

• 论 著 •

# 精神分裂症患者肠道菌群多态性与代谢产物的关系\*

余卓恒<sup>1</sup>, 宋文刚<sup>2△</sup>, 梁静文<sup>1</sup>

1. 广东省深圳市龙岗中心医院检验科, 广东深圳 518116; 2. 北华大学医学部, 吉林吉林 132000

**摘 要:**目的 探讨精神分裂症患者与体检健康者的肠道菌群结构及其代谢产物的差异。方法 采用 16S rRNA 测序技术对 21 例精神分裂症患者和 21 例体检健康者的粪便标本的肠道菌群进行测序, 并采用液相色谱-质谱(LC-MC)非靶向代谢组学检测精神分裂症患者和体检健康者中 17 例粪便标本肠道菌群的代谢产物。通过不同的分析方法和建模筛选精神分裂症患者属水平上的特征性微生物及其代谢产物。结果 16S rRNA 测序分析结果显示, 属水平上精神分裂症患者肠道菌群中有 19 个菌属相对丰度存在差异( $P < 0.05$ ), 其中上调菌属有 12 个: 安德克菌属、消化链球菌属、梭菌属、肠球菌属、锥形杆菌属、普雷沃菌属、梭杆菌属、醋酸杆菌属、疣微菌属、瘤胃球菌属、丁酸弧菌属、优杆菌属; 下调的菌属有 7 个: 粪杆菌属、嗜血菌属、毛螺旋菌属、德克斯菌属、假丁酸弧菌属、SMB53、氨基酸球菌属。在代谢组学实验结果可见 7 个代谢物存在明显差异, 其中异丙肾上腺素、R-3-羟基肉豆蔻酸、十一酸、鹅去氧胆酸、邻氨基苯甲酸上调, 而 13-二甲基尿酸、137-三甲基尿酸下调( $P < 0.05$ )。属水平微生物差异物种与差异代谢物之间的相互关系热图结果显示, 特征微生物和特征代谢物存在一定的关联性。结论 该研究发现精神分裂症患者较体检健康者的肠道菌群结构及其代谢产物有明显的差异性。

**关键词:**精神分裂症; 肠道菌群; 代谢产物; 16S rRNA; 液相色谱-质谱

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.018 **中图法分类号:**R749.3

**文章编号:**1673-4130(2022)10-1238-06 **文献标志码:**A

## Association between gut microbiota polymorphisms and metabolites in patients with schizophrenia\*

YU Zhuoheng<sup>1</sup>, SONG Wengang<sup>2△</sup>, LIANG Jingwen<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Longgang District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518116, China; 2. Department of Medical, BeiHua University, Jilin, Jilin 132000, China

**Abstract: Objective** To investigate the differences in gut microbiota structure and metabolites between patients with schizophrenia and healthy individuals. **Methods** 16S rRNA sequencing technology was used to sequence the intestinal flora of stool samples from 21 schizophrenia patients and 21 healthy individuals. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MC) non-targeted metabolomics was used to detect the metabolites of intestinal flora in 17 stool samples from schizophrenia patients and healthy individuals. Characteristic microorganisms and their metabolites at the genus level in schizophrenia patients were screened by different analytical methods and modeling. **Results** 16S rRNA sequencing analysis showed that there were differences in the relative abundance of 19 genera in the intestinal flora of patients with schizophrenia at the genus level ( $P < 0.05$ ), of which 12 genera were up-regulated: *Anderella*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Conebacterium*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Acetobacter*, *Verrucobacterium*, *Ruminococcus*, *Butyric Vibrio*, *Eubacterium*. A total of 7 genera were down-regulated: *Faecalibacterium*, *Haemophilus*, *Lachnospira*, *Dexterus*, *Pseudobutyric Vibrio*, *SMB53*, and *Aminococcus*. There were significant differences in 7 metabolites in the results of metabolomics experiments. Among them, isoproterenol, R-3-hydroxymyristic acid, undecanoic acid, chenodeoxycholic acid, and anthranilic acid were up-regulated, while 13- Dimethyluric acid and 137-trimethyluric acid were down-regulated ( $P < 0.05$ ). The heat map results of the relationship between the differential species and differential metabolites of microorganisms at the genus level showed that there was a certain correlation between characteristic microorganisms and characteristic metabolites. **Conclusion** This study found that there were significant differences in the gut microbiota structure and metabolites between schizophrenia patients and healthy individuals.

\* 基金项目: 深圳市龙岗区 2019 年医疗卫生科技计划项目(LGKCYLW2019000335、LGKCYLW2019000334)。

作者简介: 余卓恒, 男, 主管技师, 主要从事肠道菌群多态性研究。 △ 通信作者, E-mail: songwengang@vip.sina.com。

**Key words:** schizophrenia; gut microbiota; metabolites; 16S rRNA; liquid chromatography-mass spectrometry

精神分裂症是困扰现代人类的重大慢性精神疾病之一,主要在青春期发作,持续终生。它干扰了患者多方面的生活,其复杂的病因和发病机制使大部分患者的临床疗效并不明显,同时也给社会和家庭造成严重的负担<sup>[1-2]</sup>。近年研究发现,肠道菌群失调是精神类疾病发病的重要影响因素<sup>[3]</sup>,肠道微生物可通过微生物-肠-脑轴影响神经递质的分泌,从而影响神经发育、认知和行为,而且通过神经内分泌可调节多种神经递质参与精神疾病的发生和发展<sup>[4]</sup>。目前,国内外关于精神分裂症与肠道菌群方面的研究并不多。本研究拟收集精神分裂症患者和体检健康者的粪便标本,进行 16S rRNA 高通量测序,并采用液相色谱-质谱(LC-MC)非靶向代谢组学方法检测精神分裂症患者和体检健康者粪便标本代谢产物,分析精神分裂症患者肠道菌群结构及其代谢产物变化,寻找肠道菌群改变影响精神分裂症患者代谢产物的相关机制,并寻找特征性指标协助临床诊断精神分裂症。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2020 年 5—11 月在深圳市龙岗中心医院收治住院的 21 例精神分裂症患者的粪便标本作为精神分裂症组,其中男 11 例,女 10 例;年龄 21~71 岁,平均(44.48±5.39)岁。精神分裂症患者纳入标准:(1)符合精神分裂症相关诊断标准,由两名精神科医生(至少 1 名医生为副主任医师以上职称)诊断一致;(2)患者疾病史均在 1 年以上,服用药物种类相对一致且病情相对稳定。排除标准:(1)患者合并有糖尿病、甲状腺疾病、高血压、心脏病等其他可能影响肠道菌群稳定性的疾病;(2)近 3 个月内有腹泻症状者;(3)近 3 个月内使用过抗菌药物或益生菌类药物者;(4)妊娠、哺乳期或月经期女性。选择同期在该院进行体检的 21 例体检健康者的粪便标本作为健康对照组,其中男 11 例,女 10 例,年龄 23~68 岁,平均(43.52±4.27)岁。纳入标准:(1)由 1 名精神科医师单独进行访谈并排除精神类疾病;(2)无精神病家族史;(3)未服用与精神病相关的任何药物;(4)年龄、性别分别与患者匹配。健康对照组的排除标准同精神分裂症组。

**1.2 方法** 本研究采用 16S rRNA 高通量测序检测精神分裂症组和健康对照组的肠道菌群差异,并采用 LC-MC 非靶向代谢组学方法检测精神分裂症组和健康对照组其中 17 例粪便标本的代谢产物,分析精神分裂症患者肠道菌群结构及其代谢产物变化。所取得的粪便标本均在完成留样后 2 h 内采用无菌小离心管进行分装,并于-70℃低温冰箱冷冻保存。

**1.2.1 Alpha 多样性分析** 选择 Alpha 多样性指数对标本中的菌群丰度和多样性进行分析,分别使用

Shannon 指数评估标本的菌群多样性和 chao1 指数评估菌群丰度(物种的种类数量),将得到的 2 个指数利用 Wilcoxon Test 统计方法分析精神分裂症组和健康对照组间的 Alpha 多样性指数差异。

**1.2.2 Beta 多样性分析** 本研究同时选择 Weighted Unifrac 距离,Unweighted Unifrac 距离及 Bray Curtis 距离这 3 个距离模型作为 Beta 多样性距离的参考指标,评估不同样品及分组间的微生物群落结构差异,采用无度量多维标定法统计分析。

**1.2.3 肠道菌群结构差异** 选取在属分类相对水平丰度排名前 20 的物种,分析各标本和各分组在属水平上的相对分布情况。采用 LEfSe 方法分析组间可操作分类单元(OUT)差异,选择 LDA 值>2 作为筛选标准,即具有统计学意义的 Biomarkers 特征微生物。

**1.2.4 非靶向代谢组学分析** 将所有代谢物用 KEGG 数据库 br08001 进行注释,得到代谢物所扮演的生物学角色,然后统计每个生物学角色的百分比,绘制百分比堆积柱形图。

**1.3 统计学处理** 采用 16S rRNA 测序得到全部原始序列进行质量控制、去噪、拼接、去嵌合体,形成 OUT,即特征序列。采用 LEfSe(基于物种相对丰度)和 DESeq2(基于物种比例)进行标本的物种组间差异性分析;采用 Wilcoxon Test 统计方法对 Alpha 多样性进行组间差异性分析;采用 PERMANOVA 统计方法对 Beta 多样性进行组间差异性分析。测序分析流程基于 qiime2 及 R 语言数据包,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

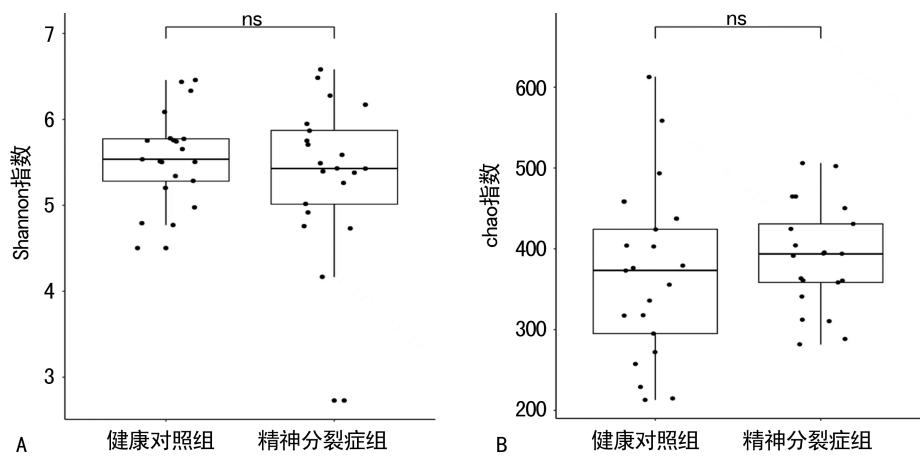
LC-MC 非靶向代谢组实验数据先标准化处理使得所有的代谢物水平的中位数和上下四分位点基本处于同一水平;采用 log 转化使得代谢物水平分布接近正态分布;采用正交偏最小二乘别分析(OPLS-DA)模型和双样本  $t$  检验进行组间差异分析。所有分析流程基于 R 语言数据包,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 精神分裂症组与健康对照组粪便标本肠道微生物多样性分析**

**2.1.1 Alpha 多样性分析** 结果显示,两组间的 Alpha 多样性差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图 1。

**2.1.2 Beta 多样性分析** Beta 多样性分析结果显示,标本分布在组间和组内间有差异。结合 PERMANOVA 统计方法再次进行分析所得的 Bray Curtis Distance、Weighted Unifrac 和 Unweighted Unifrac 距离的  $P$  均 $<0.05$ ,即两组间的 Beta 多样性有明显差异,组间菌群结构有明显差异,见图 2~4。



注:A 为 Shannon 指数分析结果图;B 为 chao 指数分析结果图。

图 1 Alpha 多样性分析结果图

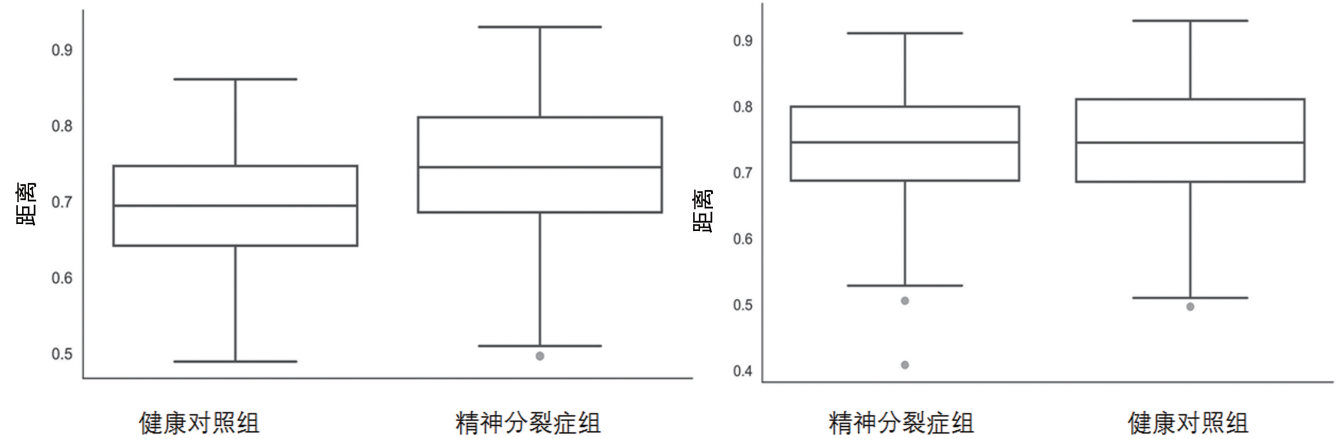


图 2 Bray-Curtis 距离分析图

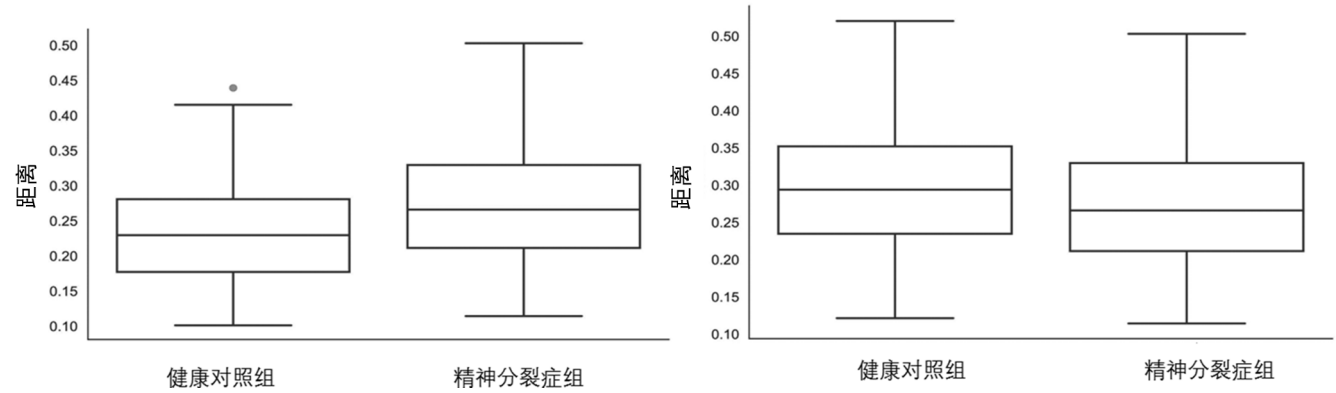


图 3 Weighted Unifrac 距离矩阵分析图

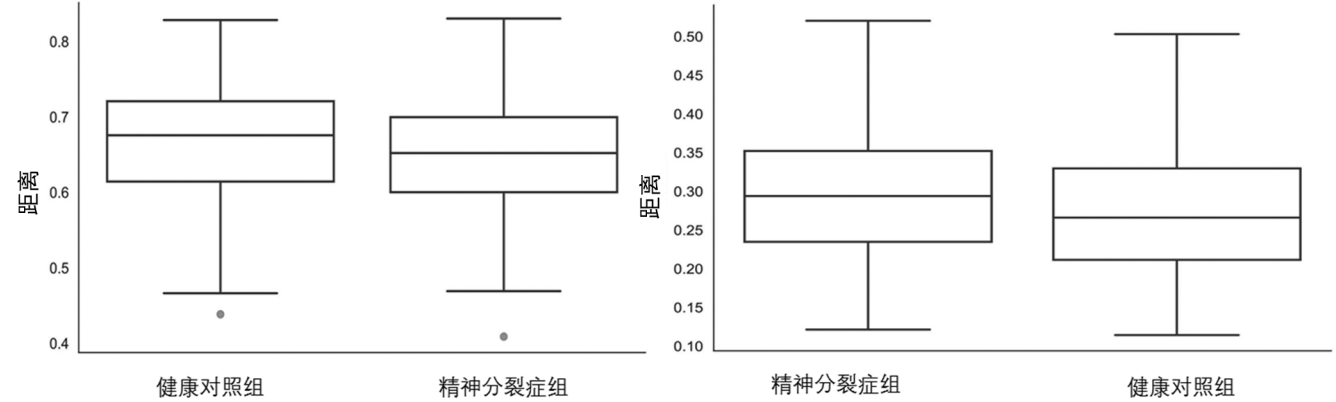


图 4 Unweighted Unifrac 距离矩阵分析图

**2.2 精神分裂症组与健康对照组在属水平上肠道菌群结构差异** 根据属水平上物种的相对分布情况显示各标本和各分组间均有差异,见图 5。筛选到 19 个属水平上的差异性大的物种,再结合 DESeq2 方法统计属水平上物种的  $P<0.05$  的菌属,其中上调菌属有 12 个:安德克菌属、消化链球菌属、梭菌属、肠球菌属、锥形杆菌属、普雷沃菌属、梭杆菌属、醋酸杆菌属、疣微菌属、瘤胃球菌属、丁酸弧菌属、优杆菌;下调的菌属有 7 个:粪杆菌属、嗜血菌属、毛螺菌属、德克斯菌属、假丁酸弧菌属、SMB53、氨基酸球菌属。

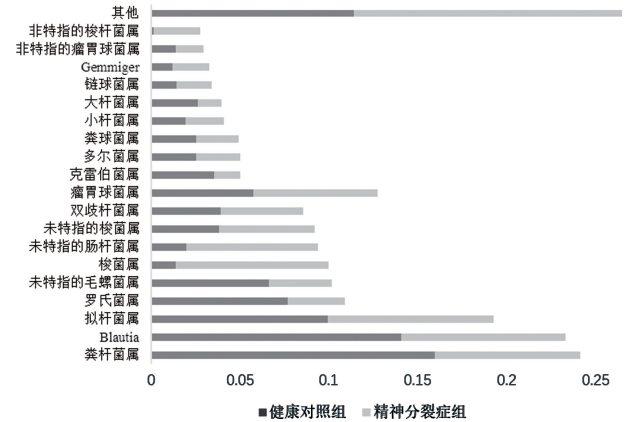


图 5 两组在属水平上的肠道菌群结构差异

2.3 LC-MC 非靶向代谢组学分析结果

**2.3.1 两组代谢物组成的差异分析** 结果显示,两组间的代谢物的组成存在不同程度的差异。见图 6。

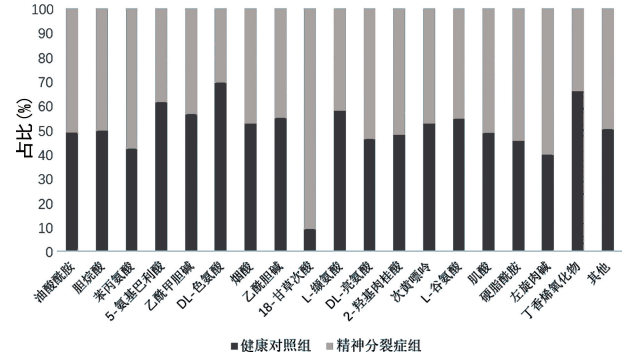
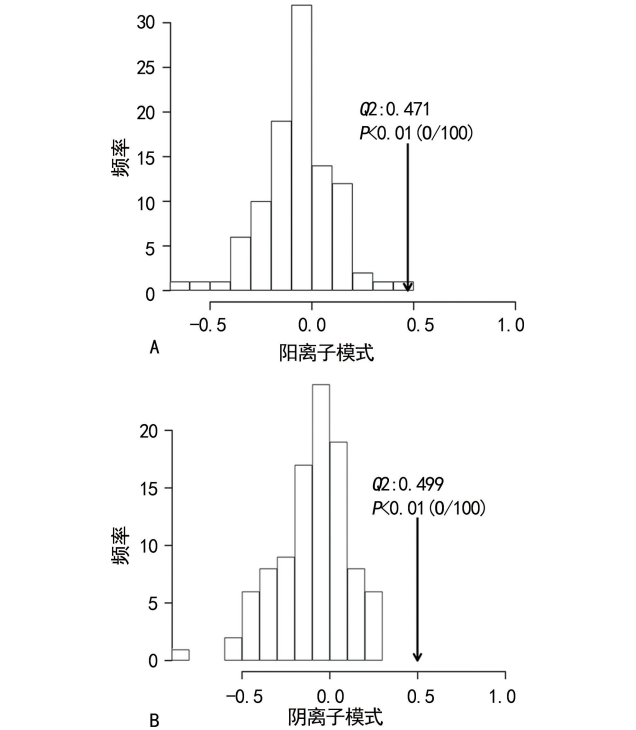


图 6 精神分裂症组和健康对照组粪便标本中代谢物组成的差异分析

**2.3.2 两组粪便标本的特征代谢物筛选** 本研究在 OPLS-DA 的置换检验中,使用  $Q^2$  作为检验统计量,使用置换的方法求得  $Q^2$  的随机分布,并计算其  $P$  值以求证明其预测能力,  $P$  均  $<0.01$ ,说明该预测模型能区分两组之间代谢物的差异,见图 7。本研究利用 OPLS-DA 模型的判别分析寻找 VIP(重要性)最大的代谢物,选择  $VIP>1$  并且经 FDR 校正后的  $P<0.05$  的代谢物,本研究找到了 7 个代谢物分别为:异丙肾上腺素、R-3-羟基肉豆蔻酸、13-二甲基尿酸、137-三甲基尿酸、十一酸、鹅去氧胆酸、邻氨基苯甲酸。最后结合 OPL-DA 模型筛选 VIP 最大的代谢物和单变量分析,发现异丙肾上腺素、R-3-羟基肉豆蔻酸、十一酸、

鹅去氧胆酸、邻氨基苯甲酸在精神分裂症组中是上调的,而 13-二甲基尿酸、137-三甲基尿酸在精神分裂症组中是下调的。



注: A 为阳离子模式的  $Q^2$  分布图; B 为阴离子模式的  $Q^2$  分布图。

图 7 两组在 OPLS-DA 检验中  $Q^2$  分布图

**2.3.3 多组学关联的相关性分析** 本研究对属水平上的微生物及负离子的代谢物同时进行双样本  $t$  检验,得到相关的差异物种及差异代谢物( $P<0.05$ ),根据本研究找到的特征菌属和特征代谢物进行关联性热图分析发现,精神分裂症患者中可能与脂肪酸代谢途径正向调节相关的菌属有梭菌属、消化链球菌属、梭杆菌属、肠球菌属,负向调节相关的菌属有假丁酸弧菌属、粪杆菌属;与鹅去氧胆酸正向调节相关的菌属有梭菌属、消化链球菌属、肠球菌属、优杆菌属,负向调节相关的菌属有粪杆菌属、假丁酸弧菌属、嗜血菌属、毛螺旋菌属;与免疫炎症机制正向调节相关的菌属有肠球菌属、消化链球菌、梭杆菌属、疣微菌属、优杆菌属,负向调节相关的有毛螺旋菌属、氨基酸球菌属。

3 讨论

本研究收集 21 例精神分裂症患者和 21 例体检健康者的粪便进行 16S rRNA 测序,并采用 LC-MC 非靶向代谢组学检测精神分裂症患者和体检健康者中的 17 例粪便标本的代谢产物。因考虑标本对菌群结构的影响因素较多,本研究对精神分裂症组和健康对照组的年龄跟性别进行一一配对。研究采用 Alpha 多样性分析发现精神分裂症组和健康对照组间微生物菌群数量没有明显的差异,可能因精神分裂症组经药物治疗后,导致菌群数量接近健康对照组菌群数量水平。但采用 Beta 多样性分析,患者肠道微生物构成



有明显差异,差异有统计学意义的共有 19 个,而且还发现疣微菌和梭杆菌是从门水平到属水平在精神分裂症患者中显著富集。

在属水平上,与健康对照组比较,精神分裂症组 7 个菌属相对丰度降低,12 个菌属相对丰度升高,其中 2 个属于典型的益生菌(毛螺菌属和粪杆菌)属水平较低。毛螺菌属能参与人体短链脂肪酸的代谢,而短链脂肪酸是肠上皮细胞能量的主要来源<sup>[5]</sup>,因此毛螺菌属水平降低可能会导致肠上皮细胞通透性改变,进而导致短链脂肪酸进入血液循环并通过血脑屏障直接影响中枢神经系统,诱发神经系统炎症并引发与精神分裂症相关的行为特征。

本研究发现精神分裂症组的普雷沃菌属、疣微菌属、瘤胃球菌属明显高于健康对照组,而嗜血杆菌和德克斯菌属则减少,与相关研究一致<sup>[3,6-8]</sup>。SCHWARZ 等<sup>[7]</sup>还报道瘤胃球菌属水平增加与精神分裂症的阴性症状和认知缺陷的减少相关,乳酸菌的丰度在精神分裂症患者首发时增加,并且与症状的严重程度呈正相关,但是本研究中乳酸杆菌在精神分裂症组和健康对照组间的差异不明显,可能是因为本研究的精神分裂症组有药物使用情况。本研究发现精神分裂症组的肠道菌群组成确实发生了明显的变化,这些变化的菌群可能与精神分裂症的发生发展有一定的关联,有望为精神分裂症早期诊断及治疗提供一定的依据。

精神分裂症患者存在认知功能障碍,其大脑的认知功能进化与能量代谢相关<sup>[9]</sup>。肠道微生物不仅参与人体内肠道代谢,其产生的代谢产物也能影响机体不同的代谢途径,进而影响疾病的发生和发展。本研究发现 137-三甲基尿酸、13-二甲基尿酸在精神分裂症组中是下调的,其中甲基尿酸为嘌呤类生物碱。一些嘌呤类生物碱能促进脂肪酸  $\beta$  氧化及增强氧化磷酸化,同时增强机体组织脂肪燃烧,达到降血脂的作用<sup>[10]</sup>。精神分裂症组肠道微生物代谢物甲基尿酸的下调可能致使脂肪代谢减少,进一步导致脂肪酸增加,这可能是精神分裂症组引起代谢产物饱和脂肪酸十一酸上调的原因。据本研究找到的特征菌属和特征代谢物进行关联性热图分析发现,精神分裂症患者中可能与脂肪酸代谢途径正向调节相关的菌属有梭菌属、消化链球菌属、梭杆菌属、肠球菌属,负向调节相关的菌属有假丁酸弧菌属、粪杆菌属。

本研究发现精神分裂症组的肠道菌群代谢产物鹅去氧胆酸水平较健康对照组升高,鹅去氧胆酸由肝脏合成,分泌到肠道,经细菌生物转化形成次级胆汁酸包括脱氧胆酸和胆石酸。胆汁酸信号通路核受体法尼酯 X 受体(FXR)与 TakedaG 蛋白偶联受体 5 已被鉴定为胰岛素抵抗、肥胖、脂质代谢和全身代谢过程的调节剂<sup>[11]</sup>,其中鹅去氧胆酸激活 FXR 的能力最强。有研究显示,长期使用氯氮平治疗可引起患者脂代谢异常,导致不可逆的肥胖<sup>[12]</sup>。本研究中精神分裂

症患者均接受过氯氮平等精神分裂症常用的药物治疗,且鹅去氧胆酸水平较体检健康者升高,有可能激活 FXR,引起脂质代谢异常。在特征菌属和特征代谢物的关联性热图中发现,与鹅去氧胆酸正向调节相关的菌属有梭菌属、消化链球菌属、肠球菌属、优杆菌属,负向调节相关的菌属有粪杆菌属、假丁酸弧菌属、嗜血菌属、毛螺旋菌属。

有研究表明,高饱和脂肪饮食增加革兰阴性菌的比例,进而增加内毒素血症<sup>[13]</sup>。同时,NGUYEN 等<sup>[14]</sup>研究了不同膳食油处理对猪回肠组织体外内毒素转运的影响,发现鱼肝油和鱼油(不饱和脂肪)降低了肠道通透性,而椰子油(饱和脂肪)增加肠道通透性。脂筏可调节肠内毒素转运,饱和脂肪可稳定脂筏,使内毒素转运更充分,揭示饱和脂肪可能通过增加肠道渗透性,改变肠道菌群组成,从而导致代谢性内毒素血症<sup>[14]</sup>。另外脂质 A 可与巨噬细胞上的 Toll 样受体 4(TLR4)结合引起机体的免疫和炎症反应<sup>[15]</sup>。R 构型的 3-羟基豆蔻酸是天然的脂质 A 的组成成分,而脂质 A 是内毒素的主要组成结构,本研究发现的特征菌属大部分为革兰阴性菌,这可能就是 R-3-羟基肉豆蔻酸上调的原因;另外邻氨基苯甲酸是一种具有毒性的物质,对黏膜有刺激作用,这 2 个代谢物的上调可能通过增加肠道渗透性引发细菌移位和炎症反应。在特征菌属和特征代谢物的关联性热图中发现,与免疫炎症机制正向调节相关的菌属有肠球菌属、消化链球菌、梭杆菌属、疣微菌属、优杆菌属,负向调节相关的有毛螺旋菌属、氨基酸球菌属。

精神分裂症患者可通过酪氨酸代谢途径分解酪氨酸合成儿茶酚胺类代谢物,进而影响疾病的进程<sup>[16-17]</sup>。本研究发现异丙肾上腺素的在精神分裂症患者中是上调的,也符合这一论点。肾上腺素主要通过酪氨酸代谢产生,但是异丙肾上腺素不是天然存在的肾上腺素,异丙肾上腺素主要通过肝脏代谢并由肾脏进行排泄,而且半衰期短,本研究在肠道检测出有较高水平的异丙肾上腺素,这是否提示肠道菌群可以通过酪氨酸代谢合成异丙肾上腺素,这有待进一步研究验证。

本研究分析精神分裂症患者和体检健康者间的肠道微生物结构及其肠道微生物代谢产物的差异,为精神分裂症的临床诊断和治疗道路上提供一定证据。但也存在以下问题:患者样本量少、受粪便标本保存及运送条件等影响较大。本研究中患者入组时已接受药物治疗,无法分析治疗前的肠道微生物的结构组成,不能明确精神分裂症治疗常用药物对肠道菌群的影响。后续研究需扩大患者样本量,控制其他外在干扰因素进行纵向深入研究,纳入未经治疗的研究对象,研究用药前后患者肠道菌群变化情况。

## 参考文献

[1] MACFABE D F, CAIN N E, BOON F, et al. Effects of

- the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats; relevance to autism spectrum disorder[J]. *Behav Brain*, 2011, 217(1): 47-54.
- [2] MACFABE D F. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders[J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2012, 23: 1-3.
  - [3] NGUYEN T T, KOSCIOLEK T, EYLER L T, et al. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 99: 50-61.
  - [4] BABULAS V, FACTOR-LITVAK P, GOETZ R, et al. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(5): 927-929.
  - [5] DUNCAN S H, LOUIS P, FLINT H J. Cultivable bacterial diversity from the human colon[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2007, 44(4): 343-350.
  - [6] FENG Y, WANG Y, WANG P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 190-205.
  - [7] SCHWARZ E, MAUKONEN J, HYYTIÄINEN T, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 398-403.
  - [8] ZHENG P, ZENG B, LIU M, et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): 8317.
  - [9] KHAITOVICH P, LOCKSTONE H E, WAYLAND M T, et al. Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution[J]. *Genome Biol*, 2008, 9(8): 124.
  - [10] SHAH P, NANKOVA B B, PARAB S, et al. Short chain fatty acids induce TH gene expression via ERK-dependent phosphorylation of CREB protein[J]. *Brain Res*, 2006, 1107(1): 13-23.
  - [11] 曲颖, 陆伦根. 胆汁酸、微生物和代谢[J]. *肝脏*, 2019, 24(1): 12-13.
  - [12] 曹媛媛, 王春生, 高淑英, 等. 养心汤联合氮氮平治疗复发精神分裂症的效果[J]. *中国保健营养*, 2016, 13(10): 119-122.
  - [13] TANSEY K E, OWEN M J, O'DONOVAN M C, et al. Schizophrenia genetics: building the foundations of the future[J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(1): 15-19.
  - [14] NGUYEN T T, KOSCIOLEK T, EYLER L T, et al. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 99: 50-61.
  - [15] SCHWARZ E, MAUKONEN J, HYYTIÄINEN T, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 398-403.
  - [16] KONG X, WANG R, XUE Y, et al. Sirtuin 3, a new target of PGC-1 $\alpha$ , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11707.
  - [17] ALEMAN J O, BOKULICH N A, SWANN J R, et al. Fecal microbiota and bile acid interactions with systemic and adipose tissue metabolism in diet-induced weight loss of obese postmenopausal women[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 244.

(收稿日期: 2021-10-23 修回日期: 2022-01-21)

(上接第 1237 页)

- [5] VELOUDI P, JONES G, SHARMAN J E, et al. Effectiveness of vitamin D supplementation for cardiovascular health outcomes[J]. *Pulse(Basel)*, 2016, 4(4): 193-207.
- [6] 李水军, 王思合. 液相色谱-串联质谱技术的临床应用进展[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(12): 881-884.
- [7] 曹正, 李水军, 沈敏, 等. 液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证[J]. *检验医学*, 2019, 34(3): 9-16.
- [8] 方春雪, 位鸿, 何蕊, 等. 液相色谱串联质谱临床应用进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(2): 405-406.
- [9] 张春花. 质谱分析在遗传代谢性疾病临床检验诊断中的应用[J]. *检验医学*, 2015, 30(5): 410-415.
- [10] 周琰, 潘柏申. 维生素 D 检测标准化进程[J]. *检验医学*, 2016, 31(1): 83-87.
- [11] 中华医学会检验医学分会, 卫生计生委临床检验中心. 液相色谱-质谱临床应用建议[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(10): 770-778.
- [12] 中国医师协会检验医师分会临床质谱检验医学专业委员会. 液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证[J]. *检验医学*, 2019, 34(3): 189-196.
- [13] 高海丽, 莫俊鑫, 龚春梅, 等. 直接化学发光免疫法测定血清 25 羟基维生素 D 的性能验证[J]. *卫生研究*, 2019, 48(4): 633-637.
- [14] 战思恩, 李幽然, 刘颖, 等. 液相色谱串联质谱法检测微量血维生素 D 含量[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(8): 1366-1369.
- [15] 郑仁锦, 华永有, 林守二, 等. 同位素标记-超高效液相色谱-串联质谱法快速测定血清 25-羟基维生素 D-3[J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(16): 2438-2440.

(收稿日期: 2021-11-12 修回日期: 2022-02-28)