

肠道微生物和前庭功能障碍之间的 因果关系:孟德尔随机化研究

张彬¹, 滕鑫¹, 吴彤¹, 韩琦¹, 董晗硕², 刘寅², 项颖², 孙莉²

摘要: 目的 研究表明肠道微生物与前庭功能障碍存在一定相关性,但这种相关性的因果关系仍需进一步研究。全面研究肠道微生物与前庭功能障碍的因果关系,确定特定肠道微生物的种类。方法 使用双样本孟德尔随机化方法,将MiBioGen联盟2021年在18 340位个体进行全基因组关联研究(GWAS)所得出的肠道微生物组作为暴露样本,前庭功能障碍的GWAS作为结局样本,主要利用逆方差加权法进行分析,根据效应指标优势比(OR)和95%CI评估结果,使用留一法、异质性检验、水平多效性检验和错误发现率(FDR)检验来验证结果的稳定性和可靠性。结果 双歧杆菌丰度的升高,可以降低前庭功能障碍的风险,留一法显示结果稳定,不存在对结果有强影响力的工具变量,该因果关系为负向,并且可以排除异质性和水平多效性对因果效应产生的影响。结论 双歧杆菌可能通过“肠-脑轴”影响5-HT对前庭功能障碍产生影响,但该结果仍需要进一步的验证。

关键词: 孟德尔随机化; 肠道微生物; 前庭功能障碍; 因果关系

中图分类号:R764.3;R741.041

文献标识码:A

Causal relationship between gut microbiota and vestibular dysfunction: a mendelian randomization study

ZHANG Bin, TENG Xin, WU Tong, et al. (Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract: Objective Previous research has indicated a discernible association between gut microbiota and vestibular dysfunction; however, further investigation is required to establish a causal relationship. This study aims to comprehensively study the causal relationship between gut microbiota and vestibular dysfunction and determine the species of related gut microbes. **Methods** A two-sample Mendelian randomization analysis was performed. The gut microbiome data of 18 340 individuals obtained from the genome-wide association study (GWAS) by the MiBioGen consortium in 2021 were used as the exposure samples. The GWAS data related to vestibular dysfunction were used as the outcome samples. The inverse variance weighting method was employed to analyze the gut microbiome data. The results were assessed based on the odds ratio (OR) as the effect index with 95% confidence interval (CI). The stability and reliability of the findings were assessed using the leave-one-out, heterogeneity, horizontal pleiotropy, and false discovery rate approaches. **Results** The results indicated a significant association between an elevated abundance of *Bifidobacterium* and a decreased risk of vestibular dysfunction. Furthermore, the leave-one-out method confirmed the stability of the results and the absence of instrumental variables exerting substantial influence on the findings. The causal relationship was negative. The influence of heterogeneity and horizontal pleiotropy on the causal effect could be eliminated. **Conclusion** *Bifidobacterium* may affect vestibular dysfunction by influencing 5-HT through the “gut-brain axis”, but this result still needs further verification.

Key words: Mendelian randomization; Gut microbiota; Vestibular dysfunction; Causal relationship

前庭功能障碍(disorders of vestibular function)发生在许多以眩晕为主要表现的疾病中,其表现形式包括旋转或非旋转性的眩晕或头晕、自发性眼颤,此外还会伴随恶心、呕吐等消化系统症状。调查显示约有1/5的成年人受到头晕或眩晕的困扰^[1],而前庭性眩晕的患病率占比约为20%~30%^[2]。机体在正常情况下不断地处理3种类型的感觉输入,即前庭感觉、视觉和躯体感觉,这3种输入的信息在前庭系统被整合起来,从而形成头部对身体的方向和运动的感受^[3]。由于前庭系统的异常信号或不对称处理导致了眩晕症状的产生,大约有30%的人在生命的某个阶段会出现眩晕症状^[2]。前庭功能障碍与情绪

改变之间关系复杂,多数患者除眩晕症状和不稳感外,还易伴发焦虑和躯体化症状^[4],眩晕症状的反复发生导致焦虑,长时间的焦虑又反过来加重眩晕,逐渐产生恶性循环,但这种恶性循环背后的分子机制尚未完全阐明。先前的研究表明前庭神经核与许多焦虑相关脑区存在联系^[5,6],包含中缝背核、蓝斑核等,大脑中的前庭通路和情绪通路相互作用,包括5-

收稿日期:2023-09-11;修订日期:2023-10-15

基金项目:吉林省自然科学基金(YDZJ202301ZYTS430)

作者单位:(1. 长春中医药大学,吉林 长春 130117;2. 吉林省中医药科学院,吉林 长春 130022)

通信作者:孙莉,E-mail:1085639208@qq.com

羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)等在内的多种神经递质参与其中^[3,7]。5-HT在前庭通路和情绪通路的广泛分布提示我们5-HT可能是平衡、整合运动、失衡出现不良情绪的敏感性调节过程中的重要媒介^[8]。NE含量的增加与焦虑或恐惧等情绪的激发密切相关,在处理压力、记忆恐惧事件和感受威胁方面有重要的作用^[9]。在前庭损伤的早期,NE含量的升高可能是患者眩晕后焦虑水平增高的重要因素之一^[10],当焦虑情绪出现时,NE通过蓝斑传入前庭神经核,前庭脊束兴奋,增强肢体肌肉活动,表现出警觉和姿势摇摆,同时前庭眼动也增加,发生焦虑及平衡不稳。谷氨酸是前庭神经传导过程中的重要媒介,它可以维持中枢前庭神经元的放电过程,也可能对中央前庭结构中突触传递进行调节^[11]。肠道微生物是一个动态而复杂的生态微生物群落,曾被称为“被遗忘的器官”^[12]。过去的研究表明,肠道微生物对机体健康有重要的调节作用,它在宿主营养代谢、药物代谢、维持肠道黏膜屏障结构完整性、免疫调节和抵御病原体方面具有特殊的功能^[13]。近年来的研究表明,肠道微生物可以通过“肠-脑轴”调节肠道中的神经递质进而影响神经系统,调整肠道微生物群可以改善5-HT相关疾病的症状^[14]。更有研究证明单侧前庭损伤术后的小鼠焦虑水平出现一定程度的提高,同时体内的代谢物和肠道微生物也发生改变^[15]。

综上,神经递质在前庭神经系统中发挥着重要作用,而肠道微生物可以调节宿主体内神经递质的变化,并通过“微生物-肠-脑轴”与大脑进行交流,但肠道微生物和前庭功能障碍之间的因果关系还有待进一步研究。

随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)是传统方法中用来推断因果关系的金标准,但在某些情况下,由于伦理要求的限制,完全实施随机、对照具有很大的难度。孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)利用遗传变异作为工具变量,来评估从暴露因素到结果的因果关系,可以作为一种替代的方法。根据孟德尔遗传定律,在减数分裂的过程中,亲代等位基因会随机分配给子代,即在这个过程中会出现随机的遗传变异体,所选择的遗传变异体不会受到出生后社会、经济等复杂环境因素的影响^[16]。MR方法在概念上与RCT类似,区别在于MR研究是根据患者的基因型来进行分配的。随着越来越多的GWAS数据被研究者们共享,MR研究也获得了大量可靠的遗传变异^[17]。MR研究依赖于3个假设^[18]:(1)工具变量(IVs)与暴露因素强相关;(2)IVs应该与影响“暴露-结局”的任何混杂因素无关;(3)IVs应只通过暴露影响结局。

本研究利用两样本MR方法(two-sample mendelian randomization),利用肠道微生物的GWAS数据作为本研究的暴露数据,前庭功能障碍的GWAS数据作为本研究的结局数据,来研究肠道微生物与前庭功能障碍之间的因果关系。

1 材料和方法

1.1 数据来源 本研究中的肠道微生物GWAS数据来源于MiBioGen联盟2021年发表的迄今为止最大的对美国、加拿大、以色列、韩国、英国等24个国家,18 340位个体进行测序得来的基因测序谱和基因分型数据,包含211类肠道微生物^[19]。前庭功能障碍的GWAS数据来源于芬兰数据库(<https://www.finngen.fi/fi>)中针对欧洲的前庭功能障碍人群的一项研究,包含216 903位个体以及16 380 431个SNP位点,所有数据均可在公开数据库中下载,图1简要展示了本研究的整个流程。

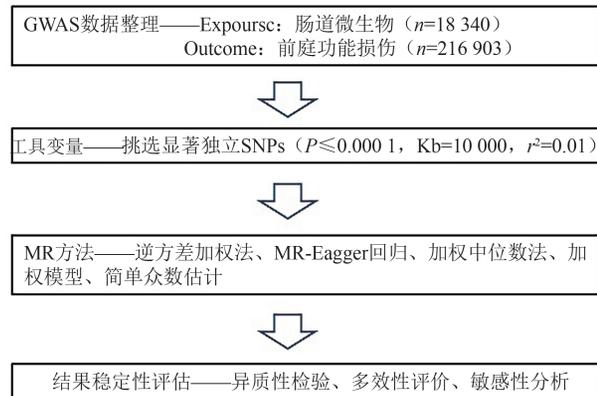


图1 MR分析流程图

1.2 工具变量的选择 为保证肠道微生物和前庭功能障碍之间因果关系结论的准确性和真实性,本研究采用以下质量控制步骤来选择最佳的工具变量:(1)在全基因组统计显著性阈值($P < 0.000 1$)基础上,选择与每个属相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为潜在的工具变量;(2)设置连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)参数 $r^2 < 0.01$,遗传距离为10 000 kb,选择 P 值最小的SNPs,以保证工具变量间的独立性,排除LD对结果的影响;(3)对数据进行预处理,使其效应等位与效应量保持统一,排除回文SNPs,即A/T和A/C的等位基因;(4)利用异质性检验、多效性检验和留一法评估结果的稳定性,并通过去除异常值消除多效性的影响^[20]; (5)本研究使用以下方程来评估所选择的SNPs的 F 统计量, r^2 代表IVs解释暴露的程度, n 代表暴露GWAS研究的样本数, k 代表SNP的个数, F 统计量用来评估弱工具变量效应, F 统计量 < 10 ,说明是弱工具变量,并被排除。

$$F = \frac{r^2(n-1-k)}{(1-r^2)k}$$

1.3 孟德尔随机化分析 本研究以双样本孟德尔随机化方法来评估肠道微生物对前庭功能障碍的因果关系,并且使用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)^[21]、MR-Egger 回归法^[22]、加权中位数法(weighted median estimator, WME)^[23]等方法对肠道微生物与前庭功能障碍之间的因果效应进行估计。每种统计方法均有独立的假设模型,IVW方法假设无水平多效性,MR-Egger方法假设在多于半数的SNPs中存在多效性,WME法假设在少于半数SNPs中存在多效性。在所用方法中,以IVW方法的准确度强于其他方法,故本研究主要基于IVW方法的结果,以其他方法的结果作为补充。为了评估研究结果的稳定性,本研究利用IVW方法中的Q检验和MR-Egger回归法来检验是否存在潜在的异质性和多效性,利用留一法分析(leave-one-out analysis)进行敏感性分析,分析所得出的因果效应是否只由单个SNP影响。

1.4 反向孟德尔随机化分析 我们还进行了另外一个MR分析来研究前庭功能障碍作为暴露因素,肠道微生物特征作为结局的反向因果关系,反向MR分析流程与上述相同。

本研究所有分析均采用R软件进行,MR分析主

要依托R软件包中的two sample MR^[18]进行。

2 研究结果

2.1 工具变量 根据 $P < 0.0001$ 阈值、连锁不平衡分析以及去除回文SNPs后,得到1642个SNPs作为工具变量进行MR分析,纳入10个肠道微生物分类别进行两样本MR分析。 F 统计量均 >10 ,表明无弱工具偏差(见表1)。

2.2 两样本孟德尔随机化分析 本研究利用两样本孟德尔随机化方法,从门、纲、目、科、属等水平分析肠道微生物相对丰度与前庭功能障碍的因果关系,分析结果以IVW方法为主,其他方法作为补充。

在IVW方法中,发现肠道微生物中的*Bifidobacteriaceae* ($OR=0.77$, $95\%CI$ 0.65~0.90, $P=0.001$)、*Ruminococcusgnavusgroup* ($OR=0.85$, $95\%CI$ 0.74~0.97, $P=0.02$) *Bifidobacterium* ($OR=0.78$, $95\%CI$ 0.66~0.93, $P=0.01$) *Butyrivibrio* ($OR=0.91$, $95\%CI$ 0.83~0.99, $P=0.03$) 丰度的升高,会降低前庭功能障碍的风险。*RuminococcaceaeUCG005* ($OR=1.20$, $95\%CI$ 1.03~1.40, $P=0.02$) *Sellimonas* ($OR=1.13$, $95\%CI$ 1.03~1.24, $P=0.01$) *Lachnospira* ($OR=1.40$, $95\%CI$ 1.03~1.90, $P=0.03$) 的丰度升高,会升高前庭功能障碍的风险,详细结果见表1。图2表示肠道微生物对前庭功能障碍的因果效应估计;补充图1表示本研究在不同方法中,总体效应值的方向一致。

表1 MR分析中肠道微生物群对前庭功能障碍的因果估计(IVW方法)

微生物类别	肠道微生物	SNP数量	方法	β 值	SE	OR	95%CI	P值	P_{FDR} 值	多效性检验			异质性检验	
										Egger-intercept	SE	P值	Cochran's Q	P值
family	<i>Bifidobacteriaceae</i>	11	IVW	-0.26	0.08	0.77	0.65~0.90	<0.001	<0.001	0.02	0.02	0.41	9.48	0.49
genus	<i>Ruminococcusgnavusgroup</i>	11	IVW	-0.17	0.07	0.85	0.74~0.97	0.02	<0.001	0.03	0.04	0.44	12.42	0.26
genus	<i>Bifidobacterium</i>	12	IVW	-0.24	0.09	0.78	0.66~0.93	0.01	<0.001	0.03	0.02	0.11	14.92	0.19
genus	<i>Butyrivibrio</i>	15	IVW	-0.10	0.04	0.91	0.83~0.99	0.03	<0.001	0.01	0.03	0.83	17.66	0.22
genus	<i>RuminococcaceaeUCG005</i>	14	IVW	0.18	0.08	1.20	1.03~1.40	0.02	<0.001	-0.01	0.02	0.52	7.60	0.87
genus	<i>Sellimonas</i>	9	IVW	0.12	0.05	1.13	1.03~1.24	0.01	<0.001	0.01	0.04	0.85	5.62	0.69
genus	<i>Lachnospira</i>	5	IVW	0.34	0.15	1.40	1.03~1.90	0.03	0.01	-0.06	0.06	0.40	2.09	0.72



图2 肠道微生物对前庭功能障碍的因果效应

2.3 质量控制 为进一步检验研究结果的稳定性和可靠性,本研究利用错误发现率(false discovery rate, FDR)校正MR结果,用异质性检验、多效性检验和敏感性分析对纳入的SNPs进行质量控制,结果显示所纳入SNPs的异质性检验和多效性检验的结果均为*P*>0.05,表明在本研究中无需考虑异质性和多效性对研究结果造成的影响,具体结果(见表1)。补充图2显示敏感性分析结果显示本研究所纳入的IVs的效应值和总效应值大小比较接近,说明研究结果具有一定的稳定性。

2.4 反向MR分析结果 将前庭功能障碍的GWAS数据作为暴露因素,肠道微生物GWAS数据作为结局进行MR分析,在剔除*P*>0.05的SNP及去除连锁不平衡后,我们未能在结局中提取到暴露因素的SNP,即没有证据表明前庭功能障碍与已确定

的肠道微生物之间存在因果效应。

3 讨论

本研究利用公共数据库中的肠道微生物GWAS数据作为暴露因素,前庭功能障碍的GWAS数据作为结局,使用两样本孟德尔随机化方法分析了211种肠道微生物与前庭功能障碍的因果关系,发现肠道微生物中的*Bifidobacteriaceae*、*Ruminococcusgnavusgroup*、*Bifidobacterium*、*Butyrivibrio*是前庭功能障碍的保护因素,而*RuminococcaceaeUCG005*、*Sellimonas*、*Lachnospira*是前庭功能障碍的危险因素,在经过FDR矫正后,发现*Bifidobacteriaceae*的结果最具有稳定性。

肠道微生物中的益生菌存在着“定植抵抗”,也被称为“屏障效应”,是宿主体内的肠道微生物用来维持其稳定生态的重要机制,这些益生菌对人体有

一定的益处,能够产生大量的生物活性化合物,包括神经递质、免疫刺激物和各种维生素^[24,25],同时还具有抗炎、抗癌、抗过敏和血管生成活性方面的作用以及抗肥胖、抗糖尿等潜在作用,对大脑中的中枢神经系统也有一定的影响^[26]。近年来的研究表明,肠道微生物可以通过由中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统和肠道微生物等组成的“微生物-肠-脑”轴与大脑相互调控^[27]。研究表明,*Bifidobacteriaceae*对前庭功能障碍存在正向调节作用,*Bifidobacteriaceae*属于双歧杆菌属,双歧杆菌是人体肠道,尤其是新生儿肠道中最丰富的菌属之一,对免疫系统的成熟具有重要的作用^[28],各项流行病学研究已经证实儿童时期的肠道微生物失调与老年时期的免疫系统紊乱具有明确的相关性^[29,30],而免疫系统作为肠脑互动中的关键角色,一直与焦虑、抑郁等精神类疾病相关。人体内的双歧杆菌数量会出现增龄性的减少,尤其是在65岁之后,与30岁青年人相比更为明显^[31],而前庭神经系统的生理功能随着年龄增长而出现退行性改变,而这种改变也是引起前庭功能障碍的原因之一^[32],然而这种损伤的明确机制还未完全阐明,随着“微生物-肠-脑轴”理论逐渐成熟,研究者们更加重视肠道微生物群在宿主体内发挥的功能和作用,而我们的研究结论或许能够作为前庭功能障碍的早期筛查指标之一。

作为可食用的益生菌,双歧杆菌在调节疾病方面发挥着多作用。一项研究通过给运动员服用双歧杆菌来改善压力下的焦虑状态,观察到随着运动员体内双歧杆菌丰度的增加,焦虑水平随之下降^[33]。双歧杆菌可以有效改善小鼠的焦虑症状,同时还可以降低血清促炎细胞因子IL-6水平,来改善抑郁和调节神经^[34]。长时间的铅暴露可能会导致中枢神经受损,导致焦虑、抑郁的发生,Chen^[35]等人对铅暴露SD大鼠的肠道微生物进行测序后发现:与对照组相比,暴露组大鼠的双歧杆菌和乳酸菌的丰度显著下降,并且下调了5-HT和5-HT3R的表达,导致了抑郁样行为,这提示我们双歧杆菌和乳酸菌可能是通过肠脑轴调节5-HT,改善抑郁样行为。Hend^[36]等研究表明高浓度的GABA表达与双歧杆菌丰度升高存在相关性,双歧杆菌在调节GABA的产生和谷氨酸的消耗方面发挥作用,来维持宿主神经系统的正常。前文已经讨论5-HT在前庭神经系统和焦虑中的作用,我们的研究提示双歧杆菌对前庭功能障碍存在着正向调节作用,但5-HT是否为此环节中的关键角色以及其具体机制还有待进一步的验证。

我们的研究基于已知的肠道微生物与前庭功能障碍之间存在关联,进一步通过两样本孟德尔随机化方法研究两者之间的因果关系。本研究的优势包括以下两点:(1)我们借助MR方法可以有效避免混杂因素,同时利用多重敏感性分析证实了我们的结论具有稳健性。(2)我们所确定的因果关系可能为后续的机制研究和益生菌的开发提供候选细菌。

本研究也存在着一些局限性,首先,我们只利用了欧洲人群的GWAS数据进行分析,未来还需在其他人群展开研究;第二,研究所纳入的肠道微生物丰度有限,尽管我们所使用的肠道微生物GWAS数据在撰写截止之前是拥有最大人群队列的肠道微生物测序研究,但随着研究的不断深入,我们仍然需要更加全面地研究肠道微生物和前庭功能障碍之间的关系;第三,TSMR方法是一种高效的因果关系分析方法,但仍需开展动物试验进行验证。

综上所述,我们评估了肠道微生物和前庭功能障碍之间的因果关系。4种细菌与前庭功能障碍具有负向因果关系;3种细菌与前庭功能障碍存在正向因果关系。在经过FDR矫正后,发现*Bifidobacteriaceae*与前庭功能障碍关系最为密切,其作用机制可能是通过肠脑轴影响5-HT等神经递质,改善了前庭神经系统,但仍需进一步验证。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张彬负责论文撰写和修改;滕鑫负责数据收集;吴彤、韩琦负责数据整理、图片调整;董晗硕、刘寅负责论文审校;项颖负责文章指导;孙莉负责论文设计和最后定稿。

[参考文献]

- [1] Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo [J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 137: 67-82.
- [2] Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo [J]. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20(1): 40-46.
- [3] Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo [J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(2): 85-100.
- [4] Yardley L, Masson E, Verschuur C, et al. Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients: development of the vertigo symptom scale [J]. *J Psychosom Res*, 1992, 36(8): 731-741.
- [5] Yates BJ, Bolton PS, Macefield VG. Vestibulo-sympathetic responses [J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(2): 851-887.
- [6] Balaban CD, Jacob RG, Furman JM. Neurologic bases for comorbidity of balance disorders, anxiety disorders and migraine: neurotherapeutic implications [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(3): 379-394.
- [7] Balaban CD, Thayer JF. Neurological bases for balance-anxiety links

- [J]. *J Anxiety Disord*, 2001, 15(1-2): 53-79.
- [8] Smith PF, Darlington CL. A possible explanation for dizziness following SSRI discontinuation [J]. *Acta Oto Laryngol*, 2010, 130(9): 981-983.
- [9] McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, et al. CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety [J]. *Neuron*, 2015, 87(3): 605-620.
- [10] Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, et al. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 405(1-3): 397-406.
- [11] de Waele C, Mühlethaler M, Vidal PP. Neurochemistry of the central vestibular pathways [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1995, 20(1): 24-46.
- [12] O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(7): 688-693.
- [13] Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(6): 737-743.
- [14] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [15] Li F, Feng Y, Liu H, et al. Gut microbiome and metabolome changes in mice with acute vestibular deficit [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 821780.
- [16] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [17] Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 431-444.
- [18] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. *eLife*, 2018, 7: e34408.
- [19] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2): 156-165.
- [20] Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [21] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data [J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [22] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [23] Bowden J, Smith GD, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [24] Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(4): 495-503.
- [25] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health; an integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [26] George Kerry R, Patra JK, Gouda S, et al. Benefaction of probiotics for human health; areview [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(3): 927-939.
- [27] Huang Y, Gao L. Role of intestinal microorganisms in brain-gut axis and related diseases [J]. *World Chin J Dig*, 2017, 25(34): 3032-3037.
- [28] Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, et al. Bifidobacteria and their health-promoting effects [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(3): 10.1128/microbiolspec.BAD-10.1128/microbiolspec0010-2016.
- [29] Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders [J]. *Pediatrics*, 2015, 135(1): e92-e98.
- [30] Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, et al. Delivery by Caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study [J]. *Arch Dis Child*, 2012, 97(7): 610-616.
- [31] Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10667.
- [32] Jahn K. The aging vestibular system: dizziness and imbalance in the elderly [J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2019, 82: 143-149.
- [33] Dong W, Wang Y, Liao S, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 improves the state anxiety and sports performance of young divers under stress situations: a single-arm, prospective proof-of-concept study [J]. *Front Psychol*, 2021, 11: 570298.
- [34] Lee HJ, Hong JK, Kim JK, et al. Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2660.
- [35] Chen X, Meng S, Li S, et al. Role of 5-hydroxytryptamine and intestinal flora on depressive-like behavior induced by lead exposure in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5516604.
- [36] Altaib H, Nakamura K, Abe M, et al. Differences in the concentration of the fecal neurotransmitters GABA and glutamate are associated with microbial composition among healthy human subjects [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 378.

引证本文:张彬,滕鑫,吴彤,等. 肠道微生物和前庭功能障碍之间的因果关系:孟德尔随机化研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(11): 983-988.