

• 论 著 •

不同雪茄烟气浓度暴露对小鼠肠道菌群的影响研究*

范静苑¹, 罗 菁², 胡婉蓉¹, 贾 云¹, 廖 雪¹, 王 新², 李东亮^{1△}

1. 四川中烟工业有限责任公司雪茄烟技术创新中心/烟草行业雪茄发酵工艺重点实验室, 四川成都 610101; 2. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 四川成都 610041

摘要:目的 探讨不同雪茄烟气浓度暴露对小鼠肠道菌群的影响。方法 将 40 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、雪茄暴露低剂量组、中剂量组和高剂量组, 每组各 10 只, 饲养 4 周后收集小鼠粪便样本进行 16S 核糖体 RNA 基因测序并进行肠道菌群差异分析。结果 与对照组相比, 雪茄暴露组小鼠肠道菌群丰富度显著降低($P<0.05$)。与对照组相比, 高剂量组小鼠香农指数显著升高($P<0.05$)。多组比较中发现阿克曼菌、异杆菌、拟普雷沃菌等 10 种丰度较高的差异菌属, 两两比较结果显示, 与对照组相比, 阿克曼菌、Candidatus_Saccharimonas 及乳酸杆菌属丰度下降, 而异杆菌、拟普雷沃菌、Muribaculaceae、普雷沃菌 UCG-001 的丰度上升($P<0.05$), 另枝菌、Faecalibaculum 分别在低、中剂量组中特异性显著上升, 经黏液真杆菌及毛螺菌 NK4A136 组在高剂量组中特异性显著上升($P<0.05$)。线性判别分析效应量分析则在门和种水平发现 6 个菌门和 44 个菌种在各组间差异达到显著水平, 且不同雪茄剂量组, 肠道差异菌种具有剂量特异性。结论 雪茄烟气暴露及不同暴露浓度均可引起肠道菌群改变, 不同浓度雪茄对小鼠肠道菌群的影响存在特异性。

关键词:雪茄; 烟气; 肠道菌群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.14.019 中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2025)14-1770-09 文献标志码:A

Study on the effects of exposure to various concentrations of cigar smoke on gut microbiota in mice*

FAN Jingyuan¹, LUO Jing², HU Wanrong¹, JIA Yun¹, LIAO Xue¹, WANG Xin², LI Dongliang^{1△}

1. Cigar Fermentation Technology Key Laboratory of Tobacco Industry/Cigar Technology Innovation Center, China Tobacco Sichuan Industrial Co., Ltd., Chengdu, Sichuan 610101, China; 2. West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:Objective To investigate the effects of exposure to various concentrations of cigar smoke on gut microbiota in mice. **Methods** A total of 40 C57BL/6 mice were randomly divided into the control group, the low-dose cigar exposure group, the medium-dose group and the high-dose group, with 10 mice in each group. After 4 weeks of feeding, fecal samples were collected for gene sequencing of 16S ribosomal RNA and analysis of differences in gut microbiota. **Results** Compared to the control group, gut microbiota richness was significantly reduced in the cigar-exposed groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the Shannon index of mice in the high-dose group was significantly increased ($P<0.05$). In multi-group comparisons, ten bacterial genera with high abundance—such as Akkermansia, Allobaculum, and Alloprevotella—were identified. Pairwise comparison results indicated that compared to the control group, abundances of Akkermansia, Candidatus_Saccharimonas, and Lactobacillus decreased while those of Allobaculum, Alloprevotella, Muribaculaceae, and Prevotellaceae_UCG001 increased ($P<0.05$). Alistipes and Faecalibaculum showed significant increases in low-dose and medium-dose groups respectively, Blautia and Lachnospiraceae_NK4A136 group exhibited notable increases in the high-dose group ($P<0.05$). Linear discriminant analysis effect size revealed that six phyla and forty-four species displayed significant differences across all groups at both phylum and species levels, distinct dose-specific were observed among different cigar exposure groups. **Conclusion** Cigar smoke exposure and different exposure concentrations can both cause changes in the gut microbiota. The effects of different concentrations of cigars on the gut microbiota of mice are specific.

* 基金项目:烟草行业雪茄发酵工艺重点实验室开放基金项目(20202309BC530)。
作者简介:范静苑,女,高级工程师,主要从事雪茄工艺设备研究。△ 通信作者,E-mail:360188228@qq.com。

Key words:cigar; smoke; gut microbiota

肠道菌群是指共生于宿主肠道并发挥微生态稳态维持作用的微生物群落,人类胃肠道中有超数万个微生物,其中结肠细菌细胞密度高达 $10^{11} \sim 10^{12} / \text{mL}^{[1]}$,微生物间通过相互作用在肠道发育、肠道屏障功能、代谢、免疫、神经信号调节等方面发挥重要作用^[2]。尽管肠道菌群可在一定程度下维持动态平衡,但其同样受到遗传、衰老、生活习惯及包括香烟烟雾暴露在内的多种环境因素影响^[3-4]。香烟烟草烟雾可通过氧化应激增强、肠道紧密连接等多种机制对肠道菌群造成影响^[5]。一项孟德尔随机化研究表明,吸烟可对 *Intestinimonas*、*Catenibacterium* 和瘤胃球菌(*Ruminococcaceae*)这 3 个分类群造成明确的影响^[6],并且吸烟者与非吸烟者之间存在 324 个差异基因表达,其中 247 个基因可介导吸烟对肠道菌群的影响^[7]。雪茄可归为香烟的一种,但其在制作方式、吸入深度上与普通香烟存在不同,多数吸烟者在吸食雪茄时仅将烟气存贮在口腔中,并不会吸入肺部^[8],因此其对肠道菌群的影响与香烟存在明显差异。由于目前相应研究的研究重点主要集中于香烟对肠道菌群的影响,但对于雪茄烟气暴露及暴露剂量的研究仍旧缺乏,因此本研究旨在建立不同雪茄烟气浓度下的小鼠实验模型,以初步了解不同雪茄烟气浓度对于小鼠肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 实验动物 购买 40 只 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,体重为 20~22 g。湖南斯莱克景达实验动物有限公司[许可证号:SCXK(湘)2019-0004],所有小鼠随机均分为对照组、雪茄烟气低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组 10 只。本研究已通过四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院伦理委员会审核(Gwll2024162)。

1.2 雪茄烟气暴露 所有小鼠适应性喂养 1 周后,在 58 cm×48 cm×39 cm(约 110 L)的烟熏箱内进行雪茄烟气造模实验。对照组正常饲养,雪茄干预组根据预实验结果分别使用雪茄燃烟 3 min,随后 3 组分别烟熏 1.0、1.5、2.0 h,制造雪茄低剂量组、中剂量组和高剂量组小鼠模型。每天进行 1 次烟熏,每周 7 d,连续 4 周。

1.3 肠道菌群基因测序方法 烟熏结束后采集小鼠粪便样本并记录相应编号,放于-80℃冰箱中储存。提取样品 DNA,根据其 16S 核糖体 RNA(16S rRNA)基因的 V3~V4 区域合成特异引物并对该区域进行聚合酶链反应(PCR)扩增,再对 PCR 产物进行纯化、定量及均一化处理,随后构建 16S rRNA 基因文库并使用 Illumina MiSeq 测序仪进行 Illumina 高通量测序。使用 FASTQC 对序列文件进行质量检查,并用 Cutadapt 去除引物和接头序列,使用 R 语言

(version 3.3.1)的 DADA2 包构建扩增子序列变体(ASV)表并去除嵌合体,结合 Silva(version 138)对 ASV 集进行物种注释与分类。

1.4 统计学处理 本研究涉及的分析包括物种组成分析、 α 多样性分析、 β 多样性中的主成分分析(PCA)及基于 Bray-Curtis 距离算法的主坐标分析(PCoA)、物种差异分析中的两组或多组差异检验及线性判别分析效应量(LEfSe)分析。两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,并进行 Benjamini-Hochberg(BH)校正,统计学假设检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

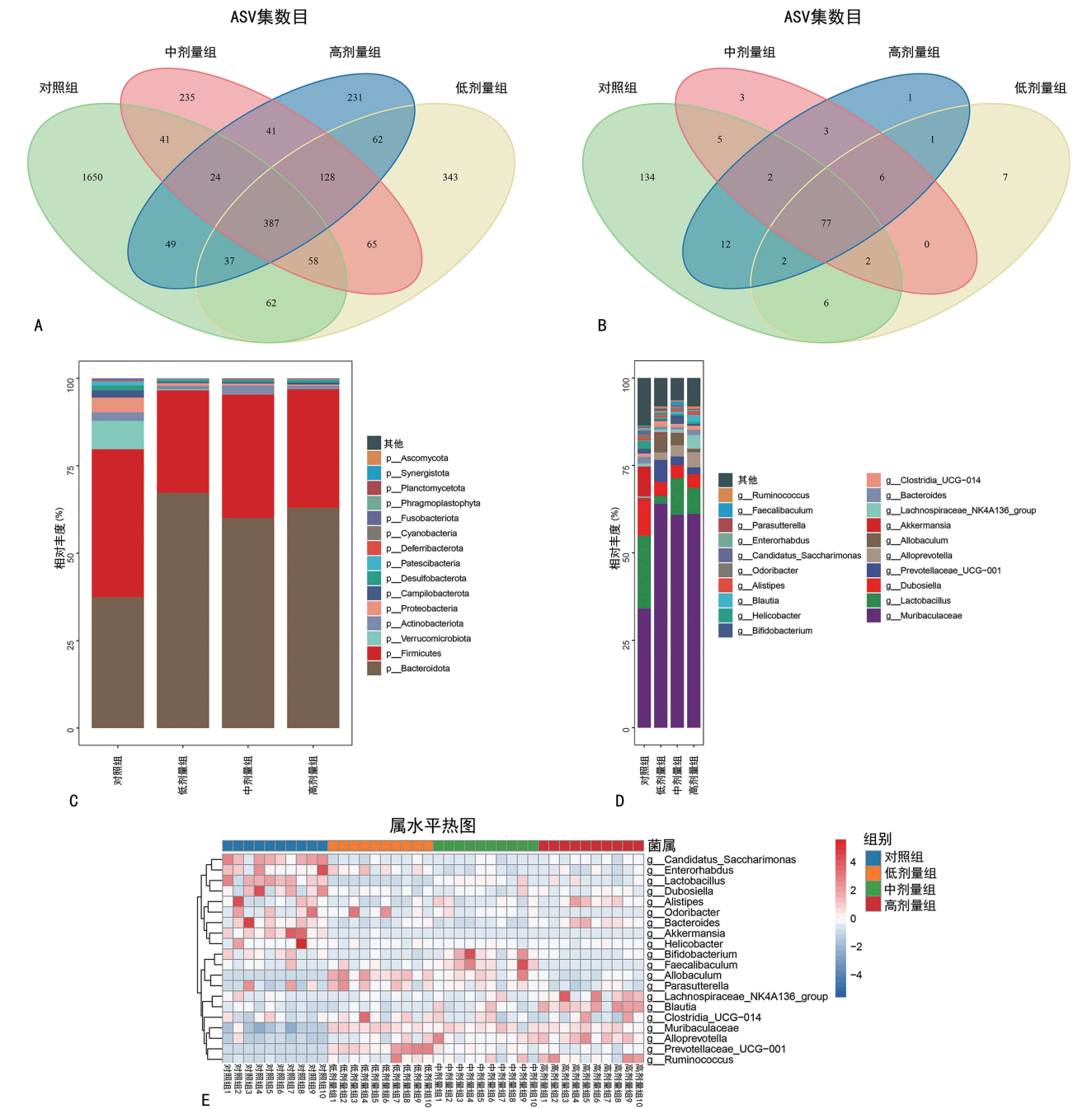
2.1 各组小鼠肠道菌群的微生物组分析 4 个组别经测序分析后共获得 3 412 个 ASV 集,15 个门,24 个纲,67 个目,133 个科,260 个属及 102 个种,其中 ASV 集的物种维恩图显示共 387 个 ASV 集(11.34%)为各组之间共有的 ASV 集(图 1A)。而在属水平上的 260 个菌属中,有 77 个菌属(29.62%)为 4 个组别小鼠的肠道核心微生物群,即共有微生物群,而有 145 个菌属(55.77%)为其中某个组别的独有菌属,并有 5 个菌属(1.92%)为 3 个烟气暴露组所共有的菌属,但它们在对照组中却并未发现(图 1B),这 5 种菌属为普雷沃菌 NK3B31 组(*Prevotellaceae*_NK3B31_group)、UCG-003、DTU014、Acetatifactor、毛螺菌 UCG-001(*Lachnospiraceae*_UCG-001)。

根据图 1C 在门水平的相对丰度柱状图显示,在各组的前 15 种优势菌门中,每组均由拟杆菌门(*Bacteroidota*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)这两种菌门占主导地位,占菌群相对丰度的 75%以上。各组在属水平上相对丰度排名前 20 的菌属如图 1D 所示,其中以 *Muribaculaceae*、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、杜博西式菌(*Dubosiella*)的相对丰度占比最大,且对照组相较于另外 3 组,*Muribaculaceae* 的相对丰度占比更小,而另外两种菌属的相对丰度占比则更大。采用丰度热图更为直观地展示重要类群在不同样本间的丰度信息,结果显示若将这些重要菌属分为两个大类时,图中从上往下排列的菌属中自 *Candidatus_Saccharimonas* 至螺杆菌(*Helicobacter*)在对照组中丰度相对更高,而其余菌属的丰度则在雪茄烟气暴露组中相对更高(图 1E)。

2.2 各组间小鼠肠道菌群的 α 多样性比较 对各组样本进行稀释曲线分析,基于实际观测丰富度指数(Sobs 指数)及香农指数(Shannon 指数)的结果显示各样本的曲线逐渐趋于平缓,即各样本的测序深度已经足够,可以充分反映样本的丰富度与多样性结果(图 2A、B)。对各组的 α 多样性进行组间差异比较,

Chao1 指数比较结果显示,与对照组相比,低、中、高剂量雪茄烟暴露组的物种丰富度均存在明显下降($P<0.05$)。见图 2C。与对照组相比,高剂量组小鼠

香农指数显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而低剂量和中剂量组香农指数与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2D。



注:A为ASV集组成维恩图;B为属水平物种组成维恩图;C为门水平相对丰度柱状图;D为属水平相对丰度柱状图;E为属水平丰度热图,4组1~10表示4个组中编号分别为1~10的小鼠。

图1 各组小鼠肠道菌群的物种组成及物种丰度/相对丰度

2.3 各组间小鼠肠道菌群的β多样性比较 基于欧氏距离进行主成分分析后发现4组之间的群落组成均具有一定的距离。再次基于Bray-Curtis距离算法进行主坐标分析后显示,主坐标分析中各组椭圆均无相交(图3A、B),表明各组之间物种的群落组成存在显著差异。相似性分析结果则提示4个组的组间差异明显大于各组的组内差异($P<0.05$),即目前分组具有意义。见图3C。

2.4 各组间小鼠肠道菌群的物种差异 不同剂量干预组与对照组小鼠肠道菌群差异分析结果显示,组间差异排名前10的菌属包括阿克曼菌(Akkermansia)、异杆菌(Allobaculum)、拟普雷沃菌(Alloprevotella)、拟杆菌(Bacteroides)、双歧杆菌(Bifidobacterium)、经黏液真杆菌(Blaustia)、毛螺菌NK4A136组(Lachnospiraceae_NK4A136_group)、Lactobacillus、Muribaculaceae、普雷沃菌UCG-001(Prevotellaceae_UCG-

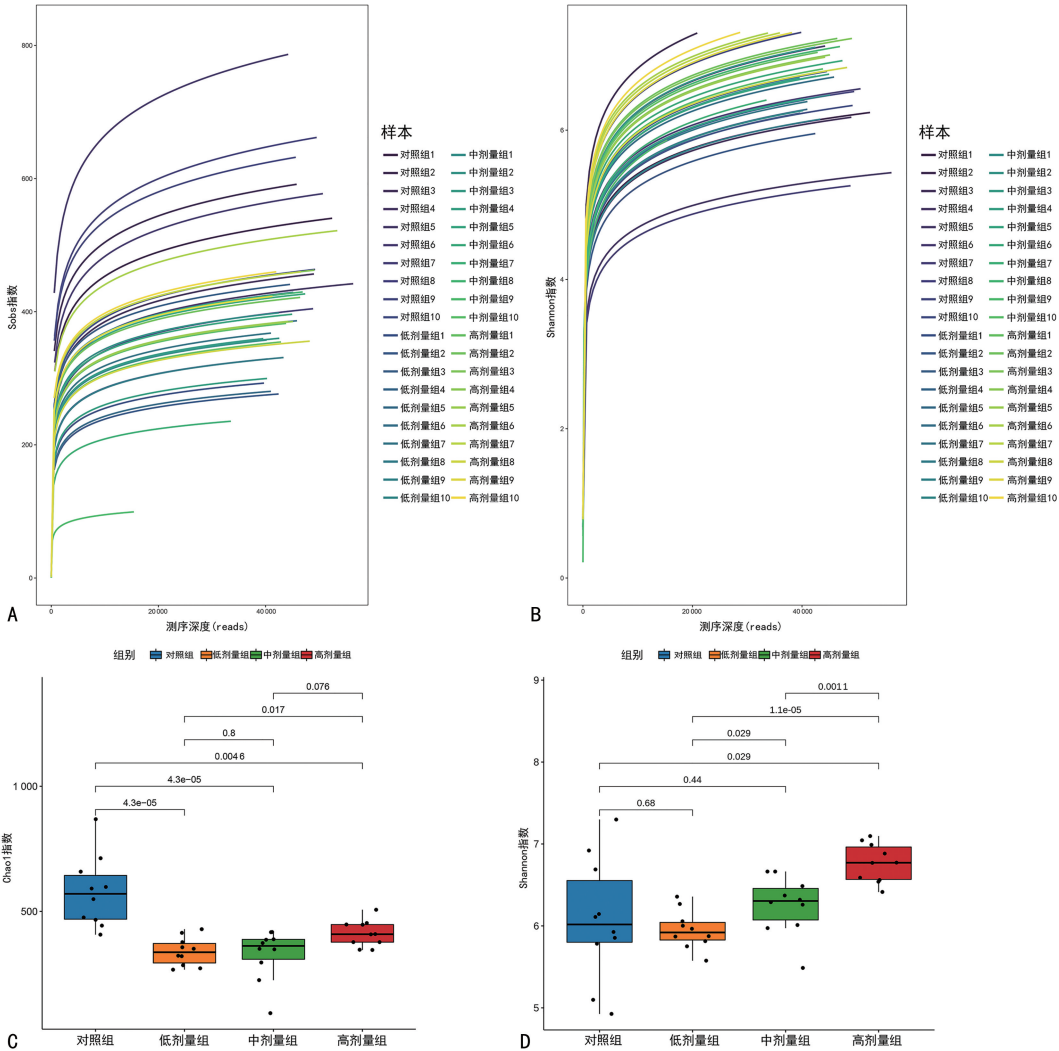
001), 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。进一步的两组间比较后发现, 与对照组相比, 不同剂量雪茄干预组 *Akkermansia*、*Candidatus_Saccharimonas* 及 *Lactobacillus* 丰度显著下降, *Allobaculum*、*Alloprevotella*、*Muribaculaceae*、*Prevotellaceae_UCG-001* 这 4 个菌属丰度显著上升。此外, 与对照组相比, 另枝菌(*Alistipes*) 仅在低剂量组中特异性丰度下降, *Faecalibaculum* 仅在中剂量组中特异性丰度上升, 而 *Blautia* 及 *Lachnospiraceae_NK4A136_group* 则仅在高剂量组中呈现特异性丰度上升($P<0.05$)。见表 2~4。

采取 LEfSe 分析寻找各组富集的物种, 在门水平及种水平上进行分析后可知, 疣微菌门(*Verrucomicrobiota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、鲎骨菌门(*Patenscibacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteriota*) 在对照组中相对富集, 另有两种菌门, 即 *Bacteroidota* 和 *蓝菌门*(*Cyanobacteria*) 分别在低剂量和高剂量组中特异性富集(图 4A)。而在种水平上共有 44 个菌种在某组

中特异性富集, 其中对照组包含 *Bacillus_coagulans* 等 32 个菌种, 低剂量组包含 *Ileibacterium_valens* 在内的 7 个菌种, 而高剂量包含 *Butyricimonas_synergistica* 等 5 个菌种(图 4B)。

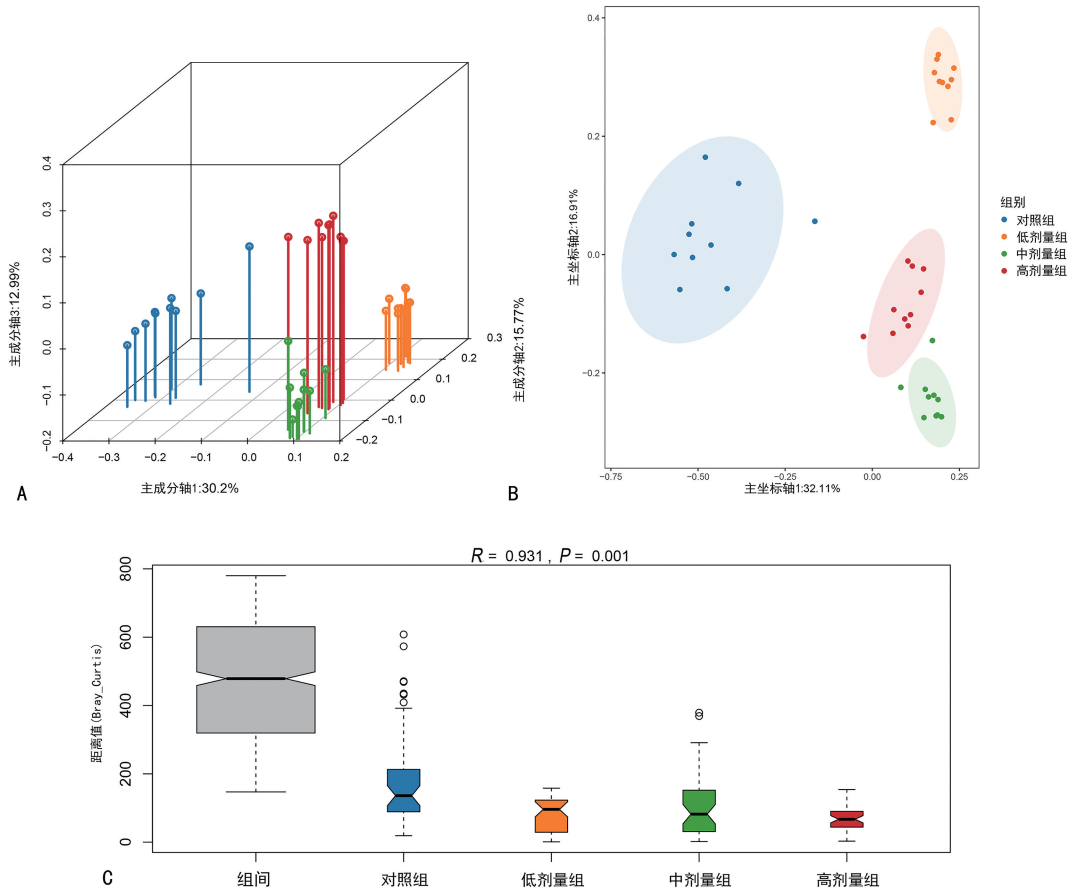
表 1 4 组间 10 种主要差异菌属比较		
菌属	<i>P</i>	校正 <i>P</i>
<i>Akkermansia</i>	<0.001	<0.001
<i>Allobaculum</i>	<0.001	<0.001
<i>Alloprevotella</i>	<0.001	<0.001
<i>Bacteroides</i>	<0.001	<0.001
<i>Bifidobacterium</i>	0.022	0.025
<i>Blautia</i>	0.001	0.001
<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.020	0.024
<i>Lactobacillus</i>	<0.001	<0.001
<i>Muribaculaceae</i>	0.001	0.001
<i>Prevotellaceae_UCG-001</i>	<0.001	<0.001

注: 采用 BH 法校正 *P*。



注: A 为基于 Sobs 指数的稀释曲线; B 为基于香农指数的稀释曲线; C 为 Chao1 指数组间比较箱式图; D 为香农指数组间比较箱式图。

图 2 各组小鼠肠道菌群的丰富度及多样性比较



注:A为4组小鼠肠道菌群的主成分分析结果;B为4组小鼠肠道菌群的主坐标分析结果;C为相似性分析结果。

图 3 各组小鼠肠道菌群的群落组成

表 2 对照组与低剂量组 10 种主要差异菌属比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

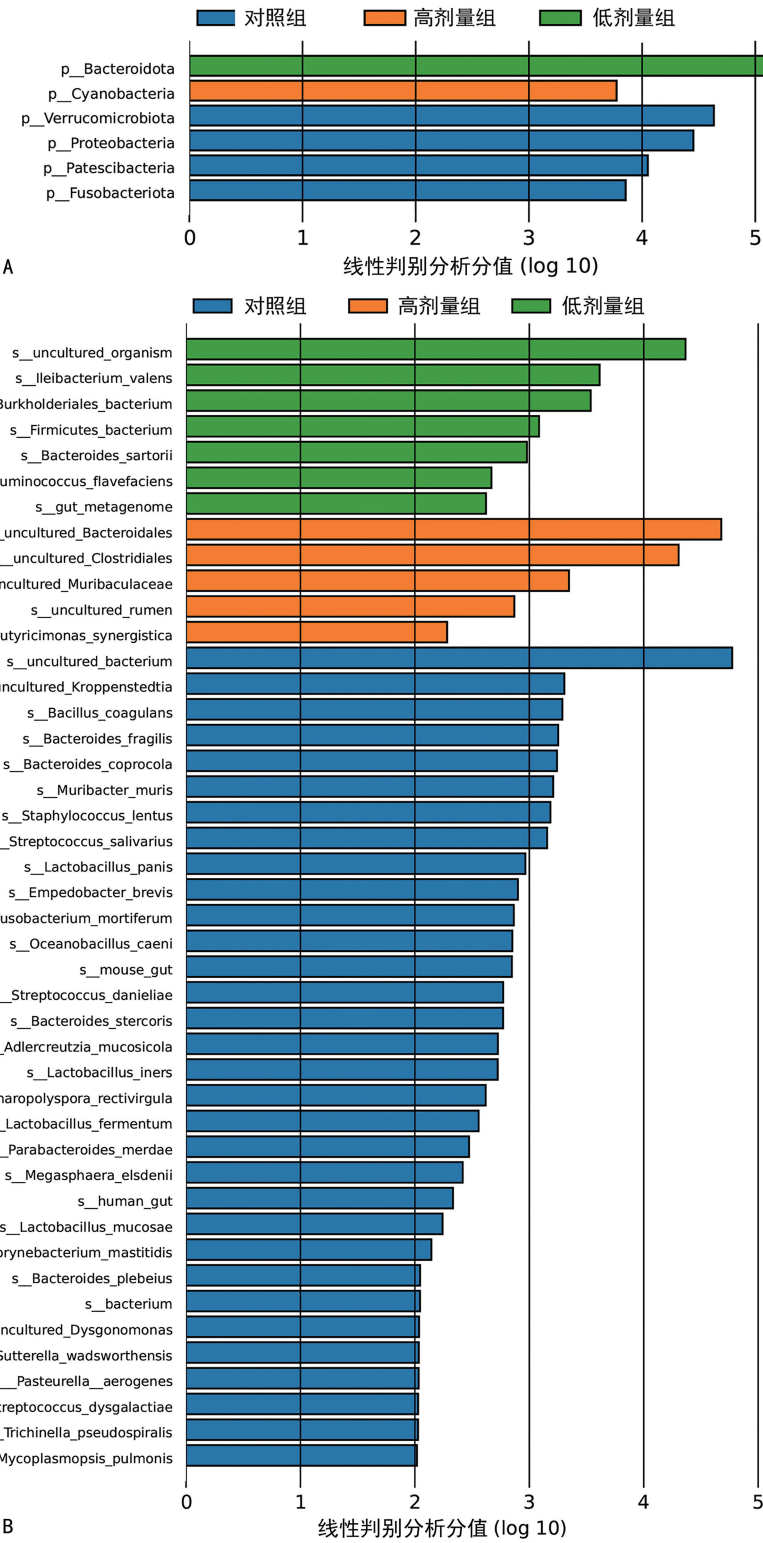
菌属	对照组	低剂量组	<i>P</i>	校正 <i>P</i>
Akkermansia	3 081(2 089,3 477)	66(40,119)	<0.001	<0.001
Alistipes	273(158,414)	126(113,213)	0.009	0.011
Allobaculum	34(8,59)	2 010(1 426,2 640)	<0.001	0.001
Alloprevotella	57(27,109)	611(466,1 098)	0.002	0.003
Bacteroides	716(615,911)	281(186,329)	<0.001	<0.001
Candidatus_Saccharimonas	594(475,773)	54(31,91)	<0.001	0.001
Escherichia_Shigella	606(510,627)	0(0,0)	<0.001	<0.001
Lactobacillus	11 281(7 925,12 523)	671(348,1 278)	0.001	0.001
Muribaculaceae	15 579(12 651,17 174)	24 170(22 057,26 159)	<0.001	0.001
Prevotellaceae_UCG-001	90(48,139)	1 955(1 428,3 288)	<0.001	<0.001

注:采用 BH 法校正 *P*。

表 3 对照组与中剂量组 10 种主要差异菌属比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

菌属	对照组	中剂量组	<i>P</i>	校正 <i>P</i>
Akkermansia	3 081(2 089,3 477)	33(31,43)	<0.001	0.001
Allobaculum	34(8,59)	981(809,1 316)	<0.001	0.001
Alloprevotella	57(27,109)	800(719,1 021)	0.001	0.001
Bacteroides	716(615,911)	219(174,312)	<0.001	<0.001
Candidatus_Saccharimonas	594(475,773)	44(30,84)	0.001	0.002
Escherichia-Shigella	606(510,627)	0(0,0)	<0.001	<0.001
Faecalibaculum	62(3,155)	316(209,410)	0.014	0.018
Lactobacillus	11 281(7 925,12 523)	3 507(2 561,4 074)	0.007	0.010
Muribaculaceae	15 579(12 651,17 174)	22 918(20 871,24 079)	0.011	0.016
Prevotellaceae_UCG-001	90(48,139)	919(548,1 052)	<0.001	<0.001

注:采用 BH 法校正 *P*。



注：A 为门水平 LEfSe 分析；B 为种水平 LEfSe 分析。

图 4 各组小鼠肠道菌群的物种差异

表 4 对照组与高剂量组 10 种主要差异菌属比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

菌属	对照组	高剂量组	<i>P</i>	校正 <i>P</i>
Akkermansia	3 081(2 089,3 477)	7(0,9)	<0.001	0.001
Allobaculum	34(8,59)	349(56,586)	0.005	0.006
Alloprevotella	57(27,109)	1 734(1 187,2 082)	<0.001	0.001
Blautia	36(16,189)	827(605,1 001)	<0.001	0.001
Candidatus_Saccharimonas	594(475,773)	113(59,139)	0.001	0.001
Escherichia-Shigella	606(510,627)	0(0,3)	<0.001	0.001

续表 4 对照组与高剂量组 10 种主要差异菌属比较[M(P₂₅, P₇₅)]

菌属	对照组	高剂量组	P	校正 P
Lachnospiraceae_NK4A136_group	173(115,478)	1 388(471,2 001)	0.015	0.017
Lactobacillus	11 281(7 925,12 523)	2 184(1 988,3 434)	0.004	0.006
Muribaculaceae	15 579(12 651,17 174)	25 429(23 887,26 578)	<0.001	<0.001
Prevotellaceae_UCG-001	90(48,139)	906(603,939)	<0.001	<0.001

注:采用 BH 法校正 P。

3 讨 论

本研究发现了雪茄烟气暴露对小鼠肠道菌群的影响,与对照组相比,暴露于不同剂量雪茄烟气的小鼠,其肠道菌群的物种丰富度均呈现下降结果。该结果与另一项研究中得出吸烟者肠道菌群丰富度升高的结果并不一致^[9]。虽然本研究中烟气暴露组小鼠的肠道菌群丰富度下降,但是,本研究结果同样指出,与对照组相比,高剂量组小鼠肠道菌群的多样性增加。这可能是由于不同指数反映的肠道菌群特征不同所致。Chao1 指数主要用于评价菌群的丰富度,香农指数主要评价菌群的多样性,即丰富度和均匀度的综合结果。据目前结果推测,小鼠暴露于高浓度雪茄烟气后,其肠道菌群的物种丰富度虽然下降,但菌群分布的均匀度可能有所提高,因此出现香农指数升高的结果。有研究报道相较于非吸烟者而言,吸烟者肠道菌群的 α 多样性更高^[9]。但也有研究报道,吸烟者肠道菌群的 α 多样性与非吸烟者之间并无明显区别,甚至可能更低^[10-11]。一项有关戒烟干预对肠道菌群影响的研究同样表明,吸烟对肠道菌群物种多样性的影响有限,但是戒烟却可增加肠道菌群的物种多样性^[12]。相应研究结果的差异可能与烟草种类、研究对象、样本量等不同有关。由于目前研究结果存在较大差异,因此还需进行进一步研究。

相应研究表明吸烟者与非吸烟者之间在 β 多样性上存在明显不同^[9,13]。与本研究结果一致。但 HU 等^[14]开展的基于男性冠心病患者的研究却不支持这一结果。香烟烟雾中包含多种活性成分,虽然这些物质如何共同作用于肠道菌群目前尚不清楚,但已有大量研究揭示了其中某种物质对小鼠部分肠道菌群可造成的影响^[2]。香烟烟雾中的活性成分可通过增强氧化应激和炎症反应等多种机制改变肠道菌群微生态环境,尤其暴露于烟雾成分可致使肠道菌群的 pH 值升高或有机酸生成减少^[15],并且有研究指出兼性或专性厌氧的菌属在烟熏环境中更加具有优势^[5],肠道微生态环境的改变将有利于肠道群落结构发生变化。

本研究发现, Akkermansia、Allobaculum、Alloprevotella、Bacteroides、Bifidobacterium、Blautia、Lachnospiraceae_NK4A136_group、Lactobacillus、Muribaculaceae、Prevotellaceae_UCG-001 这 10 种丰度较高的菌属在多组差异检验中存在差异。与对照组相比, Akkermansia、Candidatus_Saccharimonas 及 Lactobacillus 的丰度在各暴露组中下降。HU 等^[14]

对男性冠状动脉疾病患者进行的肠道菌群研究则支持当前吸烟者 Akkermansia 的相对丰度相较于从不吸烟者下降。不同的是,在一项烟草暴露与肠道菌群变化的小鼠实验中, Akkermansia 的相对丰度呈现出烟草暴露后升高的结果^[16], 丰度与相对丰度的比较侧重点不同,使用丰度进行比较可直接反应组间的实际差异,而相对丰度则更侧重于占比的变化,但两者都可在一定程度解释吸烟对该菌属的影响。大量研究表明 Akkermansia 中的嗜黏蛋白 Akkermansia 有助于维持肠道屏障的功能,并具有免疫调节作用^[17]。有研究报道 Lactobacillus 因香烟烟暴露而耗竭, Lactobacillus 为最常见的益生菌,其多个菌种可通过生态位竞争排斥、拮抗作用、免疫及代谢调节等方式作用于肠道健康^[18-20]。

与对照组相比, Allobaculum、Alloprevotella、Muribaculaceae、Alloprevotella_UCG-001 的丰度则在各暴露组中上升。与本次结果一致,在有关暴露于香烟烟雾提取物的小鼠实验中同样发现肠道菌群中 Allobaculum 有所上升^[21]。本研究结果显示吸烟与肠道菌群中 Alloprevotella 的丰度上升同样有关,此外,前瞻性研究结果表明,除肠道菌群外吸烟还可致口腔菌群中 Alloprevotella 的富集^[22]。除上述两种菌属的丰度增加外, BUDDEN 等^[23]的研究在科水平上同样发现烟雾暴露可使 Muribaculaceae 富集。Muribaculaceae 菌科具有较强的内源性 & 外源性多糖代谢能力,并与 Lactobacillus 之间存在互养关系^[24]。本研究中 Alistipes 仅在低剂量组中丰度下降,但目前研究结果尚不一致^[16,25-26]。

本研究仍存局限,首先 Candidatus_Saccharimonas、Prevotellaceae_UCG-001、Faecalibaculum、Blautia、Lachnospiraceae_NK4A136_group 等菌属与胆结石之间存在的关联尚未在其他研究中获知,未来仍需进一步验证。其次,由于肠道菌群具有多样性 & 复杂性的特点,各项类似研究的研究对象及样本量大小存在不同,以及雪茄与主流香烟、实际吸烟与烟熏模拟之间存在差异,目前相应研究的结果尚不一致,本研究结果的外推性同样受到一定限制。再者,本研究初步探讨了不同雪茄烟气浓度对小鼠肠道菌群的影响,但仍需进一步研究进行相应机制探讨。

雪茄烟气暴露及不同暴露浓度均可引起肠道菌群改变,雪茄烟气暴露可令 Akkermansia、Candidatus_Saccharimonas 及 Lactobacillus 的丰度下降,而令 Allobacu-

lum、Alloprevotella、Muribaculaceae、Prevotellaceae _ UCG-001 的丰度上升,并且不同浓度雪茄对小鼠肠道菌群的影响存在特异性。本研究结果可为雪茄的制造改良及雪茄吸食后的健康影响提供重要数据基础。

参考文献

- [1] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases[J]. Microorganisms, 2019, 7(1): 14.
- [2] GUI X, YANG Z, LI M D. Effect of cigarette smoke on gut microbiota: state of knowledge[J]. Frontiers in physiology, 2021, 12(1): 673341.
- [3] HASAN N, YANG H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation[J]. PeerJ, 2019, 7(1): e7502.
- [4] CHANG C S, KAO C Y. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 59.
- [5] SAVIN Z, KIVITY S, YONATH H, et al. Smoking and the intestinal microbiome[J]. Arch Microbiol, 2018, 200(5): 677-684.
- [6] FAN J, ZHOU Y, MENG R, et al. Cross-talks between gut microbiota and tobacco smoking: a two-sample mendelian randomization study[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 163.
- [7] LI J, YANG Z, YUAN W, et al. Heme metabolism mediates the effects of smoking on gut microbiome[J]. Nicotine Tob Res, 2024, 26(6): 742-751.
- [8] National Cancer Institute. Cigar smoking and cancer [EB/OL]. (2010-10-27) [2024-06-27]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco/cigars-fact-sheet#r3>.
- [9] YAN S, MA Z, JIAO M, et al. Effects of smoking on inflammatory markers in a healthy population as analyzed via the gut microbiota[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11(1): 633242.
- [10] LEE S H, YUN Y, KIM S J, et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study[J]. J Clin Med, 2018, 7(9): 282.
- [11] STEWART C J, AUCHTUNG T A, AJAMI N J, et al. Effects of tobacco smoke and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut microbiota in humans: a pilot study[J]. Peer J, 2018, 6(1): e4693.
- [12] BIEDERMANN L, ZEITZ J, MWINYI J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59260.
- [13] PRAKASH A, PETERS B A, COBBS E, et al. Tobacco smoking and the fecal microbiome in a large, multi-ethnic cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30

- (7): 1328-1335.
- [14] HU X, FAN Y, LI H, et al. Impacts of cigarette smoking status on metabolomic and gut microbiota profile in male patients with coronary artery disease: a multi-omics study[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8(1): 766739.
- [15] ANTINOZZI M, GIFFI M, SINI N, et al. Cigarette smoking and human gut microbiota in healthy adults: a systematic review[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 510.
- [16] FINNICUM C T, RAHAL Z, HASSANE M, et al. Pathogenesis of tobacco-associated lung adenocarcinoma is closely coupled with changes in the gut and lung microbiomes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10930.
- [17] CANI P D, DEPOMMIER C, DERRIEN M, et al. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(10): 625-637.
- [18] BAI X, WEI H, LIU W, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites[J]. Gut, 2022, 71(12): 2439-2450.
- [19] CHEN S, XIN J, GU D, et al. Smoking-related Lactobacillus and immune cell infiltration in colorectal cancer: evidence from a population-based study[J]. Gut, 2024, 74(1): e3.
- [20] HUANG R, WU F, ZHOU Q, et al. Lactobacillus and intestinal diseases: mechanisms of action and clinical applications[J]. Microbiol Res, 2022, 260(1): 127019.
- [21] YADAV B, BHATTACHARYA S S, ROSEN L, et al. Oro-respiratory dysbiosis and its modulatory effect on lung mucosal toxicity during exposure or co-exposure to carbon nanotubes and cigarette smoke[J]. Nanomaterials (Basel), 2024, 14(3): 314.
- [22] TAMASHIRO R, STRANGE L, SCHNACKENBERG K, et al. Smoking-induced subgingival dysbiosis precedes clinical signs of periodontal disease[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 3755.
- [23] BUDDEN K F, SHUKLA S D, BOWERMAN K L, et al. Faecal microbial transfer and complex carbohydrates mediate protection against COPD[J]. Gut, 2024, 73(5): 751-769.
- [24] ZHU Y, CHEN B, ZHANG X, et al. Exploration of the muribaculaceae family in the gut microbiota: diversity, metabolism, and function[J]. Nutrients, 2024, 16(16): 2660.
- [25] QU Z, ZHANG L, HOU R, et al. Exposure to a mixture of cigarette smoke carcinogens disturbs gut microbiota and influences metabolic homeostasis in A/J mice[J]. Chem Biol Interact, 2021, 344(1): 109496.
- [26] TAM A, FILHO F S L, RA S W, et al. Effects of sex and chronic cigarette smoke exposure on the mouse cecal microbiome[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0230932.

• 论 著 •

炎症负担指数联合 PAPP-A 对无症状稽留流产的预测价值

张利娜¹, 毛 会^{2△}, 马 娜¹

1. 西北妇女儿童医院计划生育妇科, 陕西西安 710000; 2. 西安交通大学第二附属医院妇产科, 陕西西安 710000

摘要:目的 探讨炎症负担指数(ABI)联合妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)对无症状稽留流产的预测价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月西北妇女儿童医院收治的 108 例无症状稽留流产女性作为研究组, 另选取同期到该院检查的 100 例健康妊娠女性作为对照组。检测所有研究对象的 C 反应蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞、PAPP-A 水平, 并计算 ABI。绘制受试者工作特征曲线分析 ABI 联合 PAPP-A 对无症状稽留流产的预测价值, 并探讨无症状稽留流产的影响因素。结果 研究组 ABI 高于对照组, PAPP-A 低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ABI、PAPP-A 两者联合预测无症状稽留流产的曲线下面积(AUC)高于 ABI、PAPP-A 单独预测的 AUC($Z=9.251, 10.030, P<0.001$)。研究组吸烟史、饮酒史、宫腔内操作史及生殖道感染占比与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 吸烟史、饮酒史、宫腔内操作史、生殖道感染、ABI 是无症状稽留流产的危险因素, PAPP-A 是无症状稽留流产的保护因素($P<0.05$)。结论 ABI 联合 PAPP-A 预测无症状稽留流产具有一定临床价值。

关键词:炎症负担指数; 妊娠相关血浆蛋白-A; 稽留流产

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.14.020

中图法分类号:R714.21

文章编号:1673-4130(2025)14-1778-06

文献标志码:A

The predictive value of inflammation burden index combined with PAPP-A for asymptomatic missed abortion

ZHANG Lina¹, MAO Hui^{2△}, MA Na¹

1. Department of Family Planning Gynaecology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of inflammatory burden index (ABI) combined with pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) for asymptomatic missed abortion. **Methods** A total of 108 asymptomatic women with missed abortions admitted to Northwest Women's and Children's Hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the study group, and another 100 healthy pregnant women who were examined in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of C-reactive protein, neutrophils, lymphocytes, and PAPP-A of all research subjects were detected, and ABI was calculated. The receiver operating characteristic curve was plotted to analyze the predictive value of ABI combined with PAPP-A for asymptomatic isolated abortion, and to explore the influencing factors of asymptomatic isolated abortion. **Results** The ABI of the study group was higher than that of the control group, and the PAPP-A was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined prediction of asymptomatic missed abortion by ABI and PAPP-A was higher than AUC predicted by ABI and PAPP-A alone ($Z=9.251, 10.030, P<0.001$). There were statistically significant differences in the proportions of smoking history, drinking history, intrauterine operation history and reproductive tract infection between the study group and the control group ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that smoking history, drinking history, intrauterine operation history, reproductive tract infection, and ABI were risk factors for asymptomatic missed abortion, while PAPP-A was a protective factor for asymptomatic missed abortion ($P<0.05$). **Conclusion** ABI combined with PAPP-A has certain clinical value in predicting asymptomatic missed abortion.