

- [13] TERADA T, VIDAL-ALMELA S, TULLOCH E, et al. Cardiac rehabilitation following percutaneous coronary intervention is associated with superior psychological health and quality of life in males but not in females[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2021, 41(5): 345-350.
- [14] BALDASSERONI S, SILVERIIM V, PRATESI A, et al. Cardiac Rehabilitation in Advanced aGE after PCI for acute coronary syndromes: Predictors of exercise capacity improvement in the CR-AGE ACS study[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(9): 2195-2203.
- [15] ZHANGQ Y, HU Q, LI Y, et al. Efficacy of CPET combined with systematic education of cardiac rehabilitation after PCI: A real-world evaluation in ACS patients[J]. Adv Ther, 2021, 38(9): 4836-4846.
- [16] 徐佳,彭放,何益平,等.心脏康复训练联合健康教育对冠心病 PCI 后患者运动耐力、心脏功能和自我管理行为的影响[J].中国基层医药,2022,29(5):758-761.

收稿日期:2024-04-26

(本文编辑:孙海儿)

脑小血管病患者的肠道菌群分布观察

王玲, 金津

【关键词】 脑小血管病; 肠道菌群多样性; 菌群丰度

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.027

【中图分类号】 R743 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1211-03

研究发现肠道微生物与中枢神经系统之间存在密切关联,被称为“脑-肠轴”。人体胃肠道中的微生物群体主要由厚壁菌门和拟杆菌门构成,其在调节机体代谢、免疫及构建生物屏障方面发挥了重要作用。肠道菌群的失衡与多样性失调有可能诱发或加剧疾病,其中脑小血管病(CSVD)与肠道菌群的关系备受关注。本研究通过分析患者的肠道菌群结构与多样性,以及它们产生的代谢物质,试图寻找与CSVD相关的微生物标志物,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用病例对照研究。选取2021年6月至2022年12月杭州市上城区人民医院神经内科门诊及住院的患者作为研究对象。均符合CSVD病诊断标准,年龄50~75岁;排除对治疗药物过敏者,脑白质改变(ARWMC)评分为中度CSVD者,存在严重心肝肾功能不全、全身感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病及其他系统血栓栓塞性疾病患者。根据ARWMC评分将患者分为轻度组(A组,评分1~5分,20例)和重度组

(B组,评分>10分,20例)。另选同期来本院健康体检头颅MR正常者15例,设为对照组(C组)。3组一般资料差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。本研究获得杭州市江干区人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 16S rDNA 检测 采集研究对象粪便中心部位的样本3g,存放在-20℃冰箱备用。选择CTAB法对微生物组样本进行总DNA提取,通过琼脂糖凝胶电泳和紫外分光光度计检测DNA提取质量和定量。对引物进行PCR扩增,通过2%琼脂糖凝胶电泳确证,并使用AMPure XT beads进行纯化,Qubit进行定量。随后,进行PCR产物定量,以及PCR扩增产物的回收、纯化及梯度稀释后,再根据所需测序量按相应比例混合,并经NaOH变性为单链进行上机测序。

1.2.2 生信分析 根据barcode信息对样品进行数据拆分、拼接和过滤,通过DADA2进行长度过滤和去噪,获得ASV特征序列和丰度表。基于得到的ASV特征序列和ASV丰度表格进行 α 多样性分析。 α 多样性分析主要通过chao1指数对生境间(样本/分组间)的多阳性进行评估。根据ASV序列文件采用SILVA数据库进行物种注释,并统计各物种在样

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目(B20200214)

作者单位: 310000 杭州,杭州市上城区人民医院

通信作者: 王玲, Email: 150279719@qq.com

本中的丰度。

1.3 统计方法 使用 SPSS 25.0 和 R-3.4.4 统计软件进行分析,计数资料以频数表示,组间比较使用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠道菌群物种情况 B组患者中的阿氏埃希氏志贺氏菌属明显高于其他组,双歧杆菌属相对丰度明显高于C组,A组和B组阿克曼氏菌属的相对丰度则显著低于C组,见图1。从各组患者菌属水平前五位物种分布环形图可以看出:阿氏埃希氏志贺氏菌属在B组中丰度明显高于A组和C组;栖粪杆菌属在A组和C组患者中丰度较高,而在B组患者中较少。此外,克雷伯菌在正常对照的C组中较少,但在A组和B组中逐渐增多,见图2。

2.2 肠道菌群多样性 B组的Chao1 指数较正常组更高,显示出更多样化的微生物群落;而A组与C组

相比则显示出较低的多样性水平,见图3。

3 讨论

近年来,越来越多的研究开始关注“脑-肠轴”的作用机制,认为肠道菌群的变化可能对 CSVD 起着重要作用。从病理生理层面来看,CSVD 的发生可能与炎症反应加剧、血管内皮功能障碍及血脑屏障破坏密切相关^[1]。肠道菌群易位、菌群结构改变及代谢物异常可能导致肠屏障和血脑屏障通透性改变,从而引发神经递质水平和免疫反应的变化^[2-5]。这种变化不仅影响肠道健康,还可能通过“脑-肠轴”的互动影响 CSVD 的发生、发展。Cai 等^[6]研究表明,肠道微生物通过激活 rry-t 信号通路,上调中性粒细胞中的 IL-17A 表达,这揭示了肠道微生物在 CSVD 中的免疫机制。除了遗传因素外,饮食习惯、益生菌等外部因素及个体内部的生理状态都会对肠道菌群的组成产生影响,进而间接影响 CSVD 的预后^[7-8]。因此,通过调节肠道菌群可以有效改善 CSVD 的预后。

表 1 3 组临床质资料比较

项目	轻度组(n=20)	重度组(n=19)	对照组(n=15)	$F(\chi^2)$ 值	P 值
年龄(岁)	67.6 $\pm$ 5.1	67.3 $\pm$ 5.3	69.7 $\pm$ 4.0	1.14	> 0.05
性别(男/女,例)	14/6	14/5	11/4	(0.08)	> 0.05
糖尿病(有/无,例)	11/9	9/10	8/7	(0.25)	> 0.05
高血压病(有/无,例)	10/10	9/10	8/7	(0.12)	> 0.05
高同型半胱氨酸血症(有/无,例)	12/8	8/11	9/6	(1.59)	> 0.05
抽烟(有/无,例)	11/9	10/9	9/6	(0.19)	> 0.05
饮酒(有/无,例)	14/6	10/9	7/8	(2.18)	> 0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.9 $\pm$ 0.6	3.0 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.7	0.32	> 0.05
体质量指数(kg/m ²)	26.3 $\pm$ 3.9	27.9 $\pm$ 4.9	25.6 $\pm$ 4.4	1.41	> 0.05

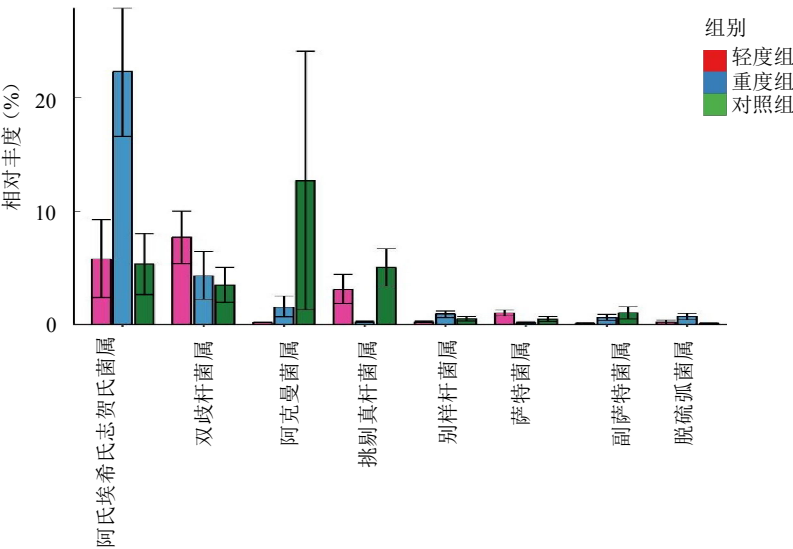


图 1 各组患者肠道菌群物种差异性柱形图分析

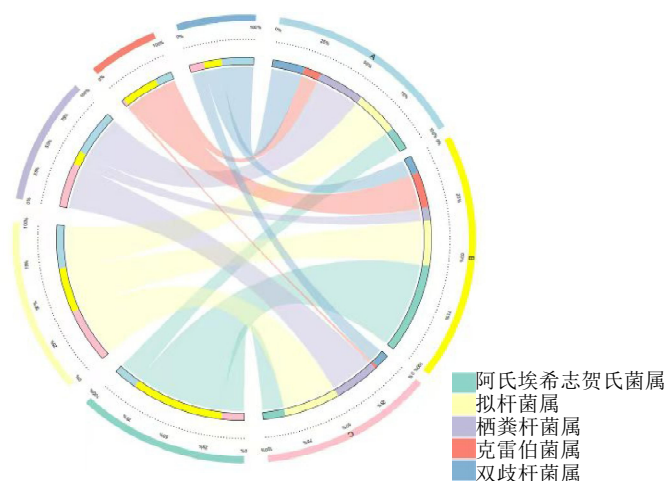


图2 各组患者菌属水平前五位物种的分布环形图

本研究结果显示,重度 CSVD 患者的肠道内存在大量条件致病菌,如阿氏埃希氏志贺氏菌属;而益生菌,如双歧杆菌属,则明显减少。这提示微生态平衡的破坏可能会影响 CSVD 的发生和发展。进一步的研究表明,阿克曼菌属在患者中的相对丰度明显减少,而阿氏埃希氏志贺氏菌属的丰度明显增加。阿克曼菌属的减少可能与 CSVD 的发生密切相关,而阿氏埃希氏志贺氏菌属的增加则可能与病情的严重程度有关。此外,栖粪杆菌属在 A 组和 C 组中的丰度显著增加,这可能反映出肠道环境的改善。C 组中克雷伯氏菌属的丰度非常低,而在 A 组和 B 组中逐渐增加。这提示克雷伯菌属的增加可能会导致肠道微生态失衡,从而促进 CSVD 的发展。有研究发现在 CSVD 患者中,巨球形菌属、柯林斯菌属和韦永氏球菌属等菌属的相对丰度显著增加,与认知评估密切相关,同时与血脑屏障功能和炎症相关指标的血浆水平也有显著相关性^[9]。也有研究表明,肠道拟杆菌群占比超过 30% 的人更容易出现认知障碍和心理症状,并承担更高的 CSVD 风险^[10]。

综上所述,条件致病菌增加,益生菌减少可能与疾病发展密切相关;某些微生物属种的丰度与患者的病情呈现相关性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] LI T, HUANG Y, CAI W, et al. Age-related cerebral small vessel effects of disease and inflammation on aging process discussed in

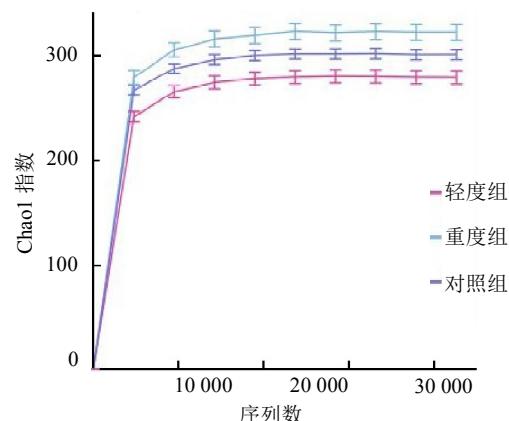


图3 各组患者菌群多样性 Chao1 指数分析

- review [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):932.
- [2] GENEROSO J S, GIRIDHARAN V V, LEE J, et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders[J]. Braz J Psychiatry, 2021, 43(3): 293-305.
- [3] SIMEONOVA D, STOYANOV D, LEUNIS J C, et al. Increased serum immunoglobulin responses to gut commensal gram-negative bacteria in unipolar major depression and bipolar disorder type 1, especially when melancholia is present[J]. Neurotox Res, 2020, 37 (2): 338-348.
- [4] MAES M, SIMEONOVA D, STOYANOV D, et al. Upregulation of the nitrosylome in bipolar disorder type 1 (BP1) and major depression, but not BP2: Increased IgM antibodies to nitrosylated conjugates are associated with indicators of leaky gut[J]. Nitric Oxide, 2019, 91: 67-76.
- [5] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. Brain Res, 2018, 1693(Pt B): 128-133.
- [6] CAI W, CHEN X D, MEN X J, et al. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CSVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating RORγt[J]. Sci Adv, 2021, 7(4): eabe4827.
- [7] ZHU S, JIANG Y, XU K, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 25.
- [8] MÖRKEL S, BUTLER M I, HOLL A, et al. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: Focus on psychiatry[J]. Curr Nutr Rep, 2020, 9(3): 171-182.
- [9] SHI Y, ZHAO E, LI L, et al. Alteration and clinical potential in gut microbiota in patients with cerebral small vessel disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1231541.
- [10] SAJI N, MUROTANI K, HISADA T, et al. The association between cerebral small vessel disease and the gut microbiome: A cross-sectional analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(3): 105568.

收稿日期:2024-04-28

(本文编辑:孙海儿)