

• 论 著 •

氟哌噻吨美利曲辛片对焦虑患者肠道菌群影响研究*

张 旭¹, 姚 艳¹, 杨正益¹, 敖栋基¹, 王小双^{2△}

(1. 浙江省人民医院毕节医院药学部, 贵州 毕节 551700; 2. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000)

[摘要] **目的** 探索焦虑患者与健康人群肠道菌群的差异, 以及氟哌噻吨美利曲辛片对焦虑患者肠道菌群的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月浙江省人民医院毕节医院就诊的焦虑患者 6 例为研究组, 另选取 6 例健康成年人作为对照组, 比较 2 组汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、医院焦虑抑郁情绪测量表(HAD)评分。同时, 收集研究组粪便标本, 根据治疗时间分为 CK 组(治疗前)和 FPMLT 组(治疗后)。对照组给予常规宣教, 在第 4 周收集粪便标本, 设为 CON 组, 并对粪便标本进行测序分析。**结果** 治疗前, 研究组 HAMD、HAD 评分分别为(37.33±2.94)、(28.83±2.79)分。治疗后, 研究组 HAMD、HAD 评分分别为(12.83±2.93)、(12.00±2.61)分, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。CON 组 Sob、Ace、Chao、Shannon 指数显著高于 CK 组, CK 组 Simpson 指数显著高于 CON 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。在不同分类学水平上, 研究组与对照组肠道菌群组成明显不同, 经氟哌噻吨美利曲辛片治疗后, 研究组肠道菌群结构有所改变。CK 组以 Bacilli 和 Enterococcaceae 为特征物种, CON 组以 Clostridia 和 Bacteroidota 为特征物种, FPMLT 组以 Lactobacillaceae、Streptococcaceae 和 Blautia 为特征物种。**结论** 焦虑人群与健康人群肠道菌群之间存在一定差异, 氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑的同时可引起肠道菌群变化。而且, Blautia、s_unclassified_g_Blautia 可能是潜在的关键物种。

[关键词] 抑郁; 焦虑; 肠道菌群; 特征物种

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.002

中图法分类号: R964

文章编号: 1009-5519(2024)21-3608-07

文献标识码: A

Study on the effect of flupentixol and melitracen tablets on gut microbiota in patients with anxiety*ZHANG Xu¹, YAO Yan¹, YANG Zhengyi¹, AO Dongji¹, WANG Xiaoshuang^{2△}

(1. Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital Bijie Hospital, Bijie, Guizhou 551700, China; 2. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the difference of gut microbiota between anxiety patients and healthy people, and the effects of flupentixol and melitracen tablets on gut microbiota in anxious patients. **Methods** Six patients with anxiety who were treated in Zhejiang Provincial People's Hospital Bijie Hospital from January 2022 to June 2023 were selected as the study group, and six healthy adults were selected as the control group. The Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) scores were compared between the two groups. At the same time, the stool samples of the study group were collected and divided into CK group (before treatment) and FPMLT group (after treatment) according to the treatment time. The control group was given routine education, and stool samples were collected at the 4th week as the CON group, and the stool samples were sequenced and analyzed. **Results** Before treatment, the HAMD and HAD scores of the study group were (37.33±2.94) and (28.83±2.79) points, respectively. After treatment, the HAMD and HAD scores of the study group were (12.83±2.93) and (12.00±2.61) points, respectively, which were statistically significant compared with before treatment ($P<0.05$). The inde-

* 基金项目: 贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwmkj2022-235); 贵州省毕节市科学技术局联合基金项目(毕科联合字 sy[2022]3 号)。

作者简介: 张旭(1989—), 硕士研究生, 主管中药师, 主要从事临床药学及中药学研究。△ 通信作者, E-mail: m183144842522163.com。

xes of Sob, Ace, Chao, and Shannon in the CON group were significantly higher than those in the CK group, and the Simpson index in the CK group was significantly higher than that in the CON group ($P < 0.05$). At different taxonomic levels, the composition of the gut microbiota in the study group was significantly different from that in the control group. After the intervention of flupentixol and melitracen tablets, the structure of the gut microbiota in the study group was changed. The CK group features Bacilli and Enterococcaceae as characteristic species, the CON group features Clostridia and Bacteroidota as characteristic species, and the FPMLT group features Lactobacillaceae, Streptococcaceae, and Blautia as characteristic species. **Conclusion** There are certain differences in gut microbiota between anxious and healthy populations, and flupentixide and melitracen tablets can cause changes in gut microbiota while treating anxiety. Moreover, Blautia and s_unclassified_g_Blautia may be potential key species.

[Key words] Depression; Anxiety; Gut microbiota; Characteristic species

随着人们生活方式和节奏的改变,焦虑的人群越来越多。全世界约有 10 亿人患有精神疾病^[1]。焦虑是一种心理、生理症状并存的疾病,是生活中最常见的心理疾病,不仅影响患者生活质量,同时还给患者家庭造成巨大的经济负担^[2]。氟哌噻吨美利曲辛片是一种由氟哌噻吨和盐酸美利曲辛组合的一种复方制剂,主要用于治疗抑郁症和焦虑症^[3-4]。精神、心理因素和肠道微生态紊乱是引起肠道应激相关疾病的重要因素^[5]。肠道微生物在焦虑的发病过程中起着重要作用,其可能通过启动炎症反应介导肠道稳态失衡,进而导致“菌-肠-脑”轴功能紊乱^[6]。

临床中,部分患者总是感觉自己身体某一部位不舒服,自认为患了某种疾病,辗转各地医院就诊,但就诊结果显示身体健康。临床上,医生常常将这类患者诊断为“焦虑状态”,而氟哌噻吨美利曲辛片是治疗焦虑的主要药物之一,其临床用量也比较大。基于此,研究提出一个假设,氟哌噻吨美利曲辛片除了能缓解患者焦虑症状之外,能否改变患者的肠道菌群,从而改善焦虑症状。通过查阅文献发现,氟哌噻吨美利曲辛片除了具有抗焦虑、抗抑郁的双重作用外,还能同时改善胃肠功能障碍、感觉异常,能有效改善腹部不适及精神伴随症状^[6]。由此猜测氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑的机制之一或许与调节肠道菌群有关。本研究探讨了服用氟哌噻吨美利曲辛片的焦虑患者肠道菌群的变化情况。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月浙江省人民医院毕节医院就诊的焦虑患者 6 例为研究组,另选取 6 例健康成年人作为对照组。诊断标准:参考美国《精神障碍诊断和统计手册(第 5 版)》中对于广泛性焦虑的诊断标准,焦虑障碍需满足以下标准:(1)至少 6 个月内,诸多时间或活动表现出过分的

焦虑和担心(焦虑性期待);(2)个体难以控制的担心;(3)焦虑和担心包含下列 5 种症状中的至少 2 种:坐立不安或感到激动、紧张;容易疲倦;注意力难以集中或头脑一片空白;易怒/易激惹;肌肉紧张;(4)焦虑担心或躯体的症状引起有临床意义的痛苦,或导致社交、职业或其他重要功能方面的损害;(5)不能用其他精神障碍更好地解释。纳入标准:(1)诊断明确,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分大于或等于 14 分,或医院焦虑抑郁情绪测量表(HAD)评分大于或等于 11 分;(2)入组时年龄 18~65 周岁;(3)体重指数(BMI) 18.5~23.9;(4)理解本研究的性质,并签署知情同意书。排除标准:(1)精神发育迟缓,器质性精神障碍,头部创伤史,药物、毒品、酒精等滥用史;(2)曾罹患免疫相关疾病、严重躯体疾病及神经系统疾病(包括肿瘤、脑梗死、癫痫、脑出血等)、心脏疾病、血液系统相关疾病;(3)入组前 1 个月内服用过抗生素、微生态制剂及益生菌类药物;(4)入组前 1 个月内饮食结构、生活习惯出现重大改变;(5)妊娠或哺乳期;(6)近期腹泻、便秘;(7)不愿参加本研究。研究组中男 2 例,女 4 例;年龄(50.17 ± 12.48)岁;无吸烟、饮酒史;合并慢性胃炎 6 例,合并高脂血症 5 例。对照组中男 1 例,女 5 例;年龄(39.83 ± 13.06)岁;无吸烟、饮酒史;无慢性胃炎、高脂血症。本研究获得浙江省人民医院毕节医院医学伦理委员会审查批准[批准号:伦审(2021)10-1 号]。

1.1.2 主要试剂与仪器 氟哌噻吨美利曲辛片购自丹麦 H. Lundbeck A/S 公司(批号:2725451),DNA 抽提试剂盒(FastDNA® Spin Kit for Soil)购自美国 MP Biomedicals 公司,琼脂糖(西班牙 Biowest Agarose),FastPfu Polymerase 购自北京全式金生物技术股份有限公司,AxyPrep DNA Gel Extraction Kit 购自美国 Axygen 公司,NEXTFLEX® Rapid DNA-Seq Kit 购自美国 Bioo Scientific 公司。离心机购自德国

Eppendorf 公司,超微量分光光度计购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司,电泳仪购自北京市六一仪器厂,聚合酶链式反应(PCR)仪购自美国 ABI 公司,测序仪购自美国 Illumina 公司,酶标仪购自美国 Biotek 公司,微型荧光计购自美国 Promega 公司。

1.2 方法

1.2.1 粪便采集及 Alpha 多样性分析 研究组给予氟哌噻吨美利曲辛片 10 mg,每天 2 次,疗程为 4 周。首次给予氟哌噻吨美利曲辛片前,收集研究组粪便标本 1 次,编号为 CK1~6(CK 组);末次给药后 12~24 h,再次收集研究组粪便标本 1 次,编号为 FPMLT1~6(FPMLT 组)。对照组给予常规宣教,在第 4 周收集粪便标本 1 次,编号为 CON1~6(CON 组)。粪便标本置于液氮罐液氮保存,待检。

Alpha 多样性是指一个特定区域或生态系统内物种的多样性。Alpha 多样性指数包括 Sob、Ace、Chao、Shannon、Simpson 指数,可采用 Shannon 和 Simpson 指数来评估群落中操作分类单元(OTU)多样性高低。其中,Shannon 指数越大,表明生物多样性越高;而 Simpson 指数越大,表示多样性越低。Coverage 是指各样品文库的覆盖率,其数值越高,则样品中序列被测出的概率越高,该指数反映测序结果是否代表了样品中微生物的真实情况。

1.2.2 肠道菌群分析

1.2.2.1 总 DNA 提取 按照 DNA 提取试剂盒说明书进行肠道菌群 DNA 的提取,得到总 DNA。采用 NanoDrop2000 进行 DNA 纯度和浓度检测,采用 1%琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 完整性,设定电压为 5 V/cm,时间为 20 min。

1.2.2.2 PCR 扩增及 Illumina 测序 采用引物(上游引物为 ACTCCTACGGGAGGCAGCAG,下游引物为 GGACTACHVGGGTWTCTAAT)扩增细菌 16SrRNA 的 V3~V4 区片段。PCR 扩增体系:5×FastPfu Buffer 4 μL,2.5 mM dNTPs 2 μL,上游引物(5 μmol/L) 0.8 μL,下游引物(5 μmol/L) 0.8 μL,FastPfu DNA Polymerase 0.4 μL,BSA 0.2 μL,基因组 DNA 10 ng,补双蒸水至 20 μL。PCR 扩增条件:预变性 95℃ 3 min,变性 95℃ 30 s,退火 55℃ 30 s,延伸 72℃ 45 s,循环数为 27,稳定延伸 72℃ 10 min,10℃ 保存直至反应结束。采用 2%琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物,参照电泳初步定量结果,采用 Quantus™ Fluorometer 对 PCR 产物进行定量检测。按照每个样本的测序量要求,进行相应比例的混合。使用 NEXTFLEX® Rapid DNA-Seq Kit 进行建库,利用 Illumina 公司的 Miseq PE300 平台进行测序。

1.2.2.3 生物信息学分析 为进一步识别焦虑患者给药前后的粪便微生物群落变化,绘制总丰度前 50 的物种群落的热谱图(Heatmap),并进行韦恩图(Venn)分析、主坐标分析(PCoA)、非度量多维尺度分析(NMDS)、线性判别效应量分析(LEfSe),与效应大小测量相结合,确定了丰度上具有显著差异的特征分类群。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism5.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差,进一步两两比较采用 Dunnett-*t* 检验;计数资料以率或百分比表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组治疗前后 HAMD、HAD 评分比较 治疗前,研究组 HAMD、HAD 评分分别为(37.33 ± 2.94)、(28.83 ± 2.79)分,表现出明显的焦虑情绪。采用氟哌噻吨美利曲辛治疗 4 周后,研究组 HAMD、HAD 评分分别为(12.83 ± 2.93)、(12.00 ± 2.61)分,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HAMD 评分从“有明显抑郁或焦虑”转为“可能有抑郁或焦虑”,但还未到达正常分值范围;HAD 评分为“可能有明显抑郁或焦虑”,但评分较前明显下降。

2.2 对焦虑患者肠道菌群丰度及 Alpha 多样性的影响 应用 Illumina Miseq 测序平台,完成 18 个样本的多样性数据分析,获得优化序列数目为 1 333 788 bp,优化序列碱基数目 557 742 075 bp,平均序列长度 418 bp。物种注释分析显示:13 个菌门,21 个菌纲、58 个菌目、112 个菌科、305 个菌属、624 个菌种及 1 553 个 OTU。CON 组 Sob、Ace、Chao、Shannon 指数显著高于 CK 组,CK 组 Simpson 指数显著高于 CON 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CK 组 Coverage 指数与 CON 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

2.3 对焦虑患者肠道菌群物种组成的影响

2.3.1 Venn 分析 CON 组、CK 组、FPMLT 组共有细菌物种 OTU 的数量为 217。CON 组肠道细菌物种 OTU 的数量为 875,CK 组 OTU 的数量为 95,FPMLT 组 OTU 的数量为 81。CON 组与 CK 组共有细菌物种 OTU 的数量为 38,FPMLT 组与 CON 组共有细菌物种 OTU 的数量为 142。见图 2A。

2.3.2 PCoA、NMDS 分析 从一维和多维角度可以看到,CON 组、CK 组明显分开。FPMLT 组与 CK 组有细微的差别,具有改善迹象。见图 2B、C。

2.3.3 物种组成分析 为了探讨哌噻吨美利曲辛片对焦虑患者肠道菌群具体影响,进一步分析了不同分

类水平上相对丰度排名前 10 位的细菌群落的组成特征,见图 3。在不同分类学水平上,研究组与对照组肠道菌群组成明显不同,经氟哌噻吨美利曲辛片干预后,研究组肠道菌群结构有所改变。在门水平上,CK 组以低丰度的 Bacteroidota 为主要特征,明显区别于 CON 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在纲水平上,与 CON 组相比,CK 组 Bacilli 丰度明显偏高, Clostridia 和 Bacteroidia 丰度明显较低;FPMLT 组 Bacilli 丰度降低, Clostridia 丰度增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在目水平上,与 CON 组相比, CK 组 Bacteroidales、Oscillospirales 丰度明显降低, Lactobacillales 丰度偏高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在科水平上,与 CON 组相比,CK 组 Lachnospiraceae、Prevotellaceae 和 Ruminococcaceae 丰度均降低, Enterococcaceae 丰度升高;FPMLT 组 Lachno-

spiraceae 丰度呈升高趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在属水平上,与 CON 组相比,CK 组 Prevotella、Blautia 和 Faecalibacterium 丰度均降低, Enterococcus 丰度升高;FPMLT 组 Blautia 丰度明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在种水平上,与 CON 组相比,CK 组 s_metagenome_g_Prevotella、s_Faecalibacterium_prausnitzii、s_unclassified_g_Blautia 丰度均降低, s_Enterococcus_faecium_g_Enterococcus 丰度升高;FPMLT 组 s_unclassified_g_Blautia 丰度显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 4。服用氟哌噻吨美利曲辛片 4 周后,研究组肠道菌群有所变化,主要表现在纲水平上的低 Bacilli,科水平上的高 Lachnospiraceae,属水平上的高 Blautia,种水平上的高 s_unclassified_g_Blautia,这 4 个菌群可能是治疗焦虑的关键菌群。见图 5。

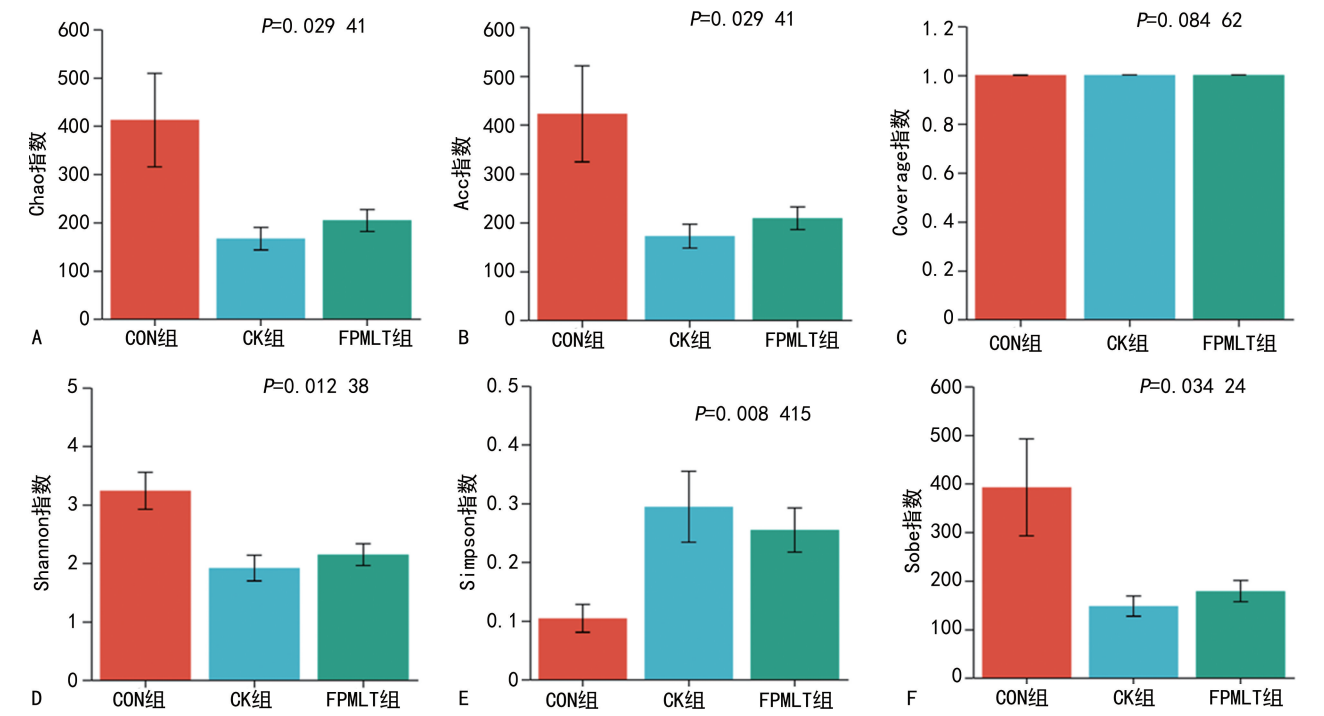
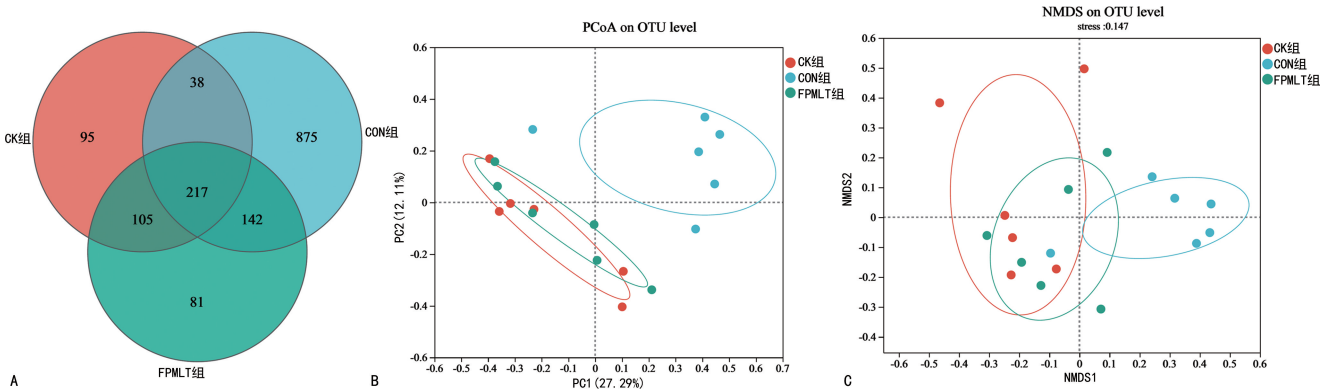


图 1 对焦虑患者肠道微生物多样性指数的影响



注: A. Venn 分析; B. PCoA 分析; C. NMDS 分析。

图 2 Venn、PCoA、NMDS 分析

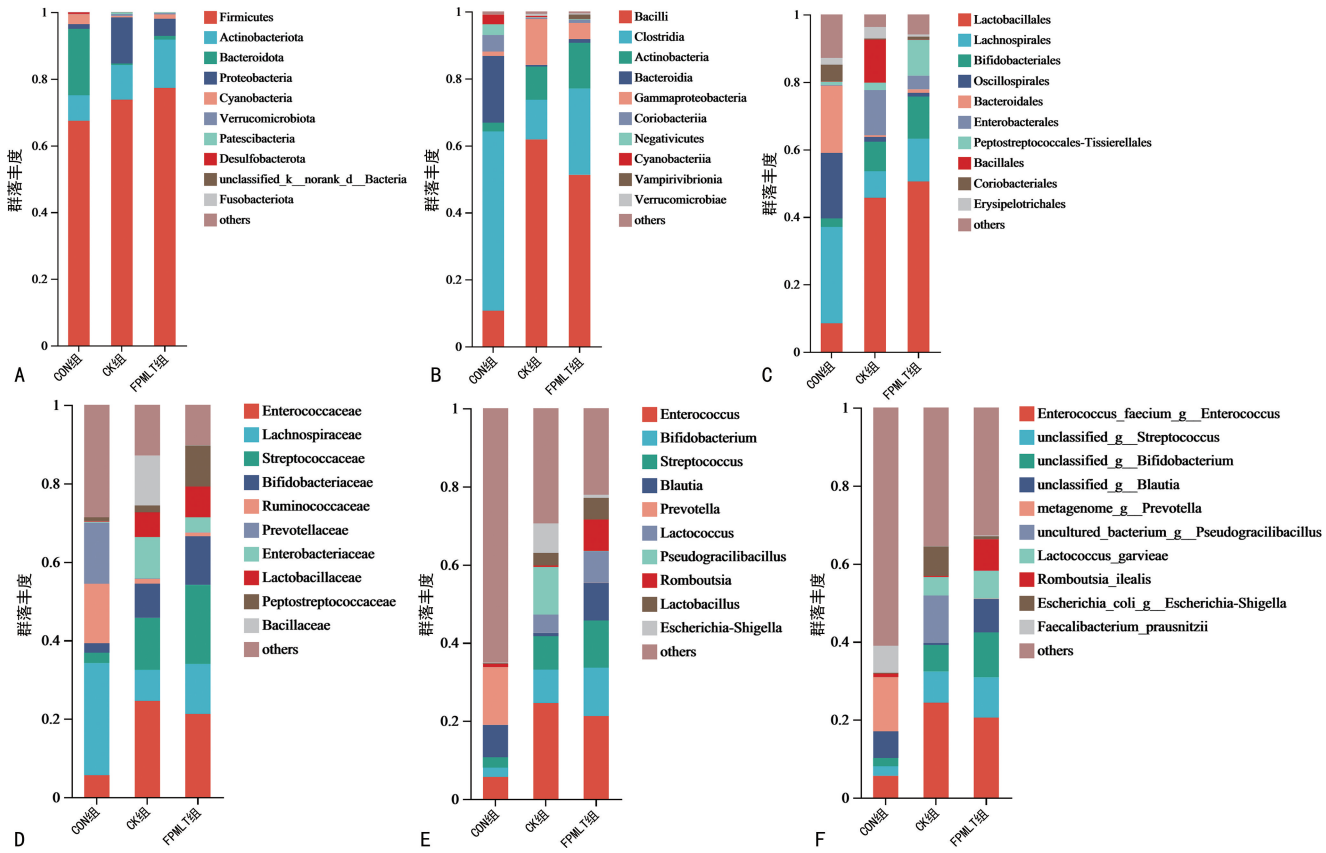


图 3 不同分类水平上相对丰度排名前 10 位的细菌群落的组成特征

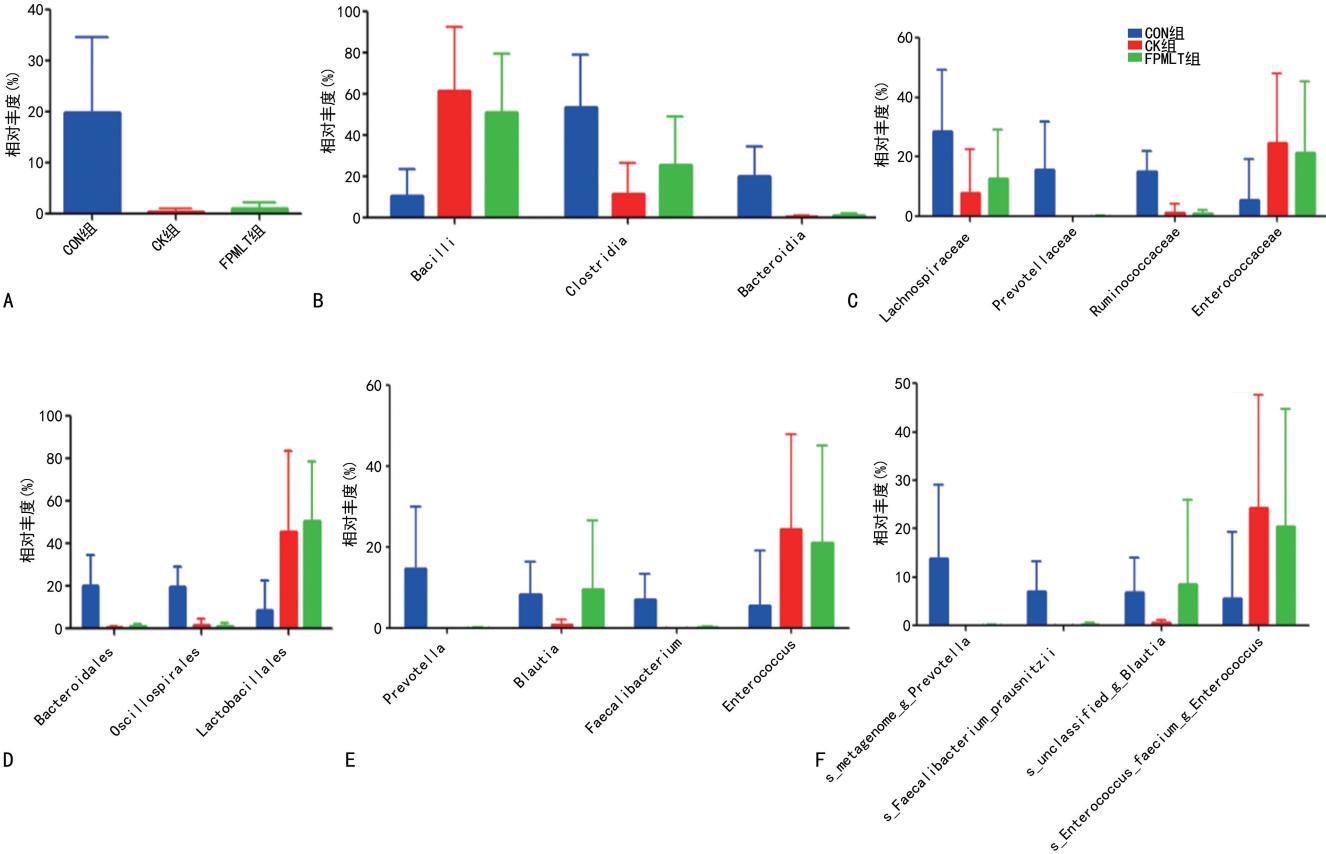


图 4 各组差异物种分析

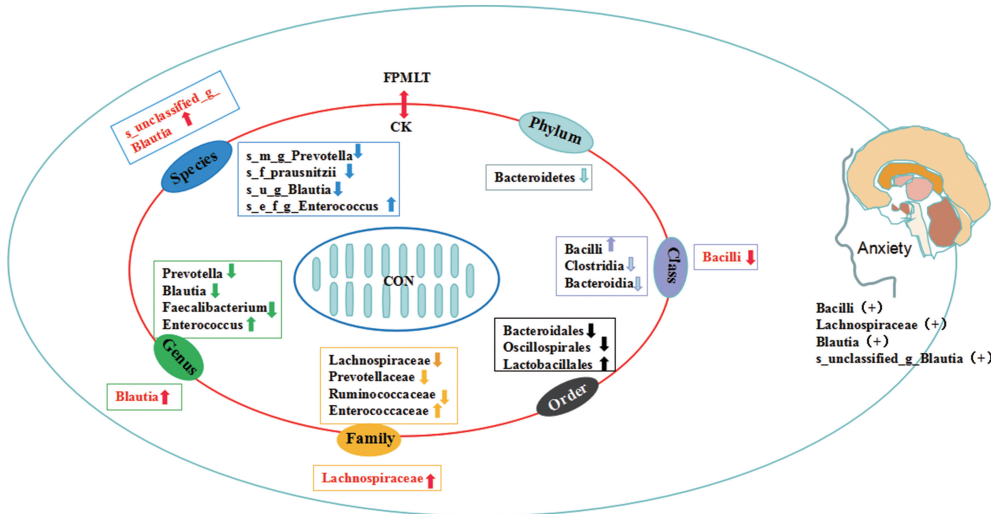
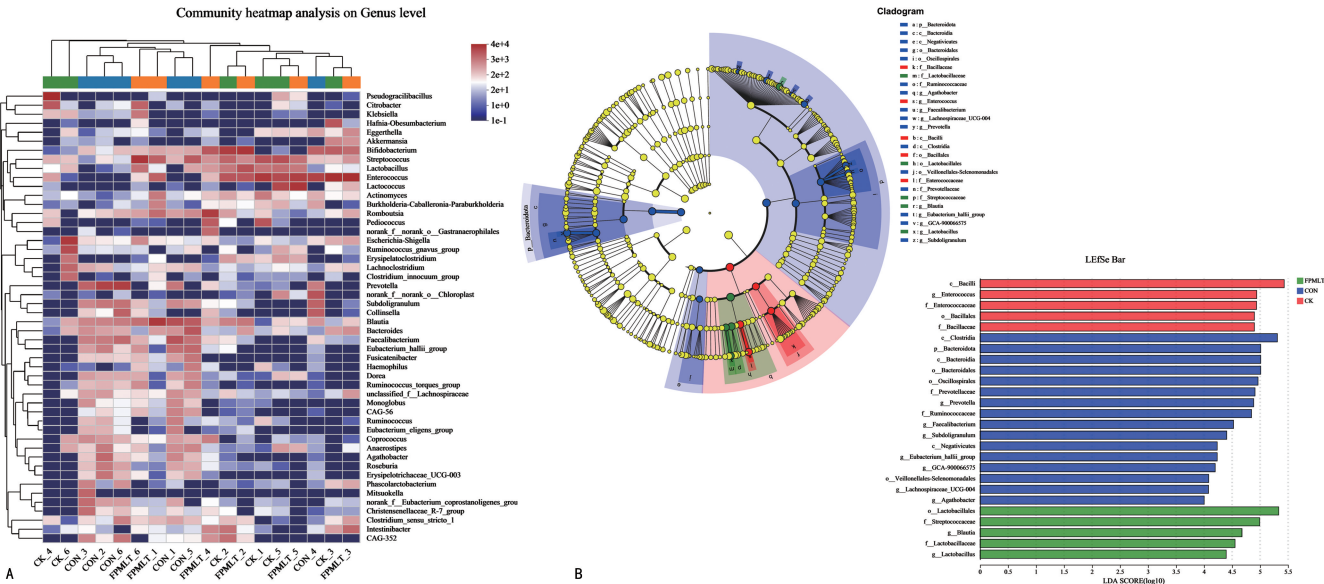


图 5 肠道菌群在不同分类学水平上物种分析(“+”表示正向调节作用)

2.3.4 群落 Heatmap 图 由 Heatmap 图可知相关性的大小范围为 0.60~0.70,CK 组与 CON 组具有差异性,FPMLT 组和 CON 组呈较相似性。见图 6A。

2.3.5 物种差异分析 进化分支图显示,各组间粪便的微生物群落在各个分类学水平上均有比较大差

异。LEfSe 分析显示,CK 组有 15 个生物标志物的分类,FPMLT 组有 23 个生物标志物的分类,其中 CK 组以 Bacilli 和 Enterococcaceae 为特征物种,CON 组以 Clostridia 和 Bacteroidota 为特征物种,FPMLT 组以 Lactobacillaceae、Streptococcaceae 和 Blautia 为特征物种。见图 6B。



注:A:Heatmap 图;B:LDA 图,其中蓝色表示 CON 组,红色表示 CK 组,绿色表示 FPMLT 组。

图 6 多级物种差异判别分析

3 讨 论

肠道菌群与焦虑之间有着十分密切的关系^[7]。本研究结果显示,焦虑患者肠道菌群的生物多样性明显低于健康人群,在门水平上,Bacteroidia 丰度在健康人群的菌群中占有绝对优势,与以往研究报道相符^[8]。在纲水平上,焦虑患者肠道菌群中主要以高 Bacilli 和低 Clostridia、Bacteroidia 为主要特征,3 个菌纲明显区别于健康人群。Clostridia、Bacteroidia 可能是导致焦虑的主要菌纲,以高丰度为有害。采用氟

哌噻吨美利曲辛片治疗后,焦虑患者 Bacilli 丰度降低,这可能为焦虑患者带来一定益处。在目水平上,焦虑患者肠道菌群中 Bacteroidales 和 Oscillospirales 丰度明显降低,Lactobacillales 丰度明显升高,3 个菌目明显区别于健康人群,采用氟哌噻吨美利曲辛片治疗后,3 个菌目丰度未有明显改善。3 个菌目可能是导致焦虑的关键菌群,而不是治疗焦虑的关键菌群。高水平的 Lactobacillales 和低水平 Bacteroidales、Oscillospirales,对健康人群来说可能不是有益的。提示

采用氟哌噻吨美利曲辛片治疗后能在一定程度上增加焦虑患者肠道内微生物物种丰度及多样性。焦虑人群的肠道菌群在门、纲、目、科、属、种水平上区别于健康人群,这些菌群的改变有可能是造成焦虑的关键原因。

在科水平上,焦虑患者肠道中 Lachnospiraceae 水平被抑制,氟哌噻吨美利曲辛片可以改善这种抑制,高水平的 Lachnospiraceae 可能为焦虑患者带来益处。Lachnospiraceae 属于梭菌目,是潜在的有益分类群和短链脂肪酸的生产者,其代谢产物丁酸盐和其他短链脂肪酸被认为是肠道-大脑微生物群的关键介质轴,可以影响神经活动和肠-脑信号的特性,如免疫和内分泌系统^[9]。在属水平和种水平上,高水平的 Blautia 和 s_unclassified_g_Blautia 可能为焦虑患者带来益处,二者可能是治疗焦虑的关键靶点,可以通过药物增加肠道中 Blautia 和 s_unclassified_g_Blautia 的丰度来改善患者焦虑状态。Blautia 是一类具有益生菌特性的厌氧菌,是肠道菌群中的优势属,与宿主生理功能障碍有显著相关性。Blautia 在自闭、抑郁等精神疾病患者中已被确定为潜在的研究靶点^[10]。此外,Blautia 在肥胖、糖尿病、克罗恩病患者中以低丰度为特征,在炎症性肠病患者中以高丰度为特征^[11]。本研究结果显示,焦虑患者肠道中 s_Faecalibacterium_prausnitzii 数量是减少的,其数量的变化可能是肠道菌群失调的迹象。Faecalibacterium prausnitzii 是人类肠道菌群中最重要的细菌之一,在健康人群的粪便样本中大量存在,占细菌总数的 5% 以上^[12],具有调节免疫的作用。在克罗恩病、溃疡性结肠炎和炎症性肠病等各种肠道疾病^[13-14],以及阿尔兹海默病的患者中,这种微生物的数量会减少^[15]。此外,查阅文献发现,患有自闭症的儿童的 Prevotella 丰度较低,而且较多 2 岁儿童的行为问题与婴儿时期 Prevotella 水平的下降有关;在婴儿期后期,肠道中 Prevotella 丰度的增加可能预示着焦虑风险的降低^[16-17]。这与本研究结果中焦虑患者肠道微生物群中 Prevotella 丰度降低相吻合。

综上所述,焦虑人群与健康人群肠道菌群之间存在一定差异,氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑的同时可引起肠道菌群变化。在属水平上,Blautia 可能是潜在的关键物种;在种水平上,s_unclassified_g_Blautia 可能是潜在的关键物种。本研究进一步证明了肠道菌群的改变与焦虑患者疾病状态存在一定关系,同时也证实氟哌噻吨美利曲辛片的益处,而且各个水平靶点的初步发现可为后续深入的机制研究奠定基础。后续可在此基础上增加样本量进行靶点验证和更深入的探讨。

参考文献

[1] THIBAUT F. Anxiety disorders: A review of current literature[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2017,19(2):87-88.

[2] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet Psychiatry, 2022,9(2):137-150.

[3] EL Z T, AL H S, KHALIFEH M, et al. Melitracen and flupentixol(deanxit) use disorder in Lebanon[J]. Heliyon, 2023,9(5):e15847.

[4] 肖院召, 韩冠先. 柴胡龙骨牡蛎汤联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗焦虑抑郁患者的临床效果[J]. 河南医学研究, 2020,29(7):1286-1288.

[5] 何长富, 汤泽敏, 吴惠勤. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合氟哌噻吨美利曲辛治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J]. 北方药学, 2023,20(3):22-24.

[6] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019,99(4):1877-2013.

[7] DU TOIT A. Gut microbiota and depression [J]. Nat Rev Microbiol, 2022,20(4):190.

[8] 胡科, 张同同, 王国强. 首发抑郁症患者肠道菌群特征及其与健康人群肠道菌群结构的差异[J]. 中国微生态学杂志, 2022,34(12):1417-1422.

[9] ZHENG J Y, KANG T, JIANG C, et al. Gut microbiome and brain transcriptome analyses reveal the effect of walnut oil in preventing scopolamine-induced cognitive impairment[J]. Food Funct, 2023,14(21):9707-9724.

[10] SEN P, SHERWIN E, SANDHU K, et al. The live biotherapeutic blautia stercoris MRx0006 attenuates social deficits, repetitive behaviour, and anxiety-like behaviour in a mouse model relevant to autism [J]. Brain Behav Immun, 2022,106:115-126.

[11] LIU X, MAO B, GU J, et al. Blautia-a new functional genus with potential probiotic properties? [J]. Gut Microbes, 2021,13(1):1-21.

[12] LEYLABADLO H E, GHOTASLOU R, FEIZ-ABADI M M, et al. The critical role of Faecalibacterium prausnitzii in human(下转第 3624 页)

5381-5397.

[20] LI T, FU J, ZENG Z, et al. TIMER2. 0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1): W509-W514.

[21] SUN D, WANG J, HAN Y, et al. TISCH: A comprehensive web resource enabling interactive single-cell transcriptome visualization of tumor microenvironment [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1420-d1430.

[22] 周远利, 李丹青, 杨英捷. I 型子宫内膜腺癌预后的影响因素分析[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(9): 1088-1091.

[23] 莫紫文, 李培源, 张应亮. 影响子宫内膜腺癌患者复发的高危因素及预防措施探讨[J/CD]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(17): 102-105.

[24] RAGLAN O, KALLIALA I, MARKOZANNES G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 1719-1730.

[25] KITSON S, RYAN N, MACKINTOSH M L, et al. Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2): Cd012513.

[26] FREIRE J, GARCÍA-BERBEL P, CAMELO B, et al. Usefulness of COL11A1 as a prognostic marker of tumor infiltration[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 578.

[27] BIN LIM S, CHUA M L K, YEONG J P S, et al. Pan-cancer analysis connects tumor matrix to immune response[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2019, 3: 15.

[28] NALLANTHIGHAL S, HEISERMAN J P, CHEON D J. Collagen type XI alpha 1 (COL11A1): A novel biomarker and a key player in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 254.

[29] BRAVO-SAN PEDRO J M, SICA V, MARTINS I, et al. Acyl-coa-binding protein is a lipogenic factor that triggers food intake and obesity[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(4): 754-767.

[30] BRAVO-SAN PEDRO J M, SICA V, MARTINS I, et al. Cell-autonomous, paracrine and neuroendocrine feedback regulation of autophagy by DBI/ACBP (diazepam binding inhibitor, acyl-CoA binding protein): The obesity factor [J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 2036-2038.

[31] JOSEPH A, CHEN H, ANAGNOSTOPOULOS G, et al. Effects of acyl-coenzyme A binding protein (ACBP)/diazepam-binding inhibitor (DBI) on body mass index[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 599.

(收稿日期: 2024-03-07 修回日期: 2024-07-11)

(上接第 3614 页)

health: An overview[J]. *Microb Pathog*, 2020, 149: 104344.

[13] DIKEOCHA I J, AL-KABSI A M, CHIU H T, et al. Faecalibacterium prausnitzii ameliorates colorectal tumorigenesis and suppresses proliferation of HCT116 colorectal cancer cells[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1128.

[14] GAO Y, XU P, SUN D, et al. Faecalibacterium prausnitzii abrogates intestinal toxicity and promotes tumor immunity to increase the efficacy of dual CTLA4 and PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(22): 3710-3725.

[15] UEDA A, SHINKAI S, SHIROMA H, et al. Identification of faecalibacterium prausnitzii strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100398.

[16] KANG D W, ADAMS J B, COLEMAN D M, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5821.

[17] LOUGHMAN A, PONSONBY A L, O'HELY M, et al. Gut microbiota composition during infancy and subsequent behavioural outcomes [J]. *EBioMedicine*, 2020, 52: 102640.

(收稿日期: 2024-02-26 修回日期: 2024-07-23)