·专题论坛·

“胃肠精神病学”的临床意义与干预策略

陈启仪　路聚保　秦环龙　李宁
上海市第十人民医院结直肠病专科　肠道微生态诊疗中心　同济大学消化系统疾病临床研究中心，上海 200072
通信作者：李宁，Email：liningrigsnju@163.com

【摘要】 随着全球经济和社会的发展，患有功能性胃肠病以及精神疾病的病例越来越多。近年来，大量高质量的研究证据显示，功能性胃肠病与精神疾病往往并存，且互为因果，恶性循环，其共同的病理生理基础为“菌-肠-脑轴”的互动异常。在功能性胃肠病与精神疾病的临床诊疗中，医患双方对其临床表现认知及重视程度不够、病理生理机制的认识欠缺及干预方式的全局观和整合观不足，造成当前该类疾病的疗效欠佳。本团队根据国内外的研究进展，结合笔者的临床经验，提出“胃肠精神病学”的概念，并总结其临床干预策略需要包括饮食和生活方式改变以及益生菌、益生元、菌群移植和心理认知等多学科介入。本文以“胃肠精神病学”为基础，对该类疾病的诊疗进行系统的阐述。

【关键词】 肠道菌群；　脑肠轴；　功能性胃肠病；　精神疾病
基金项目：国家自然科学基金面上项目资助（81670493）；上海申康医院发展中心临床三年行动计划（SHDC2020CR4026）；上海市科委医学创新行动计划（21Y11908300）

Clinical significance and intervention strategy of gastrointestinal psychiatry

Chen Qiyi, Lu Jubao, Qin Huanlong, Li Ning
Department of Colorectal Disease, Intestinal Microenvironment Treatment Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Clinical Research Center for Digestive Diseases, Tongji University, Shanghai 200072, China
Corrsponding author: Li Ning, Email: liningrigsnju@163.com

【**Abstract**】 With the development of global economy and society, the number of patients who suffer from functional gastrointestinal disorders (FGID) and mental illness is growing. In recent years, a substantial amount of high-quality research evidence shows that these two kinds of diseases often coexist, and they are mutually causal, and their common pathophysiology is the abnormal interaction of "bacteria-gut-brain axis". In clinical practice, there are some problems, such as insufficient recognition and attention of both doctors and patients to its clinical manifestations, lack of understanding of pathophysiological mechanism, and lack of overall and integrated views of intervention methods, which may be the main factors of poor curative effect at present. Therefore, according to the global research progress and the author's clinical experience, we put forward a new viewpoint of "gastrointestinal psychiatry", it concluded that clinical intervention strategies needed to include dietary and lifestyle changes as well as multidisciplinary interventions such as probiotics, prebiotic, fecal microbiota transplantation and cognitive psychology. On the basis of gastrointestinal psychiatry, this paper systematically elaborated the diagnosis and treatment of this kind of diseases.

【**Key words**】 Gut microbiota;　Gut-brain axis;　Functional gastrointestinal diseases;　Mental illness
Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81670493); Clinical Research Plan of SHDC (SHDC2020CR4026); Shanghai Action Plan on Science, Technology and Innovation (21Y11908300)

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20220601-00236
收稿日期　2022-06-01　　**本文编辑**　朱雯洁
引用本文：陈启仪，路聚保，秦环龙，等. “胃肠精神病学”的临床意义与干预策略[J]. 中华胃肠外科杂志，2022，25(9)：771-776. DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20220601-00236.

古希腊哲学家曾假设，大脑和身体的其他部分是内在相连的。这一概念使人们认识到，要研究疾病过程，必须考虑整个系统的内在关系，而不是孤立的器官。19 世纪 40 年代已有实验证明，情绪状态可影响消化的速度[1]。20 世纪初期至中期，首次有科学记录的观察将肠道生理变化与情绪变化联系起来；随后的研究逐渐揭示了胃肠道功能改变伴随诸多中枢神经系统紊乱[2-3]。而胃肠道症状是肠-脑相互作用障碍的重要组成部分，如肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）通常与心理症状和精神症状伴行[4]。随着经济和社会的快速发展，精神心理和胃肠功能障碍性疾病也在快速增长，且两者时常伴行。有研究显示，有 50% 的各类胃肠疾病患者中伴随精神心理障碍，而有 50% 的精神心理障碍的患者首发症状表现为胃肠功能障碍，且两者相互影响、恶性循环[3]。

近年来，肠-脑轴互动异常概念的提出，使人们对胃肠与精神神经系统异常疾病之间相互作用的病理生理有了全新的认识[3]。基于此概念的提出，在临床诊疗中提醒医务人员，需要“肠病心治”、“心病肠治”或者“心肠同治”。在 2015 年，*Nature* 杂志发表一篇题为“*Mental Health: Thinking from the Gut*”观点性论文，为针对精神健康问题，从“肠”计议，提供了科学理论依据上的总结[5]。但在临床实践中，往往存在症状隐匿或跳跃的情况，如“肠病心症、心病肠症或心肠伴随”，而出现漏诊、误诊，或者难以被整合对待，这可能是该类疾病当前诊疗的最大困局。究其原因，为临床医师两类疾病的共同病理生理认识或者重视不足，形成各个系统各自为政，最终疗效欠佳甚至恶化。为了将“肠-脑轴”这一抽象的概念在临床或者科普教育中更为具体、形象和更具警示作用，本文结合笔者多年的临床和科普教育经验，将“肠-脑轴”的这一系列症候群定义为“胃肠精神病学”，并对其临床意义与干预策略进行阐述。

一、胃肠精神病学的病理生理机制

肠-脑轴是一个双向互作系统，大量的科学研究均已证实，肠道菌群及其代谢产物是脑肠互动的最主要媒介，肠道微生物能够与中枢神经系统以及其与肠道间相互通信。肠-脑轴之间的互作主要依赖四大系统：（1）肠道菌群及代谢产物作用于肠道内分泌细胞（enteroendocrine cell，EEC），影响神经递质如五羟色胺、多巴胺、内啡肽和 γ 氨基丁酸（GABA）等，其作用于迷走神经或者通过血液系统进入神经中枢产生调节作用；（2）迷走神经或者肠自主神经系统直接调节中枢神经系统；（3）免疫系统；（4）下丘脑垂体肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）。

1. 肠道菌群及代谢产物对“肠-脑轴”的作用：肠道微生物能够产生人脑中已发现的大多数神经递质。虽然这些神经递质主要作用于肠道局部，调节肠道神经系统。但是，也有明确的证据表明，肠道微生物可以通过多种机制影响中枢神经系统[6-12]。（1）参与神经递质的代谢：用益生菌双歧杆菌治疗可以增加血清素的前体——色氨酸的含量[6]。一些乳酸杆菌改变 GABA 代谢，可改变大脑 GABA 受体的表达和行为[7]。（2）影响迷走神经：基础研究表明，迷走神经是肠道菌群影响中枢神经系统的主要途径；研究者通过迷走神经切断术发现，鼠李糖乳杆菌对动物中枢有作用[8]。临床上也观察到，有迷走神经切断病史的患者，患某些神经系统疾病的风险降低[9]。（3）参与神经递质的合成与释放：乳酸杆菌和双歧杆菌能产生 GABA；大肠杆菌、芽孢杆菌和酵母菌能产生去甲肾上腺素；念珠菌、链球菌、大肠杆菌和肠球菌属能产生血清素；芽孢杆菌能产生多巴胺；乳酸杆菌能产生乙酰胆碱[10]。值得注意的是，虽然这些神经递质可以穿过肠黏膜屏障，但在正常生理条件下，它们不能通过血脑屏障。近期一项纳入 1 054 名参与者的研究，分析肠道菌群与抑郁以及生活质量的关系发现，肠道菌群与心理健康具有重要联系，该结果已通过该研究中另外 1 070 名参与者的验证[11]。前期研究表明，特定的菌群代谢物及其衍生物或能影响孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）相关症状，提示靶向菌群代谢物有望用于 ASD 治疗。*Nat Med* 杂志最新发表了一项非盲临床试验，探索了能吸附菌群酚类代谢物的药物 AB-2004 对 ASD 青少年患者的安全性和有效性，结果表明，口服 AB-2004 能有效降低 4-乙基苯酚硫酸盐（4EPS）等 ASD 相关的菌群代谢衍生物水平，并改善了患者的 ASD 相关症状[12]。

2. 迷走神经或者肠自主神经系统直接调节中枢神经系统：肠道微生物能够在局部合成神经递质（如 GABA、去甲肾上腺素和多巴胺），作用于肠道靶细胞，是重要的沟通途径。这些包括影响上皮细胞，以影响肠道屏障功能和 EEC 释放胃肠激素，以

及树突状细胞(dentric cell,DC),以调节免疫功能。EEC 及肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell,ECC)上的特殊结构,被称为神经囊,已经被证明可以通过与传入神经(包括迷走神经)形成类似突触的连接,将肠道环境的感觉信号传递到大脑。肠神经系统完美地成为微生物信号的整合中心,并可以通过迷走神经和脊髓通道与大脑沟通[13]。5-羟色胺作为内脏-脑-微生物组轴信号的重要调节因子。肠道菌群中的肠道细菌产生短链脂肪酸,直接刺激色氨酸羟化酶 1(TPH1),导致 5-羟色胺在 ECC 中合成并分泌。5-羟色胺从肠内基底膜 ECC 释放后,与肠神经系统神经元的受体相互作用,以调节运动及神经元的发育和分化。迷走神经纤维向孤束核(nucleus tractus solitarius,NTS)和中缝背核(dorsal raphe nucleus,DRN)发出信号,后者是大脑中大部分 5-羟色胺神经元的藏身之处。然后,这些区域与影响情绪的情绪调节大脑网络相互作用。值得注意的是,肠道细菌产生的短链脂肪酸还可以直接刺激多种细胞类型的游离脂肪酸受体,包括上皮细胞、ECC、免疫细胞和神经细胞,还有迷走神经和初级传入神经元。这种信号也可以调节运动、分泌和内脏-大脑信号的下游调节[13]。

3. 肠道免疫系统在“肠-脑轴”中的作用:胃肠道是人体内免疫细胞数量最多的地方,与肠道微生物群之间有着微妙而复杂的联系,肠道免疫细胞本身可以直接调节神经免疫稳态和大脑对炎症的反应。肠道微生物群影响免疫细胞亚群的调节,包括辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK 细胞)、单核吞噬细胞和固有淋巴细胞[14]。肠道抗原刺激 B 细胞向分泌免疫球蛋白 A(IgA)的浆细胞分化,以控制肠道微生物群落。神经系统的自身免疫性疾病会引起肠道内大量 IgA+浆细胞进入大脑和脊髓,以依赖 IL-10 的方式减轻神经炎性反应。这些细胞吸收的信号尚未确定,但它们在大脑中的存在已在稳态中得到证实;它们定位于硬脑膜静脉窦附近,以保护中枢神经系统免受外周病原体的侵入[15]。中枢神经系统的局部免疫细胞也可能被内脏来源的细胞编程。例如,一组来自肠道的产生 γ-干扰素(interferon-γ,IFN-γ)的脑膜 NK 细胞,可以促进表达 LAMP1 和 TRAIL 的神经免疫调节星形胶质细胞的发育;同时,上述脑膜 NK 细胞的功能及其引导星形胶质细胞发育的能力也受到肠道微生物组的调节。肠道免疫细胞可直接促进中枢神经系统的神经炎性反应,不利于神经免疫状态维持稳态。在某些疾病中(如多发性硬化或帕金森病),免疫细胞被肠道中的宿主或微生物来源的抗原启动并迁移到中枢神经系统,在中枢神经系统中炎性结果恶化[16]。

4. 下丘脑垂体肾上腺轴(HPA)“肠-脑轴”中的作用:HPA 轴的活动是迄今为止记录的肠-脑轴的主要输出体液臂。环境压力和肠道炎性反应的外周反应整合在中枢神经系统中,并触发 HPA 轴,以协调肾上腺糖皮质激素的释放。这种强大的应激诱导激素可以通过调节肠道免疫细胞活性、肠道功能和微生物组成来恢复体内平衡或促进胃肠道功能紊乱。应激诱导的生态失调反过来可以通过 T 细胞引发肠道炎性 TH17 细胞依赖释放 IL-17A,有助于应激反应的前馈激活。肠道微生物群也参与调节体内平衡过程中的 HPA 轴,因为微生物群的缺乏会加剧 HPA 在中度应激下的活性[16-17]。心理或生理应激均可影响 HPA 轴,进而影响肠道微生物群或屏障功能(如 IBS)[1]。感染后 IBS 是肠-脑轴紊乱的典型例子,在美国曾爆发过水源性胃肠炎,感染这种大肠杆菌的人后来出现了类似 IBS 的症状,并同时出现抑郁和焦虑等症状[18]。

二、胃肠精神病学临床诊疗中的难点与痛点

在国人中,精神系统的疾病往往存在明显的躯体化表现,尤其是出现腹疼痛、饱胀、恶心、反酸、消化不良、腹泻等症状而就诊于消化内外科。而在功能性胃肠疾病中,又伴存睡眠障碍、社交障碍、焦虑、抑郁等症状就诊心理科。如果这两大系统被单独对待,其疗效必将大大下降,甚至恶化。大约 1/3 的功能性胃肠病患者会因为腹部症状而进行不必要的手术,包括胆囊切除术和子宫切除术[3]。一项调查发现,在 223 例功能性消化不良患者中,有 51 例(23%)进行了专门的手术治疗,包括探索性手术。另外一项研究显示,IBS 患者中接受胆囊切除手术率增加 3 倍,接受阑尾切除和子宫切除手术率增加 2 倍,腰背部手术率高达 50%[3, 19]。

由于医生和患者对脑肠互动异常的理解和认知不够,因此导致了很多错误的诊断和治疗。我们在临床实践中遇到大量这样的疑难病例。如病例 1 为 24 岁女性,医务工作者,“腹部多次手术伴引流管引出肠道液体 3 年余”就诊我院,门诊拟手术后“肠瘘、腹腔感染”收入院,患者初始的症状为右下腹腹痛、发热而在外院诊断为“阑尾炎”,并行“开腹

阑尾切除手术”，此后开始切口溢脓和肠液，外院诊断为“肠瘘”，反复5次腹部手术，均未探明瘘口，但引流管始终引出肠液并发热，我们也经历两次手术均未见瘘口，最后经本中心心理医师诊断为“孟乔森综合征”，此前所有的症状、包括前后7次的腹部手术，均为心理疾患所致[20]。“孟乔森综合征”罕见，症状隐匿，而且主要在具有临床专业知识的人群中发病率较高，因此很难识别。该患者第一次的阑尾手术主要被伪装成阑尾炎的主诉，但首诊医师忽视了客观证据如影像、血常规数据，更忽视对心理的考虑。对这例患者的诊治过程犹如一部侦探剧，这对外科医师也是一个警示。

对于精神系统难以解释、治疗效果欠佳的情况下，需要问诊其胃肠道症状。病例2为48岁女性，因“进食障碍伴神智淡漠2个月”，外院均诊断为“神经性厌食症”并进行治疗，效果欠佳。就诊我院后重新梳理病史发现，该患者存在5年的长期顽固性便秘病史，药物治疗无效，近2个月开始伴有显著的腹胀、腹痛不适，因此我们按“便秘、肠功能障碍、营养不良”采取恢复肠道通畅、菌群移植、营养支持和心理干预等措施后治愈出院。在本例患者诊治中，所有的精神神经系统医师均未重视“慢性顽固性便秘”这一主诉，胃肠道症状和心理症状的因果关系无从谈起。

病例3因顽固性便秘在我院行“结肠次全切除术”，术后恢复排粪4~8次/d，但患者手术后始终有“严重腹胀、进食障碍”的主诉，并逐渐出现幻听和幻觉，经我科心理医师诊断为“抑郁症障碍”，药物治疗效果欠佳，行“改良电休克治疗”后，腹部症状完全消失。这提示外科医师，在手术后出现无器质性问题时，也需要重视心理疾患的评估和治疗，更要重视存在精神疾病表现为功能性胃肠疾病而寻求手术治疗的可能。

基于疑难胃肠功能障碍的诊疗经验积累，我们首先提出“胃肠精神病学”来提高临床和患者对此的认识，同时建立多学科诊疗机制。我们团队专门全职招聘心理医师1名，对每1例疑难功能性胃肠疾病的患者进行全程的心理筛查、评估、诊断、干预和随访，大大提高了疗效。

三、临床干预策略

“胃肠精神病学”涉及两大系统，涉及的病种、症状均较多，而且各个病种间可能交互出现，因此症状也可能隐匿、多变，这给诊断和治疗带来巨大的困难，因此需要包括消化系统内外科、精神心理、营养及影像科的多学科讨论。

1.饮食和生活方式的干预：各类疾病往往是由于不良的饮食和生活习惯以及行为所致，因此合理的、科学的干预有助于疗效的提高。水分摄入不足、饮食单一饮食、高脂饮食、过度摄入深加工食品习惯与胃肠功能障碍症状密切相关。增加膳食纤维的摄入不仅有助于便秘、腹痛症状的改善，对精神系统疾病也是有益。如在自闭症儿童中，存在严重的食物过敏现象，限制麸质饮食和酪蛋白饮食有助于ASD症状的改善[21]；诸多精神类疾病也存在偏食症状，如偏食促发自闭症的发生发展[22]。IBS患者可能有与饮食成分消化不良相关的腹胀，如可发酵的低聚糖、双糖或单糖和多元醇饮食有关[3]。因此，低多元醇饮食在诸多胃肠疾病中均比较推荐。低多元醇饮食还有助于减少益生元导致的腹胀，两者间存在协同效应[23]。

2.益生菌：益生菌无论是在精神性疾病或者胃肠功能性疾病都表现良好的治疗效果，而且存在双向调节作用。近年来，关于肠-脑轴的研究则提供了更加充分的理论支持。因此，肠-脑-菌群轴被认为是能为精神病患者提供创新疗法的基础，其重点是在临床层面上系统性鉴别出精神益生菌（psychobiotics）。精神益生菌指将一类可产生并递送神经活性物质（例如GABA、5羟色胺，可直接作用于肠-脑轴）的益生菌，当摄入足够数量时呈现精神健康益处的活细菌，能为与压力相关的焦虑和抑郁症提供新疗法。在临床前研究中发现，精神益生菌对行为、肠道通透性、神经活性有益处和减少促炎性及应激反应[24]。在啮齿动物中的实验表明，精神病益生菌可通过迷走神经、脊髓、神经内分泌系统起到抗抑郁及抗焦虑的作用。精神病益生菌在IBS患者中被广泛研究，他的作用包括缓解抑郁症状及慢性疲劳综合征等，可能与益生菌的抗炎及减少下丘脑-垂体-肾上腺轴活性相关[11]。

3.益生元：临床报道益生元对于慢性便秘、腹泻、IBS及焦虑、抑郁、自闭症等具有良好的疗效。益生元是被宿主微生物选择性利用以促进健康的物质，发挥抵抗病原体、调节免疫、增加矿物质吸收、改善肠道功能、影响代谢和饱腹感等作用[25]；益生元与益生菌还存在协同和互养的作用，如果聚糖、低聚半乳糖、抗性淀粉、维生素、植物多酚、海藻等益生元可通过不同机制维持益生菌在肠道中的

活性，包括增强益生菌对氧气及活性氧的抗性、增强其对胃酸和胆汁酸的抗性。益生元可通过多种机制增强益生菌在肠道菌群中的益生功能，包括发酵产生的短链脂肪酸促进益生菌的定殖、与致病菌竞争性结合宿主上皮细胞上的受体[26]。

4. 肠道菌群移植：当前，无论是基础研究还是临床研究均表明，肠道菌群移植在治疗胃肠功能的同时，对肠道外疾病如精神神经系统包括焦虑和抑郁症、自闭症、帕金森病、阿尔兹海默症等均有良好的疗效[27-28]。我们近期在 *Lancet Gastroenterol Hepatol* 杂志上发表我们团队十年 8 547 例菌群移植治疗肠道功能合并自闭症、焦虑和抑郁等疾病的成果，均表现出良好的临床疗效和安全性[29]。此外，在对 IBS 的 5 年长期随访中发现，菌群移植在改善胃肠功能障碍的同时，对精神心理也有很好的疗效[30]。菌群移植通过纠正肠道菌群的失衡，增加菌群的多样性，促进有益菌的定殖等，在改善胃肠道功能的同时，肠道内环境的改善，肠道菌群及其代谢产物可以通过自主神经系统、免疫系统调节中枢的活性，从而改善精神行为的异常症状[22,31]。近年来，人源化的无菌动物模型的构建，更进一步证明肠道菌群移植对精神神经系统的干预作用，即将自闭症、焦虑或者抑郁症患者的粪便移植至无菌小鼠内，无菌小鼠产生临床类似的精神症状，而通过健康小鼠共喂养或者将健康人群的粪便移植至模型小鼠，其症状可以得到明显的改善[32]。我们前期的研究结果显示，对慢性便秘合并抑郁症的患者，行菌群移植治疗后，便秘和抑郁症同时得以明显的改善[33]。因此，菌群移植在功能性胃肠病合并精神症状的机体中，具有双向调节作用，为该类患者提供了整体治疗思路。

5. 心理认知干预：对于复杂胃肠疾病，心理医师的介入是非常关键的，需要心理医师全程参与筛查、评估、诊断、治疗和随访；同时患者对“胃肠精神共病”需要有充分的认知和参与，认知越高参与越积极，治疗效果越好[3]。该类疾病往往容易被忽视，包括家属、亲戚和朋友，对其危害的认知和重视程度不够，对患者所表现的痛苦难以理解，导致就医意愿不强而不能接受正规的治疗，同时，部分患者对疾病的认识不足，也会耽误病情的诊治。如父母因素在儿童慢性便秘的病理生理和预后中有重要作用，神经质和存在抑郁症状的父母及父母的养育态度和培养行为与便秘严重程度相关；在这种情况下，基于家庭的认知干预也许有好处[34]。同时根据心理疾病给予合理的药物干预方案，但值得注意的是，在临床中消化医师一定要掌握精神类疾病的适应证和禁忌证，建议该类药物还是在精神心理医师的指导下合理使用，心理医师在使用精神类药物时也需要充分考虑患者的胃肠功能，如便秘、腹胀患者，尽量使用不影响胃肠动力的药物。但要达到科学、合理和有效的用药，消化内外科医师和心理医师需要进行多学科的讨论。

四、展望

肠脑共病是当前一大难点，也是研究的热点。虽然大量肠-脑轴高质量研究不断揭示其机制，但在临床中，肠-脑轴仍如“空中楼阁”。基于临床经验和国内外的进展，我们提出“胃肠精神病学”来揭示和指导这一共病在临床中的诊疗活动，提高医患之间对其的认知；也需要多学科的共同合作，尤其是消化内外科和精神心理科的通力合作，才能达到良好的疗效。同时，随着生物技术、生物信息、基于微生态的人工智能菌群及药物的研发，通过菌群及代谢物作为肠脑共病的疾病诊断标记物和精准菌群移植干预，将可能对疾病的诊疗认知及模式的改变产生颠覆性的影响。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV[J]. Gastroenterology,2016,DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032.

[2] Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication[J]. Nat Rev Neurosci, 2011,12(8):453-466. DOI:10.1038/nrn3071.

[3] Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. Lancet,2020,396(10263):1664-1674. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32115-2.

[4] Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2016,13(9):517-528. DOI:10.1038/nrgastro.2016.107.

[5] Schmidt C. Mental health: thinking from the gut[J]. Nature, 2015, 518 Suppl 7540: S12-S15. DOI: 10.1038/518S13a.

[6] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat[J]. J Psychiatr Res, 2008, 43(2):164-174. DOI:10.1016/j.jpsychires.2008.03.009.

[7] Patterson E, Ryan PM, Wiley N, et al. Gamma-aminobutyric acid-producing lactobacilli positively affect metabolism and depressive-like behaviour in a mouse model of metabolic syndrome[J]. Sci Rep, 2019,9(1):16323.

DOI:10.1038/s41598-019-51781-x.

[8] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(38): 16050-16055. DOI:10.1073/pnas.1102999108.

[9] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2015,78(4):522-529. DOI:10.1002/ana.24448.

[10] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10): 701-712. DOI: 10.1038/nrn3346.

[11] Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic[J]. Biol Psychiatry, 2013,74(10):720-726. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.05.001.

[12] Stewart Campbell A, Needham BD, Meyer CR, et al. Safety and target engagement of an oral small-molecule sequestrant in adolescents with autism spectrum disorder: an open-label phase 1b/2a trial[J]. Nat Med, 2022, 28(3): 528-534. DOI:10.1038/s41591-022-01683-9.

[13] Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut- brain axis: from motility to mood[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5):1486-1501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.

[14] Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, et al. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 317. DOI:10.1038/s41398-019-0653-9.

[15] Rojas OL, Pröbstel AK, Porfilio EA, et al. Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10[J]. Cell, 2019, 177(2): 492-493. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.037.

[16] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. Science, 2021, 374(6571): 1087-1092. DOI: 10.1126/science.abi6087.

[17] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan C, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019,99(4):1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.

[18] Lee YY, Annamalai C, Rao S. Post-infectious irritable bowel syndrome[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017,19(11): 56. DOI:10.1007/s11894-017-0595-4.

[19] Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013,38(2):170-177. DOI:10.1111/apt.12355.

[20] Zhao D, Chen Q, Li N. Factitious disorder presenting with refractory enterocutaneous fistula that underwent 7 surgeries[J]. Case Rep Gastroenterol, 2020,14(2):291-298. DOI:10.1159/000506936.

[21] Quan L, Xu X, Cui Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder[J]. Nutr Rev, 2022, 80(5): 1237-1246. DOI: 10.1093/nutrit/nuab073.

[22] Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations[J]. Cell, 2021, 184(24): 5916-5931. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.015.

[23] Huaman JW, Mego M, Manichanh C, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in fodmaps in patients with functional gut disorders[J]. Gastroenterology, 2018, 155(4):1004-1007. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.045.

[24] Bambury A, Sandhu K, Cryan JF, et al. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(24): 4430-4438. DOI: 10.1111/bph.14127.

[25] Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10):605-616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.

[26] Fei Y, Chen Z, Han S, et al. Role of prebiotics in enhancing the function of next-generation probiotics in gut microbiota[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021:1-18. DOI:10.1080/10408398.2021.1958744.

[27] Chen Y, Xueying Z, Jiaqu C, et al. FTACMT study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of faecal microbiota transplantation for autism spectrum disorder[J]. BMJ Open, 2022, 12(1): e051613. DOI:10.1136/bmjopen-2021-051613.

[28] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 菌群移植 3 932 例治疗效果和并发症的 5 年随访分析[J]. 中华消化杂志, 2020,40(11):768-777. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200706-00432.

[29] Tian H, Zhang S, Qin H, et.al. Long-term safety of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases in China[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. [published online ahead of print]. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00170-4.

[30] Cui J, Lin Z, Tian H, et al. Long-term follow-up results of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a single-center, retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 710452. DOI: 10.3389/fmed.2021.710452.

[31] Li N, Chen H, Cheng Y, et al. Corrigendum: fecal microbiota transplantation relieves gastrointestinal and autism symptoms by improving the gut microbiota in an open-label study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 801376. DOI: 10.3389/fcimb.2021.801376.

[32] Yu Y, Zhang B, Ji P, et al. Changes to gut amino acid transporters and microbiome associated with increased E/I ratio in Chd8+/- mouse model of ASD-like behavior[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1151. DOI: 10.1038/s41467-022-28746-2.

[33] 杨波, 顾立立, 张雪莹, 等. 粪菌移植治疗顽固性便秘合并抑郁 18 例的临床疗效[J]. 中华消化杂志, 2018,38(3):197-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.03.013.

[34] Vriesman MH, Koppen I, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(1): 21-39. DOI: 10.1038/s41575-019-0222-y.