

从微生物 - 肠 - 脑轴分析焦虑、抑郁及睡眠障碍与炎症性肠病关系的研究进展

胡志敏¹, 高峰^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院消化科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月15日; 录用日期: 2024年4月9日; 发布日期: 2024年4月15日

摘要

炎症性肠病(IBD)是一种常见的慢性非特异性肠道炎症疾病, 包括克罗恩病以及溃疡性结肠炎。随着我国人民生活习惯、饮食习惯的改变, 近年来IBD在我国的发病率逐年升高, 研究发现心理因素与IBD的疾病进展之间存在密切的关系, IBD患者焦虑、抑郁以及睡眠障碍的发生率较高。此外, 肠屏障功能受损、肠道微生物群功能障碍以及肠道免疫功能异常等均在IBD发生发展过程中发挥着重要调控作用。本研究基于IBD患者心理因素以及微生物 - 肠 - 脑轴进行综述分析, 从微生物 - 肠 - 脑轴分析焦虑、抑郁及睡眠障碍与炎症性肠病关系的研究进展。

关键词

微生物 - 肠 - 脑轴, 焦虑, 抑郁, 睡眠障碍, 炎症性肠病

Research Progress on the Relationship among Anxiety, Depression, Sleep Disorders and Inflammatory Bowel Disease from the Microbiome-Gut-Brain Axis

Zhimin Hu¹, Feng Gao^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Digestive Department of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 15th, 2024; accepted: Apr. 9th, 2024; published: Apr. 15th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 胡志敏, 高峰. 从微生物-肠-脑轴分析焦虑、抑郁及睡眠障碍与炎症性肠病关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 862-868. DOI: 10.12677/acm.2024.1441099

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a common chronic nonspecific intestinal inflammatory disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis. With the change of people's living habits and eating habits in China, the incidence of IBD in China has increased year by year in recent years. Studies have found that there is a close relationship between psychological factors and the disease progress of IBD, and the incidence of anxiety, depression and sleep disorders in patients with IBD is high. In addition, intestinal barrier dysfunction, intestinal microflora dysfunction and intestinal immune dysfunction all play an important regulatory role in the occurrence and development of IBD. Based on the psychological factors of patients with IBD and the microbial-intestinal-brain axis, this study analyzes the relationship between anxiety, depression, sleep disorders and inflammatory bowel disease from the microbial-intestinal-brain axis.

Keywords

Microbiome-Gut-Brain Axis, Anxiety, Depression, Sleep Disorders, Inflammatory Bowel Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肠道微生态作为机体内一个最大且最为复杂的生物系统,在机体的多种生物学行为中发挥着重要作用,包括新陈代谢、免疫功能以及胃肠道功能的建立等。Fu Q [1]等研究表明,肠道微生态在肠道肠病等疾病呈现高表达,其不仅参与着肠道肠病的发生与发展,同时影响着机体脑神经与行为。目前研究报道显示,在孤独症谱系障碍(ASD)、抑郁症、精神分裂症等精神疾病患者中,多存在胃肠菌群的失调甚至可出现相关的胃肠道症状;与此相反,在炎症性肠病(IBD)等多种胃肠道疾病中,患者可伴有不同程度的精神症状[2]。通过上述研究,学者们发现肠道与大脑之间可能存在着某种双向信息交流网络系统,肠道微生物在这种双向调节中发挥着重要作用,因此学者们提出了“微生物-肠道-大脑轴”(Microbial-Gut-Brain Axis, MGBA)的概念[3]。

IBD 包括溃疡性结肠炎(UC)以及克罗恩病(CD),是一种临床常见的慢性非特异性肠道炎症疾病,关于 IBD 的发病机制仍未阐明,目前学者一般认为可能与环境因素、免疫因素、遗传因素以及肠道生态群等多种因素有关[4]。随着现代生活节奏的加快,以及饮食结构的改变,机体长期处于应激状态下,导致近年来 IBD 的发生率呈逐年升高趋势[5]。此外,学者研究发现[6],肠屏障功能受损、肠道微生物群功能障碍以及肠道免疫功能异常等均在 IBD 疾病的发生发展过程中发挥着重要影响作用,但是关于其具体的调控机制仍不清楚。随着对 IBD 研究的不断深入,学者发现心理因素与 IBD 的疾病进展之间存在密切的关系[7]。IBD 由于疾病病程反复、迁延不愈等特点,导致患者住院次数增多、经济负担加重等,造成严重的心理压力[8]。本研究对近年来研究报道进行分析,对微生物-肠-脑轴分析焦虑、抑郁及睡眠障碍与炎症性肠病关系的进行综述分析。

2. 微生物-肠-脑轴

MGBA 指的是肠道微生物、肠道以及中枢神经系统之间的双向交流系统。肠道微生物通过自主神经

系统、免疫系统以及肠神经系统等多种方式与大脑进行交流[9]。已有学者研究显示[10], 当小鼠肠道微生物发生改变, 可显著影响其杏仁核、额叶皮层以及海马组织中 miRNAs 的表达, 同时也可影响额叶前部皮层多种脂质代谢物的表达, 包括甘油磷脂、糖脂以及甘油酯等。而上述研究为学者进一步研究 MGBA 提供了依据。谢德拉微生物丛(Altered Schaedler Flora, ASF)小鼠模型是研究 MGBA 的重要模型, 学者通过构建 ASF 小鼠模型, 并与常规饲养的小鼠相比较, 发现 ASF 小鼠模型行为模式以及血清皮质醇水平较常规饲养小鼠有差异, 但是二者在小鼠肠道形态上并无明显差异[11]; 此外, 王晓钰等研究表明, 糖尿病合并结直肠癌后, 小鼠肠道菌群 alpha 多样性明显改变, 呈现增多趋势, 且同时糖尿病合并结直肠癌或乳腺癌对小鼠肠道菌群的 beta 多样性和细菌物种组成也产生一定影响[12]。通过上述研究, 学者认为肠道微生物菌群与大脑之间存在一定的双向沟通渠道, 二者之间相互影响。目前研究发现的 MGBA 交互途径主要包括以下几种:

(一) 微生物代谢产物途径。肠道微生物群落可释放多种代谢物, 从而调节 MGBA。1) 短链脂肪酸(SCFA): SCFA 包括乙酸、丙酸和丁酸, 是肠道菌群在消化膳食纤维过程中产生的一系列代谢产物; 丁酸在胃肠功能和中枢神经系统功能的相互作用中起着重要作用[13]。此外, 学者研究发现, SCFA 对机体的行为也具有着重要的影响, 其中过量的丙酸可导致大鼠出现孤独症样表现, 减少大鼠的探索性行为, 同时增加了大鼠攻击行为[14]。2) 色氨酸代谢产物: 色氨酸作为人体的一种必需氨基酸, 机体无法自行合成, 而色氨酸代谢产物与其代谢途径相关, 其中直接代谢途径代谢产物主要为吲哚及其衍生物, 5-羟色胺(5-HT)代谢途径主要代谢产物为 5-HT, 而犬尿氨酸代谢途径主要代谢产物为犬尿氨酸。色氨酸的三个代谢途径之间保持相互平衡, 对于维持机体肠道免疫功能稳态具有着重要调控作用。学者通过对 IBD 患者研究显示, IBD 患者中, 犬尿氨酸代谢途径异常激活, 患者机体内该途径相关代谢产物犬尿氨酸以及犬尿酸比值出现显著升高, 从而导致肠道免疫稳态失衡, 此外, 由于犬尿酸对血脑屏障的通透性较高, 可顺利通过血脑屏障, 其中枢神经系统中可代谢生成喹啉酸、犬尿酸, 其中喹啉酸具有神经毒性作用, 而 IBD 患者喹啉酸水平升高, 这可能是 IBD 患者出现神经行为异常的机制之一[15] [16]。

(二) 神经递质途径。肠道菌群对 IBD 的影响, 另外一个途径则是通过肠道菌群及其代谢产物直接影响神经递质的合成或影响神经递质受体基因的表达[17]。1) γ 氨基丁酸(GABA): GABA 是目前发现的一种与 IBD 患者情绪以及记忆密切相关的神经递质, 且研究发现 GABA 可有效抑制 IBD 的疾病进展[18]。研究显示, 在使用抗菌药物诱导的幼年大鼠肠道菌群失调后, 成年后大鼠发生慢性抑郁以及记忆力减退等神经系统相关疾病的发病风险更高, 同时, 大鼠成年后海马区 GABA-A 受体表达较对照组成年大鼠明显降低, 提示肠道菌群的失调对大脑情绪以及认知功能的调控可能与调节 GABA 受体表达有关[19]。2) 5-HT: 5-HT 是 MGBA 双向调节沟通形成的关键的神经递质之一, 肠道菌群主要通过色氨酸代谢途径生成 5-HT, 5-HT 不仅可调节肠道蠕动、肠道营养吸收以及血管扩张, 而且可调节大脑情绪以及认知功能[20]。学者研究发现, 功能性胃肠病患者中可表现为 5-HT 表达的异常, 其中腹泻型患者 5-HT 水平显著升高, 而便秘型患者显著降低, 同时发现 5-HT 异常表达与机体胃肠动力异常以及情绪的变化密切相关[21]。此外, 国外研究者发现, 对于宫内暴露 5-HT 再摄取抑制剂的胎儿而言, 其婴儿时期杏仁核 - 脑岛环路出现明显异常, 而此种异常与新生儿出生后多种不良情绪的发生密切相关, 因此研究认为 5-HT 可影响胎儿的神经系统发育, 并参与胎儿出生后的情绪调控过程[22]。

(三) 免疫与神经内分泌途径。肠道菌群不仅可以影响肠道黏膜局部免疫功能, 同时肠道菌群的异常定植还可导致全身感染性疾病的发生, 因此肠道是机体内最大的一个免疫器官。目前学者研究发现, 对于脂多糖诱导肠道菌群改变后的焦虑抑郁小鼠, 益生元可有效改善其焦虑、抑郁状态, 且研究显示, 益生元还可显著减少小鼠大脑皮层 5-HT_{2A} 受体以及 IL-1 β 表达, 研究认为益生元可通过对肠道菌群的调控调节机体炎症反应以及免疫系统功能, 从而影响小鼠行为[23]。下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA)作为重要

的内分泌系统, 机体心理应激反应及生理反应均有着密切关系。报告显示, 在紧急条件下小鼠肠道菌群的丰富度和多样性明显降低, 此时 HPA 轴被激活, 表现出更多的焦虑和抑郁行为, 因此认为肠道菌群可以通过调节 HPA 轴来影响个体的行为反应和神经系统功能[24] [25]。

3. 心理因素与炎症性肠病的关系

研究认为, 心理因素对 IBD 患者的治疗和转归有重要的影响作用, 而这种影响可能是通过感觉、运动以及肠道黏膜屏障功能等实现, 且近年来多项研究均显示, 心理因素可通过脑-肠轴的作用, 在 IBD 疾病发生发展中发挥调控作用[26] [27]。具体机制如下: 首先, 心理因素如压力、焦虑可影响中枢神经系统, 进而通过自主神经系统调控肠道功能, 如蠕动和分泌, 可能导致肠道黏膜通透性增加, 加剧炎症。其次, 这些心理因素还能激活免疫系统, 促使炎症介质释放, 进一步加剧肠道炎症。此外, 心理因素还可能破坏肠道微生物平衡, 改变肠道免疫环境, 影响 IBD 发展。最后, 应激激素如皮质醇在应对压力时释放, 可影响肠道黏膜屏障和炎症反应。研究显示, IBD 患者焦虑、抑郁以及睡眠障碍发生率约在 20% 左右, 明显高于正常人群中发病率, 且 IBD 患者可表现出一系列共同的心理特点, 除焦虑、抑郁以及睡眠障碍外, 还可出现强迫行为、依赖、神经质等[28] [29]。此外, 研究发现, 在 IBD 患者中, 女性、青少年以及活动期患者心理异常的发生风险更高[30]。一项调查研究发现, 对于青少年 IBD 患者而言, 其焦虑、抑郁以及睡眠障碍的发生率甚至可高达 47.4% [31]。

此外, 研究发现, 心理因素与 IBD 疾病之间相互影响, 心理因素也可导致 IBD 患者症状迁延不愈、炎症反应进一步加重: ① 肠应激综合征(IRS)症状: 在 IBD 患者中, IRS 症状(如腹泻、便秘等)与肠道炎症反应严重程度并非严格的正相关关系, 约有 1/3 的处于临床缓解期的 IBD 患者仍长期存在 IRS 症状; 此外, 相关流行病学调查显示, 与普通人群相比较, 缓解期 IBD 患者 IRS 症状发生风险约增加 3 倍[32] [33]。② 躯体症状: 对于 IBD 活动期以及 IBD 缓解期的患者, 均可出现乏力、腹痛等相关躯体症状, 学者推测即使 IBD 患者肠道炎症反应得到了较为理想的控制, 但心理因素仍可引发患者出现相关躯体症状, 从而对患者生活质量具有显著影响[34] [35]。

心理因素与 IBD 之间存在双向影响的关系: 其中肠道炎症反应的存在可导致患者出现负面心理情绪, 从而引发焦虑、抑郁以及睡眠障碍等, 而不良心理情绪也可以导致肠道炎症的进一步加重或引起疾病治疗后复发[36]。心理因素并不仅是 IBD 发生的结果, 同时也可能是 IBD 疾病加重的原因。

4. IBD 治疗

4.1. 益生菌治疗

肠道内共生菌群在宿主体内引发的肠黏膜异常免疫反应是导致 IBD 疾病发生发展的重要机制之一[37]。益生菌指的是可对宿主健康产生益处的微生物活体, 益生菌可有效调节肠道菌群, 已经成为 IBD 的一种新的治疗方式, 尤其对于部分常规治疗应答反应不佳或出现严重不良反应的 IBD 患者而言, 益生菌治疗为其提供了新的选择[38]。益生菌对 IBD 的治疗机制主要包括肠道菌群、增强肠道黏膜屏障功能以及调节黏膜免疫应答三个方面, 其中益生菌摄入后, 竞争性抑制病原菌的增殖, 且益生菌可直接产生相关物质抑制病原菌生长; 益生菌增加肠道黏膜屏障功能, 减少了肠道上皮细胞凋亡, 有助于维持肠道黏膜屏障的完整性; 在增强黏膜免疫防御功能上, 主要是由于益生菌可调控肠道内树突状细胞功能、减少局部炎症细胞的聚集同时抑制肠道黏膜上皮细胞炎症因子分泌[39] [40]。张朝柱等人[41]使用复合益生菌联合英夫利昔单抗治疗 IBD, 研究发现, 联合使用复合益生菌后临床治疗总有效率显著提高, 且患者血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、骨钙素(BGP)、白介素-6 (IL-6)、I-型胶原 C 末端肽(CTX)、CD8+及尿乳果糖/甘露醇比值降低更为显著, CD4+、CD4+/CD8+升高更为显著, 研究认为联合复合益生

菌治疗 IBD 可有效减轻患者炎症反应, 提高免疫功能, 同时有助于肠道黏膜屏障以及骨代谢水平的改善。

4.2. 粪菌移植

粪菌移植(FMT)对成人 UC 的治疗疗效显著, 且临床治疗安全性及耐受性均较好。FMT 可有助于患者肠道微生物多样性的恢复, 同时可维持较长时间的组织学治愈[42]。研究表明, FMT 对活动期 UC 的缓解作用明显高于安慰剂, 低胃肠道灌注是 FMT 较为理想的治疗方案[43]。有学者报道, 早期 FMT 治疗对初诊 UC 患者更为有效, 可能是因为在疾病早期, 微生物群的变化更容易恢复[44]。然而, FMT 治疗 CD 的临床报道较少。有学者认为, 通过单一鼻肠管进行 FMT 治疗 CD 效果不佳, 但通过中胃肠道进行 FMT 可为药物或手术治疗反应差的难治性 CD 患者提供更长的临床缓解期[45]。但是 FMT 对于儿童 IBD 患者的治疗争议较大, 有研究肯定了 FMT 对患儿的治疗效果, 通过灌肠途径 FMT 可在短期内帮助 IBD 患儿重建肠道菌群并获得较长时间的临床缓解; 此外, 学者研究发现, FMT 对于激素依赖性 UC 患儿治疗效果显著, 可有效减少患儿甾体抗炎药物的使用剂量[46]。

5. 总结

IBD 与焦虑、抑郁以及睡眠障碍等精神疾病的共病关系已经得到证实, 精神症状的发生不仅导致 IBD 发生率的升高、促进 IBD 疾病进展, 同时对患者的生活质量造成严重影响。肠道菌群的改变是 IBD 患者精神症状出现的重要因素, 研究发现, 肠道菌群在 IBD 与焦虑、抑郁、睡眠障碍之间发挥着中介作用。

参考文献

- [1] Fu, Q., Song, T., Ma, X., *et al.* (2022) Research Progress on the Relationship between Intestinal Microecology and Intestinal Bowel Disease. *Animal Models and Experimental Medicine*, **5**, 297-310. <https://doi.org/10.1002/ame2.12262>
- [2] Xu, C., Gu, L., Hu, L., *et al.* (2023) FADS1-Arachidonic Acid Axis Enhances Arachidonicacid Metabolism by Altering Intestinal Microecology in Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **14**, Article 2042. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37590-x>
- [3] Li, Z., Lai, J., Zhang, P., *et al.* (2022) Multi-Omics Analyses of Serum Metabolome, Gut Microbiome and Brain Function Reveal Dysregulatedmicrobiota-Gut-Brain Axis in Bipolar Depression. *Molecular Psychiatry*, **27**, 4123-4135. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01569-9>
- [4] Bisgaard, T.H., Allin, K.H., Keefer, L., *et al.* (2022) Depression and Anxiety in Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Mechanisms and Treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 717-726. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
- [5] Agrawal, M., Allin, K.H., Petralia, F., *et al.* (2022) Multiomics to Elucidate Inflammatory Bowel Disease Risk Factors and Pathways. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 399-409. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00593-y>
- [6] 盛天骄, 闫思蒙, 兰威儒, 等. 肠道微生物对炎症性肠病影响研究进展[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(9): 904-907.
- [7] 张会园. IBD 患者心理社会适应与病耻感、社会支持、应对方式的关系研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [8] Seyedian, S.S., Nokhostin, F. and Malamir, M.D. (2019) A Review of the Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicine and Life*, **12**, 113-122. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>
- [9] He, J., Jin, Y., He, C., *et al.* (2024) DangguiShaoyao San: Comprehensive Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis for Attenuating Alzheimer's Disease-Related Pathology. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 1338804. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1338804>
- [10] Yang, Y.L., Huang, Y.H., Wang, F.S., *et al.* (2023) MicroRNA-29a Compromises Hepatic Adiposis and Gut Dysbiosis in High Fat Diet-Fed Mice via Downregulating Inflammation. *Molecular Nutrition & Food Research*, **67**, e2200348. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200348>
- [11] Bayer, F., Ascher, S., Kiouptsi, K., *et al.* (2021) Colonization with Altered Schaedler Flora Impacts Leukocyte Adhesion in Mesenteric Ischemia-Reperfusion Injury. *Microorganisms*, **9**, Article 1601. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081601>

- [12] 王晓钰, 蒋升瑶, 蔺智兵, 等. 基于糖尿病-肿瘤小鼠模型研究糖尿病对结直肠癌/乳腺癌进展及肠道菌群的影响[J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(6): 469-479.
- [13] You, M., Li, S., Yan, S., *et al.* (2023) Exposure to Nonylphenol in Early Life Causes Behavioural Deficits Related with Autism Spectrum Disorders in Rats. *Environment International*, **180**, Article 108228. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108228>
- [14] Hantsoo, L. and Payne, J.L. (2023) Towards Understanding the Biology of Premenstrual Dysphoric Disorder: From Genes to GABA. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **149**, Article 105168. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105168>
- [15] Agus, A., Planchais, J. and Sokol, H. (2018) Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*, **23**, 716-724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
- [16] Chen, L.M., Bao, C.H., Wu, Y., *et al.* (2021) Tryptophan-Kynurenine Metabolism: A Link between the Gut and Brain for Depression in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02175-2>
- [17] Na, Y.R., Stakenborg, M., Seok, S.H., *et al.* (2019) Macrophages in Intestinal Inflammation and Resolution: A Potential Therapeutic Target in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 531-543. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0172-4>
- [18] Zhang, X., Han, J., Xu, Y., *et al.* (2022) TSPO Deficiency Exacerbates GSDMD-Mediated Macrophage Pyroptosis in Inflammatory Bowel Disease. *Cells*, **11**, Article 856. <https://doi.org/10.3390/cells11050856>
- [19] Seifi, M., Rodaway, S., Rudolph, U., *et al.* (2018) GABA_A Receptor Subtypes Regulate Stress-Induced Colon Inflammation in Mice. *Gastroenterology*, **155**, 852-864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.033>
- [20] Ling, X., Peng, S., Zhong, J., *et al.* (2022) Effects of Chang-Kang-Fang Formula on the Microbiota-Gut-Brain Axis in Rats with Irritable Bowel Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 778032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.778032>
- [21] Qi, Y., Wang, X., Zhang, Y., *et al.* (2023) Walnut-Derived Peptide Improves Cognitive Impairment in Colitis Mice Induced by Dextran Sodium Sulfate via the Microbiota-Gut-Brain Axis (MGBA). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 19501-19515. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04807>
- [22] Everett, B.A., Tran, P. and Prindle, A. (2022) Toward Manipulating Serotonin Signaling via the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Current Opinion in Biotechnology*, **78**, Article 102826. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102826>
- [23] Helene, M.S., Yvonne, C., Michael, S., *et al.* (2016) Prebiotic Administration Normalizes Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Anxiety and Cortical 5-HT_{2A} Receptor and IL-1 β Levels in Male Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, **52**, 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.007>
- [24] Frankiensztajn, L.M., Elliott, E. and Koren, O. (2020) The Microbiota and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical (HPA) Axis, Implications for Anxiety and Stress Disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, **62**, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.12.003>
- [25] Choi, K.W., Kim, Y.-K. and Jeon, H. (2020) Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. In: Kim, Y.K., Ed., *Anxiety Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1191, Springer, Singapore, 219-235. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
- [26] Black, J., Sweeney, L., Yuan, Y., *et al.* (2022) Systematic Review: The Role of Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **56**, 1235-1249. <https://doi.org/10.1111/apt.17202>
- [27] Leone, D., Menichetti, J., Fiorino, G., *et al.* (2014) State of the Art: Psychotherapeutic Interventions Targeting the Psychological Factors Involved in IBD. *Current Drug Targets*, **15**, 1020-1029. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140627151702>
- [28] Sousa, J.F.M., Paghdar, S., Khan, T.M., *et al.* (2022) Stress and Inflammatory Bowel Disease: Clear Mind, Happy Colon. *Cureus*, **14**, e25006.
- [29] Rozich, J.J., Holmer, A. and Singh, S. (2020) Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *The American Journal of Gastroenterology*, **115**, 832-840. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000608>
- [30] Brooks, A.J., Rowse, G., Ryder, A., *et al.* (2016) Systematic Review: Psychological Morbidity in Young People with Inflammatory Bowel Disease—Risk Factors and Impacts. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 3-15. <https://doi.org/10.1111/apt.13645>
- [31] Gracie, D.J., Hamlin, P.J. and Ford, A.C. (2019) The Influence of the Brain-Gut Axis in Inflammatory Bowel Disease and Possible Implications for Treatment. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 632-642. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30089-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30089-5)
- [32] Cao, Q., Huang, Y.-H., Jiang, M., *et al.* (2019) The Prevalence and Risk Factors of Psychological Disorders, Malnutri-

- tion and Quality of Life in IBD Patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **54**, 1458-1466. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1697897>
- [33] Triantafyllidis, J.K., Merikas, E. and Gikas, A. (2013) Psychological Factors and Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 225-238. <https://doi.org/10.1586/egh.13.4>
- [34] Morys, J.M., Kaczówka, A. and Jeżewska, M. (2016) Assessment of Selected Psychological Factors in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*, **11**, 47-53. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.52560>
- [35] Menichetti, J., Fiorino, G. and Vegni, E. (2018) Personalizing Psychological Treatment along the IBD Journey: From Diagnosis to Surgery. *Current Drug Targets*, **19**, 722-728. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170502142939>
- [36] Dasharathy, S.S., Long, M.D., Lackner, J.M., *et al.* (2023) Psychological Factors Associated with Adherence to Oral Treatment in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, **29**, 97-102. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac051>
- [37] Martyniak, A., Medyńska-Przęczek, A., Wędrychowicz, A., *et al.* (2021) Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules*, **11**, Article 1903. <https://doi.org/10.3390/biom11121903>
- [38] Zhou, J., Li, M., Chen, Q., *et al.* (2022) Programmable Probiotics Modulate Inflammation and Gut Microbiota for Inflammatory Bowel Disease Treatment after Effective Oral Delivery. *Nature Communications*, **13**, Article 3432. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31171-0>
- [39] Lavelle, A. and Sokol, H. (2020) Gut Microbiota-Derived Metabolites as Key Actors in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- [40] Tarasiuk, A. and Eibl, G. (2020) Nutritional Support and Probiotics as a Potential Treatment of IBD. *Current Drug Targets*, **21**, 1417-1427. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200504075519>
- [41] 张朝柱, 何明霞, 王清, 等. 英夫利西单抗联合复合益生菌对炎症性肠病患者肠黏膜屏障、炎症因子、细胞免疫功能及骨代谢指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(20): 3954-3958.
- [42] Shen, Q., Huang, Z., Yao, J., *et al.* (2021) Extracellular Vesicles-Mediated Interaction within Intestinal Microenvironment in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Advanced Research*, **37**, 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.07.002>
- [43] Zhang, W., Zou, G., Li, B., *et al.* (2020) Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Alleviates Experimental Colitis in Mice by Gut Microbiota Regulation. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **30**, 1132-1141. <https://doi.org/10.4014/jmb.2002.02044>
- [44] Khan, I., Ullah, N., Zha, L., *et al.* (2019) Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*, **8**, Article 126. <https://doi.org/10.3390/pathogens8030126>
- [45] Wu, Z., Huang, S., Li, T., *et al.* (2021) Gut Microbiota from Green Tea Polyphenol-Dosed Mice Improves Intestinal Epithelial Homeostasis and Ameliorates Experimental Colitis. *Microbiome*, **9**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01115-9>
- [46] Wu, J., Wei, Z., Cheng, P., *et al.* (2020) Rhein Modulates Host Purine Metabolism in Intestine through Gut Microbiota and Ameliorates Experimental Colitis. *Theranostics*, **10**, 10665-10679. <https://doi.org/10.7150/thno.43528>