

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.22.007
文章编号: 1005-8982 (2023) 22-0037-06

综述

微生物生态制剂治疗睡眠障碍的研究进展*

王一帆¹, 陈晓风², 魏蔚¹, 白琛¹, 王君宜¹, 李泓瑶¹, 郭蓉娟³

(1.北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2.云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021; 3.北京中医药大学东方医院 心身医学科, 北京 100078)

摘要: 睡眠障碍与代谢疾病、炎症疾病、心血管疾病、神经精神疾病等相关, 是一个未受到充分重视的公共卫生问题。随着测序和多组学分析技术的发展, 微生物-肠-脑轴在睡眠障碍中的作用逐渐受到重视, 可能在睡眠障碍的病因和发病机制中起关键作用。微生物生态制剂调节肠道菌群已成为开发新的睡眠障碍疗法的一个潜在途径。该文总结了微生物生态制剂益生菌、益生元、合生元、后生元、菌群移植治疗睡眠障碍的研究进展, 以期为临床治疗睡眠障碍寻找新的方法。目前微生物生态制剂中益生菌治疗睡眠障碍的研究最多, 以乳杆菌和双歧杆菌为主。后生元可能在治疗睡眠障碍方面具有更大潜力。

关键词: 睡眠障碍; 微生物生态制剂; 微生物-肠-脑轴; 研究进展

中图分类号: R338.63

文献标识码: A

Research progress in the treatment of sleep disorders with microecological preparations*

Wang Yi-fan¹, Chen Xiao-feng², Wei wei¹, Bai Chen¹, Wang Jun-yi¹, Li Hong-yao¹, Guo Rong-juan³

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650021, China;

3. Department of Psychosomatic Medicine, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: Sleep disorders are associated with a variety of diseases including metabolic, inflammatory, cardiovascular, and neuropsychiatric disorders, and represent an underappreciated public health problem. With the development of sequencing and multi-omics technologies, the role of the microbiota-gut-brain axis in sleep disorders has been gradually recognized, and it may play a key part in the etiology and pathogenesis of sleep disorders. Regulating the gut microbiota with microecological preparations has become a promising approach for developing new therapies for sleep disorders. This review summarizes the advances in treating sleep disorders with microecological preparations such as probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and fecal microbiota transplantation, in the hope of finding novel treatment methods for sleep disorders. Among them, probiotics are currently the most studied, with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* accounting for the majority. However, postbiotics may have a greater potential in the treatment of sleep disorders.

Keywords: microecological preparations; sleep disorders; microbiota-gut-brain axis; research progress

睡眠障碍表现为睡眠-觉醒周期启动和维持过程中功能紊乱, 包括失眠、睡眠相关呼吸障碍、昼

收稿日期: 2023-02-17

* 基金项目: 国家重点研发计划(No: 2021YFC2501405); 国家自然科学基金(No: U21A200276); 北京市科技计划基金(No: Z191100006619074)

[通信作者] 郭蓉娟, E-mail: dfguorongjuan@163.com; Tel: 010-67689620

夜节律紊乱、异态睡眠、睡眠相关运动障碍、睡眠相关内科和神经疾病等。睡眠障碍与代谢疾病、炎症疾病、心血管疾病、神经精神疾病等相关,是一个未受到充分重视的公共卫生问题^[1-2]。2019年新型冠状病毒肺炎的大流行进一步加剧了睡眠问题^[3],全球睡眠障碍患病率达48%^[4]。

由于在医院和基层医疗卫生机构中常常被忽视,睡眠障碍患者往往缺乏有效的治疗^[1]。临床治疗睡眠障碍仍以作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体的镇静催眠药苯二氮草类和非苯二氮草类药物为主,但由于对心理或生理耐受、药物依赖及不良反应的担忧^[2],不少患者并不能规范使用镇静催眠类药物。而作为睡眠障碍一线治疗的认知行为疗法,也因患者的依从性及医生的沟通时限不能很好地推广^[1-2]。因此,目前睡眠障碍的治疗方案不能满足临床需求,亟须更多新疗法。

既往对睡眠障碍的机制研究多集中在中枢神经方面^[5]。随着测序和多组学分析技术的发展,肠道微生物群在疾病中的作用逐渐受到重视。肠道微生物参与肠脑轴的功能反应,在肠道与大脑的信息交流中发挥着非常重要的作用^[6],形成了微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain-axis, MGBA)。近年来研究发现睡眠-觉醒周期的启动和维持不仅受中枢系统的调节,而且还受MGBA的影响^[7]。

1 睡眠障碍与MGBA

临床研究显示失眠障碍患者或急性睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)受试者较健康人群存在肠道菌群 α 多样性和 β 多样性的降低,厚壁菌门与拟杆菌门的比值降低,拟杆菌增加^[8-9]。动物研究也有一样的趋势,睡眠不足的小鼠结肠微生物群的多样性和丰富度降低,包括阿克曼菌、拟杆菌和粪杆菌等有益菌^[10]。一项动物研究显示,肠道微生物群的耗竭能够增加SD小鼠在黑暗环境中的非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠和快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠时间,并且伴随从NREM到REM的频繁过渡^[11]。移植阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)肠道菌群的小鼠出现具有OSA特征的嗜睡现象,增加睡眠时间和睡眠频率,表明睡眠障碍可以由异常的肠道

菌群介导^[12]。一项系统综述和荟萃分析表明,食用益生菌或后生元能显著降低匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分,改善睡眠质量^[13]。可见,肠道菌群可以通过MGBA直接或间接地有助于睡眠的调节,可能在睡眠障碍的病因和发病机制中起关键作用^[11,14]。调节肠道菌群可能是开发新的睡眠障碍疗法的一个有潜力的途径。

针对MGBA治疗睡眠障碍的生态制剂应运而生。广义的生态制剂指用于提高人类、畜禽宿主或植物寄主健康水平的人工培养菌群及其代谢产物,或促进宿主或寄主体内正常菌群生长的物质制剂的总称^[15]。目前研究中所用生态制剂包括益生菌、益生元、合生元、后生元、菌群移植,笔者将其治疗睡眠障碍的研究进展综述如下。

2 生态制剂治疗睡眠障碍的研究现状

2.1 益生菌

具有精神或神经系统疾病健康益处的益生菌通常被称为精神生物,可能通过靶向MGBA来改善睡眠^[16-17]。针对睡眠障碍的益生菌研究以乳杆菌和双歧杆菌为主,具体研究中有单纯服用活菌或活菌发酵食物2种方式。临床研究以单纯服用活菌为主,有单种菌或混合菌。临床研究显示服用植物乳杆菌PS128能改善失眠症患者或高压信息专家的抑郁症状和睡眠质量^[18-19]。一项临床研究表明,在慢性考试压力期间,患者食用双歧杆菌或干酪乳杆菌菌株Shirota可改善睡眠质量和持续时间,增加第1个睡眠周期的Delta功率,延长N3睡眠时间^[20]。服用含有发酵乳杆菌LF16、鼠李糖乳杆菌LR06、植物乳杆菌LP01和长双歧杆菌的益生菌混合物6周,可以通过改善情绪和睡眠质量的各个方面来改善心理健康^[21]。一项为期8周的双盲安慰剂对照试验显示,患者服用罗伊氏乳杆菌NK33和青少年双歧杆菌NK98的混合物NVP-1704能降低PSQI评分和失眠严重程度指数,增加双歧杆菌科和乳酸杆菌科,减少肠道微生物群组成中的肠杆菌科^[22]。WEST等^[23]比较了服用嗜酸乳杆菌DDS-1或动物双歧杆菌亚种UABla-12对压力的作用,提示两者均可以改善压力的生物学影响,UABla-12也可以改善睡眠质量,且UABla-12菌株在粪便恢复方面引起了更

大的倍数变化。服用产 GABA 的特性菌株制得的复合益生菌制品 2 周能降低 PSQI 评分, 改善睡眠质量^[24]。

动物研究中发现, 服用发酵乳杆菌 PS150 可以显著降低小鼠的睡眠潜伏期并增加睡眠持续时间, 具有特异性改善睡眠的作用, 可能与增加小鼠下丘脑抑制性神经递质腺苷 1 受体的基因表达有关^[25]。PS150 还可恢复小鼠首夜效应下的 NREM 睡眠长度, 引起粪菌中丹毒丝菌、放线菌和红螯菌的表达显著增加^[26]。短乳杆菌 DL1-11 是一种具有高 GABA 生产能力的菌株, 动物研究证实服用短乳杆菌 DL1-11 发酵的牛奶可以延长睡眠时间、缩短睡眠潜伏期, 可能通过调节肠道菌群、增加短链脂肪酸水平改善睡眠^[27]。使用短乳杆菌 ProGA28 可减轻与压力相关的睡眠障碍, 缩短睡眠潜伏期, 延长安静睡眠时间, 这可能与副交感神经活动增加和焦虑样行为减少有关^[28]。

以上研究表明益生菌可以改善睡眠障碍, 尤其是压力、应激伴随的睡眠障碍。未来的研究应该探索益生菌在失眠、昼夜节律失调、夜班、时差和其他睡眠障碍中的疗效。

2.2 益生元

益生元是一种不可消化的化合物, 可通过肠道微生物的代谢, 调节肠道微生物群的组成和/或活性, 常见的益生元有菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖 (Galactooligosaccharides, GOS)、人乳低聚糖、聚葡萄糖 (Polydextrose, PDX) 等^[29]。益生元的研究以 GOS 和 PDX 组合居多。COLOMBO 等^[30]研究表明, 服用添加益生元 (PDX 和 GOS) 的婴儿配方奶粉可改善婴儿睡眠-觉醒模式, 延长婴儿的小睡时间, 并保持白天清醒状态, 可能与双歧杆菌和毛螺菌的显著增加有关, 因为该细菌家族可产生丁酸盐。

THOMPSON 团队^[14,31-32]致力于益生元奶粉 (GOS 和 PDX) 的研究, 研究发现大鼠在生命早期服用益生元奶粉, 可改善大鼠睡眠剥夺、急性应激源 (尾部电击) 或慢性节律紊乱暴露后 NREM 睡眠和 REM 睡眠质量, 稳定肠道微生物 α 多样性和昼夜节律。其机制可能是增加大鼠肠道青春双歧杆菌和柔嫩梭菌的相对丰度, 改善胆汁酸代谢谱^[31-32], 减少大鼠肠道微生物群酮类固醇代谢物, 减弱神经活性类固醇信号转导来改善睡眠^[7]。THOMPSON 团队^[14,32]发现

脱铁杆菌、鲁米尼梭菌 5 和牛磺胆酸与较长的 NREM 睡眠时间存在显著的线性关系, 鲁米尼梭菌 5 和牛磺胆酸与核心体温节律恢复明/暗周期有关^[14]。以上研究证明了益生元在治疗睡眠障碍方面的潜力。

2.3 合生元

合生元由益生菌菌株和益生元食品组成。合生元治疗睡眠障碍的研究较少, 一项随机临床试验显示, 服用含有菊粉、嗜酸乳杆菌 LA-5 和动物双歧杆菌 BB-12 的合生元冰淇淋补充剂 30 d 有利于调节肠道微生物群, 可改善接受 5 d 野外训练的健康年轻军人的紧张和嗜睡^[33]。该研究显示, 益生元菊粉的使用可能与不动杆菌属的增加有关, 益生菌可能通过促进褪黑素和/或色氨酸的新陈代谢, 促进双歧杆菌丰度增加, 增加丁酸盐的产生发挥缓解嗜睡的作用。

2.4 后生元

国际益生菌和益生元科学协会在《Nature Reviews》子刊上发表了关于后生元的定义和范围的共识声明, 指出后生元是对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分的制剂^[34]。使用益生菌、益生元或合生元治疗某些疾病时, 可能会出现效果不佳或是起效过慢的情况, 这是因为益生菌在进入人体消化道后需要完成定植, 通过竞争胃肠道黏附位置、平衡肠道菌群, 才能达到促进身体健康的功效。研究人员发现直接采用活菌的代谢成分、菌体本身或裂解产物在一些情况下可以更快、更好地产生有益效果, 将其命名为后生元^[16]。相较于益生菌和益生元, 后生元有自己独特的优势: 灭活菌有更高的安全性; 能更快速地发挥作用; 无使用人群限制; 更稳定, 易保存; 使用更灵活。

NISHIDA 等^[35]发现, 给予热灭活的加氏乳杆菌 CP2305 24 周, 显著改善了慢性压力学生的睡眠障碍, 减弱了应激诱导的双歧杆菌下降和应激诱导的链球菌升高。服用热灭活肠定植加氏乳杆菌 CP2305 可以缓解参加尸体解剖课程医学生的压力和睡眠质量, 在男性中改善睡眠质量较明显, 表现为缩短睡眠潜伏期、增加睡眠持续时间, 提高了粪便普通拟杆菌和长链多瑞亚菌的比例。MATSUDA 等^[36]报道, 口服罗伊氏乳杆菌的代谢产物麦角硫酮可增加抑郁症模型大鼠的 REM 睡眠时间。短乳杆

菌发酵 γ -氨基丁酸可增加咖啡因诱导的黑腹果蝇的睡眠时间^[37]。根据脑电图(Electroencephalogram, EEG)分析结果,膳食补充热杀灭短乳杆菌SBC8803可减少小鼠白天NREM时间,延长夜间活动时间,调节小鼠昼夜节律运动和睡眠节律。大鼠脑电图EEG分析显示, LB-GABA增加咖啡因诱导的失眠大鼠53% θ 波和59% δ 波,增加63% NREM睡眠时间,导致睡眠时间延长35%^[37]。

综上所述,后生元也有改善睡眠障碍的潜力。由于后生元的安全性高、适用性广、稳定性高的优势,较其他微生物制剂有更广泛的应用前景。目前关于后生元的确切作用机制尚未完全阐明,期待更多的研究阐明后生元的功能特性。

2.5 肠道菌群移植

肠道菌群移植有粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)和洗涤微生物群移植(washed microbiota transplantation, WMT)2种方式。FMT是一种将整个微生物群落转移到接受者肠道中治疗疾病的方法。一项系统综述报告称,FMT可以改善自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)患者的易怒、多动和嗜睡症状^[38]。一项观察性临床研究显示,FMT可改善功能性胃肠疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)患者的睡眠相关症状^[39],表明FMT对睡眠有改善作用。

WMT在FMT技术上发展而来。WMT可以基于智能粪菌分离系统,对健康供体粪便完成菌群分离、漂洗,去除寄生虫卵、粪便颗粒和真菌,从而显著减少与FMT相关的不良反应^[40]。这种洗涤制剂可以提供精确剂量的富集微生物,相较于传统粪菌液的制备方法,具有更安全、更精确、更可控的特点。PAN等^[41]的回顾性研究显示,WMT可以改善ASD症状,降低儿童睡眠紊乱量表评分,改善睡眠质量。

菌群移植对于睡眠障碍的研究较少,目前仅有其他疾病伴随睡眠障碍的相关研究。从以上ASD、FGIDs的研究可以看出,菌群移植是一个治疗睡眠障碍的新途径,但由于其操作的复杂性,不易在睡眠障碍的治疗中开展。WMT技术的出现使菌群移植的精准化成为可能,但仍需要更多的研究确保有效性和安全性。此外,如何匹配合适的受体、配体也是一个技术优化的方向。

3 小结

目前微生物制剂中益生菌治疗睡眠障碍的研究最多,以乳杆菌和双歧杆菌为主。益生元与合生元的研究以食品添加为主,目前尚未有很好的临床证据。后生元可能在治疗睡眠障碍方面具有更大潜力。微生物制剂治疗睡眠障碍的机制尚不清楚。益生菌需要定植在肠黏膜,可能通过竞争营养、产生抗菌化合物或调节宿主免疫来改变肠道菌群,益生元能为肠道益生菌提供养分,促进其繁殖,两者可能通过MGBA调节睡眠^[16]。MGBA可能通过迷走神经对睡眠产生直接影响,或通过内分泌、代谢和免疫途径等间接途径调控睡眠^[42]。后生元也可以通过对微生物组的有益调节,增强上皮屏障功能,调节免疫反应和全身代谢,或通过神经系统调控睡眠^[34]。

综上所述,微生物制剂通过调节肠道菌群治疗睡眠障碍仍处在探索阶段,用于临床治疗仍面临巨大的挑战。目前的研究仅限于小样本研究,需要更多大样本、多中心、高质量的研究以取得更可靠的结论。此外,仍有一些技术瓶颈需要突破,如菌群移植需要确定影响睡眠的关键菌株,明确“健康”微生物的组分和标准。微生物制剂治疗睡眠障碍仍然值得期待,利用微生物测序和微生物培养技术,有助于发现睡眠/觉醒调节中的特定微生物物种,未来的研究也许有能力筛选和分类微生物群,如觉醒细菌、NREM睡眠细菌和REM睡眠细菌。值得欣喜的是,光遗传学方法已被用于精确控制微生物中细菌基因的表达,实现肠道细菌代谢的定量和时间控制^[43],有望为调控肠道菌群治疗睡眠障碍带来新的突破。

参考文献:

- [1] The Lancet. Waking up to the importance of sleep[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 973.
- [2] PERLIS M L, POSNER D, RIEMANN D, et al. Insomnia[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1047-1060.
- [3] AHMED G K, KHEDR E M, HAMAD D A, et al. Long term impact of Covid-19 infection on sleep and mental health: a cross-sectional study[J]. Psychiatry Res, 2021, 305: 114243.
- [4] JAHRAMI H A, ALHAJ O A, HUMOOD A M, et al. Sleep disturbances during the COVID-19 pandemic: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Sleep Med Rev, 2022, 62: 101591.

- [5] 田英姿, 胡飞雪, 王文博, 等. 蛇麻草精油熏蒸法对氯苯丙氨酸诱导失眠大鼠的助眠作用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(21): 39-45.
- [6] 田培郡, 蒋娇娜, 吕天凤, 等. 靶向肠道菌群改善失眠的研究进展及展望[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(15): 303-308.
- [7] THOMPSON R S, VARGAS F, DORRESTEIN P C, et al. Dietary prebiotics alter novel microbial dependent fecal metabolites that improve sleep[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3848.
- [8] LIU B D, LIN W F, CHEN S J, et al. Gut microbiota as an objective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1770.
- [9] WANG Z, CHEN W H, LI S X, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6277-6292.
- [10] GAO T, WANG Z X, DONG Y L, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice[J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(1): e12574.
- [11] OGAWA Y, MIYOSHI C, OBANA N, et al. Gut microbiota depletion by chronic antibiotic treatment alters the sleep/wake architecture and sleep EEG power spectra in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19554.
- [12] BADRAN M, KHALYFA A, ERICSSON A, et al. Fecal microbiota transplantation from mice exposed to chronic intermittent hypoxia elicits sleep disturbances in naïve mice[J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113439.
- [13] IRWIN C, MCCARTNEY D, DESBROW B, et al. Effects of probiotics and paraprobiotics on subjective and objective sleep metrics: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(11): 1536-1549.
- [14] THOMPSON R S, GAFFNEY M, HOPKINS S, et al. Ruminiclostridium 5, Parabacteroides distasonis, and bile acid profile are modulated by prebiotic diet and associate with facilitated sleep/clock realignment after chronic disruption of rhythms[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 150-166.
- [15] 祝光耀, 张塞. 生态文明建设大辞典[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 2016: 1825-2416.
- [16] SUEZ J, ZMORA N, SEGAL E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 716-729.
- [17] 李长政. 精神障碍与消化系统疾病的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(14): 1-6.
- [18] HO Y T, TSAI Y C, KUO T B J, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2820.
- [19] WU S I, WU C C, TSAI P J, et al. Psychobiotic supplementation of PS128TM improves stress, anxiety, and insomnia in highly stressed information technology specialists: a pilot study[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 614105.
- [20] MOLONEY G M, LONG-SMITH C M, MURPHY A, et al. Improvements in sleep indices during exam stress due to consumption of a *Bifidobacterium longum*[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 10: 100174.
- [21] MAROTTA A, SARNO E, DEL CASALE A, et al. Effects of probiotics on cognitive reactivity, mood, and sleep quality[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 164.
- [22] LEE H J, HONG J K, KIM J K, 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.
- [23] WEST N P, HUGHES L, RAMSEY R, et al. Probiotics, anticipation stress, and the acute immune response to night shift[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 599547.
- [24] 李玲, 杨玲, 路江浩, 等. 产 γ -氨基丁酸的复合益生菌制品对睡眠的改善作用[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(9): 1006-1012.
- [25] LIN A, SHIH C T, HUANG C L, et al. Hypnotic Effects of *Lactobacillus fermentum* PS150TM on pentobarbital-induced sleep in mice[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2409.
- [26] LIN A, SHIH C T, CHU H F, et al. *Lactobacillus fermentum* PS150 promotes non-rapid eye movement sleep in the first night effect of mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16313.
- [27] YU L L, HAN X, CEN S, et al. Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota[J]. *Microbiol Res*, 2020, 233: 126409.
- [28] LAI C T, CHEN C Y, SHE S C, et al. Production of *Lactobacillus brevis* ProGA28 attenuates stress-related sleep disturbance and modulates the autonomic nervous system and the motor response in anxiety/depression behavioral tests in Wistar-Kyoto rats[J]. *Life Sci*, 2022, 288: 120165.
- [29] BINDELS L B, DELZENNE N M, CANI P D, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(5): 303-310.
- [30] COLOMBO J, CARLSON S E, ALGARÍN C, et al. Developmental effects on sleep - wake patterns in infants receiving a cow's milk-based infant formula with an added prebiotic blend: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(5): 1222-1231.
- [31] BOWERS S J, SUMMA K C, THOMPSON R S, et al. A prebiotic diet alters the fecal microbiome and improves sleep in response to sleep disruption in rats[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 889211.
- [32] THOMPSON R S, ROLLER R, MIKA A, et al. Dietary prebiotics and bioactive milk fractions improve NREM sleep, enhance REM sleep rebound and attenuate the stress-induced decrease in diurnal temperature and gut microbial alpha diversity[J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 10: 240.
- [33] VALLE M C P R, VIEIRA I A, FINO L C, et al. Immune status, well-being and gut microbiota in military supplemented with synbiotic ice cream and submitted to field training: a randomised clinical trial[J]. *Br J Nutr*, 2021, 126(12): 1794-1808.
- [34] SALMINEN S, COLLADO M C, ENDO A, et al. The international

- scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9): 649-667.
- [35] NISHIDA K, SAWADA D, KUWANO Y, et al. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1859.
- [36] MATSUDA Y, OZAWA N, SHINOZAKI T, et al. Ergothioneine, a metabolite of the gut bacterium *Lactobacillus reuteri*, protects against stress-induced sleep disturbances[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 170.
- [37] JEONG A H, HWANG J, JO K, et al. Fermented gamma aminobutyric acid improves sleep behaviors in fruit flies and rodent models[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3537.
- [38] TAN Q M, ORSSO C E, DEEHAN E C, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and fecal microbiota transplantation in the treatment of behavioral symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review[J]. *Autism Res*, 2021, 14(9): 1820-1836.
- [39] KUROKAWA S, KISHIMOTO T, MIZUNO S, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: an open-label observational study[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 506-512.
- [40] ZHANG T, LU G C, ZHAO Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(4): 251-266.
- [41] PAN Z Y, ZHONG H J, HUANG D N, et al. Beneficial effects of repeated washed microbiota transplantation in children with autism[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 928785.
- [42] WANG Z, WANG Z, LU T S, et al. The microbiota-gut-brain axis in sleep disorders[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 65: 101691.
- [43] HARTSOUGH L A, PARK M, KOTLAJICH M V, et al. Optogenetic control of gut bacterial metabolism to promote longevity[J]. *Elife*, 2020, 9: e56849.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王一帆, 陈晓风, 魏蔚, 等. 微生态制剂治疗睡眠障碍的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(22): 37-42.

Cite this article as: WANG Y F, CHEN X F, WEI W, et al. Research progress in the treatment of sleep disorders with microecological preparations[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(22): 37-42.