

- [11] 刘长江,刘柯红,谢义帅.残疾人家庭医疗订制服务机制探索——以成都市为例[J].劳动保障世界,2019(26):42-44.
- [12] 浙江省衢州市:“阳光康护·家庭病床”助力精准康复[J].中国残疾人,2018(8):54-55.
- [13] 蔡澍,杜雪平,刘宇春,等.基层医务人员对《残疾人家庭医生签约服务指导手册》可行性评价的质性研究[J].中国全科医学,2021,24(10):1231-1235.
- [14] DODAKIAN L, MCKENZIE A L, LE V, et al. A home-based telerehabilitation program for patients with stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2017, 31(10/11): 923-933.
- [15] GRIGOROVICH A, XI M, LAM N, et al. A systematic review of economic analyses of home-based telerehabilitation[J]. Disabil Rehabil, 2022, 44(26): 8188-8200.
- [16] CAMPBELL K R, WILHELM J L, PETTIGREW N C, et al. Implementation and adoption of telerehabilitation for treating mild traumatic brain injury[J]. J Neurol Phys Ther, 2022, 46(4): E1-E10.
- [17] ANIL K, FREEMAN J A, BUCKINGHAM S, et al. Scope, context and quality of telerehabilitation guidelines for physical disabilities: A scoping review[J]. BMJ Open, 2021, 11(8): e049603.

收稿日期:2024-06-05

(本文编辑:钟美春)

首发抑郁症患者肠道菌群数量、血清炎症因子水平与疾病严重程度的关系

陈晶,陈迪锋,詹天一,高子康

【关键词】 抑郁症;首发;肠道菌群数量;血清炎症因子;严重程度

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.024

【中图分类号】 R749.41 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1348-03

抑郁症(major depressive disorder, MDD)作为一种特质性精神疾病,与自身免疫类疾病有相似的迁延与复发特征^[1]。随着对MDD研究的深入,代谢组学与免疫学理论越来越多的被运用于疾病病因、诊断与治疗领域。肠道菌群作为动态的“第二个基因组”,受到基因、饮食、压力环境等诸多因素的影响,对个体生理功能、疾病发生有显著影响。相关研究发现,肠道菌群可能在MDD等精神疾病的发病中扮演重要角色,MDD患者普遍存在肠道菌群失调,如拟杆菌、变形菌和放线菌增多,厚壁菌减少等现象^[2]。另外,MDD的发生与免疫功能紊乱关系密切。MDD患者体内存在免疫激活,且伴随疾病的反复而呈现加重趋势。炎症作为MDD特异型表征之一,可能与疾病严重程度存在量化关系^[3]。本研究以首发MDD患者为研究对象,评估其肠道菌群数量、血清炎症因子水平与疾病严重程度的关系,以期为该群体的免疫、代谢组学治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年1—9月于绍兴市第七人民医院精神科治疗的首发MDD患者53例作为病例组,纳入标准:符合美国精神疾病诊断统计手册第5版(DSM-5)的诊断标准,且为首发,17项汉密顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD-17)评分>7分。排除标准:(1)有其他精神疾病病史者;(2)存在重要器官、系统严重疾病者;(3)合并免疫系统病变,影响炎症因子水平者;(4)半年内存在免疫调节剂、激素制剂使用史者;(5)存在成瘾性物质滥用史者;(6)研究期前2周内发生发热、过敏等急性炎症状态者;(7)存在其他对肠道微生态造成严重威胁的疾病者,如肝病、慢性腹泻、肠癌等。另选取同期同基线健康体检人员66例作为对照组。本研究获得绍兴市第七人民医院伦理委员会批准,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 人口学特征采集 人口学特征包括研究对象性别、年龄、户籍、受教育程度及体质指数(BMI)等。

1.2.2 血清、粪便采集 (1)采集研究对象晨起空腹

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY1272)

作者单位:312000 浙江省绍兴,绍兴市第七人民医院

通信作者:陈晶,Email: CJ15268461525@163.com

静脉血 5 ml，置入 EDTA 管，4 ℃ 常温离心取上清，-80 ℃ 冰箱保存待检。(2)采集研究对象粪便样本 6 g，置入带盖无菌塑料盒中，-80 ℃ 冷冻保存。

1.2.3 血清白介素 (IL)-6、IL-10 和 IL-21 水平检测

采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定研究对象血清 IL-6、IL-10 和 IL-21 水平，严格按照免疫试剂盒 (Elabscience®, 武汉) 说明书操作步骤进行检测。

1.2.4 DNA 提取及肠道菌群数量评估 充分解冻样本后，加入 10 ml 磷酸盐缓冲液混合，4 ℃ 离心 15 min (离心半径 18 cm，转速 140 000 r/min) 取上清，用 DNA 试剂盒 (MolPure® Stool DNA Kit) 提取样本 DNA 后，采用聚合酶链反应 (PCR) 测定双歧杆菌、大肠埃希菌、乳酸杆菌及肠球菌数量。

1.2.5 抑郁程度评估 采用 HAMD-17 评估患者抑郁水平，≤7 分提示无抑郁，>7 分提示有抑郁可能，抑郁程度随着评分的增加而升高^[4]。

1.3 统计方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计分析，非正态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例数 (%) 表示，两组比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组人口学特征差异均无

统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 HAMD-17 评分比较 病例组 HAMD-17 评分为 20.00 (14.00, 24.50) 分，高于对照组 4.00 (3.00, 5.00) 分，差异有统计学意义 ($U=9.37, P < 0.05$)。

2.3 两组肠道菌群数量比较 两组双歧杆菌、大肠埃希菌、乳酸杆菌及肠球菌数量差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.4 两组血清炎症因子水平比较 两组 IL-6、IL-10 和 IL-21 水平差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 3。

2.5 MDD 患者肠道菌群数量、血清炎症因子与 MDD 程度的相关性 双歧杆菌数量、乳酸杆菌数量与 HAMD-17 评分呈负相关 ($r=-0.73$ 、 -0.79 ，均 $P < 0.05$)，大肠埃希菌数量、肠球菌数量、IL-6、IL-10、IL-21 与 HAMD-17 评分呈正相关 ($r=0.84$ 、 0.81 、 0.81 、 0.82 、 0.81 ，均 $P < 0.05$)。

3 讨论

MDD 为反复、迁延、持久且进行性加重的负向心境障碍。研究显示，全球 MDD 患病人数超过 3.5 亿 (4.4%)，造成严重卫生与社会负担^[5]。肠道菌群改变与炎症反应在 MDD 的发生、发展和转归过程扮演着十分重要的角色^[6]。

成人肠道 90% 由拟杆菌和厚壁菌门组成，与中枢

表 1 两组人口学特征比较

组别	性别 (例)		年龄 (岁)	受教育程度 (例)			户籍 (例)		体质量指数 (kg/m ²)
	男	女		初中及以下	高中	大专及以上	城市	农村	
病例组 ($n=53$)	20	33	30.0 (25, 36)	28	15	10	23	30	21.33 (19.26, 22.71)
对照组 ($n=66$)	28	38	29.0 (24, 32)	36	15	15	32	34	20.03 (19.00, 21.43)
χ^2 (Z) 值	0.27		(0.83)	0.59			0.31		(1.83)
P 值	> 0.05		> 0.05	> 0.05			> 0.05		> 0.05

表 2 两组肠道菌群数量比较

组别	双歧杆菌	大肠埃希菌	乳酸杆菌	肠球菌
病例组 ($n=53$)	7.31 (7.00, 7.80)	43.60 (40.20, 47.00)	2.69 (2.19, 2.98)	9.26 (9.02, 9.60)
对照组 ($n=66$)	9.33 (8.96, 10.09)	26.58 (23.45, 29.40)	6.24 (6.00, 6.60)	5.37 (5.08, 5.66)
Z 值	9.22	9.35	9.35	9.35
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组血清炎症因子水平比较

组别	白介素 6	白介素 10	白介素 21
病例组 ($n=53$)	8.00 (6.34, 9.52)	288.85 (209.26, 351.06)	17.70 (13.78, 20.83)
对照组 ($n=66$)	2.68 (2.16, 3.30)	117.85 (94.05, 135.78)	4.80 (4.06, 5.40)
Z 值	8.61	8.74	9.31
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

神经系统间存在双向调节,且在个体神经、激素和免疫反应,肠上皮和血脑屏障通透性,以及神经活性化合物的生成和降解等多方面发挥作用^[7-9]。相关动物实验指出,肠道微生态改变,导致宿主能量代谢、胰岛素抵抗、炎症及脂肪沉积等多方面功能发生变化^[10-13]。本研究显示,MDD患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌数量显著低于对照组,而大肠埃希菌和肠球菌数量则显著升高。进一步的相关性发现,MDD患者肠道双歧杆菌数量、乳酸杆菌数量与抑郁程度呈负相关($r=-0.73$ 、 -0.79 ,均 $P<0.05$),大肠埃希菌数量、肠球菌数量与抑郁程度呈正相关($r=0.84$ 、 0.81 ,均 $P<0.05$)。可见,随着抑郁程度的加深,患者肠道微生态结构遭到破坏,双歧杆菌等益生菌数量急剧下降,而大肠埃希菌等有害菌种数量显著上升。这些变化可进一步加剧MDD的发展,在长脑轴之间形成恶性循环。

机体中枢性、外周性炎症均被发现与MDD的发病有关。具有抗炎性作用的药物可在一定程度上改善MDD患者症状水平,且外周血细胞因子对MDD药物治疗的疗效具有一定的量化评估价值^[14-15]。本研究显示,MDD患者IL-6、IL-10和IL-21水平显著高于对照组,且抑郁程度与血清IL-6、IL-10和IL-21水平呈正相关($r=0.81$ 、 0.82 、 0.81 ,均 $P<0.05$)。

综上所述,改善肠道微生态、抑制炎症反应作为MDD辅助治疗手段,具有巨大的医疗潜力。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] DE ZWART P L, JERONIMUS B F, DE JONGE P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2019, 28(5): 544-562.
- [2] 陈兴阳,俞颖,鲍佑元,等.双歧四联活菌辅助治疗抑郁症状疗效观察及作用机制研究[J].*中国基层医药*,2022,29(2):180-183.
- [3] 邓亚洁,刘雨佳,何漪,等.抑郁症患者Th17免疫调节相关炎症细胞因子与抑郁严重程度的相关性[J].*中华行为医学与脑科学杂志*,2021,30(5):420-425.
- [4] 姬彦利,苏玉霞,杨爱华.引导式教育结合手工制作对青少年双相情感障碍患者症状及治疗依从性的作用[J].*国际护理学杂志*, 2023,42(7):1227-1230.
- [5] LIŚKIEWICZ P, PEŁKA-WYSIECKA J, KACZMARCZYK M, et al. Fecal microbiota analysis in patients going through a depressive episode during treatment in a psychiatric hospital setting[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 164.
- [6] FUNG T C, OLSON C A, HSIAO E Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2): 145-155.
- [7] RHEE S H, POTHOUAKIS C, MAYER E A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(5): 306-314.
- [8] 莫瀚钧,劳力敏,刘赞,等.肠道菌群与抑郁症相关性研究最新进展[J].*中华全科医师杂志*,2020,19(7):654-657.
- [9] VALLES-COLOMER M, FALONY G, DARZI Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4): 623-632.
- [10] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496): eaav1892.
- [11] 贾笑颜,王丽敏,袁慧娟.肥胖通过肠道菌群参与抑郁症发生发展的研究进展[J].*中华糖尿病杂志*,2024,16(5):568-572.
- [12] ZHANG Y Y, FAN Q L, HOU Y L, et al. Bacteroides species differentially modulate depression-like behavior via gut-brain metabolic signaling[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 102: 11-22.
- [13] 高雁鸿,王耀,张年萍.双歧杆菌对高糖高脂饮食与STZ诱导小鼠肠道菌群及肾功能影响的研究[J].*山西大同大学学报(自然科学版)*,2018,34(5):47-50.
- [14] WIĘDŁOCHA M, MARCINOWICZ P, KRUPA R, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers: a meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 217-226.
- [15] LIU J J, WEI Y B, STRAWBRIDGE R, et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25 (2): 339-350.

收稿日期:2024-05-19

(本文编辑:孙海儿)