

• 论 著 •

老年首发未经治疗精神分裂症患者肠道菌群的变化

李永生¹, 卢燕金², 陈家强¹, 谢筱颖¹, 伍华林¹

(1. 佛山市第三人民医院检验科, 广东 528000; 2. 佛山市南海区第五人民医院西药房, 广东 528211)

摘要:目的 观察老年首发未经治疗的精神分裂症患者肠道菌群的变化, 分析肠道菌群在精神分裂症中扮演的角色。方法 选取 30 例 2016 年 7 月至 2016 年 10 月就诊于精神科的老年(≥ 60 岁)首发未经治疗的精神分裂症患者作为观察组, 30 例同期体检的健康人作为对照组, 采用 16S rRNA 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测对两组大便标本中的双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌属进行绝对定量。结果 观察组粪便中双歧杆菌水平明显低于对照组, 拟杆菌水平明显高于对照组, 且肠道拟杆菌/乳酸杆菌与拟杆菌/双歧杆菌的比值明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组的乳酸杆菌水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 老年首发未经治疗的精神分裂症患者存在肠道菌群的紊乱、肠道菌群比例失调等现象, 肠道菌群可能参与了精神分裂症的发病。

关键词: 肠道菌群; 精神分裂症; 首发; 老年

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0808-02

Changes of intestinal floras in elderly patients with first-episode untreated schizophrenia

LI Yongsheng¹, LU Yanjin², CHEN Jiaqiang¹, XIE Xiaoying¹, WU Hualin¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Third People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China;

2. Department of Western Medicine Pharmacy, Foshan Municipal Fifth People's Hospital, Foshan, Guangdong 528211, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of intestinal floras in elderly patients with first-episode untreated schizophrenia and to analyze the role of intestinal floras in schizophrenia. **Methods** Thirty elderly patients(≥ 60 years old) with first-episode untreated schizophrenia treated in our hospital from July to October 2016 were selected as the observation group, while 30 healthy people undergoing physical examination in the same period were selected as the control group. The bifidobacterium, lactobacillus and bacteroides of stool samples in the two groups were tested by 16SrRNA real-time fluorescence quantitative PCR(qPCR). **Results** The bifidobacterium content of stool samples in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the bacteroides content was significantly higher than that in the control group, moreover the ratios of bacteroides/lactobacillus and bacteroides/bifidobacterium in the observation group were significantly increased, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the lactobacillus content had no obvious difference between the two groups. **Conclusion** The phenomena of intestinal flora disorder and intestinal flora disproportion exist in elderly patients with first-episode untreated schizophrenia. Intestinal flora may be involved in the pathogenesis of schizophrenia.

Key words: intestinal flora; schizophrenia; first-episode; elderly

越来越多的研究开始关注肠道菌群对脑功能的影响, 并且得出肠道菌群参与了脑发育调控、应激反应、焦虑、抑郁、认知功能等中枢神经系统活动的结论^[1-2]。目前研究认为, 肠道菌群失调很可能是导致肥胖、高血压和糖尿病等代谢疾病, 以及抑郁、焦虑和认知功能下降等精神心理疾病的重要原因^[1]。此外, 肠道菌群失调还可能导致中枢神经系统疾病, 是导致多发性硬化症、精神分裂症、慢性疲劳综合征、阿尔兹海默症和帕金森症等的重要原因^[2]。本研究旨在观察老年首发未经治疗的精神分裂症患者肠道菌群的变化, 从而探讨肠道菌群比例在精神分裂症发病中的可能作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 7 月至 2017 年 7 月就诊于佛山市第三人民医院精神科门诊及住院的老年首发未经治疗的精神分裂症患者(≥ 60 岁)纳入本研究, 所有入选患者参照 ICD-10 第五章精神和行为障碍诊断标准(国际标准)进行确诊。病程至少在 3 个月以上或多次发作, 未经治疗, 排除精神症状是由病毒性脑炎、脑器质性疾病、躯体性疾病、精神活性物质等所引起。选取同期体检健康人 30 例作为对照组。对照组男 18 例,

女 12 例, 平均年龄(62.2 ± 3.7)岁, 观察组男 19 例, 女 11 例, 平均年龄(63.4 ± 3.6)岁, 两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有人组者对本研究知情并同意, 本研究上报医院伦理委员会审查并通过。

1.2 方法 大便标本采集: 直接留置粪便标本于清洁、干燥无菌采样器中, 并尽快送检, 室温保存小于或等于 2 h。肠道菌群检测: 采用 16S rRNA 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测方法, 首先将粪便样品用珠磨法机械破碎, 酚和氯仿/异戊醇提取微生物总 DNA, 经过 PCR 扩增 16S rRNA 基因, 再对扩增过程中由于探针和模板的特异性杂交而释出的荧光信号进行检测, 最后通过标准曲线对各菌属的相对水平进行分析。扩增使用的引物序列见表 1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对实验数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验进行两组间的比较, 以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组粪便标本中肠道各菌属水平的比较 观察组患者粪便内双歧杆菌水平明显低于对照组, 拟杆菌水平明显高于对照

组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组的乳酸杆菌水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1	
菌属	引物序列(5'~3')
双歧杆菌属	上游:TCG CGT CYG GTG TGA AAG
	下游:CCA CAT CCA GCR TCC AC
拟杆菌属	上游:TGA CAG TGA GAG ATT TGC TGC GTT
	下游:TCA GCC GAC ATT TCC TCT TCC GT
乳酸杆菌属	上游:CAG CAG TAG GGA ATC TTC CAC
	下游:GGC TTC TGG CAC GTA GTT AG

表 2 两组肠道各菌属水平差异($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	双歧杆菌	拟杆菌	乳酸杆菌
观察组	30	6.89±0.74	8.84±1.25	8.62±0.79
对照组	30	8.01±0.87	7.46±1.07	8.59±0.86
<i>t</i>		5.371	4.594	0.141
<i>P</i>		0.000	0.000	0.889

2.2 两组粪便标本肠道菌群比例的比较 观察组患者肠道拟杆菌/乳酸杆菌与拟杆菌/双歧杆菌的比值比对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组肠道菌群水平比值的比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	拟杆菌/双歧杆菌	拟杆菌/乳酸杆菌	双歧杆菌/乳酸杆菌
观察组	30	0.98±0.17	1.24±0.25	0.83±0.27
对照组	30	0.77±0.26	0.89±0.30	0.87±0.32
<i>t</i>		3.703	4.909	0.523
<i>P</i>		0.001	0.000	0.603

3 讨 论

肠道细菌的紊乱,在某些特定的神经精神障碍中可能发挥着不可忽视的作用。例如,焦虑、抑郁、多发性硬化症、阿尔兹海默症、帕金森病和一些儿科疾病,包括自闭症和多动症,都已被证明与胃肠道菌群异常有着密切的联系^[3]。人肠道菌群主要由专性厌氧菌组成,包括双歧杆菌属、真杆菌属、拟杆菌属、梭杆菌属、消化链球菌属等,而乳酸杆菌属等碱性厌氧菌数量较少。最早对精神疾病患者肠道菌群初步培养检查的结果显示,精神分裂症患者酵母菌、葡萄球菌、小梭菌及乳酸杆菌水平明显高于健康人,而肠球菌、拟杆菌、双歧杆菌、消化球菌及真杆菌水平明显低于健康人,只有肠杆菌未见明显差异^[4]。本研究结果显示精神分裂症患者双歧杆菌水平明显降低,拟杆菌水平明显升高,乳酸杆菌水平无明显变化。上述结果均表明了精神分裂症患者存在肠道菌群的紊乱、肠道菌群比例失调等现象。双歧杆菌是有益菌的代表,有维护肠道正常菌群平衡,抑制病原菌的生长,提高消化率的功能,对促进人体的发育、维持和提高免疫力、延缓机体衰老等方面也起着重要的作用。由于疾病、衰老等原因,体内双歧杆菌在数量和总菌占有率上均逐渐下降。拟杆菌也是肠道主要菌种,在营养吸收、免疫应答和平衡肠道菌落方面发挥重要作用,但它是一种条件致病菌,正常的微生态平衡被打破时可引发内源性感染,使机体免疫功能

紊乱或菌群失调。目前关于精神分裂症患者肠道菌群变化情况的数据比较缺乏,两个研究结果存在一定差异由以下原因可能导致:早前的研究是通过培养检查,进行的是定性或半定量的检测,准确度不如本研究的绝对定量法,而且两项研究距离时间较长,选取的地区、人群也存在一定差异,人们生活习惯的改变导致肠道菌落的变化也可能会影响结果。另一方面,个体的异质性也是重要的原因,小样本的统计结果还需要增加样本量进行验证。

当肠道菌群间的平衡被破坏,可能通过多种途径引起或促进精神分裂症的发生。首先,肠道菌落可以调节一系列神经营养因子和蛋白的数量,进而影响大脑神经发育和神经元可塑过程。例如,N-甲基-D-天冬氨酸受体功能减退是精神分裂症发病和发展的重要因素,研究表明肠道菌落失调可影响 N-甲基-D-天冬氨酸受体的表达,导致其功能障碍而引起发病^[5]。此外,大脑和肠道之间可以通过神经、激素和免疫反应进行双向信息沟通,研究者们正在密切关注 3 大信使:细胞因子、神经递质、代谢产物。例如,研究表明精神分裂症患者血清中促炎细胞因子水平较高,急性发作时 Th1/Th2 比例升高,表现为全身炎症反应标志物水平升高,而且因子水平与病情严重程度存在相关性^[6]。另一方面,调节肠道菌落对精神分裂症的治疗也显示出一定的治疗作用。益生菌的干预可能是治疗的新靶点,虽然机制并不清楚,但认为其与影响物质代谢和调节营养状态有关^[7]。抗菌药物如第二代四环素类药物米诺环素,其辅助治疗能有效改善精神分裂症患者的阴性症状,而且对部分难治性精神分裂症治疗有效,其机制可能与在肠道菌群引起的免疫调节和抗炎作用相关^[8]。

综上所述,精神分裂症患者存在肠道菌群的紊乱、肠道菌群比例失调等现象,肠道菌群的调节可能是精神疾病治疗的新思路。

参考文献

[1] 杨昇丹,李玲,黄海丽,等. 肠道菌群与疾病的关系[J]. 药学研究,2015,16(6):353-356.

[2] 杨晓东,钱逸维,徐绍卿,等. 肠道菌群与中枢神经系统疾病研究进展[J]. 中华神经科杂志,2016,49(7):570-574.

[3] 王文建,郑跃杰. 肠道菌群与中枢神经系统相互作用及相关疾病[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(2):240-245.

[4] 刘萍,罗本燕. 肠道微生态与中枢神经系统疾病的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(4):251-254.

[5] Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling[J]. Schizophr Res, 2016,176(1):23-35.

[6] Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2013,148(1/3):130-137.

[7] 罗佳,金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J]. 科学通报,2014,59(22):2169-2190.

[8] 黑钢编. 首发精神分裂症患者肠道菌群与炎性因子的相互作用研究[D]. 郑州:郑州大学,2015.