

tion, 2001, 68(4): 438-442.

[14] MAHER T M, OBALLA E, SIMPSON J K, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(12): 946-955.

[15] LAI H, LIU Y, ZHOU M, et al. Combined effect of silica dust exposure and cigarette smoking on total and cause-specific mortality in iron miners: a cohort study[J]. Envi-

ron Health, 2018, 17(1): 46-55.

[16] MAZUREK J M, WOOD J M, SCHLEIFF P L, et al. Surveillance for silicosis deaths among persons aged 15-44 years: United States, 1999-2015[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(28): 747-752.

(收稿日期:2020-12-12 修回日期:2021-05-17)

• 短篇论著 •

甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物相关性研究

周晓玲, 李晓琴

恩施土家族苗族自治州中心医院检验科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 分析甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物的相关性。方法 将该院 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 92 例甲状腺癌患者依照患者是否出现抑郁症分为抑郁症组和对照组;采集受试者粪便标本并行高通量测序, 分析 OTUs 或细菌种属间差异, 采用 Logistic 回归模型分析甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物的相关性。结果 抑郁症组测序 Good's coverages、Simpson 指数均明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抑郁症组 OTUs 种类、Chao1 指数、ACE 指数、Shannon 指数及 Evenness 指数明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 抑郁症组拟杆菌门、变形菌门和梭杆菌门丰度均明显高于对照组, 厚壁菌门丰度明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 抑郁症组和对照组肠道菌群科丰度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 除颤杆菌属外, 抑郁症组和对照组肠道菌群属丰度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肠道微生物菌群的拟杆菌属、普拉梭菌属、普雷沃菌属、小杆菌属、瘤胃球菌属、副拟杆菌属丰度是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性保护因素 ($P < 0.05$), 巨单胞菌属、另枝菌属、毛螺菌属、副萨特氏菌属、梭菌属、考拉杆菌属、布劳特氏菌属、埃希氏菌属及罗斯氏菌属丰度是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性危险因素 ($P < 0.05$)。结论 肠道微生物多样性是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性影响因素。

关键词:甲状腺癌; 抑郁症; 肠道微生物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.027

文章编号:1673-4130(2021)19-2417-04

中图法分类号:R736.1

文献标志码:A

甲状腺癌是近年来临床中较为常见的恶性肿瘤之一, 其临床发病率约占全身恶性肿瘤的 1%, 其包括滤泡状癌、乳头状癌、髓样癌和未分化癌等多种病理类型^[1]。有研究指出, 甲状腺癌的恶性程度较低, 其中除髓样癌外多数甲状腺癌多来源于滤泡上皮细胞, 而乳头状癌的预后质量相对较高^[2]。有学者指出, 甲状腺癌患者甲状腺功能多处于异常状态, 其可能引起患者出现继发性抑郁, 患者多表现为焦虑、易怒、情绪不稳定、注意力不集中等精神症状^[3]。探讨甲状腺癌患者抑郁症相关的发生机制具有十分重要的作用。既往研究认为, 甲状腺癌患者抑郁症的发生与甲状腺功能异常、肿瘤相关代谢产物、心理神经免疫机制、细胞因子等多种机制相关^[4]。近年来, 有研究显示, 情绪相关行为与肠道菌群发生和发展关系密切, 且抑郁

症的发生与肠道内菌群丰度和种类减少密切相关^[5]。目前关于肠道微生物与甲状腺癌抑郁症的关系仍鲜有报道, 故本研究选择本院收治的甲状腺癌患者作为研究对象, 分析甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 92 例甲状腺癌患者作为研究对象, 依照患者是否出现抑郁症分为抑郁症组(41 例)和对照组(51 例)。抑郁症组中男 29 例, 女 12 例; 平均年龄 (43.85±8.17) 岁; 文化程度: 初中及以下 7 例, 中专或高中 15 例, 大专及以上 19 例; 家庭支持度: 很好 26 例, 一般 10 例, 很差 5 例; 职员 18 例, 个体 16 例, 农民 7 例; 付费方式: 自费 19 例, 医保 22 例; 主要照顾者:

家属35例,配合人员6例;吃早餐次数(4.27±1.64)次/周,主食摄入量(2.69±0.23)两/天,蔬菜摄入量(2.51±0.21)份/天,水果摄入量(3.42±0.28)份/天,豆类摄入量(2.28±1.21)份/天,肉类摄入量(2.73±0.21)份/天,饮水量(2.43±0.29)升/天。对照组中男36例,女15例;平均年龄(44.27±9.34)岁;文化程度:初中及以下9例,中专或高中19例,大专及以上23例;家庭支持度:很好32例,一般13例,很差6例;职员24例,个体18例,农民9例;付费方式:自费22例,医保29例;主要照顾者:家属42例,配合人员9例;吃早餐次数(4.19±1.73)次/周,主食摄入量(2.72±0.34)两/天,蔬菜摄入量(2.49±0.22)份/天,水果摄入量(3.51±0.31)份/天,豆类摄入量(2.27±1.18)份/天,肉类摄入量(2.68±0.18)份/天,饮水量(2.39±0.31)升/天。两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 纳入标准 (1)患者病理检查符合甲状腺癌诊断;(2)患者意识、思维清楚,并可独立完成相关量表测量;(3)抑郁症患者经Beck抑郁自评量表测评确诊为抑郁症;(4)患者入组前半年内未服用微生态制剂和抗菌药物治疗;(5)患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并消化系统疾病;(2)存在精神障碍性疾病;(3)入组前4周内采用化疗治疗;(4)合并其他功能障碍;(5)妊娠或哺乳期;(6)入组前1周内存在应激事件;(7)临床资料缺失或主动申请退出本研究。

1.4 抑郁自评量表 本研究中所有受试者在入组后采用BDI中文量表对其心理状态进行评估,共包括21个项目,依照分值0~4分记为无抑郁、>4~13分记为轻度抑郁、>13~20分记为中度抑郁、>20分记为重度抑郁,中文版效度和信度较高,其Cronbach's α 为0.94。

1.5 肠道菌群检测 本研究中采集所有受试者入组24 h内的大便样品,密封-80℃保存,后依照DNA提取试剂盒(德国,QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit)说明书抽提粪便样品中DNA样品,并检测DNA浓度。使用16S rRNA V3-V4区引物行PCR扩增,共25个循环。PCR完成后置于10℃中保存,采用Hiseq高通量测序平台对PCR产物行双末端测序,并对操作分类单元进行注释。

1.6 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学分析,采用t检验或方差检验分析OTUs或细菌种属间差异,采用Logistic回归模型分析甲状腺癌患者抑

郁症与肠道微生物相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 受试者测序检测结果差异 抑郁症组测序Good's coverages明显低于对照组(0.951±0.004 vs. 0.957±0.003),且差异有统计学意义($P<0.05$);抑郁症组患者OTUs种类明显高于对照组(634.53±53.78 vs. 476.54±30.25),且差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 受试者肠道菌群多样性分析 抑郁症组Chao1指数和ACE指数均明显高于对照组(1 846.67±268.37 vs. 2 982.09±430.59, 1 320.56±230.14 vs. 2 294.57±382.56),且差异有统计学意义($P<0.05$),抑郁症组Shannon指数及Evenness指数均明显高于对照组(3.47±0.18 vs. 3.05±0.13, 0.54±0.06 vs. 0.48±0.05),且Simpson指数明显低于对照组(0.09±0.02 vs. 0.15±0.04),差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 受试者肠道菌群门水平构成丰度调查结果 抑郁症组拟杆菌门、变形菌门和梭杆菌门丰度均明显高于对照组(67.29±5.98 vs. 58.94±7.28, 2.97±0.47 vs. 2.06±0.54, 1.74±0.38 vs. 1.08±0.27),厚壁菌门丰度明显低于对照组(28.76±3.49 vs. 35.98±3.17),且差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 受试者肠道菌群科水平构成丰度调查结果 抑郁症组肠道菌群中毛螺菌科、瘤胃菌科、丹毒丝菌科、普雷沃氏菌科及拟杆菌科丰度均明显低于对照组,理研菌科、氨基酸球菌科、紫单胞菌科、肠杆菌科、梭杆菌科、萨特菌科丰度均明显高于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.5 受试者肠道菌群属丰度调查结果 抑郁症组拟杆菌属、普拉梭菌属、普雷沃菌属、小杆菌属、瘤胃球菌属及副拟杆菌属丰度均明显低于对照组,巨单胞菌属、另枝菌属、毛螺菌属、副萨特氏菌属、梭菌属、考拉杆菌属、布劳特氏菌属、埃希氏菌属、罗斯氏菌属丰度均明显高于对照组,且差异均有统计学意义($P<0.05$),但抑郁症组和对照组肠道菌群颤杆菌属丰度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.6 甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物的关系 肠道微生物菌群的拟杆菌属、普拉梭菌属、普雷沃菌属、小杆菌属、瘤胃球菌属、副拟杆菌属丰度是影响甲状腺癌患者抑郁症的独立性保护因素($P<0.05$),肠道菌群中巨单胞菌属、另枝菌属、毛螺菌属、副萨特氏菌属、梭菌属、考拉杆菌属、布劳特氏菌属、埃希氏菌属及罗斯氏菌属丰度均是影响甲状腺癌患者抑郁症的

独立性危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 受试者肠道菌群科水平构成丰度调查结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	毛螺菌科	瘤胃菌科	丹毒丝菌科	普雷沃氏菌科	拟杆菌科	理研菌科
抑郁症组	41	9.24 \pm 0.52 ^a	7.54 \pm 0.24 ^a	0.48 \pm 0.09 ^a	9.98 \pm 0.43 ^a	41.21 \pm 2.30 ^a	5.49 \pm 0.41 ^a
对照组	51	11.72 \pm 0.54	13.28 \pm 0.18	1.08 \pm 0.12	12.67 \pm 0.32	48.62 \pm 1.96	1.88 \pm 0.28
组别	<i>n</i>	氨基酸球菌科	紫单胞菌科	肠杆菌科	梭杆菌科	萨特菌科	
抑郁症组	41	4.25 \pm 0.43 ^a	3.68 \pm 0.15 ^a	1.36 \pm 0.28 ^a	1.82 \pm 0.35 ^a	1.41 \pm 0.57 ^a	
对照组	51	1.12 \pm 0.31	1.14 \pm 0.18	0.95 \pm 0.12	0.86 \pm 0.21	0.47 \pm 0.12	

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 2 受试者肠道菌群属丰度调查结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	拟杆菌属	普拉梭菌属	普雷沃菌属	小杆菌属	瘤胃球菌属	副拟杆菌属	巨单胞菌属	另枝菌属
抑郁症组	41	39.51 \pm 5.19 ^a	4.02 \pm 0.84 ^a	7.36 \pm 1.06 ^a	0.76 \pm 0.13 ^a	0.11 \pm 0.02 ^a	8.32 \pm 1.05 ^a	2.38 \pm 0.42 ^a	6.57 \pm 0.97 ^a
对照组	51	44.12 \pm 3.98	8.15 \pm 0.79	12.05 \pm 1.13	3.94 \pm 0.21	1.21 \pm 0.06	13.56 \pm 1.03	0.08 \pm 0.31	18.67 \pm 0.82
组别	<i>n</i>	毛螺菌属	副萨特氏菌属	梭菌属	考拉杆菌属	布劳特氏菌属	埃希氏菌属	罗斯氏菌属	颤杆菌属
抑郁症组	41	3.72 \pm 0.53 ^a	1.12 \pm 0.35 ^a	6.37 \pm 0.51 ^a	4.14 \pm 0.31 ^a	1.34 \pm 0.46 ^a	1.35 \pm 0.29 ^a	1.74 \pm 0.30 ^a	42.12 \pm 3.18
对照组	51	1.02 \pm 0.46	0.41 \pm 0.37	1.84 \pm 0.32	1.18 \pm 0.24	0.89 \pm 0.42	0.51 \pm 0.31	0.89 \pm 0.27	44.43 \pm 2.97

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 甲状腺癌患者抑郁症与肠道微生物的关系

肠道菌群科	β	SE	χ^2	P	OR	95%CI	
						上限	下限
拟杆菌属	-0.635	0.286	4.930	0.026	0.530	0.303	0.928
普拉梭菌属	-0.705	0.301	5.486	0.019	0.494	0.274	0.891
普雷沃菌属	-0.682	0.218	9.787	0.002	0.506	0.330	0.775
小杆菌属	-0.697	0.261	7.132	0.008	0.498	0.299	0.831
瘤胃球菌属	-0.712	0.273	6.802	0.009	0.491	0.287	0.838
副拟杆菌属	-0.679	0.215	9.974	0.002	0.507	0.333	0.773
巨单胞菌属	0.731	0.227	10.370	0.001	2.077	1.331	3.241
另枝菌属	0.718	0.234	9.415	0.002	2.050	1.296	3.243
毛螺菌属	0.684	0.301	5.164	0.023	1.982	1.099	3.575
副萨特氏菌属	0.694	0.296	5.497	0.019	2.002	1.121	3.576
梭菌属	0.706	0.318	4.929	0.026	2.026	1.086	3.778
考拉杆菌属	0.659	0.285	5.347	0.021	1.933	1.106	3.379
布劳特氏菌属	0.683	0.278	6.036	0.014	1.980	1.148	3.414
埃希氏菌属	0.621	0.281	4.884	0.027	1.861	1.073	3.228
罗斯氏菌属	0.617	0.264	5.462	0.019	1.853	1.105	3.109

3 讨 论

抑郁症是临床中甲状腺癌患者较为常见的并发症之一, 患者多表现为伴随出现精神情绪异常, 如对外界事物兴趣降低、情绪低落、思维和思考迟滞等多种临床表现, 部分抑郁症症状严重的患者对治疗的依从性会明显降低, 可严重影响临床治疗疗效^[6]。此

外, 有研究结果显示, 长期的抑郁状态可能导致体内内分泌、神经、免疫和肠道功能受损, 并对患者造成严重影响^[7]。有学者研究发现, 当患者出现抑郁症后可通过影响胃黏膜分泌功能和正常的节律性运动而导致胃肠道功能受损, 进而可能继发性对寄居在胃肠道中的肠道微生物菌群空间分布和集落分布造成直接影响^[8]。有流行病学研究结果显示, 抑郁症患者并发胃肠道功能障碍症状主要包括功能性便秘、食欲减退、腹胀等, 且患者精神行为学改变与部分临床症状存在明显相关性^[9]。近年来, 随着医学技术的发展, 研究者不断寻找甲状腺癌患者抑郁症精神行为学改变的新靶点, 希望为该病的治疗提供靶点信息和关键依据。

有学者指出, 肠道微生物的微生物组可被视为体内第二基因组, 是体内不可分割的基因组成部分^[10]。近年来, 随着人体肠道微生物群落元基因组研究的深入, 有研究结果证实, 肠道微生物群落不仅可调控机体生理功能, 还可通过人体内的肠脑轴实现对高级神经活动的调控, 且与精神心理疾病和健康关系密切^[11]。有研究发现, 微生物群落的组成、种类、数量及功能与宿主行为关系密切, 包括老年性痴呆、精神分裂、自闭症、抑郁、焦虑、认知障碍等^[12]。

肠道微生物体外多难以培养, 目前多应用的分离培养计数难以对菌群整体结构和宿主间相互关系进行分析, 因此本研究采用 16S rDNA 技术和高通量测

序对体内肠道内环境中菌群结构和多样性进行分析。有研究结果显示,16S rDNA 优势主要是通过 Barcode 对多标本进行平行测序,有效保证实验准确性,产生大量能够区分细菌的序列,进行相应的生物信息学分析^[13]。本研究结果显示,甲状腺癌抑郁症组患者肠道菌群内门、科属多样性与单纯性甲状腺癌患者存在明显差异,其主要表现为肠道菌群内抗炎性细菌比例明显上升。依照既往学者对肠道菌群研究显示,甲状腺癌抑郁症组抗炎性细菌数目增多,常导致肠道内局部炎症因子释放量异常增高,体内炎症因子水平升高,并可能加重体内炎症状态,且本研究结果与以往对抑郁症患者体内肠道菌群变化情况的研究结果相类似^[14-15]。分析认为,肠道菌群改变可通过小丘脑-垂体-肾上腺轴、迷走神经等影响脑部活动。此外,肠道菌群内的多样性改变可导致肠道内代谢产物发生改变,并可能释放去甲肾上腺素、5-羟色胺、谷氨酸、多巴胺、氨基丁酸等多种物质,且上述物质可能通过消化吸收进入体内进而对脑功能造成严重影响。肠道菌群改变还可能进一步影响甲状腺癌患者的免疫状态和胃肠道功能,并对患者脑部活动造成严重不良影响,引起抑郁症的发生和发展。

综上所述,肠道微生物多样性是甲状腺癌患者抑郁症的独立性影响因素,但由于患者依从性和技术条件的限制,本研究未对患者肠道微生物进行长期检测,且未分析肠道菌群代谢产物及菌群结构间的关系,有待后续深入研究分析。

参考文献

- [1] BEADNELL T C, NASSAR K W, ROSE M M, et al. Src-mediated regulation of the PI3K pathway in advanced papillary and anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(2): 23-31.
- [2] JOHANN B, MARKUS W, MANFRED I, et al. Semantic analysis of posttranslational modification of proteins accumulated in thyroid cancer cells exposed to simulated microgravity [J]. *Intern J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2257-2264.
- [3] 李竹岩,李德伟. 围手术期心理护理对甲状腺癌患者负面情绪的影响[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12): 2244-2245.
- [4] YANG Y, CUI Y, SANG K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 317-322.
- [5] YOHANNES A M, KAPLAN A, HANANIA N A. COPD in primary care: key considerations for optimized management: anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease; recognition and management [J]. *J Family Pract*, 2018, 67(2): S11-S20.
- [6] 何红波,常青,马亚荣. 抑郁症患者临床症状伴有的自知力与自知力变化之间的关系(英文)[J]. 上海精神医学, 2018, 30(2): 110-118.
- [7] SITTIPO P, LOBIONDA S, LEE Y K, et al. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases [J]. *J Microbiol*, 2018, 56(3): 154-162.
- [8] ZHOU J, DUAN J, GAO M, et al. Diversity, roles, and biotechnological applications of symbiotic microorganisms in the gut of termite [J]. *Curr Microbiol*, 2019, 76(6): 755-761.
- [9] ZHU K, YAO S, ZHANG Y, et al. Effects of in vitro saliva, gastric and intestinal digestion on the chemical properties, antioxidant activity of polysaccharide from *Artocarpus heterophyllus* Lam. (Jackfruit) Pulp [J]. *Food Hydrocoll*, 2019, 87(2): 952-959.
- [10] 章必成. 肠道微生物群与免疫治疗疗效的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(11): 1056-1059.
- [11] CALATAYUD M, XIONG C, LAING G D, et al. Salivary and gut microbiomes play a significant role in in vitro oral bioaccessibility, biotransformation, and intestinal absorption of arsenic from food [J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(24): 14422-14435.
- [12] DESHAYES S, FELLAHI S, BASTARD J P, et al. Specific changes in faecal microbiota are associated with familial Mediterranean fever [J]. *Ann Rheumat Dis*, 2019, 78(10): 215258-21566.
- [13] 洪慧慧,王立波,祁媛媛,等. 基于 16S rDNA 可变区测序技术对抗生素治疗后的 6 月龄内肺炎婴儿的呼吸道菌群现况调查[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(1): 45-49.
- [14] CZERUCKA D, RAMPALL P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(18): 44-59.
- [15] IONELIA T, DANIELA M, CORNELIA B, et al. In vitro transcriptome response to a mixture of lactobacilli strains in intestinal porcine epithelial cell line [J]. *Intern J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1923-1927.

(收稿日期:2020-11-23 修回日期:2021-05-27)