌门(*Bacteroidota*)与 *Bacillota* 比值(B/F)降低(P<0.05)；与 CUMS 组相比，SW 组结果呈相反趋势，特别是 B/F 比值显著提高(P<0.05)，这一现象提示游泳干预可能通过恢复 *Bacteroidota* 的优势抑制由应激导致的菌群失调。LEfSe 分析(LDA>3, P<0.05)共鉴定 60 个差异菌群(图 3A、3B)。其中，CON 组富集 20 个差异进化支，CUMS 组富集 30 个，SW 组富集 10 个。总体而言，CUMS 不仅诱导小鼠抑郁样行为，还引起 GM 组成与结构的显著紊乱。游泳干预有效逆转了抑郁样行为并重塑了 GM。行为学表型与 GM 变化一致，提示游泳的抗抑郁效应可能通过调节 GM 来实现，这为本研究探讨“游泳-GM-炎症-抑郁”这一调控路径提供了基础。

2.2 运动有效减轻抑郁样行为及神经元和肠壁损伤

为了探究游泳干预重塑的 GM 是否通过 FMT 传递其抗抑郁效应，改善抑郁样行为及神经元和肠壁损伤，本研究进行 FMT 实验。行为学结果显示，在 OFT (图 4A、4B)中，与 CON 组相比，CUMS+PBS 组小鼠表现出典型的探索行为抑制；虽然 CUMS+FMT 组小鼠的中央区域停留时间仍低于 CON 组(P<0.001)，但其行为学表现已显著好转，其停留时间显著高于 CUMS+PBS 组(P<0.001)，直立次数也显著增多(P<0.05)。在 SPT (图 4C)中，与 CON 组相比，CUMS+PBS 组小鼠蔗糖偏好率显著降低(P<0.000 1)，而与 CUMS+PBS 组相比，CUMS+FMT 组小鼠蔗糖偏好率显著升高(P<0.000 1)，且与 CON 组无显著差异，提示快感缺失得到恢复。TST 和 FST (图 4D、4E)结果进一步证实了上述发现。与 CON 组相比，CUMS+PBS 组小鼠静止时间显著增加(P<0.000 1)，而与 CUMS+PBS 组相比，CUMS+FMT 组小鼠静止时间显著

A



a: p__*Actinomycetota*
b: p__*Bacillota*
c: p__*Verrucomicrobiota*
d: c__*Actinobacteria*
e: c__*Coriobacteriia*
f: c__*Negativicutes*
g: c__*Verrucomicrobiia*
h: o__*Clostridiales*
i: o__*Coriobacteriales*
j: o__*Flavobacteriales*
k: o__*Mycoplasmatales*
l: o__*Veillonellales-Selenomonadales*
m: o__*Verrucomicrobiales*
n: f__*Akkermansiaceae*
o: f__*Clostridiaceae*
p: f__*Eggerthellaceae*
q: f__*Enterococcaceae*
r: f__F082
s: f__*Flavobacteriaceae*
t: f__*Muribaculaceae*
u: f__*Mycoplasmataceae*
v: f__*Pasteurellaceae*
w: f__*Prevotellaceae*
x: f__*Ruminococcaceae*
y: f__*Selenomonadaceae*
z: f__*Streptococcaceae*
a1: f__*Veillonellaceae*
b1: g__*Adlercreutzia*
c1: g__*Akkermansia*
d1: g__*Anaerostipes*
e1: g__*Butyricimonas*
f1: g__*Candidatus*_Arthromitus
g1: g__*Citrobacter*
h1: g__*Dubosiella*
i1: g__*Enterococcus*
j1: g__*Holdemania*
k1: g__*Lactococcus*
l1: g__*Ligilactobacillus*
m1: g__*Metamycoplasma*
n1: g__*Mycoplasma*
o1: g__*Negativibacillus*
p1: g__*Prevotellaceae*_NK3B31_group
q1: g__*Quinella*
r1: g__*Rodentibacter*
s1: g__*Ruminococcus*
t1: g__*Streptococcus*
u1: g__UCG-005
v1: g__*Veillonella*
w1: g__[*Clostridium*]_*methylpentosum*_group
x1: g__[*Eubacterium*]_*siraeum*_group
y1: g__norank_f__F082
z1: g__norank_f__*Flavobacteriaceae*
a2: g__norank_f__*Muribaculaceae*

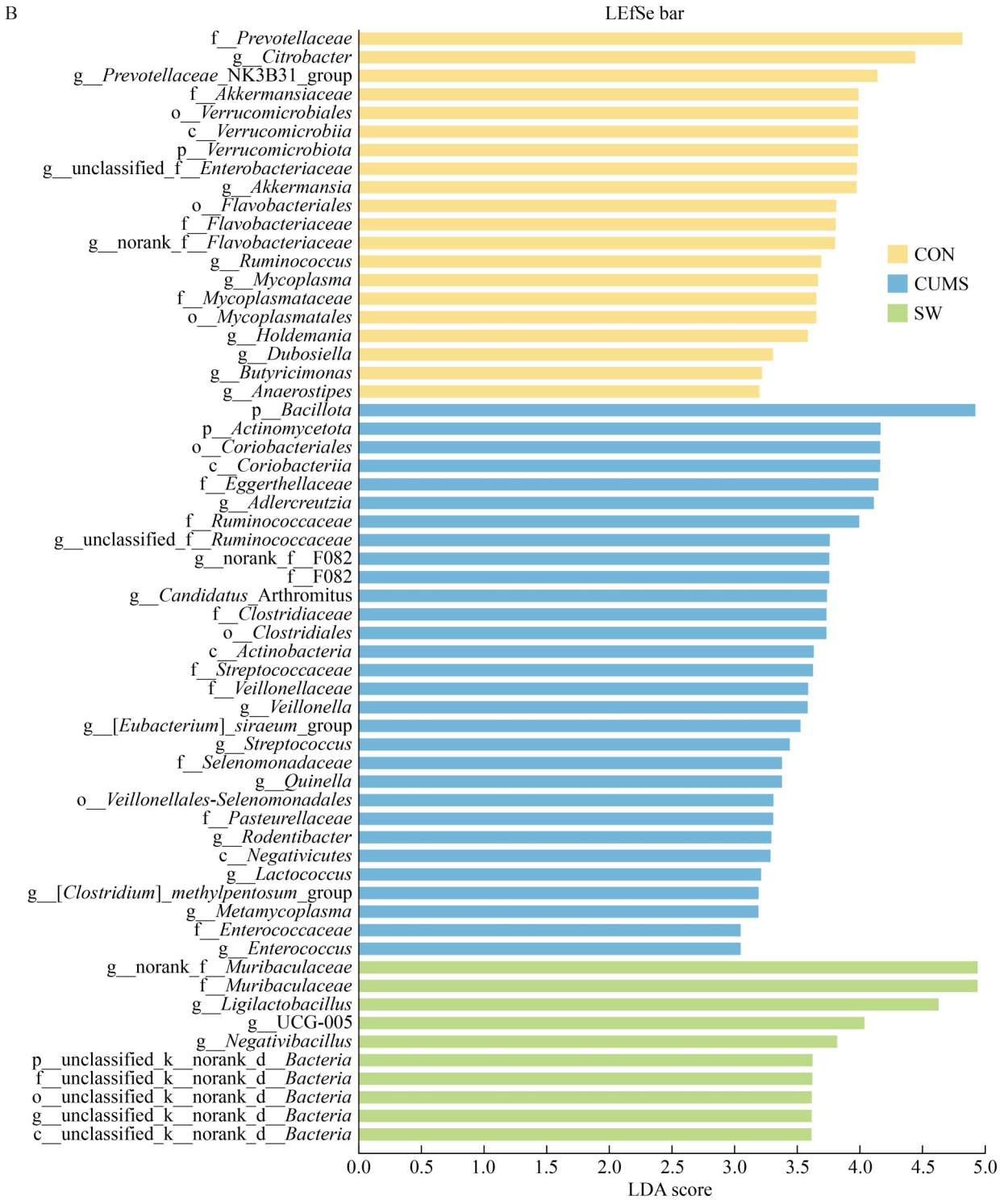


图3 LEfSe分析鉴定的CON、CUMS和SW组小鼠肠道菌群差异标志物

Figure 3 Differential gut microbial biomarkers identified by LEfSe analysis among CON, CUMS, and SW mice. A: Cladogram from LEfSe analysis showing differential taxa (from phylum to genus); B: Linear discriminant analysis (LDA) scores (LDA≥3) for differential taxa.

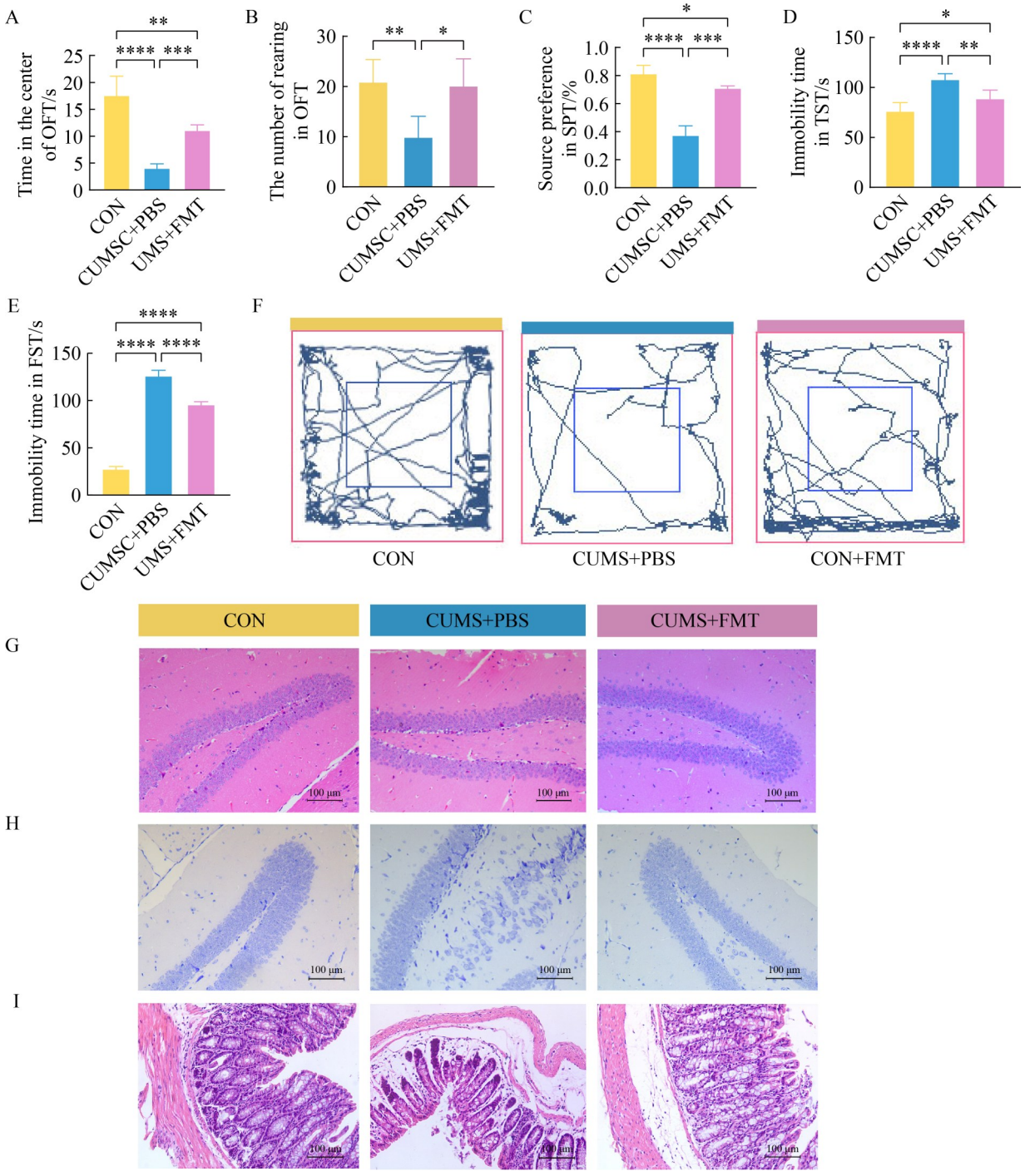


图4　运动有效减轻抑郁样行为及神经元和肠损伤

Figure 4　Exercise effectively alleviates depressive-like behaviors, neuronal damage, and colonic wall damage. A: Time in the center of OFT; B: The number of rearing events in the OFT; C: Sucrose preference in SPT; D: Immobility time in TST; E: Immobility time in FST; F: Representative movement trajectories in OFT; G: HE staining of hippocampal DG region (200×); H: Nissl staining of hippocampal DG region (200×); I: HE staining of colonic mucosa (200×). DG: Dentate gyrus; HE: Hematoxylin and eosin. Data are presented as mean±SD.

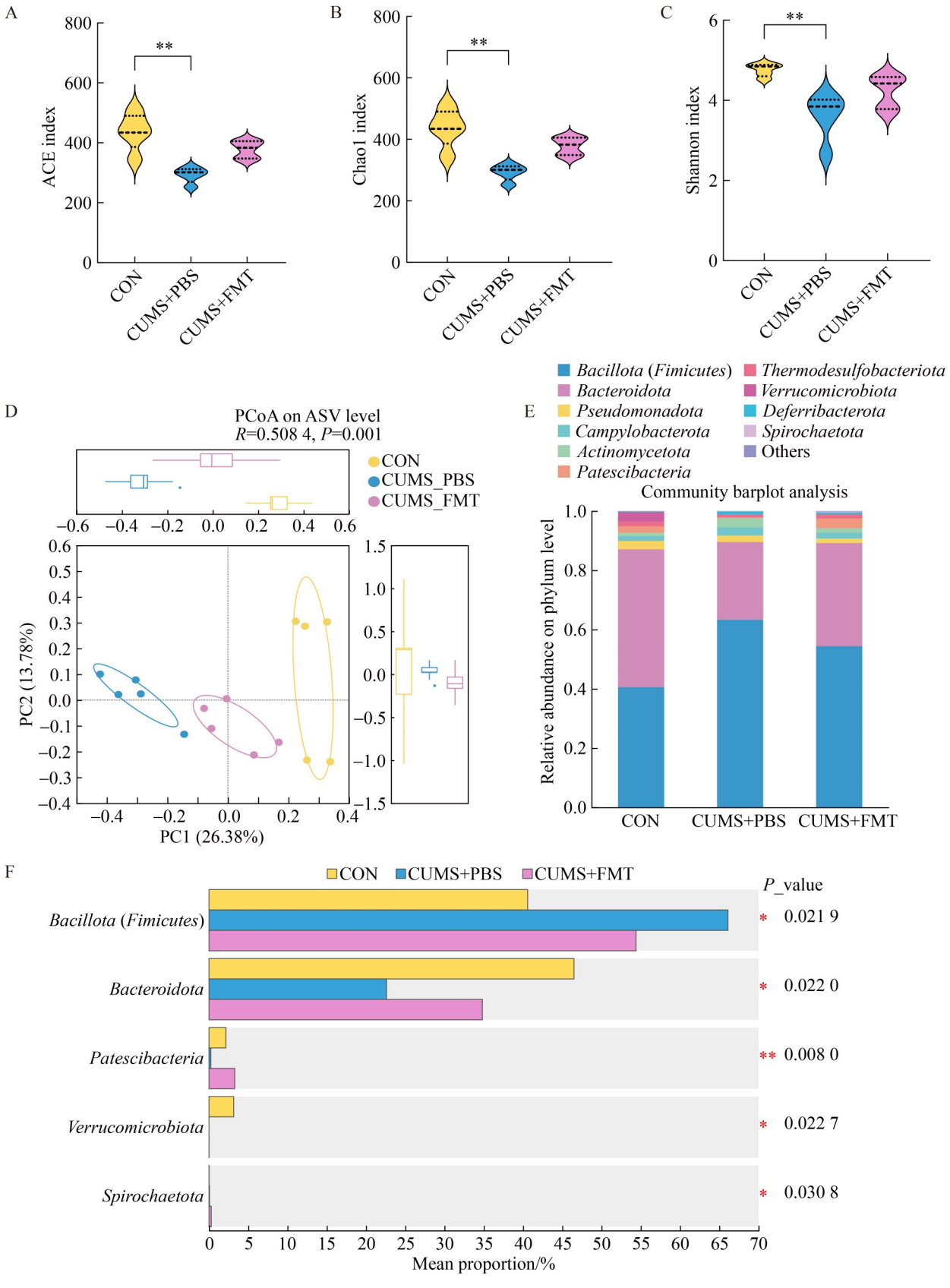
减少(P<0.000 1)。上述结果表明，游泳干预改善CUMS诱导的抑郁样行为的效应可通过FMT有效传递。

组织学评估进一步验证了这一传递效应。HE染色和尼氏染色(图4G、4H)评估海马DG区神经元结构完整性。结果显示，CON组小鼠海马DG区神经元排列整齐致密，尼氏颗粒丰富均匀，呈现出典型的健康形态。相反，CUMS+PBS组则表现出明显的神经损伤特征，神经元组织结构排列疏松、变性萎缩，核固缩深染，尼氏颗粒显著减少。CUMS+FMT组小鼠的神经元损伤明显减轻，细胞排列趋于规则，尼氏颗粒数量增加，整体形态接近CON组(图4G、4H)。结肠HE染色显示，CON组结肠黏膜结构完整，杯状细胞丰富；CUMS+PBS组杯状细胞丢失，黏膜固有层受损，肠壁变薄、绒毛高度降低；CUMS+FMT组上述病理损伤得到明显修复，杯状细胞增多，肠壁结构相对完整，损伤明显减轻(图4I)。总体而言，FMT不仅改善了CUMS诱导的抑郁样行为表型，还能修复应激诱导的海马神经元和肠道屏障损伤。上述结果提示GM在调节中枢神经系统与外周肠道功能中发挥关键作用。

2.3 运动重塑CUMS诱导的肠道微生物群组成

为评估游泳干预对CUMS小鼠GM的调节作用，本研究对GM多样性、组成进行了分析。结果显示，与CON组相比，CUMS+PBS组小鼠的ACE、Chao1和Shannon指数均显著降低(P<0.01；图5A−5C)，提示CUMS诱导了GM的α多样性显著下降；而CUMS+FMT组各指数与CON组相比均无显著差异(P>0.05)，提示FMT可有效恢复因CUMS导致的菌群多样性下降。PCoA分析显示，3组小鼠的GM结构存在显著分离(PERMANOVA, R^2=0.508, P=0.001)。主坐标(PC1和PC2)分别解释了总变异的26.38%和13.78%。值得注意的是，CUMS+FMT组的样本点分布于CON组与CUMS+PBS组之间，并向CON组方向明显偏移(图5D)。

在门水平，与CON组相比，CUMS+PBS组中*Bacillota*的相对丰度升高，而*Bacteroidota*、*Verrucomicrobiota*及*Patescibacteria*的相对丰度降低。FMT后，*Bacteroidota*和*Patescibacteria*的丰度得到部分恢复(图5E、5F)。这一变化与先前观察到的B/F比值上升相一致，进一步支持FMT对菌群结构的积极调节作用。在属水平上，CON组与CUMS+PBS组之间共筛选出40个与CUMS相关的差异菌属。其中，与多糖代谢、发酵及短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)产生相关的菌属(如norank_f__*Muribaculaceae*、*Alistipes*、*Candidatus*_Saccharimonas)及维持肠屏障的菌属[阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)]丰度在CUMS+PBS组中显著降低(图5H)。值得注意的是，CUMS组中*Adlercreutzia*和联合乳杆菌属(*Ligilactobacillus*)显著富集。有研究表明*Adlercreutzia*与抑郁状态下的不良预后有关[20]，而FMT干预后其丰度显著降低，进一步支持该菌在GM失调中的有害作用。*Ligilactobacillus*的富集可能反映CUMS状态下的代偿反应，其功能意义尚需进一步探究。进一步分析显示，CUMS+PBS组与CUMS+FMT组之间存在17个显著差异菌属。FMT后，CUMS富集的*Adlercreutzia*丰度显著降低，而*Candidatus*_Saccharimonas、*Alistipes*等菌属的丰度得到有效回调(图5I)。LEfSe分析(LDA>3, P<0.05)显示，CON组、CUMS+PBS组及CUMS+FMT组分别富集34个、9个和20个差异生物标志物(图6A、6B)。综上所述，FMT可有效逆转CUMS诱导的GM多样性下降与结构紊乱，回调抗炎菌属丰度，同时抑制促炎菌属丰度。这为FMT成功定殖及抑制炎症通路发挥抗抑郁效应提供了直接证据。


A
ACE index
800
600
400
200
0
**
CON
CUMS+PBS
CUMS+FMT
B
Chao1 index
800
600
400
200
0
**
CON
CUMS+PBS
CUMS+FMT
C
Shannon index
6
4
2
0
**
CON
CUMS+PBS
CUMS+FMT
D
PCoA on ASV level
R=0.508 4, P=0.001
CON
CUMS_PBS
CUMS_FMT
PC2 (13.78%)
PC1 (26.38%)
E
Bacillota (Fimicutes)
Bacteroidota
Pseudomonadota
Campylobacterota
Actinomycetota
Patescibacteria
Thermodesulfobacteriota
Verrucomicrobiota
Deferribacterota
Spirochaetota
Others
Community barplot analysis
Relative abundance on phylum level
CON
CUMS+PBS
CUMS+FMT
F
CON
CUMS+PBS
CUMS+FMT
P_value
Bacillota (Fimicutes)
* 0.021 9
Bacteroidota
* 0.022 0
Patescibacteria
** 0.008 0
Verrucomicrobiota
* 0.022 7
Spirochaetota
* 0.030 8
Mean proportion/%

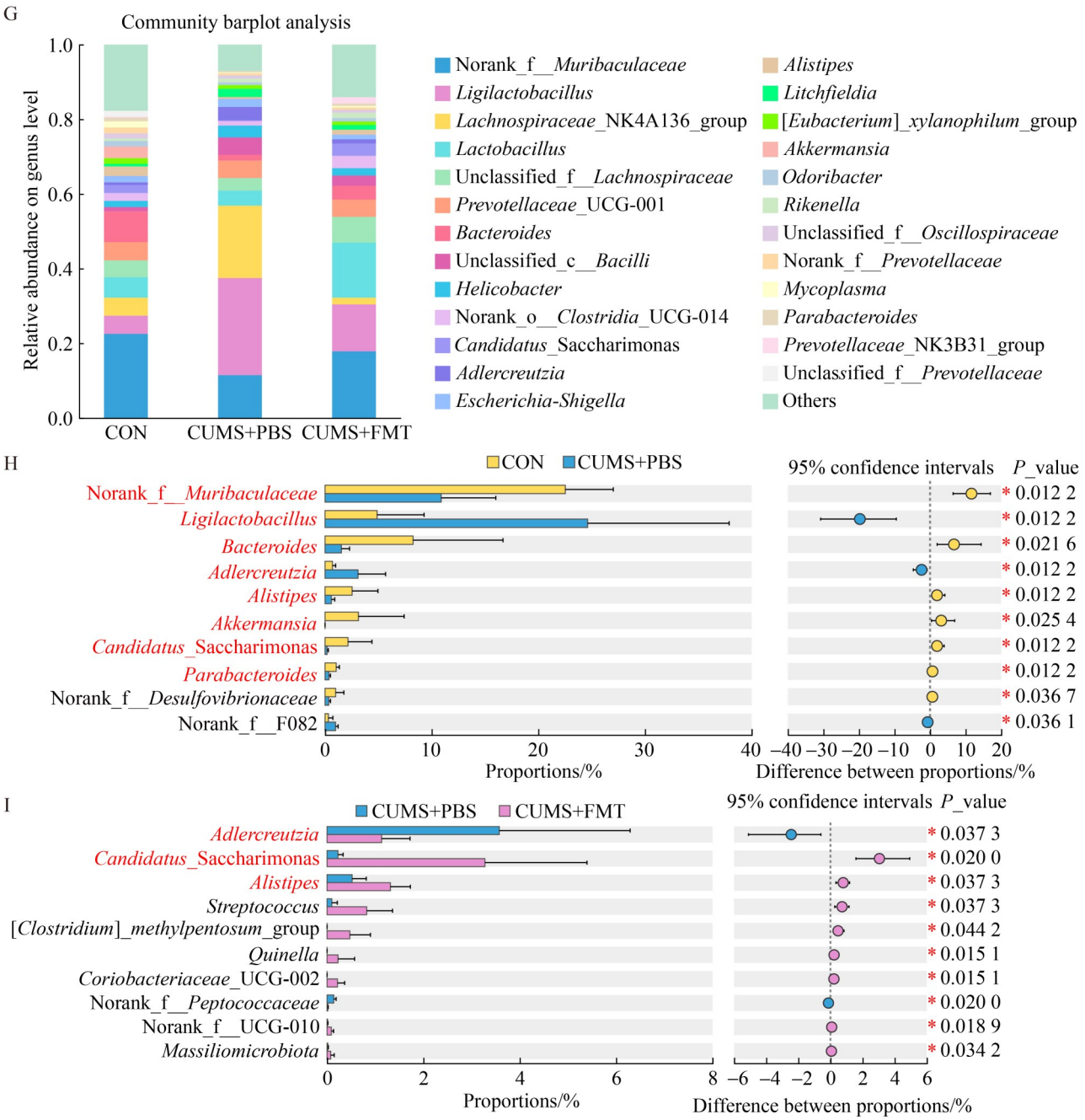
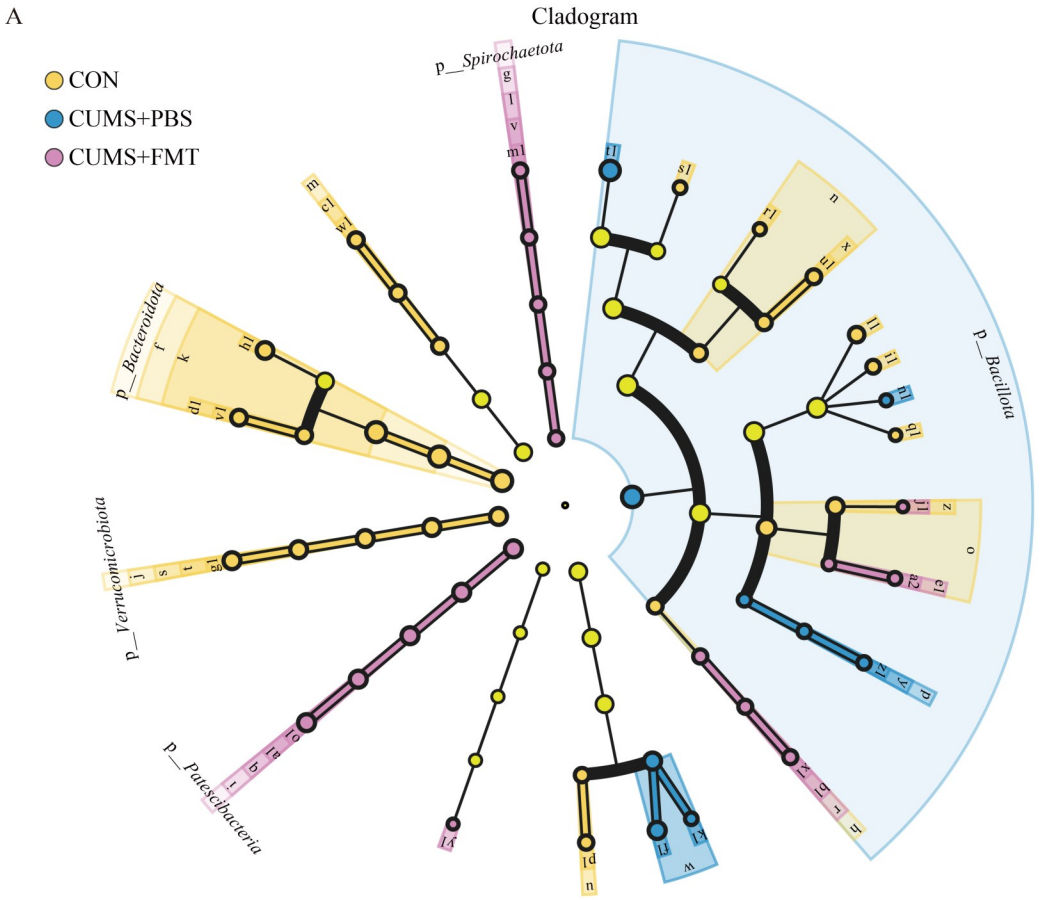


图5　运动对肠道微生物群组成的影响及相关分析

Figure 5　Effects of exercise on gut microbiota composition and associated analyses. A: ACE index; B: Chao1 index; C: Shannon index; D: PCoA analysis of beta diversity of GM; E: GM composition at the phylum level; F: Comparison of phylum-level composition among CON, CUMS+PBS, and CUMS+FMT groups; G: GM composition at the genus level; H: Comparison of genus-level composition between CON and CUMS+PBS groups; I: Comparison of genus-level composition between CUMS+PBS and CUMS+FMT groups. CUMS+PBS: CUMS-exposed mice treated with phosphate-buffered saline; CUMS+FMT: CUMS-exposed mice treated with fecal microbiota transplantation. Data are presented as mean±SD.



a: p__*Bacillota*
b: p__*Bacteroidota*
c: p__*Patescibacteria*
d: p__*Spirochaetota*
e: p__*Verrucomicrobiota*
f: c__*Bacteroidia*
g: c__*Brachyspirae*
h: c__Negativicutes
i: c__*Saccharimonadia*
j: c__*Verrucomicrobiia*
k: o__*Bacteroidales*
l: o__*Brachyspirales*
m: o__*Burkholderiales*
n: o__*Erysipelotrichales*
o: o__*Oscillospirales*
p: o__*Peptococcales*
q: o__*Saccharimonadales*
r: o__*Veillonellales-Selenomonadales*
s: o__*Verrucomicrobiales*
t: f__*Akkermansiaceae*
u: f__*Atopobiaceae*
v: f__*Brachyspiraceae*
w: f__*Eggerthellaceae*
x: f__*Erysipelatoclostridiaceae*
y: f__*Peptococcaceae*
z: f__*Ruminococcaceae*
a1: f__*Saccharimonadaceae*
b1: f__*Selenomonadaceae*
c1: f__*Sutterellaceae*
d1: f__*Tannerellaceae*
e1: f__UCG-010
f1: g__*Adlercreutzia*
g1: g__*Akkermansia*
h1: g__*Alistipes*
i1: g__*Anaerostipes*
j1: g__*Angelakisella*
k1: g__*Berryella*
l1: g__*Blautia*
m1: g__*Brachyspira*
n1: g__*Butyribacter*
o1: g__*Candidatus*_Saccharimonas
p1: g__*Coriobacteriaceae*_UCG-002
q1: g__*Faecalimonas*
r1: g__*Holdemania*
s1: g__*Lactococcus*
t1: g__*Ligilactobacillus*
u1: g__*Massiliomicrobiota*
v1: g__*Parabacteroides*
w1: g__*Parasutterella*
x1: g__*Quinella*
y1: g__norank_f__*Gastranaerophilaceae*
z1: g__norank_f__*Peptococcaceae*
a2: g__norank_f__UCG-010

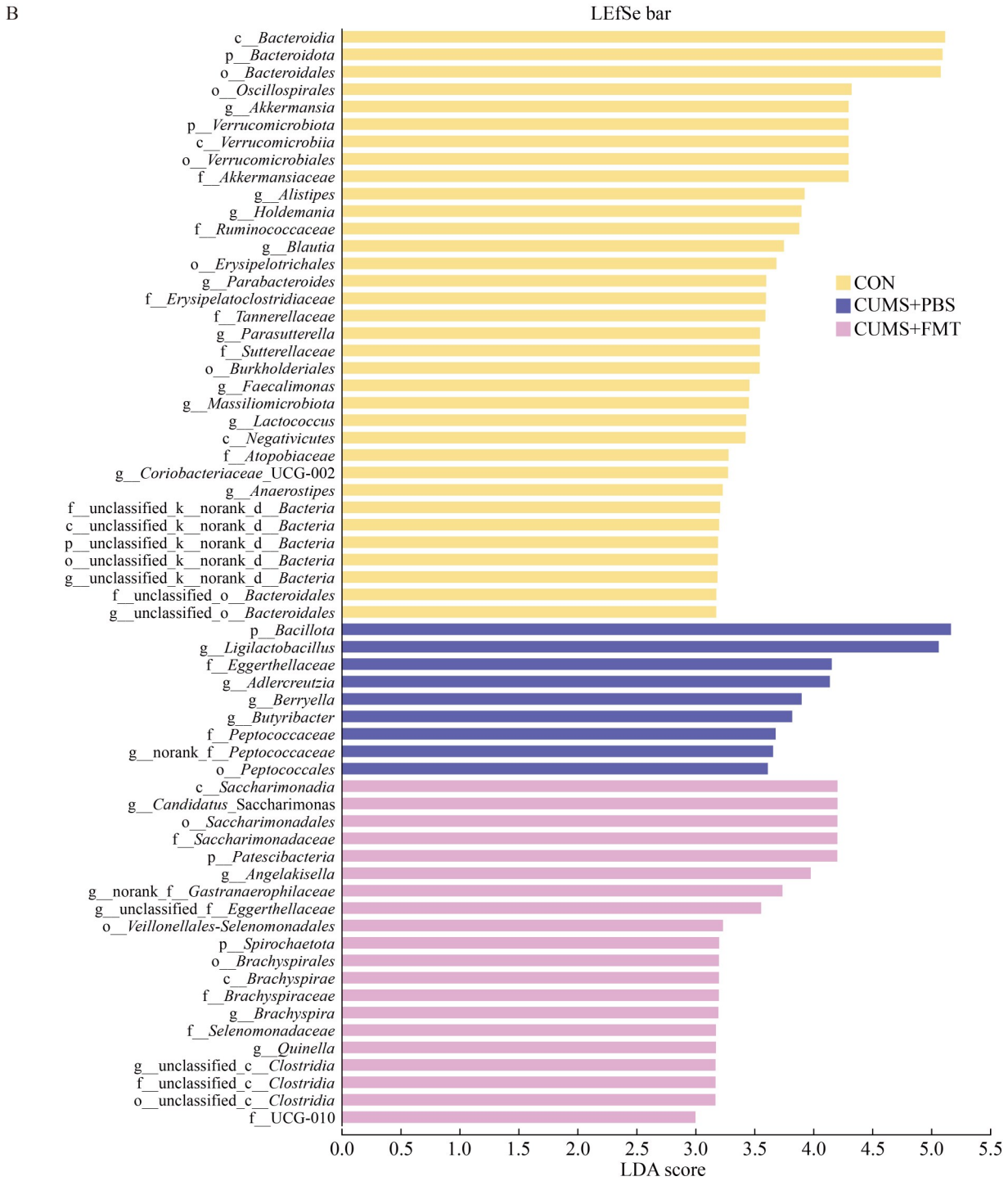


图6 LEfSe分析鉴定的CON、CUMS+PBS和CUMS+FMT组小鼠肠道菌群差异标志物

Figure 6 Differential gut microbial biomarkers identified by LEfSe analysis among CON, CUMS+PBS, and CUMS+FMT mice. A: Cladogram from LEfSe analysis showing differential taxa (from phylum to genus); B: Linear discriminant analysis (LDA) scores (LDA≥3) for differential taxa. LEfSe: Linear discriminant analysis effect size.

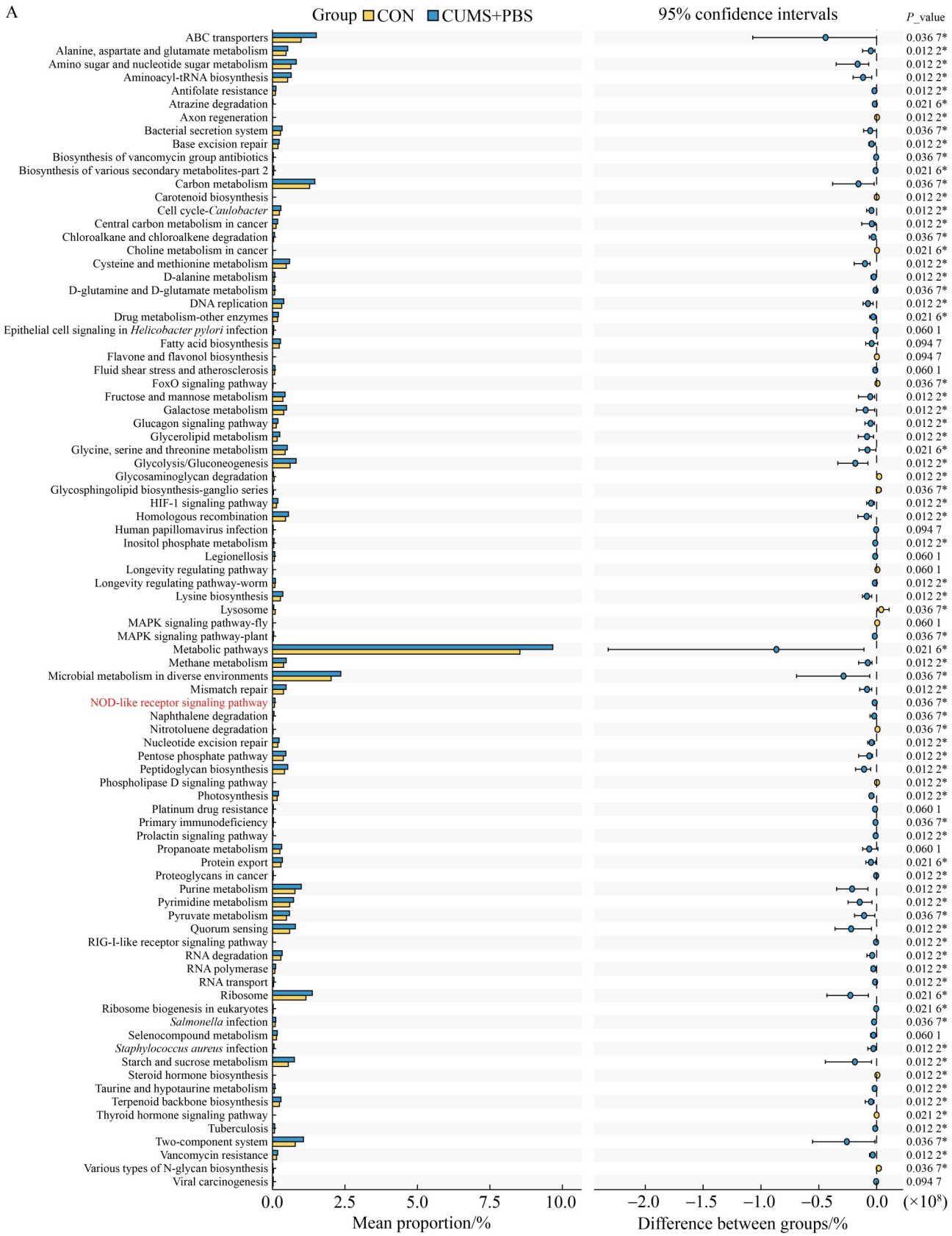
2.4 运动抑制 NOD 样受体信号通路介导的炎症反应

为进一步探讨重塑后的 GM 在功能层面的改变，本研究采用 PICRUSt2 进行了功能预测。结果显示，与 CON 组相比，CUMS+PBS 组共有 68 条功能通路丰度显著升高，14 条通路丰度显著降低(图 7A)。对差异通路进行功能归类分析发现，其中 11 条与炎症及免疫调控密切相关的信号通路发生显著改变，包括核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding and oligomerization domain, NOD)样受体信号通路(NOD-like receptor signaling pathway)、维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)样受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路以及多条病原体感染相关通路等。这些结果表明，CUMS 诱导的 GM 失调可引起广泛的炎症反应，以及与免疫功能相关通路的异常激活，而 PBS 干预未能改善这一变化。与 CUMS+PBS 组相比，CUMS+FMT 组共有 13 条功能通路丰度显著富集，3 条功能通路丰度显著降低(图 7B)。值得注意的是，NOD 样受体信号通路在 CUMS+PBS 组中显著富集，而在 FMT 后显著下降(P<0.05)。结果提示，游泳干预重塑后的 GM 通过抑制 NOD 样受体信号通路发挥抗炎效应。

为进一步验证预测结果，本研究采用 qPCR 检测了海马组织中与 NOD 样受体信号通路密切相关的炎症因子 IL-18、IL-1β 以及信号分子 NLRP3、TLR4 的 mRNA 表达水平。结果显示，与 CON 组相比，CUMS+PBS 组 IL-18 和 NLRP3 基因的转录水平显著增高(P<0.01，P<0.01；图 8A、8C)，IL-1β 和 TLR4 虽有升高趋势但差异无统计学意义(P>0.05；图 8B、8C)；而与 CUMS+PBS 组相比，CUMS+FMT 组中 IL-18、NLRP3、TLR4 转录水平均显著降低(P<0.000 1，P<0.01，P<0.05；图 8A、8C、8D)。结果表明，CUMS 可激活海马 NOD 样受体信号通路，放大炎症反应。移植游泳重塑后的 GM 能有效逆转这一变化。分子验证与 PICRUSt2 功能预测结果一致，提示 GM 结构改变可能通过抑制该通路减轻神经炎症，进而改善抑郁样行为。

2.5 肠道微生物群的改变与抑郁表型及炎症指标高度相关

为深入探究肠道微生物群与宿主表型之间的关联，本研究进行了 Spearman 相关性分析(图 8E、8F)。结果显示，特定菌属的相对丰度改变与小鼠行为学指标及神经炎症因子表达水平存在显著相关性。在保护性 GM 方面，*Bacteroides* 和 *Parabacteroides* 的相对丰度与积极行为指标(OFT 中央活动时间、SPT 蔗糖偏好)呈正相关，而与抑郁样行为指标(FST、TST 不动时间)及促炎因子(IL-18、NLRP3)表达水平呈负相关。研究表明，*Bacteroides* 和 *Parabacteroides* 可通过产生 SCFAs、调节肠道屏障功能及胆汁酸代谢等途径发挥抗炎作用[21]，提示其在抑郁症中具有保护功能。此外，布劳特氏菌属(*Blautia*)、*Candidatus*_Saccharimonas、*Akkermansia*、副萨特氏菌属(*Parasutterella*)及 *Alistipes* 的相对丰度也与积极行为指标呈正相关。其中，*Candidatus*_Saccharimonas 与所有检测的炎症指标(IL-18、IL-1β、NLRP3、TLR4)均呈负相关，*Alistipes* 与 NLRP3 表达水平呈负相关，进一步支持这些菌属的抗炎特性。在有害 GM 方面，*Adlercreutzia* 的相对丰度与抑郁样行为指标及促炎信号分子 TLR4 的表达水平呈正相关，而与探索行为及快感行为指标呈负相关，提示其参与了抑郁相关的病理过程。上述结果表明，CUMS 诱导的 GM 改变与抑郁样行为及神经炎症水平密切相关。其中 *Candidatus*_Saccharimonas、*Alistipes* 等菌属通过抑制炎症反应发挥保护作用，而 *Adlercreutzia* 的富集则可能加剧了促炎及抑郁样表型。这为解释 GM 通过炎症通路调控抑郁症提供了关键证据。


A
Group CON CUMS+PBS
95% confidence intervals
P_value
ABC transporters 0.036 7*
Alanine, aspartate and glutamate metabolism 0.012 2*
Amino sugar and nucleotide sugar metabolism 0.012 2*
Aminoacyl-tRNA biosynthesis 0.012 2*
Antifolate resistance 0.012 2*
Atrazine degradation 0.021 6*
Axon regeneration 0.012 2*
Bacterial secretion system 0.036 7*
Base excision repair 0.012 2*
Biosynthesis of vancomycin group antibiotics 0.036 7*
Biosynthesis of various secondary metabolites-part 2 0.021 6*
Carbon metabolism 0.036 7*
Carotenoid biosynthesis 0.012 2*
Cell cycle-Caulobacter 0.012 2*
Central carbon metabolism in cancer 0.012 2*
Chloroalkane and chloroalkene degradation 0.036 7*
Choline metabolism in cancer 0.021 6*
Cysteine and methionine metabolism 0.012 2*
D-alanine metabolism 0.012 2*
D-glutamine and D-glutamate metabolism 0.036 7*
DNA replication 0.012 2*
Drug metabolism-other enzymes 0.021 6*
Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection 0.060 1
Fatty acid biosynthesis 0.094 7
Flavone and flavonol biosynthesis 0.094 7
Fluid shear stress and atherosclerosis 0.060 1
FoxO signaling pathway 0.036 7*
Fructose and mannose metabolism 0.012 2*
Galactose metabolism 0.012 2*
Glucagon signaling pathway 0.012 2*
Glycerolipid metabolism 0.012 2*
Glycine, serine and threonine metabolism 0.021 6*
Glycolysis/Gluconeogenesis 0.012 2*
Glycosaminoglycan degradation 0.012 2*
Glycosphingolipid biosynthesis-ganglio series 0.036 7*
HIF-1 signaling pathway 0.012 2*
Homologous recombination 0.012 2*
Human papillomavirus infection 0.094 7
Inositol phosphate metabolism 0.012 2*
Legionellosis 0.060 1
Longevity regulating pathway 0.060 1
Longevity regulating pathway-worm 0.012 2*
Lysine biosynthesis 0.012 2*
Lysosome 0.036 7*
MAPK signaling pathway-fly 0.060 1
MAPK signaling pathway-plant 0.036 7*
Metabolic pathways 0.021 6*
Methane metabolism 0.012 2*
Microbial metabolism in diverse environments 0.036 7*
Mismatch repair 0.012 2*
NOD-like receptor signaling pathway 0.036 7*
Naphthalene degradation 0.036 7*
Nitrotoluene degradation 0.036 7*
Nucleotide excision repair 0.012 2*
Pentose phosphate pathway 0.012 2*
Peptidoglycan biosynthesis 0.012 2*
Phospholipase D signaling pathway 0.012 2*
Photosynthesis 0.012 2*
Platinum drug resistance 0.060 1
Primary immunodeficiency 0.036 7*
Prolactin signaling pathway 0.012 2*
Propanoate metabolism 0.060 1
Protein export 0.021 6*
Proteoglycans in cancer 0.012 2*
Purine metabolism 0.012 2*
Pyrimidine metabolism 0.012 2*
Pyruvate metabolism 0.036 7*
Quorum sensing 0.012 2*
RIG-I-like receptor signaling pathway 0.012 2*
RNA degradation 0.012 2*
RNA polymerase 0.012 2*
RNA transport 0.012 2*
Ribosome 0.021 6*
Ribosome biogenesis in eukaryotes 0.021 6*
Salmonella infection 0.036 7*
Selenocompound metabolism 0.060 1
Staphylococcus aureus infection 0.012 2*
Starch and sucrose metabolism 0.012 2*
Steroid hormone biosynthesis 0.012 2*
Taurine and hypotaurine metabolism 0.012 2*
Terpenoid backbone biosynthesis 0.012 2*
Thyroid hormone signaling pathway 0.021 2*
Tuberculosis 0.012 2*
Two-component system 0.036 7*
Vancomycin resistance 0.012 2*
Various types of N-glycan biosynthesis 0.036 7*
Viral carcinogenesis 0.094 7
0.0 2.5 5.0 7.5 10.0
Mean proportion/%
−2.0 −1.5 −1.0 −0.5 0.0 (×10^8)
Difference between groups/%

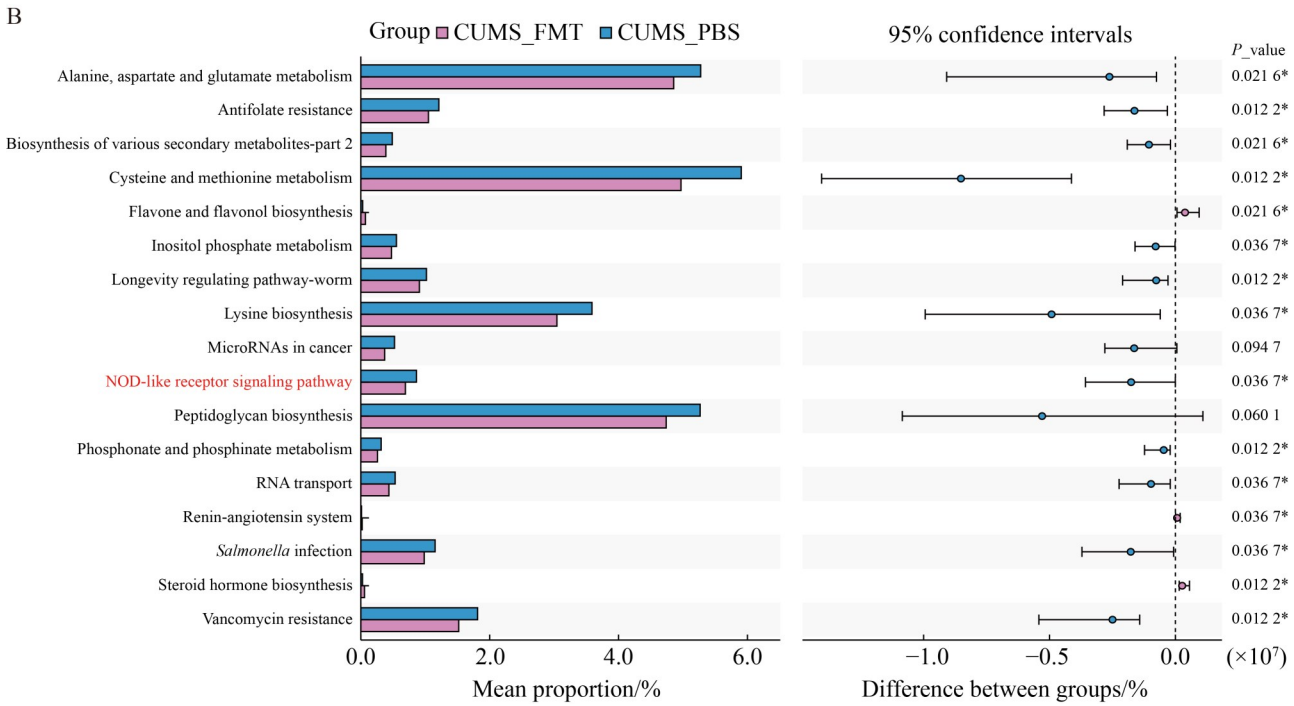
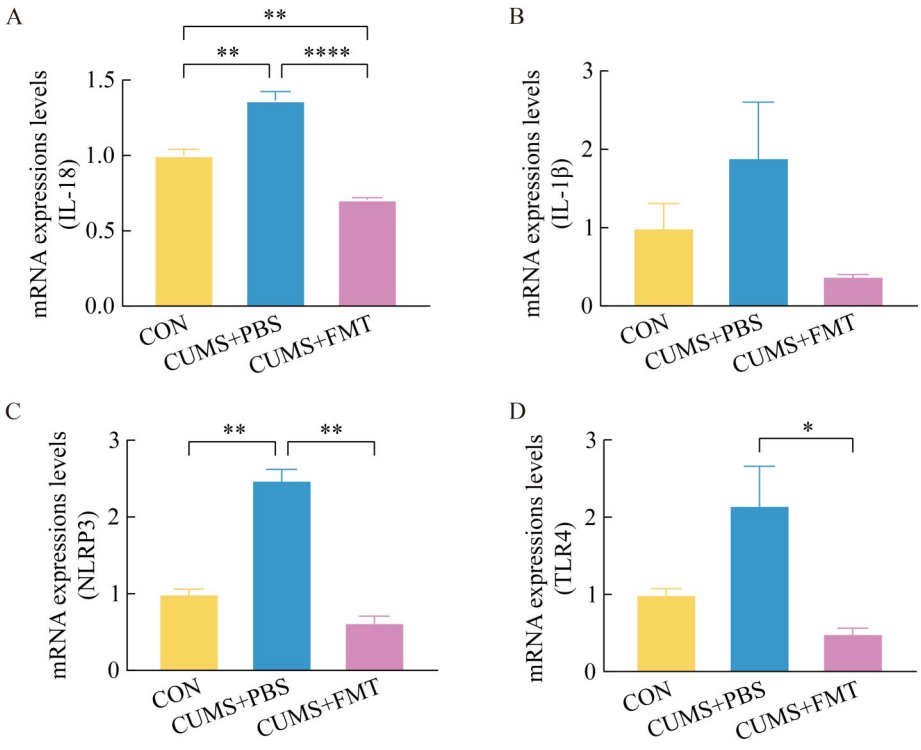
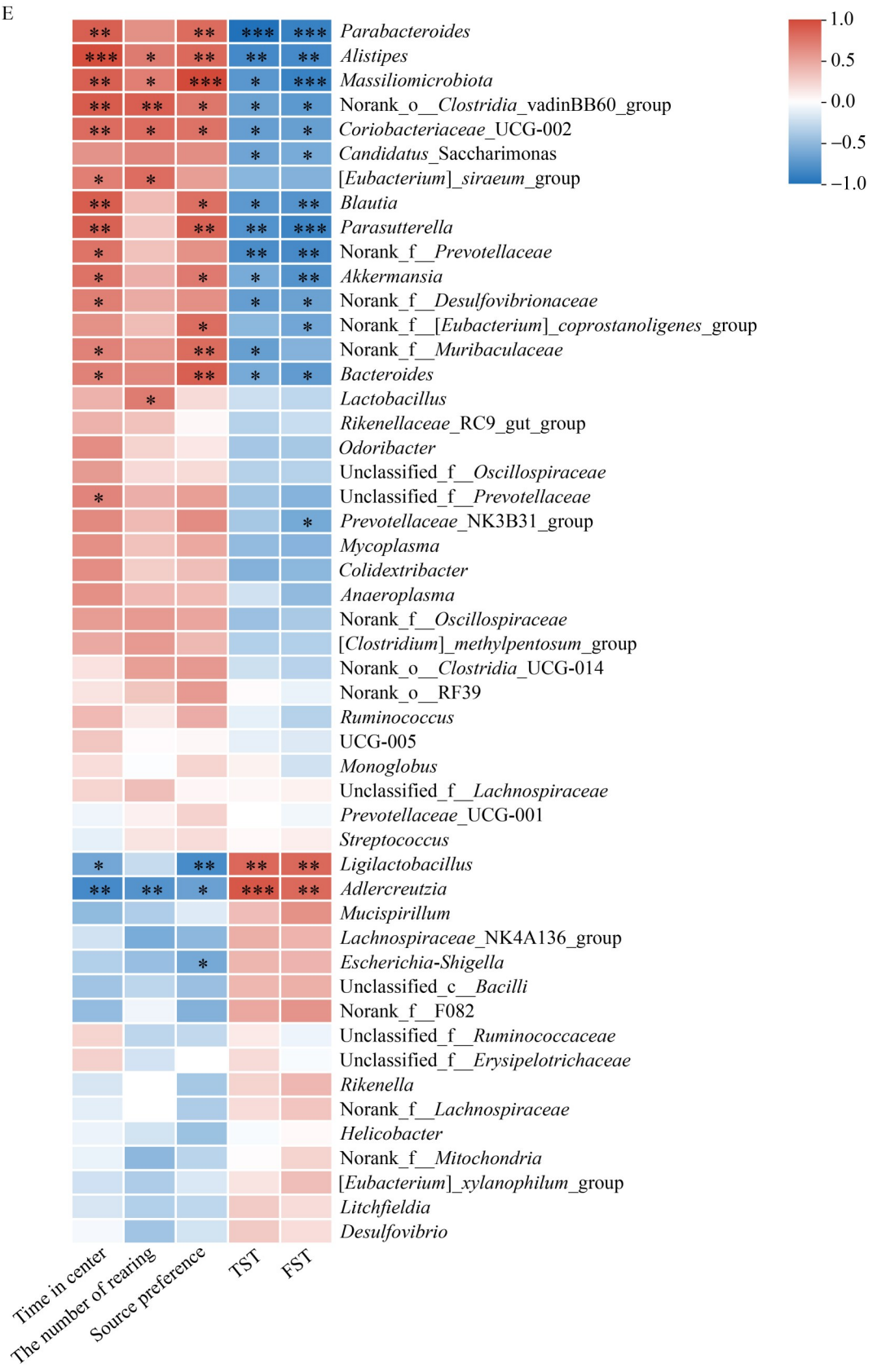


图7 基于KEGG通路的菌群功能预测分析

Figure 7 Prediction of gut microbial functions based on KEGG pathways. A: Differential KEGG pathways and their relative abundances between the CON and CUMS+PBS groups; B: Differential KEGG pathways and their relative abundances between the CUMS+PBS and CUMS+FMT groups.



E


1.0
0.5
0.0
−0.5
−1.0
Parabacteroides
Alistipes
Massiliomicrobiota
Norank_o__*Clostridia*_vadinBB60_group
*Coriobacteriaceae*_UCG-002
*Candidatus*_Saccharimonas
[*Eubacterium*]_*siraeum*_group
Blautia
Parasutterella
Norank_f__*Prevotellaceae*
Akkermansia
Norank_f__*Desulfovibrionaceae*
Norank_f__[*Eubacterium*]_*coprostanoligenes*_group
Norank_f__*Muribaculaceae*
Bacteroides
Lactobacillus
*Rikenellaceae*_RC9_gut_group
Odoribacter
Unclassified_f__*Oscillospiraceae*
Unclassified_f__*Prevotellaceae*
*Prevotellaceae*_NK3B31_group
Mycoplasma
Colidextribacter
Anaeroplasma
Norank_f__*Oscillospiraceae*
[*Clostridium*]_*methylpentosum*_group
Norank_o__*Clostridia*_UCG-014
Norank_o__RF39
Ruminococcus
UCG-005
Monoglobus
Unclassified_f__*Lachnospiraceae*
*Prevotellaceae*_UCG-001
Streptococcus
Ligilactobacillus
Adlercreutzia
Mucispirillum
*Lachnospiraceae*_NK4A136_group
Escherichia-Shigella
Unclassified_c__*Bacilli*
Norank_f__F082
Unclassified_f__*Ruminococcaceae*
Unclassified_f__*Erysipelotrichaceae*
Rikenella
Norank_f__*Lachnospiraceae*
Helicobacter
Norank_f__*Mitochondria*
[*Eubacterium*]_*xylanophilum*_group
Litchfieldia
Desulfovibrio
Time in center
The number of rearing
Source preference
TST
FST

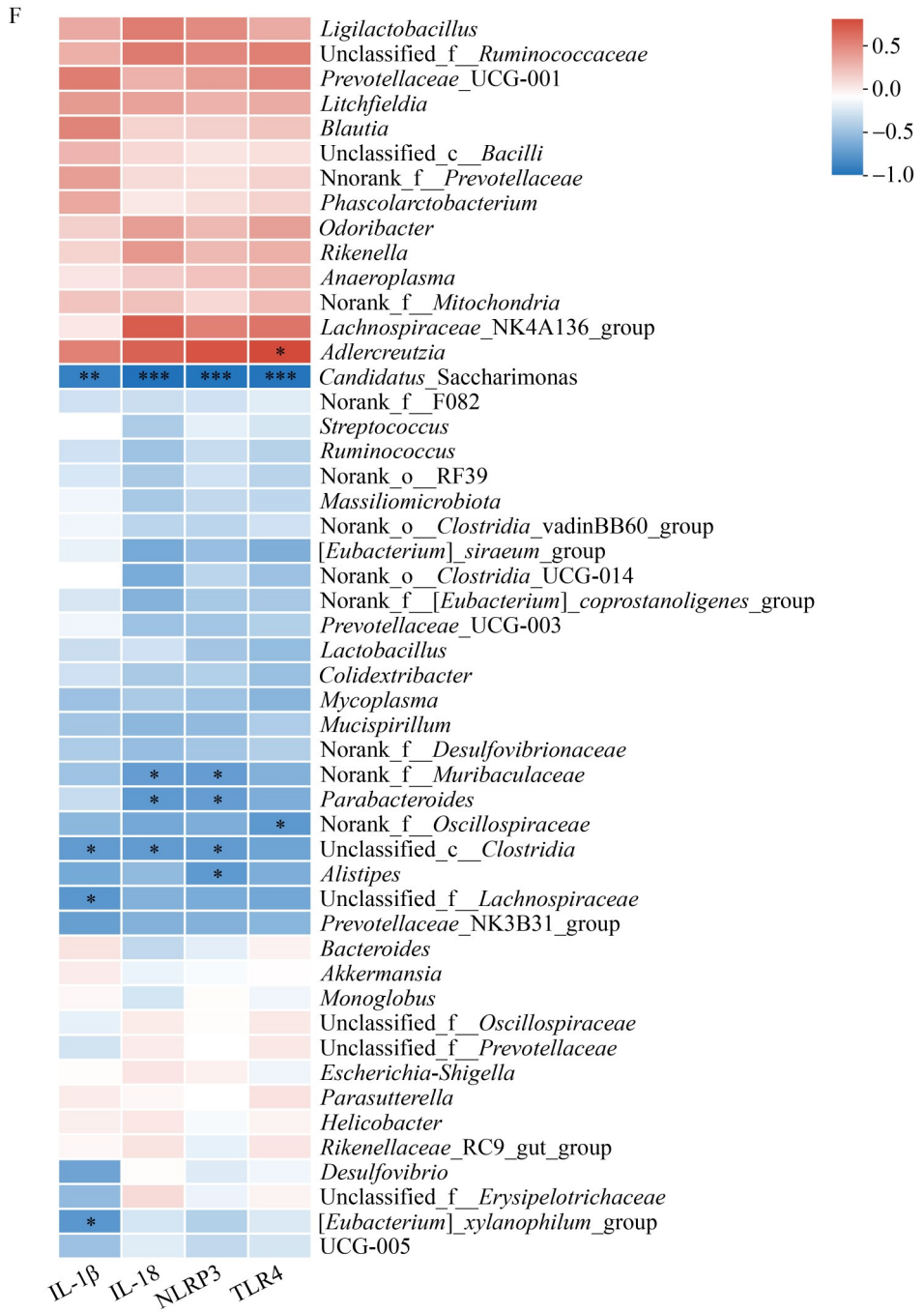


图8 运动对海马炎症因子表达的影响及菌群-行为-脑炎性因子的相关性分析

Figure 8 Effects of exercise on hippocampal inflammatory factor expression and correlation analysis among gut microbiota, behavior, and hippocampal inflammatory factors. A−D: mRNA expression levels of hippocampal IL-18, IL-1β, NLRP3, and TLR4; E: Spearman correlation analysis between behavioral tests (OFT, SPT, TST, FST) and GM alterations; F: Spearman correlation analysis between hippocampal inflammatory factors and GM alterations. IL-18: Interleukin-18; IL-1β: Interleukin-1β; NLRP3: NLR family pyrin domain containing 3; TLR4: Toll-like receptor 4.

3 讨论与结论

抑郁症的治疗因有效性、安全性和可及性限制而面临挑战。既往研究证实，FMT 可通过调节 GM 产生抗抑郁效应，但这些研究多采用健康供体的粪菌。运动作为有效非药物干预手段，其重塑后的 GM 是否具有更显著的抗抑郁潜力，以及该效应能否通过 FMT 传递，尚缺乏直接因果证据。本研究通过建立 CUMS 诱导的抑郁小鼠模型，结合游泳干预与 FMT 实验，首次证实游泳干预重塑后的 GM 可通过 FMT 改善 CUMS 诱导的抑郁样行为，该作用与失调“肠-脑轴”功能的恢复有关。支持这一观点的证据包括：(1) CUMS 诱导小鼠抑郁样行为、GM 失调和多样性降低，而游泳干预可逆转这些变化；(2)将游泳干预后供体的粪菌移植给 CUMS 受体小鼠，可显著改善其抑郁样行为，并修复海马神经元损伤与结肠组织的病理损伤；(3) FMT 逆转了 CUMS 导致的 GM 多样性下降，回调了抗炎相关菌属丰度，抑制了促炎菌属的增殖，并抑制了 NOD 样受体信号通路的激活及下游炎症因子的表达；(4)相关性分析揭示了有益菌属与抗炎表型及积极行为的正相关关系，以及有害菌属与促炎表型及抑郁行为的正相关关系；(5) 游泳干预重塑后的 GM 可通过 FMT 有效传递发挥抗抑郁效应。这些发现为基于运动干预的微生物靶向治疗策略提供了新的因果证据。

3.1 运动改善慢性不可预见性温和应激诱导的抑郁

越来越多证据表明，GM 与“肠-脑轴”的关联在抑郁症起始和发展过程中起着至关重要的作用[9]。在临床抑郁症患者和动物模型中，GM 失调与抑郁之间的关联已得到证实[22]。GM 失调的主要特征包括多样性和丰度降低、B/F 比值降低、炎性相关菌群富集以及抗炎菌群降低等[8]，这与本研究中 CUMS 组观察到的 GM 特征结果一致。尽管既往多项研究证实运动对抑郁症的改善有积极作用[23-24]，但大多局限于描述运动对抑郁症患者 GM 组成的影响，其改善抑郁样行为的机制未完全阐明[12,25]。本研究为运动通过调节 GM 改善抑郁症状补充了关键证据，并证实游泳干预可重塑 GM 以及修复“肠-脑轴”损伤。

本研究首先系统观察了各组小鼠行为学表现及 GM 组成的变化，为 FMT 奠定了关键的供体基础。与 CUMS 组相比，SW 组小鼠表现出更活跃的探索行为、蔗糖偏好以及应对应激的积极行为策略，这与既往研究关于运动改善抑郁样表型的结论一致[26]。也与运动促进多巴胺、内啡肽等神经递质释放的经典机制相吻合[27]。更为重要的是，游泳干预不仅使因 CUMS 降低的 GM 的 α 多样性和丰度得以恢复(如 Chao1、Shannon 指数恢复至 CON 组水平)，还促进了 β 多样性还促进了结构性重塑。通过改变肠道微环境(如绒毛和杯状细胞增加)选择性地富集了具有抗炎功能的特定菌群(如 *Bacteroidota* 和 *Patescibacteria*)。这些菌群在 CUMS 组中显著减少，而在 SW 组中显著富集。特别是能产生 SCFAs 并增强肠道屏障完整性的关键菌属(如 norank_f__*Muribaculaceae*、*Alistipes*、*Candidatus*_Saccharimonas)在 CUMS 组中丰度显著降低，而在 SW 组中显著富集。这一现象表明，游泳干预的抗抑郁作用不仅依赖于多样性的恢复，更依赖于抗炎菌群的定向重建。

3.2 运动重塑肠道微生物群改善抑郁

运动干预改善抑郁样行为以及病理损伤与“菌-肠-脑轴”变化有关，这是宿主与 GM 相互作用的结果，这一观点在 FMT 实验中得到证实。首先，CUMS 组小鼠表现出的典型抑郁样行为，在 FMT 后均得到不同程度逆转甚至恢复。此外，神经炎症与抑郁症密切相关，其中海马 DG 区作为情绪调节和认知功能的关键脑区，在慢性应激下易发生病理损伤[28]。其次，游泳干预

可通过 FMT 有效修复 CUMS 导致的海马 DG 区神经元排列紊乱、尼氏小体着色变浅、神经元密度下降以及结肠绒毛高度降低和杯状细胞减少等病理损伤。这些行为学和组织学的改善与 PICRUSt2 功能预测结果一致，即炎症/免疫相关通路(尤其是 NOD 样受体信号通路)在 CUMS 组显著富集，而在 SW 组显著下降。这为进一步聚焦特定炎症信号通路提供了依据。值得注意的是，FMT 的改善效应与直接游泳干预的效果类似，这一可传递性结果与本研究前期关于运动重塑 GM 改善肥胖和动脉粥样硬化的结果类似[14-15]。

此外，FMT 有效逆转了 CUMS 诱导的 GM 失调，这一改善不仅体现在群落结构上，更与抑郁行为的缓解及神经炎症的抑制存在关联。CUMS 导致 GM 的 α 多样性显著下降，β 多样性形成了特征性的抑郁菌群结构聚类。这一发现与既往文献报道的抑郁症患者菌群多样性下降一致[29]。在菌属层面，促炎相关的 *Adlercreutzia* 和 *Ligilactobacillus* 富集，而具有屏障保护与抗炎潜能的 *Blautia*、*Akkermansia* 和副拟杆菌属(*Parabacteroides*)等有益菌减少。*Blautia* 作为共生专性厌氧菌属，可通过诱导调节性 T 细胞生成及 SCFAs 维持肠道稳态并抑制炎症反应[30]。*Parabacteroides* 和 *Akkermansia* 存在协同保护效应，通过上调黏蛋白和紧密连接蛋白的基因表达，增强肠道上皮屏障功能[31]。这类菌群的减少可能会引起肠道黏液的成分和分泌量变化，从而影响腔内细菌的组成与活性，形成炎症加剧和肠漏[32]，导致肠道屏障中的细菌及代谢物进入血液循环，进一步激活促炎通路，引起抑郁症状[33-34]。FMT 干预后，GM 多样性恢复，结构向健康供体偏移，关键有益菌得以回调。本研究进一步证实，游泳重塑后的 GM 具有抑制中枢神经炎症通路、修复肠道屏障的抗抑郁效应，并且这种效应可通过 FMT 有效传递，这可能成为未来抑郁症治疗中一种非常具有潜力的干预策略。

3.3 运动通过肠道微生物群抑制 NOD 样受体信号通路改善抑郁

免疫炎症损伤是抑郁症的重要病理机制之一。GM 可直接调节免疫系统，通过维持或破坏免疫耐受参与抑郁症的发生发展[35-36]。研究发现，GM 通过 NOD 样受体调节免疫和炎症反应[37]。CUMS 通常会导致 GM 失调并伴有慢性炎症反应。这一过程始于肠道屏障完整性受损，如杯状细胞损伤或数量减少，黏膜通透性增加。CUMS 还导致 SCFAs 相关菌群丰度下降，进一步削弱肠道屏障功能，这些改变不仅直接导致脂多糖入血，还会过度激活 TLR4/NLRP3 炎症通路，形成恶性炎症循环，加剧抑郁症状[38]。这与本研究结果一致。16S rRNA 基因测序、肠道屏障检测、qPCR 和 PICRUSt2 功能预测分析均表明，游泳干预能重塑 GM、修复因 CUMS 导致的肠道损伤并改善炎症。此外，CUMS+PBS 组在多条炎症/免疫调控相关通路上显著富集，特别是 NOD 样受体信号通路在抑郁小鼠中过度激活，而 FMT 后该通路受到抑制，这一结果在结肠和海马组织中均有体现。这些结果一方面证实 CUMS 导致 GM 功能改变与特异地激活 NOD 样受体通路以及炎症反应增强有关，另一方面也验证了游泳干预对抑郁症“肠-脑轴”的调节作用。

NLRP3 是 NOD 样受体家族核心分子复合物，在免疫系统中发挥重要作用。其激活由多种应激因子通过细胞膜 TLR4 启动核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路所介导，诱导 NLRP3、pro-IL-1β、pro-IL-18 等前体分子的转录；随后，NLRP3 多蛋白复合物寡聚化并激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1)，促进 IL-1β 和 IL-18 成熟与分泌[38-39]。既往研究表明，IL-1β 和 IL-18 的水平升高会加剧神经炎症，并参与应激相关精神障碍的发生[40]。为验证 NOD 样受体通路是否介导 CUMS 小鼠炎症过程，本研究检测了该通路的关键分子(NLRP3、

IL-18、IL-1β、TLR4)的 mRNA 表达。结果与功能预测一致，CUMS+PBS 组海马中 IL-18 和 NLRP3 显著升高，而 FMT 后这些指标显著下降。这表明抑郁样行为与 NOD 样受体信号通路激活有关。重要的是，神经炎症的升高可被移植游泳干预重塑后的 GM 所抑制，这可能是通过抑制 TLR4/NLRP3 炎症级联反应实现的。这一发现与既往报道一致[39]。

Spearman 相关性分析为上述机制提供了 GM 层面的解释。本研究发现，*Parabacteroides* 和 *Candidatus*_Saccharimonas 的丰度与抗炎表型及积极行为呈正相关，而与 NLRP3、IL-18、TLR4 呈负相关；*Adlercreutzia* 则相反。这些相关性分析并非简单的统计关联，而是基于既往研究的证据支持。研究表明，*Parabacteroides* 可通过抑制 TLR4 信号通路发挥抗炎作用[41]。*Akkermansia* 和 *Parabacteroides* 的协同作用可增强肠道上皮屏障功能并改善炎症反应。总体而言，现有证据表明，免疫炎症通路激活与 CUMS 诱导 GM 变化有关。游泳干预的抗抑郁效应可能通过抑制 TLR4-NLRP3 信号通路减轻神经炎症实现。需要强调的是，相关性分析本身不能证明因果关系，但功能预测和分子验证的结果相互支持。

3.4 优势与局限性

本研究系统探讨了运动通过重塑 GM 改善 CUMS 诱导的抑郁样行为的机制，并通过 FMT 验证了 GM 在运动抗抑郁效应中的作用。研究整合了行为学、组织病理学、微生物学、分子生物学等多层证据，为理解运动抗抑郁机制提供了新的视角。

本研究有几方面的优势：(1)研究设计上首次将游泳干预、FMT 与 CUMS 抑郁模型相结合，明确了游泳重塑 GM 改善抑郁的作用；(2)方法学上采用 PICRUSt2 功能预测与 qPCR 分子验证相结合的策略，从功能通路层面筛选并验证了 NOD 样受体信号通路的核心作用，为 GM 功能研究提供了方法学参考；(3)揭示了 NOD 样受体信号通路作为 GM 影响抑郁的关键节点，并通过相关性分析锁定 *Parabacteroides*、*Candidatus_Saccharimonas* 等关键菌属，为精准干预靶点的筛选提供了依据；(4)转化意义上证实运动重塑后的 GM 具有可传递的抗抑郁效应，为开发基于 GM 的新型干预策略提供了理论依据。

本研究也存在一定局限性：(1)由于 16S rRNA 基因测序技术的限制无法提供 GM 代谢功能的直接证据，未来需结合宏基因组学、代谢组学等技术进行深入研究；(2) PICRUSt2 功能预测基于 16S rRNA 基因数据推断，虽与 qPCR 结果一致，但缺乏蛋白水平证据和直接因果验证(如 NLRP3 敲除小鼠或特异性抑制剂实验)，功能预测结果的可靠性有待进一步证实；(3)本研究仅在动物水平完成，CUMS 模型虽为经典抑郁动物模型，但仍需在不同抑郁模型及临床队列中进行验证，以评估结果的普遍性和推广性；(4)本研究通过相关性分析筛选出多个有益菌属，但尚未对起关键效应作用的单一菌株进行分离、鉴定和单菌移植验证，难以确定具体致效菌种。

未来需要整合多组学技术分离鉴定驱动抗抑郁表型的关键菌株及其活性代谢产物，并在临床研究中评估运动干预对抑郁症患者 GM 的影响，以评估其转化应用潜力。

作者贡献声明

门杰：提出论文选题、设计论文框架、撰写和修改论文；武思敏：负责 CUMS 抑郁模型构建、实验取材、收集统计数据、撰写和修改论文；张郁茜：负责 FMT 干预实验、实验取材、收集核实数据和修改论文；朱国玉：负责 CUMS 抑郁模型构建及分组干预；王鹏博：负责小鼠海马及结肠组织取材与处理；于政扬：负责小鼠灌胃；崔程龙：指导分子生物学实验过程；王琦：指导整体实验设计、审核论文初稿及终稿；王耀勇：指导菌群分析及生物信息学数据处理、修改论文；刘鹏鸿：指导论文撰写。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

[1] GBD 2023 Disease and Injury and Risk Factor Collaborators. Burden of 375 diseases and injuries, risk-attributable burden of 88 risk factors, and healthy life expectancy in 204 countries and territories, including 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023[J]. The Lancet, 2025, 406(10513): 1873-1922.

[2] Alemi F, Aljuaid M, Durbha N, Yousefi M, Min H, Sylvia LG, Nierenberg AA. A surrogate measure for patient reported symptom remission in administrative data[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21: 121.

[3] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. 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.

[4] De Crescenzo F, de Giorgi R, Garriga C, Liu Q, Fazel S, Efthimiou O, Hippisley-Cox J, Cipriani A. Real-world effects of antidepressants for depressive disorder in primary care: population-based cohort study[J]. The British Journal of Psychiatry, 2025, 226(5): 278-287.

[5] Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20–64 years: cohort study using a primary care database[J]. BMC Medicine, 2018, 16: 36.

[6] Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database[J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 315.

[7] Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Rubin RR, Lucas M, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults[J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 63-72.

[8] Zhao ML, Liu PH, Pan MZ, Guo YH, Sun T, Ren ZX, Zheng XJ, Li MC, Chao XW, Wang JJ, Zeng JH, Liu XH, Yang Y, Luo PY, Zheng D, Kuang JL, Ding KK, Zhao AH, Ge K, Ouyang YJ, et al. Microbiota-metabolome interplay in depression: metabolic insights and diagnostic potential[J]. Cell Reports Medicine, 2026, 7(1): 102574.

[9] Liu LX, Wang HY, Chen XY, Zhang YD, Zhang HP, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment[J]. eBioMedicine, 2023, 90: 104527.

[10] Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression: a systematic review[J]. Clinical Psychology Review, 2021, 83: 101943.

[11] Liu LX, Wang HY, Zhang HP, Chen XY, Zhang YD, Wu J, Zhao LB, Wang DF, Pu JC, Ji P, Xie P. Toward a deeper understanding of gut microbiome in depression: the promise of clinical applicability[J]. Advanced Science, 2022, 9(35): 2203707.

[12] De Souza PB, de Araujo Borba L, Castro de Jesus L, Valverde AP, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Major depressive disorder and gut microbiota: role of physical exercise[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(23): 16870.

[13] Nicolas S, Dohm-Hansen S, Lavelle A, Bastiaanssen TFS, English JA, Cryan JF, Nolan YM. Exercise mitigates a gut microbiota-mediated reduction in adult hippocampal neurogenesis and associated behaviours in rats[J]. Translational Psychiatry, 2024, 14: 195.

[14] Men J, Cui CL, Li H, Li ZW, Zhang Y, Liu ZY, Wang Q, Liu PH, Zou SL, Yu ZY, Zhang YX, Wu SM, Zhu GY, Wang PB, Huang XL. Cold water swimming reshapes gut microbiome to improve high-fat diet-induced obesity[J]. Frontiers in Microbiology, 2025, 16: 1589902.

[15] Men J, Li H, Cui CL, Ma XD, Liu PH, Yu ZY, Gong XY, Yao YH, Ren JY, Zhao CR, Song BY, Yin KJ, Wu JT, Liu W. Fecal bacteria transplantation replicates aerobic exercise to reshape the gut microbiota in mice to inhibit high-fat diet-induced atherosclerosis[J]. PLoS One, 2025, 20(2): e0314698.

[16] 刘冬播, 陈泽文, 王云, 李昕鹏, 赵彭玉, 郑浩贤. 慢性不可预知温和应激诱导的抑郁小鼠中央杏仁核和边缘前皮质神经网络的可塑性变化[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(11): 2082-2091.
Liu DB, Chen ZW, Wang Y, Li XP, Zhao PY, Zheng HX. Neuronal plasticity changes in the central amygdala and prelimbic cortex network in mice with chronic unpredictable mild stress-induced depression[J]. Journal of Southern Medical University, 2024, 44(11): 2082-2091 (in Chinese).

[17] Peng YL, Liu YN, Liu L, Wang X, Jiang CL, Wang YX. Inducible nitric oxide synthase is involved in the modulation of depressive behaviors induced by unpredictable chronic mild stress[J]. Journal of Neuroinflammation, 2012, 9: 75.

[18] Bokoliya SC, Dorsett Y, Panier H, Zhou YJ. Procedures for fecal microbiota transplantation in murine microbiome studies[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 711055.

[19] Wang P, Gao JP, Ke WX, Wang J, Li DT, Liu RL, Jia Y, Wang XH, Chen X, Chen F, Hu XS. Resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed mice *via* modulating the composition and metabolic function of the gut microbiota[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 156: 83-98.

[20] Lukić I, Getselter D, Ziv O, Oron O, Reuveni E, Koren O, Elliott E. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior[J]. Translational Psychiatry, 2019, 9: 133.

[21] Li ZY, Zhang L, Wan ZX, Liu HJ, Zhang T, Li Y.

Therapeutic potential of the gut commensal bacterium *Parabacteroides goldsteinii* in human health and disease treatment[J]. Frontiers in Microbiology, 2025, 16: 1618892.

[22] Liu PH, Liu ZF, Wang JZ, Wang JY, Gao MX, Zhang YY, Yang CX, Zhang AX, Li GZ, Li XR, Liu S, Liu LX, Sun N, Zhang KR. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression[J]. Nature Communications, 2024, 15: 3003.

[23] Men J, Zhang YX, Wu SM, Wang PB, Yu ZY, Zhu GY, Wang JW, An WQ, Li ZW, Liu PH. Does physical activity really improve anxiety and depression in overweight or obese children and adolescents A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2026, 26: 139.

[24] Noetel M, Sanders T, Gallardo-Gómez D, Taylor P, del Pozo Cruz B, van den Hoek D, Smith JJ, Mahoney J, Spathis J, Moresi M, Pagano R, Pagano L, Vasconcellos R, Arnott H, Varley B, Parker P, Biddle S, Lonsdale C. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2024, 384: e075847.

[25] Donati Zeppa S, Ferrini F, Agostini D, Amatori S, Barbieri E, Piccoli G, Sestili P, Stocchi V. Nutraceuticals and physical activity as antidepressants: the central role of the gut microbiota[J]. Antioxidants, 2022, 11(2): 236.

[26] Ding ZF, Du LF. Swimming exercise ameliorates depressive-like behavior by anti-inflammation activity, rebalancing gut *Escherichia coli* and *Lactobacilli*[J]. Brain Research, 2022, 1797: 148113.

[27] Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: possible neural mechanisms[J]. General Hospital Psychiatry, 2017, 49: 2-10.

[28] Hao R, Gao XL, Lu Q, Zhao T, Lu XX, Zhang FP, Pei YJ, Lang JQ, Liu HH, Song JG, Zhang ZH. CUMS induces depressive-like behaviors and cognition impairment by activating the ERS-NLRP3 signaling pathway in mice[J]. Journal of Affective Disorders, 2025, 369: 547-558.

[29] Zhang S, Pan D, Chen SY, Tang D, Yang H, Song DQ, Yuan B, Huang JH, Jiang MC, Wang FS, Xu QY. Paeoniflorin ameliorates depressive behaviours by modulating microbiota-gut-brain axis functions[J]. General Psychiatry, 2025, 38(4): e101979.

[30] Liu XM, Mao BY, Gu JY, Wu JY, Cui SM, Wang G, Zhao JX, Zhang H, Chen W. *Blautia*: a new functional genus with potential probiotic properties[J]. Gut Microbes, 2021, 13: 1875796.

[31] Gaifem J, Mendes-Frias A, Wolter M, Steimle A, Garzón MJ, Ubeda C, Nobre C, González A, Pinho SS, Cunha C, Carvalho A, Castro AG, Desai MS, Rodrigues F, Silvestre R. *Akkermansia muciniphila* and *Parabacteroides distasonis* synergistically protect from colitis by promoting ILC3 in the gut[J]. mBio, 2024, 15(4): e00078-24.

[32] Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome[J]. Gut, 2013, 62(10): 1505-1510.

[33] Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis[J]. Clinics and Practice, 2017, 7(4): 987.

[34] Cheng JZ, Hu HK, Ju YM, Liu J, Wang M, Liu BS, Zhang Y. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: deep insight into biological mechanisms and potential applications[J]. General Psychiatry, 2024, 37: e101374.

[35] Zhang XJ, He X, Zhao YN, Zou Q, Liang YL, Zhang JL, Feng BW, Rong PJ, Wang Y. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation regulates gut microbiota mediated peripheral inflammation and metabolic disorders to suppress depressive-like behaviors in CUMS rats[J]. Frontiers in Microbiology, 2025, 16: 1576686.

[36] Song XK, Zhu HH, Chen ZJ, Wang YF, Zhang JL, Wang Y, Rong PJ, Wang JY. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation alleviates inflammation-induced depression by modulating peripheral-central inflammatory cytokines and the NF-κB pathway in rats[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1536056.

[37] Pellegrini C, Antonioli L, Calderone V, Colucci R, Fornai M, Blandizzi C. Microbiota-gut-brain axis in health and disease: is NLRP3 inflammasome at the crossroads of microbiota-gut-brain communications[J]. Progress in Neurobiology, 2020, 191: 101806.

[38] Liu XJ, Liu HM, Wu XL, Zhao ZY, Wang SY, Wang HM, Qin XM. Xiaoyaosan against depression through suppressing LPS mediated TLR4/NLRP3 signaling pathway in "microbiota-gut-brain" axis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 335: 118683.

[39] Liu RL, Zhou H, Qu HL, Chen YL, Bai QY, Guo FQ, Wang L, Jiang XB, Mao HF. Effects of aerobic exercise on depression-like behavior and TLR4/NLRP3 pathway in hippocampus CA1 region of CUMS-depressed mice[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 341: 248-255.

[40] Roy S, Arif Ansari M, Choudhary K, Singh S. NLRP3 inflammasome in depression: a review[J]. International Immunopharmacology, 2023, 117: 109916.

[41] Koh GY, Kane A, Lee K, Xu QB, Wu X, Roper J, Mason JB, Crott JW. *Parabacteroides distasonis* attenuates Toll-like receptor 4 signaling and Akt activation and blocks colon tumor formation in high-fat diet-fed azoxymethane-treated mice[J]. International Journal of Cancer, 2018, 143(7): 1797-1805.