

厉颖, 李灿委, 范孟然, 等. 微生物-肠-脑轴与酒精诱导脑损伤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 124-129.
Li Y, Li CW, Fan MR, et al. Research progress of the microbiota-gut-brain axis and alcohol-induced brain injury [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 124-129.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 019

微生物-肠-脑轴与酒精诱导脑损伤的研究进展

厉颖¹, 李灿委², 范孟然¹, 尹爱武³, 刘卫红⁴, 高鹏飞^{1,5*}

(1.大理大学药学院, 云南 大理 671000; 2.大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000; 3.湘潭医卫职业技术学院, 湖南 湘潭 411104; 4.大理大学 农学与生物科学学院, 云南 大理 671000; 5.云南省昆虫生物医药研发重点实验室, 云南 大理 671000)

【摘要】 酒精可诱发大脑功能障碍, 肠道微生物可通过肠-脑轴介导酒精对脑损伤的影响。目前, 酒精通过微生物-肠-脑轴介导脑损伤的机制研究主要包括炎症、内毒素、色氨酸代谢等。探索酒精与微生物-肠-脑轴间的相互作用, 有助于深入了解酒精对脑部的影响, 为探索酒精诱导脑损伤的发病机制提供新思路。

【关键词】 酒精; 脑损伤; 微生物-肠-脑轴; 肠道微生物

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0124-06

Research progress of the microbiota-gut-brain axis and alcohol-induced brain injury

LI Ying¹, LI Canwei², FAN Mengran¹, YIN Aiwu³, LIU Weihong⁴, GAO Pengfei^{1,5*}

(1. College of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China. 2. College of Public Health, Dali University, Dali 671000. 3. Xiangtan Medicine and Health Vocational College, Xiangtan 411104. 4. Department of Agriculture and biological Science, Dali University, Dali 671000. 5. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical R&D, Dali University, Dali 671000)

【Abstract】 Alcohol can induce brain dysfunction, and gut microbiota can mediate the effects of alcohol on brain injury through the gut-brain axis. At present, the mechanisms of alcohol-mediated brain injury through the microbiota-gut-brain axis mainly include inflammation, endotoxins and tryptophan metabolism. Exploring the interactions between alcohol and the microbiota-gut-brain axis will be helpful for understanding the effects of alcohol on the brain, and will provide a new way to explore the pathogenesis of alcohol-induced brain injury.

【Keywords】 alcohol; brain injury; microbiota-gut-brain axis; gut microbiota

酒精是一种精神活性物质, 具有多种行为和神经生物学效应, 过度饮酒不仅对大脑有直接影响, 还与外伤、癫痫和中风等风险的增加有关^[1]。研究

发现, 低剂量的酒精也会导致运动控制、判断和反应时间受损^[2-3]。酒精暴露不仅破坏大脑的表观遗传和转录过程, 也损害神经再生, 诱发神经炎症, 例

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81260676, 81960712); 中国国家留学基金 (201708535007); 云南省教育厅科学研究基金重点项目 (2013Z154); 云南省 2019 年中药饮片产业发展专项资金 (2019-YG-067); 本科高校 (部分) 基础研究联合专项项目 (2018FH001-097)。

【作者简介】 厉颖 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 代谢组学、肠道菌群。E-mail: gaodaluan@126.com

【通信作者】 高鹏飞 (1971—), 男, 副教授, 研究方向: 代谢组学、肠道菌群。E-mail: liyingdali@163.com

如,酒精可调节小胶质细胞信号转导,诱导其增生、活化、产生促炎性细胞因子^[4-5]。肠道微生物、肠道和大脑三者间有着密切的信息交流,由此诞生微生物-肠-脑轴的概念^[6]。肠道微生物可通过肠-脑轴影响大脑的行为和功能^[7]。有报道称,酒精中毒与肠道微生物失调有关,肠道微生物代谢物,如胃肠激素、短链脂肪酸、神经活性化合物前体和神经递质等,均可影响生理和身体的正常功能^[8]。本文通过查阅中国知网、Pubmed 等数据库,总结近年来微生物-肠-脑轴在酒精诱导脑损伤中的研究进展,为相关研究提供参考。

1 微生物-肠-脑轴

人类肠道微生物群主要由细菌组成,其他包括古菌、真菌、寄生虫和病毒等,其中 90% 为厚壁菌门和拟杆菌门,另有放线菌门、变形菌门和疣微菌门等^[9-10]。微生物-肠-脑轴是肠道菌群与大脑之间的双向通讯通道,一方面,神经信号可影响肠道功能,改变肠道菌群的组成;另一方面,肠道微生物群可通过不同途径向大脑发出信号,包括免疫和迷走神经的激活、产生微生物代谢物、多肽、神经递质和神经调节剂^[11-12]。该轴的功能障碍可导致许多神经精神类疾病,如肠易激综合征、自闭症和帕金森病等^[13-15]。微生物群对自闭症、焦虑、抑郁、帕金森病和精神分裂症的影响已在临床前和临床工作中得到验证,成为各种脑部疾病的潜在诊断和治疗靶点^[16]。有研究表明,肠道微生物群组成的改变可能导致神经免疫过程和周围炎症^[17-18]。酒精暴露可增加肠道通透性,改变肠道微生物群的组成,使肠道内的微生物进入体循环,被血液中循环的免疫细胞或存在于靶器官的免疫细胞识别,合成促炎细胞因子。促炎细胞因子是肠脑交流的重要介质,可以到达中枢神经系统,诱发与情绪、认知和饮酒行为变化相关的神经炎症^[19]。

2 酒精对脑影响的肠道微生物特征

酒精摄入可使肠道微生物的组成和功能发生变化^[20]。有报道称,在酗酒者和慢性酒精暴露的小鼠模型中,促炎肠道微生物丰度增加,如变形杆菌;正常共生细菌丰度减少,如拟杆菌门^[21-22]。Xu 等^[23]研究了酒精摄入诱导肠道细菌的变化及其与神经心理行为的相关性,发现酒精摄入可使肠道菌群发生明显的变化,在门水平上放线菌和蓝藻菌增

加;在属水平上,安德克氏菌属 (*Adlercreutzia* spp.) 和苏黎世杆菌属 (*Turicibacter* spp.) 增加;进一步分析表明, *Adlercreutzia* spp. 与酒精偏好呈正相关,与焦虑样行为和前额叶皮质中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/ γ -氨基丁酸 A 受体 $\alpha 1$ (GABAA $\alpha 1$) 的变化呈负相关。BDNF 能促进运动神经元和多巴胺能神经元等的存活,增加神经递质的合成,改变细胞膜上离子通道活性,在学习记忆、认知功能和情绪障碍的调节中发挥重要作用^[24]。 γ -氨基丁酸 (GABA) 是中枢神经系统重要的抑制性神经递质,通过与 GABAA $\alpha 1$ 受体结合,发挥突触后抑制作用^[25]。以上研究提示,慢性酒精暴露过程中的肠道菌群失调与酒精诱导的神经心理行为和脑部 BDNF/GABAA $\alpha 1$ 的表达密切相关。

Wang 等^[26]通过研究肠道微生物在酒精成瘾中的作用机制,发现酒精成瘾小鼠的肠道微生物多样性发生显著变化,厚壁菌门及其梭菌纲丰度升高,拟杆菌门降低;胆汁酸和次级胆汁酸水平均升高,厚壁菌门可产生次级胆汁酸,结果提示,肠道微生物组成的变化可能影响机体代谢,是酒精成瘾的作用机制之一;此外,强迫饮酒组小鼠的 5-羟色胺 (5-HT) 水平升高,90% 的 5-HT 由肠嗜铬细胞、肌肠神经元和粘膜肥大细胞在肠道中合成,是一种调节胃肠道和其他器官系统的脑神经递质^[27],提示肠道微生物的改变可能调控 5-HT 水平;本研究显示,积极饮酒组小鼠牛磺酸水平升高,强迫饮酒组牛磺酸水平降低,牛磺酸能改善某些神经病理形态,缺乏牛磺酸会减缓小脑、锥体细胞和视觉皮层的细胞分化和迁移^[28],这间接阐释了适度饮酒对大脑有积极的作用、过量饮酒对大脑有明显的负面影响^[29]。

Jadhav 等^[30]研究发现,在酒精成瘾大鼠模型中,肠道微生物的变化可影响脑纹状体多巴胺受体的表达;梭菌目、瘤胃菌科、毛螺菌科等细菌与酒精使用障碍严重程度呈正相关;毛螺菌科 UCG-006、嗜酸球菌、沙特尔沃思菌属、球菌属,以及噬糖厌氧产氢杆菌的丰度变化与多巴胺 2 受体 mRNA 的表达降低有关。有研究报道,瘤胃菌科、毛螺菌科和 α 多样性与酒精损伤的严重程度和肠道通透性改变相关^[31]。以上研究提示,肠道菌群的组成变化与酒精成瘾大脑回路中的神经密切相关。此外, Peterson 等^[32]研究乙醇蒸汽对小鼠肠道微生物群的影响,发现另枝菌属显著增加,梭菌属 IV 和 XIVb、多尔氏菌属、粪球菌属明显降低。

3 酒精通过微生物-肠-脑轴对脑损伤影响的机制研究进展

3.1 免疫

越来越多的证据显示,免疫系统对大脑的发育和功能有重要影响,神经免疫反应的改变可能导致神经病理变化^[33]。据报道,神经免疫系统的激活参与酒精诱导的脑损伤过程,肠道微生物在这一过程中发挥着关键作用,其与大脑之间交流的中断或改变可能是许多精神障碍的重要因素^[34-35]。炎症反应是人体免疫系统中保护机体的重要防线,肠道微生物代谢物内毒素(LPS)可激活巨噬细胞、单核细胞、白细胞等,释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、血小板活化因子等促炎性介质,产生炎症级联反应^[36]。肠道微生物及其代谢物的改变可诱发炎症反应,并促进 LPS 向体循环的转移,加强脑部炎症的发展进程。

3.1.1 炎症

酒精诱导的神经炎症在酒精依赖、抑郁症和其他精神疾病的病理生理学中发挥重要作用^[37]。酒精成瘾或戒断可能会导致肠道保护性菌落减少或致病性菌落增加,进而诱导炎症信号和细胞因子释放的改变,促使迷走神经收缩或改变其神经保护传入信号^[20]。Lowe 等^[38]发现,酒精的摄入改变了肠道微生物的组成,增加了肠道通透性,促进微生物成分进入体循环,诱发神经炎症和小肠促炎细胞因子的表达;口服抗生素通过减少肠道细菌负荷,降低肠道和脑部炎症小体的表达,保护机体免受酒精引起的神经炎症反应。Jiang 等^[39]研究发现,酒精可诱导肠道菌群多样性和结构的变化,其影响机制包括小胶质细胞的激活、炎性细胞因子释放、BDNF 蛋白表达抑制和 AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路的调控等。Monnig 等^[40]发现,在艾滋病和慢性酗酒的情况下,肠-脑轴的促炎紊乱可能导致神经认知障碍,减少饮酒对降低炎症相关认知障碍和死亡率至关重要。

3.1.2 内毒素

正常情况下活菌和细菌衍生的代谢物不会进入血液,酒精的摄入可破坏肠屏障的完整性,使肠道细菌及细菌产物进入血液,如 LPS,其是 toll 样受体 4(TLR4)的配体,TLR4 是单核细胞和巨噬细胞上表达的先天免疫受体,LPS 与 TLR4 受体复合物结合,可激活单核细胞,产生促炎细胞因子和趋化因子^[41-42]。LPS 通过 TLR4 依赖机制调控脑内免疫功能、髓鞘和突触形成的基因表达^[38-43]。酒精的摄入增加了 LPS 从胃肠道到血液的转移,进

而引发小胶质细胞的免疫激活导致神经退行性变^[44]。小胶质细胞是中枢神经系统内固有的免疫效应细胞,在中枢神经系统的生理过程中发挥着重要作用^[45]。此外,Shukla 等^[46]发现酒精诱导 LPS 从母体肠道的吸收,参与了胎儿脑内基因表达的变化,可能涉及自闭症基因的表达改变。研究发现,妊娠期间外源性 LPS 给药会导致子辈发生类似自闭症的行为,而且在自闭症患者中,血清 LPS 水平显著升高^[47-48]。

3.2 色氨酸代谢

肠道微生物可通过多种机制调节色氨酸代谢通路,色氨酸是一种必须氨基酸,经肠胃吸收后进入大脑,代谢产生神经活性化合物,如犬尿酸和喹啉酸,前者可阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的甘氨酸位点,后者可刺激 NMDA 受体^[49]。肠道微生物对色氨酸代谢的调节主要通过犬尿酸途径,其是色氨酸代谢的主要途径,占色氨酸代谢的 95%,色氨酸代谢参与肠-脑轴的调控,肠道菌群可通过直接和间接机制介导色氨酸对犬尿酸途径的调控^[50]。Giménez-Gómez 等^[51]研究发现肠道微生物参与了酒精引起脑部色氨酸代谢的改变,在吡哆胺 2,3-双加氧酶(IDO)和色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)的作用下,色氨酸转化为犬尿酸,这两种酶在大脑中均表现出较低的基础活性,长期过量饮酒导致免疫系统激活,产生神经炎症反应,诱导 IDO 的活性,导致大脑犬尿酸水平的增加。有研究报道,外源性注射犬尿酸及其代谢物犬尿酸,可减少啮齿动物的酒精消耗^[52]。

3.3 其他

有研究报道,从慢性不可预测的应激小鼠到无菌小鼠的粪便微生物移植会导致受体小鼠出现类似抑郁的行为^[53-54]。Zhao 等^[55]将酒精中毒患者的粪便菌群移植到健康小鼠体内,发现接受酒精中毒患者粪便微生物群的小鼠表现出类似焦虑和抑郁的行为,有自发的酒精偏好,而且内侧前额叶皮质中 BDNF、GABAA α 1 亚基减少,伏隔核中代谢型谷氨酸受体 1、蛋白激酶 C 减少。提示肠道菌群可能对酒精偏好有重要影响。Xiao 等^[56]采用慢性酒精中毒和戒断小鼠模型,研究酒精戒断引起的焦虑和行为变化,并将酒精喂养小鼠的肠道微生物移植到正常小鼠中,发现酒精戒断可引发焦虑行为迹象。进一步研究显示,酒精暴露供体的肠道微生物移植会影响 BDNF、促肾上腺皮质激素释放激素 I 型受体和 μ 阿片受体编码基因的表达变化,可能导致酒精戒断引发的焦虑。

4 益生菌介导酒精对脑部的影响

益生菌是一种对宿主有益的活性微生物,主要有酵母菌、益生芽孢菌、丁酸梭菌、乳杆菌、双歧杆菌、放线菌等,摄入益生菌可改善肠道菌群的组成和功能,提高机体免疫力^[57-58]。有研究报道,益生菌在治疗神经紊乱方面有一定的效果,如乳酸菌和双歧杆菌等益生菌可降低海马区 GABAA 受体的表达^[59],增加 NMDA 受体的表达^[60],并将 GABA 转化为谷氨酸^[61],具有潜在的改善焦虑、抑郁的作用。Hadidi Zavareh 等^[62]研究发现,益生菌摄入对酒精暴露动物的行为和电生理方面有不同的影响,可以改善酒精暴露大鼠的记忆。

5 研究与展望

肠道微生物可通过炎症、内毒素以及色氨酸代谢等途径影响酒精诱导脑损伤的发展。基于“微生物-肠-脑轴”理论,加强酒精诱导脑损伤的机制研究,是今后相关研究的重要方向之一。

但肠道微生物种类繁多,从众多差异微生物中筛选出与酒精诱导脑损伤的关键菌株仍面临众多挑战;其次,微生物的组成和功能易受遗传、饮食、年龄、性别和疾病等因素的影响;而且,以动物为研究对象的实验结果对人类的适用性有待探讨;此外,“微生物-肠-脑轴”是肠道菌群通过大脑调控人体机能的主要方式,但有研究显示,肠道微生物也可以通过肠道的相关神经元,独立于中枢神经对人体机能进行调控,提示其作用方式的多样性^[63]。

今后应加强对肠道菌群分类及功能分析的研究,强化对关键细菌及其代谢产物的深入分析,使其更高效的用于酒精相关脑病的机制研究;其次,应注意建立统一的实验标准,降低相关影响因素对肠道微生物特征的影响。例如, Dubinkina 等^[64]通过研究酒精依赖患者肠道微生物群组成与酒精依赖综合征和酒精性肝病的关系,并对肠道菌群的分类和功能组成进行多因素分析,发现酒精依赖和肝功能障碍两个主要临床因素,对酒精依赖患者肠道微生物群落及功能有不同的影响;此外,应加强微生物-肠-脑轴研究从实验到临床的转化。

参考文献:

[1] Loheswaran G, Barr MS, Rajji TK, et al. Brain stimulation in alcohol use disorders: investigational and therapeutic tools [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2016, 1(1): 5-13.

[2] Boschen KE, Klintsova AY. Neurotrophins in the brain: interaction with alcohol exposure during development [J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 197-242.

[3] Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models [J]. *Alcohol Res*, 2017, 38(2): 183-206.

[4] 李锦程, 赵海苹, 罗玉敏. 小胶质细胞在酒精性脑损伤中的作用 [J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(3): 320-323.

[5] Mews P, Egervari G, Nativio R, et al. Alcohol metabolism contributes to brain histone acetylation [J]. *Nature*, 2019, 574(7780): 717-721.

[6] Leclercq S, Stärkel P, Delzenne NM, et al. The gut microbiota: a new target in the management of alcohol dependence? [J]. *Alcohol*, 2019, 74: 105-111.

[7] Temko JE, Bouhhal S, Farokhnia M, et al. The microbiota, the gut and the brain in eating and alcohol use disorders: a 'ménage à trois' [J]. *Alcohol Alcohol*, 2017, 52(4): 403-413.

[8] Qamar N, Castano D, Patt C, et al. Meta-analysis of alcohol induced gut dysbiosis and the resulting behavioral impact [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112196.

[9] 余强, 刘月环, 王志远, 等. 高通量测序法研究不同 pH 的饮用水对 SPF 小鼠肠道微生物的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(7): 40-47.

[10] Iannone LF, Preda A, Blottière HM, et al. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(10): 1037-1050.

[11] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451-1463.

[12] Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, et al. Microbiota and the social brain [J]. *Science*, 2019, 366(6465): eaar2016.

[13] Stern EK, Brenner DM. Gut microbiota-based therapies for irritable bowel syndrome [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(2): e134.

[14] Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 361-368.

[15] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.

[16] Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, et al. Microbiota regulation of the mammalian gut-brain axis [J]. *Adv Appl Microbiol*, 2015, 91: 1-62.

[17] Crews FT, Lawrimore CJ, Walter TJ, et al. The role of neuroimmune signaling in alcoholism [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 56-73.

[18] Crews FT, Walter TJ, Coleman LG, et al. Toll-like receptor signaling and stages of addiction [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(9-10): 1483-1498.

[19] Leclercq S, de Timary P, Delzenne NM, et al. The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(2): e1048.

- [20] Gorky J, Schwaber J. The role of the gut-brain axis in alcohol use disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 65: 234-241.
- [21] Bull-Ottersson L, Feng W, Kirpich I, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of lactobacillus rhamnosus GG treatment [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53028.
- [22] Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, et al. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16639-16648.
- [23] Xu Z, Wang C, Dong X, et al. Chronic alcohol exposure induced gut microbiota dysbiosis and its correlations with neuropsychic behaviors and brain BDNF/Gabra1 changes in mice [J]. *Biofactors*, 2019, 45(2): 187-199.
- [24] Björkholm C, Monteggia LM. BDNF-a key transducer of antidepressant effects [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 102: 72-79.
- [25] 杜孙兵, 杨文秋, 吴倩, 等. 钠钾 ATP 酶活性与癫痫发作的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5): 108-113.
- [26] Wang G, Liu Q, Guo L, et al. Gut microbiota and relevant metabolites analysis in alcohol dependent mice [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1874.
- [27] Côté F, Fligny C, Bayard E, et al. From the cover: maternal serotonin is crucial for murine embryonic development [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(1): 329-334.
- [28] Maar T, Morán J, Schousboe A, et al. Taurine deficiency in dissociated mouse cerebellar cultures affects neuronal migration [J]. *Int J Dev Neurosci*, 1995, 13(5): 491-502.
- [29] Cheng Y, Liu X, Ma X, et al. Alcohol promotes waste clearance in the CNS via brain vascular reactivity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 115-126.
- [30] Jadhav KS, Peterson VL, Halfon O, et al. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 141: 249-259.
- [31] Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease [J]. *Gut*, 2016, 65(5): 830-839.
- [32] Peterson VL, Jury NJ, Cabrera-Rubio R, et al. Drunk bugs: chronic vapour alcohol exposure induces marked changes in the gut microbiome in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 323: 172-176.
- [33] Depino AM. Perinatal inflammation and adult psychopathology: from preclinical models to humans [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 77: 104-114.
- [34] Montesinos J, Alfonso-Loeches S, Guerri C. Impact of the innate immune response in the actions of ethanol on the central nervous system [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(11): 2260-2270.
- [35] Crews FT, Sarkar DK, Qin L, et al. Neuroimmune function and the consequences of alcohol exposure [J]. *Alcohol Res*, 2015, 37(2): 331-351.
- [36] 郭玉倩, 陆姜利, 角建林, 等. D-半乳糖增加树鼩肠道 IL-18 的表达及肠道菌群失调 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(3): 50-55.
- [37] Hillemecher T, Bachmann O, Kahl KG, et al. Alcohol, microbiome, and their effect on psychiatric disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 85: 105-115.
- [38] Lowe PP, Gyongyosi B, Satishchandran A, et al. Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 298.
- [39] Jiang Y, Liu Y, Gao M, et al. Nicotinamide riboside alleviates alcohol-induced depression-like behaviours in C57BL/6J mice by altering the intestinal microbiota associated with microglial activation and BDNF expression [J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 378-391.
- [40] Monnig MA, Kahler CW, Cioe PA, et al. Markers of microbial translocation and immune activation predict cognitive processing speed in heavy-drinking men living with HIV [J]. *Microorganisms*, 2017, 5(4): 64.
- [41] Iyer N, Vaishnav S. Alcohol lowers your (intestinal) inhibitions [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(2): 131-133.
- [42] Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(12): e66.
- [43] Pascual M, Montesinos J, Montagud-Romero S, et al. TLR4 response mediates ethanol-induced neurodevelopment alterations in a model of fetal alcohol spectrum disorders [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 145.
- [44] de Timary P, Stärkel P, Delzenne NM, et al. A role for the peripheral immune system in the development of alcohol use disorders [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 148-160.
- [45] Wolf SA, Boddeke HW, Kettenmann H. Microglia in physiology and disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 619-643.
- [46] Shukla PK, Meena AS, Rao R, et al. Deletion of TLR-4 attenuates fetal alcohol exposure-induced gene expression and social interaction deficits [J]. *Alcohol*, 2018, 73: 73-78.
- [47] Kirsten TB, Queiroz-Hazbarassanov N, Bernardi MM, et al. Prenatal zinc prevents communication impairments and BDNF disturbance in a rat model of autism induced by prenatal lipopolysaccharide exposure [J]. *Life Sci*, 2015, 130: 12-17.
- [48] Emanuele E, Orsi P, Boso M, et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 471(3): 162-165.
- [49] Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, et al. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis [J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 56.
- [50] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112: 399-412.
- [51] Giménez-Gómez P, Pérez-Hernández M, O'Shea E, et al. Changes in brain kynurenine levels via gut microbiota and gut barrier disruption induced by chronic ethanol exposure in mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12900-12914.
- [52] Gimenez-Gómez P, Pérez-Hernández M, Gutiérrez-López MD, et al. Increasing kynurenine brain levels reduces ethanol

- consumption in mice by inhibiting dopamine release in nucleus accumbens [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 581-591.
- [53] Li N, Wang Q, Wang Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis [J]. *Stress*, 2019, 22(5): 592-602.
- [54] 叶飞, 郑鹏, 谢鹏. 抑郁症肠道微生物组紊乱假说的现状与展望 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 654-657.
- [55] Zhao WB, Hu Y, Li CG, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with alcoholism induces anxiety/depression behaviors and decreases brain mGluR1/PKC ϵ levels in mouse [J]. *Biofactors*, 2020, 46(1): 38-54.
- [56] Xiao HW, Ge C, Feng GX, et al. Gut microbiota modulates alcohol withdrawal-induced anxiety in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 287: 23-30.
- [57] 吕建敏, 刘月环. 乳清粉对断奶实验兔肠道微生物区系和益生菌的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(8): 12-17.
- [58] 林惠武, 林燕琼, 林志辉. 双歧杆菌对慢性酒精性肝损伤大鼠肝功能保护作用的探讨 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(6): 760-765.
- [59] Davis D J, Doerr HM, Grzelak AK, et al. *Lactobacillus plantarum* attenuates anxiety-related behavior and protects against stress-induced dysbiosis in adult zebrafish [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33726.
- [60] Maqsood R, Stone TW. The gut-brain axis, BDNF, NMDA and CNS disorders [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 2819-2835.
- [61] Soeiro-de-Souza MG, Henning A, Machado-Vieira R, et al. Anterior cingulate glutamate-glutamine cycle metabolites are altered in euthymic bipolar I disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12): 2221-2229.
- [62] Hadidi Zavareh AH, Haji Khani R, Pakpour B, et al. Probiotic treatment differentially affects the behavioral and electrophysiological aspects in ethanol exposed animals [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(6): 776-780.
- [63] Muller PA, Matheis F, Schneeberger M, et al. Microbiota-modulated CART⁺ enteric neurons autonomously regulate blood glucose [J]. *Science*, 2020, 370(6514): 314-321.
- [64] Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 141.

[收稿日期]2020-11-06

(上接第 123 页)

- [8] 刘静, 陆小英, 张玲, 等. 新冠肺炎疫情应急响应医院护理管理体系的建立和运行 [J]. *解放军护理杂志*, 2020, 37(2): 4-7.
- [9] 陈竹, 庄英杰, 李进, 等. 新型冠状病毒肺炎患者定点收治医院的医疗管理 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(6): 821-825.
- [10] 钟慧钰, 赵珍珍, 宋兴勃, 等. 新型冠状病毒核酸临床检测要点及经验 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(5): 523-526.
- [11] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 139-144.
- [12] 柴洁. 减缓 SARS 病房护士心理压力的对策 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(S1): 156.
- [13] 郑小燕, 郑丽花, 杨彧, 等. 组建援鄂医疗队护理人员配置与工作模式的探讨 [J]. *广东医学*, 2020, 41(4): 329-331.
- [14] 刘俊雅, 胡露红, 黄丽红, 等. 新冠肺炎危重症患者收治医院护理人力资源应急管理策略 [J]. *中国医院管理*, 2020, 40(3): 37-38, 52.
- [15] 朱仕超, 乔甫, 罗凤鸣, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间四川大学华西医院援鄂医疗队驻地感染防控推荐 [J]. *华西医学*, 2020, 35(3): 255-260.
- [16] 南玲, 陈萍, 刘莎, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间个人防护用品穿脱技能培训学习曲线分析 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(3): 271-273.
- [17] 谭彩霞, 吴安华. WHO 关于新型冠状病毒(2019-nCoV)感染预防与控制十问十答 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(3): 286-287.
- [18] 山东大学齐鲁医院新型冠状病毒肺炎诊治专家组. 新型冠状病毒肺炎疑似病例诊断及管理专家共识·齐鲁医院标准 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(3): 1-7.
- [19] 马翠, 严兴科. 新型冠状病毒肺炎疫情的心理应激反应和防控策略研究进展 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(3): 649-654.
- [20] 邓蓉, 陈芳, 刘珊珊, 等. 新型冠状病毒肺炎隔离病房医护人员心理压力的影响因素 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(3): 256-261.
- [21] 黄文, 周晓丹, 王健, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间医护人员器械相关压力性损伤的防范策略 [J]. *温州医科大学学报*, 2020, 50(3): 195-198.
- [22] 张源慧, 唐龙, 蒋倩, 等. 紧急异地救援抗击新型冠状病毒肺炎的护士早期心理困扰调查 [J]. *护理学杂志*, 2020, 35(5): 5-8.
- [23] 姚宏武, 索继江, 杜青梅, 等. 新型冠状病毒肺炎流行期间医院感染防控难点与对策 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(6): 806-810.
- [24] 张龙浩, 李柏宏, 贾鹏, 等. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)全球研究现状分析 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2020, 37(2): 236-245.

[收稿日期]2021-01-29