·流行病与统计方法·

肠道菌群、血液代谢物与妊娠期抑郁——一项基于东亚人群的孟德尔随机化研究

邓玲，李桦康，李霞，李启佳，林冰，郝柳映
成都中医药大学附属医院健康管理中心，四川 成都 610075

摘要：目的 利用孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）方法评估肠道菌群、血液代谢物与妊娠期抑郁的因果关系。**方法** 利用东亚人群的全基因组关联研究数据，基于两样本 MR 方法评估 216 种物种级肠道菌群、61 种血液代谢物对妊娠期抑郁的因果效应。反向 MR 方法评估妊娠期抑郁对已识别的肠道菌种和血液代谢物的影响，以排除反向因果偏倚。**结果** 研究发现 11 种肠道菌种和 4 种血液代谢物与妊娠期抑郁之间存在因果关联。其中，5 种肠道菌种（*Akkermansia muciniphila*、*Desulfovibrio piger*、*Providencia rettgeri*、*Clostridium phytofermentans*、*Ruminococcus obeum*）和 2 种血液代谢物（谷氨酰胺、α－氨基丁酸）被认为是妊娠期抑郁的保护因素；而另外 6 种肠道菌种（*Streptococcus pneumoniae*、*Blautia hansenii*、*Bacteroides xylanisolvens*、*Eubacterium dolichum*、*Prevotella veroralis*、*Streptococcus vestibularis*）和 2 种血液代谢物（醛固酮、苯丙氨酸）则是妊娠期抑郁的危险因素。反向 MR 分析未发现存在反向因果关联。**结论** 本研究鉴定出 11 种肠道菌种与 4 种血液代谢物，有望成为东亚人群妊娠期抑郁的潜在治疗靶点。

关键词：肠道菌群；血液代谢物；妊娠期抑郁；孟德尔随机化
中图分类号：R711.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-8507（2026）05-796-07
DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202507479

Gut microbiota, blood metabolites, and pregnancy depression: a Mendelian randomization study in East Asian populations

DENG Ling, LI Hua-kang, LI Xia, LI Qi-jia, LIN Bing, HAO Liu-ying
Health Management Center, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China

Abstract: Objective To evaluate the causal relationships between gut microbiota, blood metabolites, and pregnancy depression using Mendelian randomization (MR). **Methods** Using genome-wide association study data from East Asian populations, a two-sample MR approach was employed to assess the causal effects of 216 species of gut microbiota and 61 blood metabolites on pregnancy depression. Reverse MR analysis evaluated the impact of pregnancy depression on the identified gut microbiota species and blood metabolites, thereby excluding reverse causality bias. **Results** The study identified causal associations between 11 gut microbiota species and 4 blood metabolites with pregnancy depression. Among these, five gut microbiota species (*Akkermansia muciniphila, Desulfovibrio piger, Providencia rettgeri, Clostridium phytofermentans, and Ruminococcus obeum*) and two blood metabolites (glutamine and α-aminobutyric acid) were identified as protective factors against pregnancy depression. Conversely, 6 gut microbiota species (*Streptococcus pneumoniae, Blautia hansenii, Bacteroides xylanisolvens, Eubacterium dolichum, Prevotella veroralis, and Streptococcus vestibularis*) and two blood metabolites (*aldosterone and phenylalanine*) were identified as risk factors. Reverse MR analysis found no evidence of reverse causality. **Conclusion** This study identifies 11 gut microbiota species and 4 blood metabolites that may represent promising therapeutic targets for pregnancy depression in East Asian populations.

Keywords: Gut microbiota; Blood metabolites; Pregnancy depression; Mendelian randomization

抑郁是妊娠期最常见的精神障碍之一，其患病率接近五分之一[1-2]。其病理机制尚未完全阐明，可能涉及遗传易感性、神经内分泌－免疫网络紊乱及社会环境应激等多因素共同作用[3]。近年来，肠－脑轴理论与多组学技术为其机制研究提供了新视角。例如，有研究发现妊娠期抑郁患者中 *Butyricicoccus*、*Rhodococcus*、*Papillibacter* 等菌属丰度较高，而健康人群则是 *Enterobacter*、*Adlercreutzia* 和 *Enterococcus* 等菌属丰度较高[3]。另有研究报道，五种血液代谢物（丙

基金项目：四川省干部保健科研课题（2024-501）；四川省名中医传承工作室建设项目（川中医药函[2024]23 号）
作者简介：邓玲（1994－），女，本科，主管护师，研究方向：围产期妇女全周期健康管理
通信作者：郝柳映，E-mail：912585937@qq.com

氨酸、亮氨酸、乳酸、葡萄糖和苯丙氨酸）在妊娠期抑郁患者中显著增加[4]。这些结果提示肠道菌群、血液代谢物与妊娠期抑郁存在密切关联。

然而，现有研究证据主要来源于观察性研究，难以有效区分所观察关联是真实的因果效应，还是由残余混杂因素或反向因果关系所致。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR) 分析作为一种新兴的因果推断方法，通过遗传变异作为工具变量(instrumental variable, IV)，有助于克服混杂偏倚与反向因果干扰。已有研究基于欧洲人群数据，使用 MR 方法探索肠道菌群、血液代谢物与围产期抑郁（定义为从妊娠期至产后一年内发生的抑郁）或产后抑郁的因果关系[5-8]，但尚未有研究专门聚焦于妊娠期这一特定的生理阶段。从妊娠期过渡到产后期，机体在神经内分泌调节、免疫信号传导及代谢特征等方面均发生显著变化[9]，提示妊娠期抑郁可能具备独特的病理机制。此外，不同种族人群在遗传背景、饮食习惯和环境暴露等方面存在明显差异，导致肠道菌群结构和血液代谢谱呈现显著的群体异质性[10]，使得基于欧洲人群的研究结论未必适用于东亚及其他族群。

基于上述背景，本研究利用东亚人群的全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）汇总数据，采用 MR 分析方法系统探究肠道菌群、血液代谢物与妊娠期抑郁的因果关系。研究成果有望为东亚人群妊娠期抑郁的精准防治提供潜在的治疗靶点。

1　材料与方法

1.1　研究设计　本研究整体分为两步骤分析框架，具体流程见图 1。第一步，进行正向 MR，采用两样本 MR 方法评估肠道菌群（步骤 1A）和血液代谢物（步骤 1B）对妊娠期抑郁的因果效应。第二步，进行反向 MR，采用两样本 MR 方法评估妊娠期抑郁对正向 MR 识别出的阳性肠道菌群（步骤 2A）和血液代谢物（步骤 2B）的影响，排除潜在的反向因果偏倚。

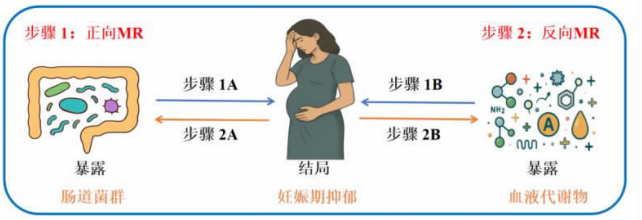


图 1　研究流程图

Figure 1　Study flowchart

1.2　数据来源　本研究选取了当前东亚人群中最新、规模最大的公开 GWAS 汇总数据。肠道菌群和血液代谢物的数据来自一项中国人群队列研究[11]，该研究提供了 500 个肠道菌群特征（涵盖门至种水平）和 112 种代谢物数据。为增强生物学解析的准确性，选取其中 216 个种水平的肠道菌群特征进行深入分析。同时，筛选出 61 种典型血液代谢物纳入研究，包括氨基酸及其衍生物（30 种）、激素（10 种）、维生素（10 种）和微量元素（11 类），而其他诸如人体测量、血常规及肝肾功能等指标则未纳入分析。妊娠期抑郁的数据则来源于一项日本人群队列研究[12]，该研究依据症状轨迹将围产期抑郁分为妊娠期、产后早期、产后晚期及慢性抑郁四种亚型。本研究选用其妊娠期抑郁亚型进行分析，样本总量为 11 660 人，分别来自两个基因分型平台（JPA NEO 平台 5 098 人，JPA v2 平台 6 562 人）。所有 GWAS 数据的来源及基本特征见表 1。

表 1　GWAS 数据信息汇总表

Table 1　Overview of GWAS data information

特征名称	发布年份（年）	种族	样本量	PubmedID	访问数据库名称	访问编号
肠道菌群	2022	中国	1 539	34980918	中国国家基因库	CNP0000794
血液代谢物	2022	中国	2 002	34980918	中国国家基因库	CNP0000794
妊娠期抑郁	2024	日本	5 098	40226751	GWAS Catalog	GCST90435440
妊娠期抑郁	2024	日本	6 562	40226751	GWAS Catalog	GCST90435445

1.3　IV 的筛选　为筛选合适的 IV，实施以下程序：(1)IV 显著性阈值设定：选择与肠道菌群和血液代谢物相关的单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms, SNP）作为候选 IV，并参考既往研究[13]，设定显著性标准为 $P<1\times10^{-5}$；(2)连锁不平衡修正：为确保所选 SNP 的独立性，应用东亚人群基因组为参考去除连锁不平衡（参数设定：$r^2<0.001$，窗口距离 =10 000 kb）；(3)特殊 SNP 剔除：排除了回文 SNP，并通过 MR Steiger 过滤方法剔除那些与暴露因素相关性低于结局因素相关性的 IV；(4)IV 强度验证：删除 F 值小于 10 的 SNP，以避免弱 IV 偏倚。F 值的计算公式为[14]：$F=R^2\times(N-2)/(1-R^2)$，$R^2=2\times EAF\times(1-EAF)\times\beta^2/(2\times EAF\times(1-EAF)\times\beta^2+2\times EAF\times(1-EAF)\times N\times s_x^2)$，其中，EAF 为效应等位基因频率，$\beta$ 为等位基因效应值，s_x 为标准误差，N 为样本量。

1.4　正向 MR 分析　采用两样本 MR 方法系统评估

暴露(肠道菌群和血液代谢物)对结局(妊娠期抑郁)的因果效应。当 IV 数量大于 3 的情况下，主要统计方法是随机效应的逆方差加权（inverse variance weighted, IVW)法,而对于具有 2～3 个 IV 的情况,主要统计方法则调整为固定效应的 IVW 法[13]。为了进一步增强结果的稳健性和可信度,还将 MR-Egger 回归法、加权中位数法、加权模式法和简单模式法作为补充方法。只有当五种方法的 β 值效应方向一致,并且 IVW 检验的结果在 α=0.05 水准时,方可认定研究结果具有统计学意义。而对于单个 IV 的情况,当 Wald 比率检验的结果在 α=0.05 水准时,认定研究结果具有统计学意义。鉴于结局数据为二分类变量,MR 结果以比值比（odds ratio,*OR*）及其 95%置信区间(confidence interval,*CI*)的形式报告。

1.5 反向 MR 分析 反向 MR 分析探究暴露（妊娠期抑郁)对结局(正向 MR 识别出的肠道菌群和血液代谢物)的因果关系。分析方法学框架与正向 MR 研究保持一致。在筛选妊娠期抑郁的 IV 时，因传统阈值($P<5\times10^{-8}$)所得 SNP 数量不足,参考既往研究将显著性阈值放宽至 $P<5\times10^{-6}$[15]。若反向 MR 结果不显著,将进一步增强正向 MR 分析结果的可靠性。鉴于结局数据为连续性变量,MR 结果以 β 值及其 95% *CI* 的形式报告。

1.6 敏感性分析 为了验证 MR 分析所得因果关联的稳健性，开展了多维度敏感性检验。采用 MR-Egger 回归截距检验、MR 多态性残差和离群值(Mendelian randomization-pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)检验水平多效性。基于 IVW 和 MR-Egger 方法的 Cochran *Q* 检验评估异质性。如果检验结果在 $\alpha>0.05$ 水准时，则认为没有检测到显著的多效性或异质性。所有的统计分析均基于 R 软件(版本 4.4.0)的 TwoSampleMR(版本 0.6.14)包完成。

2 结 果

2.1 肠道菌群对妊娠期抑郁的因果效应 以 216 种肠道菌种为暴露，分别利用两个不同基因分型平台(JPA NEO 与 JPA v2）的妊娠期抑郁数据作为结局，进行了正向 MR 分析。综合两项分析结果,共发现 11 种肠道菌种对妊娠期抑郁存在因果关系。见图 2。

以 JPA NEO 平台数据为结局时，鉴定出 7 种肠道菌种与妊娠期抑郁存在因果关系。具体如下：*Akkermansia muciniphila*（IVW,*OR*=0.937,95% *CI*:0.887～0.991,*P*=0.022)、*Desulfovibrio piger*(IVW,*OR*=0.945,95% *CI*:0.902～0.990,*P*=0.016)、*Providencia rettgeri*（IVW,*OR*=0.807,95% *CI*:0.719～0.905,*P*<0.001)、*Clostridium phytofermentans*(IVW,*OR*=0.807,95% *CI*:0.687～0.948,*P*=0.009）等 4 种菌种丰度增加与妊娠期抑郁风险的降低相关。相反，*Streptococcus pneumoniae*（IVW,*OR*=1.357,95% *CI*:1.093～1.683,*P*=0.006)、*Blautia hansenii*(IVW,*OR*=1.279,95% *CI*:1.021～1.601,*P*=0.032)、*Bacteroides xylanisolvens*(IVW,*OR*=1.347,95% *CI*:1.048～1.731,*P*=0.020）等 3 种菌种丰度增加与妊娠期抑郁的风险增加相关。

以 JPA v2 平台数据为结局时，鉴定出 4 种肠道菌种具有因果关系。具体如下:*Ruminococcus obeum*(IVW,*OR*=0.804,95% *CI*:0.667～0.970,*P*=0.023）丰度增加与妊娠期抑郁风险的降低相关。相反，*Eubacterium dolichum*（IVW,*OR*=1.203,95% *CI*:1.005～1.440,*P*=0.044)、*Prevotella veroralis*（IVW,*OR*=1.163,95% *CI*:1.034～1.308,*P*=0.012)、*Streptococcus vestibularis*（IVW,*OR*=1.142,95% *CI*:1.028～1.269,*P*=0.014）等 3 种菌种丰度增加与妊娠期抑郁的风险增加相关。

2.2 血液代谢物对妊娠期抑郁的因果效应 以 61 种血液代谢物为暴露,分别利用两个不同基因分型平台（JPA v2 与 JPA NEO）的妊娠期抑郁数据作为结局,进行了正向 MR 分析。综合两项分析结果,共发现 4 种血液代谢物对妊娠期抑郁存在因果关系。见图 3。

值得注意的是,谷氨酰胺在两项分析中均被鉴定为妊娠期抑郁的保护因素。

以 JPA NEO 平台数据为结局时，鉴定出 2 种血液代谢物与妊娠期抑郁存在因果关系。具体如下:谷氨酰胺（IVW,*OR*=0.335,95% *CI*:0.139～0.808,*P*=0.015）水平升高与妊娠期抑郁风险的降低相关。相反,醛固酮(IVW,*OR*=1.328,95% *CI*:1.036～1.702,*P*=0.025)水平升高与妊娠期抑郁的风险增加相关。

以 JPA v2 平台数据为结局时，鉴定出 3 种血液代谢物具有因果关系。具体如下：谷氨酰胺(IVW,*OR*=0.420,95% *CI*:0.191～0.923,*P*=0.031)和 α-氨基丁酸（IVW,*OR*=0.430,95% *CI*:0.214～0.864,*P*=0.018）水平升高与妊娠期抑郁风险的降低相关。相反，苯丙氨酸（IVW,*OR*=5.121,95% *CI*:1.725～15.204,*P*=0.003)水平升高与妊娠期抑郁的风险增加相关。

2.3 反向 MR 分析 反向 MR 分析显示，妊娠期抑郁对正向 MR 所识别的阳性肠道菌群和血液代谢物均不存在显著的因果关联。见图 4。

2.4 敏感性分析 敏感性分析支持上述正向 MR 阳性结果的稳健性。未发现水平多效性和异质性证据。见表 2。

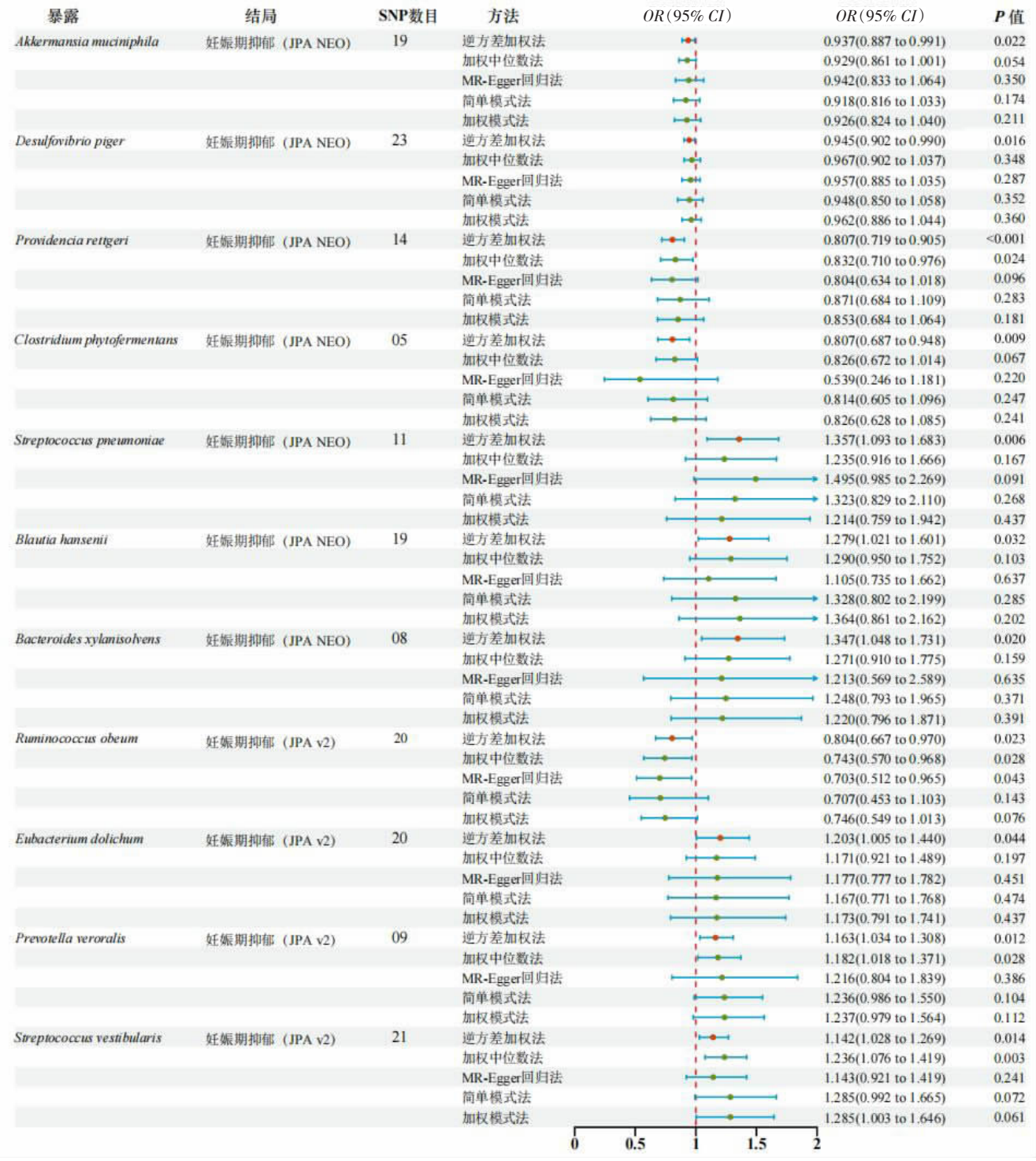


图 2　肠道菌群对妊娠期抑郁的 MR 分析结果

Figure 2　Results of MR analysis of gut microbiota on pregnancy depression

3　讨　论

本研究通过整合东亚人群的 GWAS 数据，采用 MR 方法系统评估了 216 种肠道菌种、61 种血液代谢物与妊娠期抑郁之间的潜在因果关系。分析结果显示 11 种肠道菌种、4 种血液代谢物与妊娠期抑郁存在潜在的因果关联。反向 MR 分析未发现显著的反向因果关联，敏感性分析亦未检测到水平多效性和异质性，进一步支持 MR 阳性结果的稳健性。

本研究发现的部分菌种与妊娠期抑郁的因果关联得到了既往研究的支持。例如，一项动物研究表明，*Akkermansia muciniphila* 具有抗抑郁作用，其机制可能通过提高肠道中血清素水平、抑制血清素转运蛋白的表达以及抑制肠道神经的激活来实现[16]。一项基于泰国人群的研究表明，Desulfovibrio piger 的丰度与抑郁严重程度呈负相关[17]。关于 *Streptococcus pneumoniae* 的研究表明，该菌种可通过感染中枢神经系统导致海

马区域脑源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子水平下降，并促使血液中促肾上腺皮质激素水平升高，从而诱发抑郁样行为[18]。*Eubacterium dolichu* 丰度被发现与肥胖呈正相关[19]，而多项研究已证实肥胖是妊娠期抑郁的重要风险因素之一[20]。另有研究指出，*Streptococcus vestibularis* 丰度增加与同型半胱氨酸水平升高相关[21]，后者又与抑郁症状严重程度呈正相关[22]。本研究结果不仅为既往发现提供了进一步支持，也为该领域未来的深入探索奠定了重要基础。

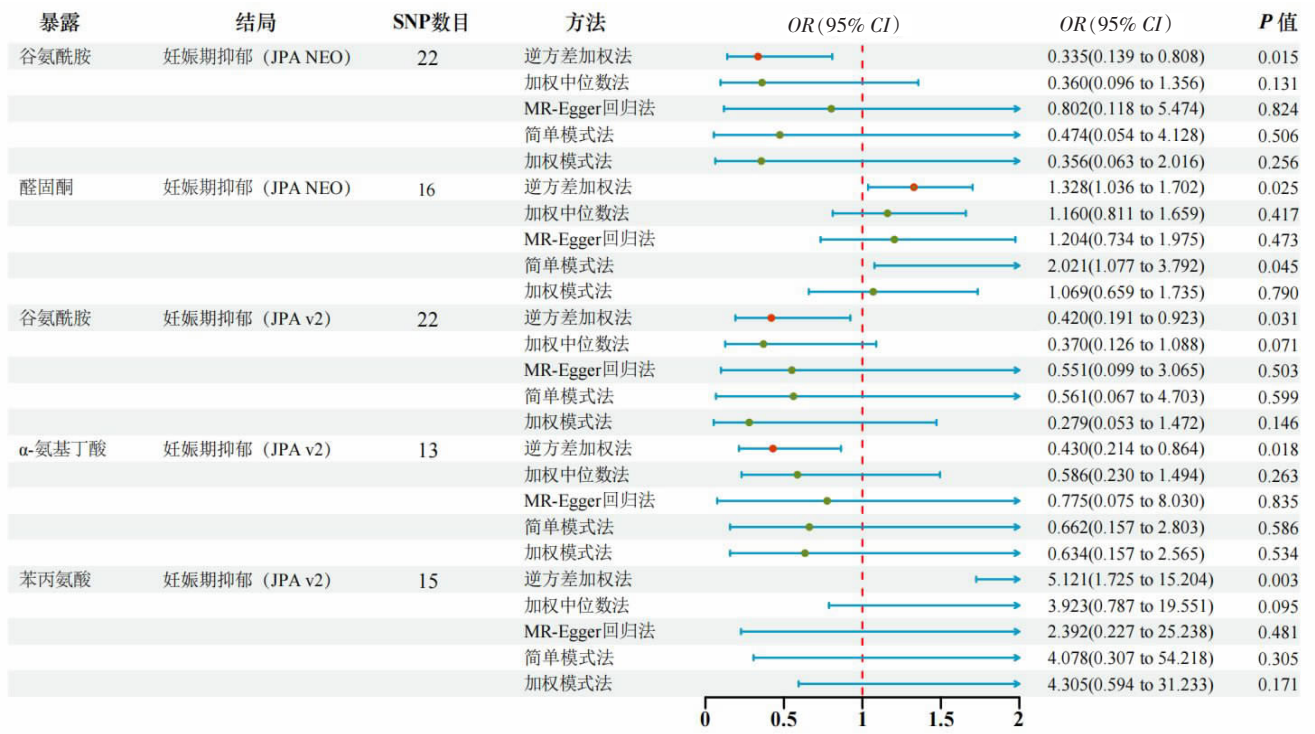


图 3 血液代谢物对妊娠期抑郁的 MR 分析结果

Figure 3 Results of MR analysis of blood metabolites on pregnancy depression

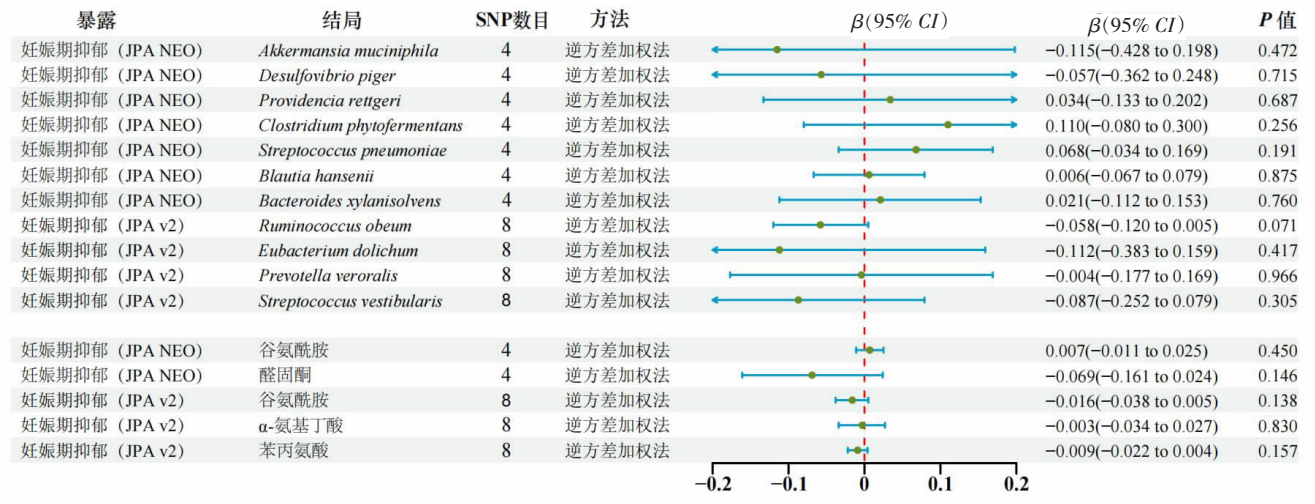


图 4 妊娠期抑郁对阳性肠道菌群和血液代谢物的反向 MR 分析结果

Figure 4 Results of reverse MR analysis of pregnancy depression on positive gut microbiota and blood metabolites

在血液代谢物方面，本研究发现谷氨酰胺和 α－氨基丁酸对妊娠期抑郁具有保护作用，而醛固酮和苯丙氨酸则增加其风险。这些发现得到了既往研究的支持。醛固酮作为肾素－血管紧张素－醛固酮系统的重要效应分子，妊娠期生理性升高有助于适应血容量扩张，但其可能诱发中枢盐皮质激素受体过度激活，从而导致抑郁[23]。有研究表明，苯丙氨酸水平和妊娠期抑郁的严重程度呈正相关[4]，其潜在机制可能涉及通过竞争性抑制影响酪氨酸和色氨酸的合成通路[24]。谷氨酰胺作为人体重要的氨基酸，经过谷氨酰

表 2　水平多效性和异质性检验结果

Table 2　Results of horizontal pleiotropy and heterogeneity tests

暴露	结局	水平多效性		异质性	
		MR-PRESSO (*P* 值)	MR-Egger 截距值 (*P* 值)	IVW 法 *Q* 值 (*P* 值)	MR-Egger 法 *Q* 值 (*P* 值)
Ruminococcus obeum	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.358	0.037 (0.317)	21.378 (0.322)	20.191 (0.316)
Eubacterium dolichum	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.850	0.006 (0.909)	13.139 (0.831)	13.125 (0.784)
Prevotella veroralis	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.961	−0.021 (0.833)	2.587 (0.958)	2.539 (0.924)
Streptococcus vestibularis	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.665	−0.001 (0.992)	17.341 (0.631)	17.341 (0.567)
Akkermansia muciniphila	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.737	−0.005 (0.936)	14.035 (0.727)	14.028 (0.665)
Desulfovibrio piger	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.509	−0.019 (0.695)	22.185 (0.449)	22.019 (0.398)
Providencia rettgeri	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.881	0.003 (0.972)	7.839 (0.854)	7.837 (0.798)
Clostridium phytofermentans	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.650	0.188 (0.379)	2.494 (0.646)	1.434 (0.698)
Streptococcus pneumoniae	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.681	−0.039 (0.606)	7.226 (0.704)	6.940 (0.643)
Blautia hansenii	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.356	0.046 (0.410)	20.261 (0.318)	19.447 (0.304)
Bacteroides xylanisolvens	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.685	0.032 (0.785)	5.076 (0.651)	4.995 (0.545)
α－氨基丁酸	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.836	−0.042 (0.615)	7.291 (0.838)	7.023 (0.797)
谷氨酰胺	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.318	−0.019 (0.729)	26.044 (0.299)	25.899 (0.256)
苯丙氨酸	妊娠期抑郁(JPA v2)	0.494	0.045 (0.489)	11.171 (0.673)	10.661 (0.639)
谷氨酰胺	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.518	−0.062 (0.327)	16.308 (0.752)	15.298 (0.759)
醛固酮	妊娠期抑郁(JPA NEO)	0.635	0.025 (0.663)	11.593 (0.710)	11.395 (0.655)

胺酶催化水解生成兴奋性神经递质谷氨酸，后者又经谷氨酸脱羧酶作用转化为抑制性神经递质 γ-氨基丁酸[25]。当谷氨酰胺水平不足时，谷氨酸和 γ-氨基丁酸的合成受到抑制，尤其是 γ-氨基丁酸的合成受阻更为明显，导致神经系统中兴奋性信号相对增强，这被认为是导致抑郁的一个重要机制之一[26]。此外，基于欧洲人群的 MR 研究也表明谷氨酰胺对抑郁具有保护效应[27]。对于 α- 氨基丁酸，一项来自日本人群的研究表明，其抗抑郁作用可能通过参与谷胱甘肽代谢发挥抗氧化效应而实现[28]。

需要承认，本研究存在若干局限性。第一，数据样本规模相对有限，这可能影响统计检验效力。第二，受限于现有公共数据库资源，仅纳入了 61 种血液代谢物，可能遗漏了某些与妊娠期抑郁相关的重要代谢物类别。第三，未进行多重比较校正，这可能增加假阳性发现风险。第四，缺乏个体级数据限制了更深入的分层分析。第五，暴露与结局数据分别来自中、日人群，尽管均属东亚人群，但在精细的遗传结构和环境因素上仍存在差异。因此，未来的研究应考虑使用背景更为统一（如同一国家或民族）的数据。此外，需要指出的是，仅血液代谢物谷氨酰胺在两个基因分型平台的分析中均显示显著关联，而肠道菌群的结果缺乏跨平台一致性。这可能由统计效能不足、假阳性风险，以及不同平台在分型质量和算法上的差异共同导致。因此，本研究宜被视为一项系统性的探索分析，旨在为后续研究提供具有优先级的科学假说。

总而言之，这项全面的 MR 研究揭示了东亚人群肠道菌群、血液代谢物和妊娠期抑郁的潜在因果关联，为该病的潜在干预靶点提供了初步线索，并为后续验证工作指明了优先方向。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] 徐紫燕，陈荟雨，李玉红. 孕产妇社交网站体像比较与围产期抑郁的交叉滞后分析 [J]. 现代预防医学，2025，52（9）：1600-1605，1635.
Xu ZY, Chen HY, Li YH. Comparative analysis of body image on social media and perinatal depression among pregnant women: a cross-lagged study [J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(9): 1600-1605, 1635.(In Chinese)

[2] Ayen SS, Kasahun AW, Zewdie A. Depression during pregnancy and associated factors among women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2024, 24(1): 220.

[3] Li J, Mei PC, An N, et al. Unraveling the metabolic and microbiome signatures in fecal samples of pregnant women with prenatal depression[J]. Metabolites, 2025, 15(3): 179.

[4] Laketic K, Lalonde-Bester S, Smyth K, et al. Maternal metabolites indicative of mental health status during pregnancy [J]. Metabolites, 2022, 13(1): 24.

[5] Gao Z, Zhou RZ, Chen ZQ, et al. Genetic prediction of blood metabolites mediating the relationship between gut microbiota and postpartum depression: A mendelian randomization study[J]. Journal of Psychiatric Research, 2025, 181: 614-622.

[6] Zhang J, Wei L, Tan H, et al. Gut microbiota and postpartum depression: a Mendelian randomization study [J]. Frontiers in Psychiatry, 2024, 15: 1282742.

[7] Ling K, Hong MP, Jin LQ, et al. Blood metabolomic and postpartum depression: a mendelian randomization study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2024, 24(1): 429.

[8] Sallis H, Steer C, Paternoster L, et al. Perinatal depression and omega-3 fatty acids: a Mendelian randomisation study [J]. Journal of

Affective Disorders, 2014, 166(100): 124–131.

[9] Garcia de leon R, Hodges TE, Brown HK, et al. Inflammatory signalling during the perinatal period: Implications for short– and long–term disease risk [J]. Psychoneuroendocrinology, 2025, 172: 107245.

[10] Westerbeke FHM, Rios–Morales M, Attaye I, et al. Fructose catabolism and its metabolic effects: exploring host–microbiota interactions and the impact of ethnicity[J]. The Journal of Physiology, 2025, 603(24): 7661–7681.

[11] Liu XM, Tong X, Zou YA, et al. Mendelian randomization analyses support causal relationships between blood metabolites and the gut microbiome[J]. Nature Genetics, 2022, 54(1): 52–61.

[12] Ohseto H, Takahashi I, Narita A, et al. Risk factors,prognosis, influence on the offspring,and genetic architecture of perinatal depression classified based on the depressive symptom trajectory[J]. Depression and Anxiety, 2024, 5: 6622666.

[13] 杨梦涵,张璐,金馨,等. 肠道菌群、血液代谢物与女性不孕:一项双样本和中介孟德尔随机化分析 [J]. 现代预防医学, 2025,52(12):2278–2283.
Yang MH, Zhang L, Jin X, et al. Gut microbiota, blood metabolites, and female infertility: a two–sample and mediation Mendelian randomization study [J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(12): 2278–2283.(In Chinese)

[14] 金于杨,李桦康,林冰,等. 免疫细胞介导肠道微生物群与虚弱的因果关系——孟德尔随机化研究 [J]. 现代预防医学, 2025,52(15):2706–2712.
Jin YY, Li HK, Lin B, et al. Causal relationship between gut microbiota and frailty mediated by immune cells: a Mendelian randomization study [J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(15): 2706–2712.(In Chinese)

[15] Zhang N, Dong X. Causal relationship between gut microbiota, lipids, and neuropsychiatric disorders: A Mendelian randomization mediation study[J]. Journal of Affective Disorders, 2025, 379: 19–35.

[16] Guo HJ, Liu XX, Chen T, et al. Akkermansia muciniphila Improves Depressive–Like Symptoms by Modulating the Level of 5–HT Neurotransmitters in the Gut and Brain of Mice [J]. Molecular Neurobiology, 2024, 61(2): 821–834.

[17] Maes M, Vasupanrajit A, Jirakran K, et al. Adverse childhood experiences and reoccurrence of illness impact the gut microbiome, which affects suicidal behaviours and the phenome of major depression: towards enterotypic phenotypes [J]. Acta Neuropsychiatrica, 2023, 35(6): 328–345.

[18] Barichello T, Sim?es LR, Generoso JS, et al. Depression–Like adult behaviors May be a Long–Term result of experimental pneumococcal meningitis in wistar rats infants [J]. Neurochemical Research, 2016, 41(10): 2771–2778.

[19] Pallister T, Jackson MA, Martin TC, et al.Untangling the relationship between diet and visceral fat mass through blood metabolomics and gut microbiome profiling [J]. International Journal of Obesity (2005), 2017, 41(7): 1106–1113.

[20] Sominsky L, O'Hely M, Drummond K, et al. Pre–pregnancy obesity is associated with greater systemic inflammation and increased risk of antenatal depression [J]. Brain Behavior and Immunity, 2023, 113: 189–202.

[21] Zhu B, Liang L, Chen S, et al. Multi–kingdom microbial changes and their associations with the clinical characteristics in schizophrenia patients[J]. Translational Psychiatry, 2025, 15(1): 228.

[22] Zhuang J, Zhang H, Hu D, et al. Homocysteine–responsive covalent organic frameworks as signaling scaffolds: modulating transsulfuration for depression treatment [J]. Small, 2025, 21(23): e2501944.

[23] Murck H, Lehr L, Jezova D. A viewpoint on aldosterone and BMI related brain morphology in relation to treatment outcome in patients with major depression [J]. Journal of Neuroendocrinology, 2023, 35 (2): e13219.

[24] Bose S, Mandal S, Khan R, et al. Current landscape on development of phenylalanine and toxicity of its metabolites – A review[J]. Current Drug Safety, 2024, 19(2): 208–217.

[25] Andersen JV. The glutamate/GABA–glutamine cycle: Insights, updates, and advances [J]. Journal of Neurochemistry, 2025, 169(3): e70029.

[26] Lei L, Wang YF, Chen CY, et al. Novel insight into astrocyte–mediated gliotransmission modulates the synaptic plasticity in major depressive disorder[J]. Life Sciences, 2024, 355: 122988.

[27] Dong YK, Zou ZX, Deng P, et al. Circulating metabolites and depression: a bidirectional Mendelian randomization [J]. Frontiers in Neuroscience, 2023, 17: 1146613.

[28] Adachi YSE, Toyoshima K, Nishimoto R, et al. Association between plasma α–aminobutyric acid and depressive symptoms in older community–dwelling adults in Japan [J]. Geriatrics & Gerontology International, 2019, 19(3): 254–258.

收稿日期:2025–07–27