

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003099

亚麻醉剂量氯胺酮对抑郁小鼠肠道菌群的影响

刘 行¹, 陈嘉鑫¹, 胡 娜², 胡 琴¹, 冯建国², 王晓斌¹, 贾 静²

(西南医科大学附属医院 1. 麻醉科; 2. 麻醉学实验室, 泸州 646000)

【摘要】目的:探究亚麻醉剂量氯胺酮对雄性和雌性抑郁样小鼠肠道菌群的影响。**方法:**SPF 级健康雄性和雌性 C57BL/6 小鼠各 20 只, 随机分为 8 组 ($n=5$): 雌性对照组 (FC 组), 雌性氯胺酮组 (FCK 组), 雌性抑郁组 (FD 组) 和雌性抑郁+氯胺酮组 (FDK 组); 雄性对照组 (MC 组), 雄性氯胺酮组 (MCK 组), 雄性抑郁组 (MD 组) 和雄性抑郁+氯胺酮组 (MDK 组)。FCK 组和 MCK 组经尾静脉注射质量分数为 10 mg/kg 的氯胺酮, FC 组和 MC 组经尾静脉注射等量生理盐水; FD 组、FDK 组、MD 组和 MDK 组采用慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 造模, 造模后 FDK 组和 MDK 组分别经尾静脉注射 10 mg/kg 氯胺酮, FD 组和 MD 组注射等量生理盐水。采用强迫游泳实验、糖水偏好实验和旷场试验评价小鼠抑郁行为变化, 接着采集不同组别小鼠粪便进行粪便微生物 16S rDNA 序列定性分析及功能预测分析。采用单因素方差分析不考虑性别时各组肠道菌群的变化, 采用双因素方差分析性别因素和氯胺酮处理对肠道菌群的影响, 必要时进一步采用 Tukey 校正的多重比较对实验结果进行后检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。**结果:**分别与不同性别的对照组比较, 使用 CUMS 方法处理小鼠后, 强迫游泳不动时间明显延长 ($P<0.05$), 糖水偏好度明显下降 ($P<0.05$), 旷场试验水平运动得分和垂直运动得分明显减少 ($P<0.05$)。经亚麻醉剂量氯胺酮处理后, 行为学检测结果表明小鼠均有不同程度的改善 ($P<0.05$)。物种组成分析结果显示, 在经过 CUMS 造模处理后, 各组小鼠肠道菌群多样性和丰度未发生明显改变。物种差异分析发现, 亚麻醉剂量氯胺酮可以改善抑郁小鼠放线菌的降低程度, 使肠道菌群的组成发生变化, 并使雌性抑郁小鼠 Bacteroidaceae 相对丰度降低程度得到缓解, 而雄性抑郁小鼠 Alistipes 相对丰度增加。**结论:**不同性别小鼠对 CUMS 刺激和亚麻醉剂量氯胺酮处理表现出不同的肠道菌群变化。亚麻醉剂量氯胺酮可以改善抑郁小鼠放线菌的降低程度, 并缓解雌性抑郁小鼠 Bacteroidaceae 相对丰度降低程度, 增加雄性抑郁小鼠 Alistipes 相对丰度, 进而改善小鼠的抑郁样行为。

【关键词】氯胺酮; 肠道菌群; 慢性不可预知温和刺激**【中图分类号】**R614.1**【文献标志】**A**【收稿日期】**2021-08-22

Effect of subanesthetic dose of ketamine on gut microbiota in depressed mice

Liu Xing¹, Chen Jiaxin¹, Hu Na², Hu Qin¹, Feng Jianguo², Wang Xiaobin¹, Jia Jing²(1. Department of Anesthesiology; 2. Laboratory of Anesthesiology,
The Affiliated Hospital of Southwest Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of subanesthetic dose of ketamine on gut microbiota among male and female depressed mice. **Methods:** The study included in 20 healthy male SPF mice and 20 female C57BL/6 mice, and they were randomly assigned to eight groups ($n=5$): female control group (FC group), female control with ketamine treatment group (FCK group), female depression group (FD group), female depression with ketamine treatment group (FDK group), male control group (MC group), male control with ketamine treatment group (MCK group), male depression group (MD group) and male depression with ketamine treatment group (MDK group). The ketamine (10 mg/kg) or saline (0.9% NaCl) were administrated by intravenous in each group. FD group, FDK group, MD group and MDK group were modeled by the chronic unpredictable mild stress (CUMS). The behavioral tests included force swimming test, sucrose preference test and open field test. The gut microbiota of mice was detected by 16S rDNA amplicon sequencing.

作者介绍: 刘 行, Email: leoshinlz0126@swmu.edu.cn,

研究方向: 氯胺酮抗抑郁的机制研究。

通信作者: 贾 静, Email: jiajing@swmu.edu.cn。**基金项目:** 四川省卫健委资助项目 (编号: 19PJ149)。**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220920.1439.002.html>

(2022-09-21)

Qualitative analysis of bacteria in the specimen and predictive analysis of 16S rDNA function genes were conducted. The results were reported as mean values with their standard errors, and submitted to one-way ANOVA regardless sex difference and two-way ANOVA to analyze the effect of sex and ketamine on

ameliorate depressive-like behaviors in mice, followed by the Tukey multiple comparisons test, with a statistical significance ($P < 0.05$).

Results: Compared with control group, the scores of forced swimming test were significantly prolonged, the scores of the sucrose preference test was significantly decreased, and the scores of open field test were significantly decreased (all $P < 0.05$). These results were significantly ameliorated to varying degrees after subanesthetic dose of ketamine treatment ($P < 0.05$). The diversity and abundance of intestinal flora in each group did not change significantly after CUMS and ketamine treatment. The reduction of Actinobacteria could be improved by subanesthetic dose of ketamine in depressed mice, regardless of sex difference. Furthermore, the relative abundance of Bacteroidaceae could be alleviated in depressed female mice, and Alistipes increased in depressed male mice. **Conclusion:** Mice of different genders showed different changes of intestinal flora in response to CUMS stimulation and subanesthetic ketamine treatment. The depressive-like behaviors can be ameliorated through increasing the abundance of Actinobacteria, alleviating the abundance of Bacteroidaceae in depressed female mice, and increasing Alistipes in depressed male mice after ketamine treatment.

[Key words] ketamine; gut microbiota; chronic unpredictable mild stress

抑郁症是一种严重的心理疾病,全世界约有抑郁患者 3 亿人。WHO 研究显示,抑郁症已经成为首要致残性疾病,并且不同性别抑郁症的发生率有所不同^[1]。氯胺酮是一种常用的麻醉药物,但是因其有效的快速抗抑郁作用越来越受到关注^[2-3]。肠道菌群可以通过微生物-肠-脑轴参与抑郁症等与情绪调节相关的疾病^[4]。氯胺酮的快速抗抑郁作用是否与其影响肠道菌群的结构和多样性相关尚无明确研究。本研究的目的是探讨亚麻醉剂量氯胺酮对不同性别抑郁小鼠肠道菌群的影响。

1 研究对象与方法

SPF 级健康雄性和雌性 C57BL/6 小鼠各 20 只,6~8 周龄,体质量约 18 g,由成都达硕实验动物有限公司提供。饲养条件为:室温(22 ± 2)℃,湿度(50 ± 10)%,12 h 循环照明(7:00~19:00),自由饮水,经过 1 周适应性饲养后开始后续实验。动物实验通过西南医科大学附属医院伦理委员会批准。

采用随机数字表法将研究对象分为 8 组($n=5$):雌性对照组(FC 组),雌性氯胺酮组(FCK 组),雌性抑郁组(FD 组)和雌性抑郁+氯胺酮组(FDK 组);雄性对照组(MC 组),雄性氯胺酮组(MCK 组),雄性抑郁组(MD 组)和雄性抑郁+氯胺酮组(MDK 组)。FCK 组和 MCK 组经尾静脉注射质量分数为 10 mg/kg 的氯胺酮,FC 组和 MC 组经尾静脉注射等量生理盐水;FD 组、FDK 组、MD 组和 MDK 组采用慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)造模,造模后 FDK 组和 MDK 组分别经尾静脉注射 10 mg/kg 氯胺酮,FD 组和 MD 组注射等量生理盐水。CUMS 的应激方法包括:倾斜鼠笼 24 h、10℃低温冷水游泳 3 min、45℃热水游泳

3 min、禁食 24 h、禁饮 24 h、摇床摇晃 1 h、昼夜颠倒 24 h、空箱 12 h、湿垫料 12 h、束尾 1 h,随机安排 10 种刺激,一周内同一刺激不超过 2 次,共 21 d。造模后分别使用强迫游泳实验、糖水偏好实验和旷场试验进行行为学测定。

糖水偏好实验:实验于安静的环境中进行,将每只小鼠单独置于一个鼠笼中,均放置 2 个水瓶,实验第 1 天 2 个水瓶中均为 1%糖水,随后第 2 天一瓶为纯净水,一瓶为 1%糖水。禁饮禁食 24 h 后,进行糖水消耗实验。每只小鼠给予一定量的纯净水和等量的 1%糖水,24 h 后测定糖水消耗量。糖水消耗百分比=糖水消耗/(糖水量+纯净水量)×100%。

强迫游泳实验:实验时将小鼠置于高 30 cm、直径为 10 cm 的透明圆筒中,水温 23~25℃,共 6 min。其中,前 2 min 不做记录,仅观察小鼠在后 4 min 内不动的时间,根据小鼠在水中漂浮不动的时间来反映抑郁程度。

旷场试验:实验于安静的环境中进行,将小鼠分别单独置于无盖黑色木质方箱内(箱子大小为 1 m×1 m×0.4 m,底部白色线条均分为 0.2 m×0.2 m 的方格),观察 5 min 内小鼠在箱底的活动情况。测定小鼠穿越底部方块数为水平运动得分,直立次数为垂直运动得分。

采集不同组别小鼠新鲜粪便于-80℃冰箱保存备用。适时将所得小鼠粪便解冻后,按照 DNA 快速提取试剂盒操作步骤提取小鼠粪便 DNA。采用 16S rDNA 的 Illumina 测序技术对所得 16S rDNA V3+V4 区进行测序,通过测定的序列获得肠道菌群样品数据,并将所得序列进行超覆拼接,对目标序列进行处理后按照丰度由高至低进行排序,以 98%相似度为标准预聚类,聚类后的最终目标序列按照 97%的相似度计算数量,采用众数原则对每一个 OTU 进行物种注释。使用偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)和相似性分析(ANOSIM)对分组的样本进行组间相似性分析,使用 LEISe 估算每个物种丰度对差异效果影响的大小。运用单因素方差分析不考虑性别因素时氯胺酮对肠道菌群相对丰度的影响,运用双因素

方差分析性别因素和氯胺酮处理对肠道菌群的相对丰度的影响,当性别因素和氯胺酮处理存在明显相关性,或其中某一因素表现出对实验数据的明显影响时,进一步采用 Tukey 校正的多重比较对实验结果进行后续检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 亚麻醉剂量氯胺酮对小鼠抑郁行为的影响

2.1.1 糖水偏好实验 雌性小鼠糖水偏好实验结果显示,各组糖水偏好百分比差异有统计学意义 [$F_{(3,16)}=54.150, P<0.0001$] (图 1A)。与 FC 组比较,FD 组糖水偏好明显降低 ($P<0.0001$),使用氯胺酮处理后,FDK 组较 FD 组明显改善 ($P<0.001$)。雄性小鼠糖水偏好实验结果显示,各组糖水偏好百分比差异有统计学意义 [$F_{(3,16)}=23.810, P<0.0001$] (图 1B)。与 MC 组比较,MD 组糖水偏好明显降低 ($P<0.0001$),使用氯胺酮处理后,MDK 组较 MD 组明显改善 ($P<0.001$)。

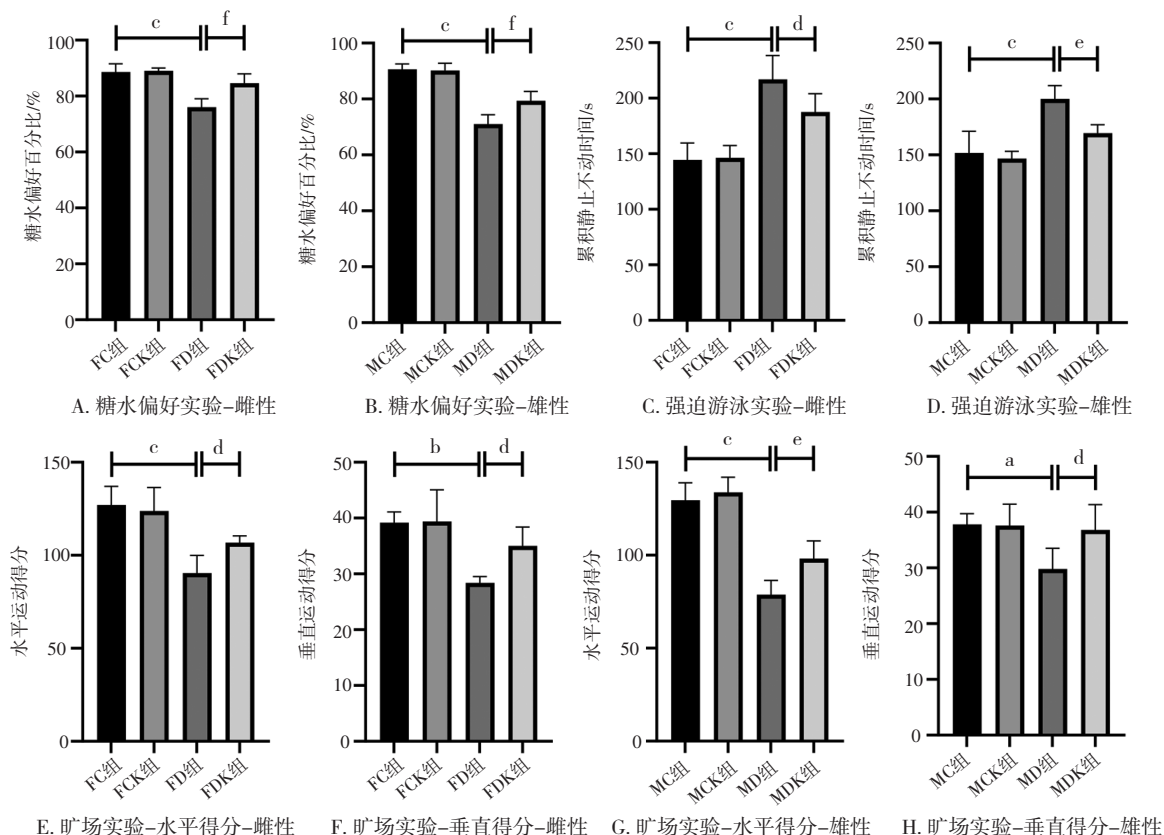
2.1.2 强迫游泳实验 雌性小鼠强迫游泳实验结果显示,各组累积静止不动时间差异有统计学意义 [$F_{(3,16)}=22.330, P<0.0001$] (图 1C)。与 FC 组比较,FD 组累积静止不动时间明显增加 ($P<0.0001$),使用氯胺酮处理后,FDK 组较 FD 组明显减少 ($P<0.05$)。雄性小鼠强迫游泳实验结果显示,各组累积静止不

动时间差异有统计学意义 [$F_{(3,16)}=18.870, P<0.0001$] (图 1D)。与 MC 组比较,MD 组累积静止不动时间明显增加 ($P<0.0001$),使用氯胺酮处理后,MDK 组较 MD 组明显减少 ($P<0.01$)。

2.1.3 旷场实验 雌性小鼠旷场实验结果显示,各组水平运动得分和垂直运动得分差异有统计学意义 [$F_{(3,16)}$ 水平运动得分 = 15.790, $P<0.0001$; $F_{(3,16)}$ 垂直运动得分 = 10.870, $P<0.001$] (图 1E、F)。与 FC 组比较,FD 组水平运动得分明显降低 ($P<0.0001$),使用氯胺酮处理后,FDK 组较 FD 组明显增加 ($P<0.05$)。与 FC 组比较,FD 组垂直运动得分明显降低 ($P<0.001$),使用氯胺酮处理后,FDK 组较 FD 组明显增加 ($P<0.05$)。雄性小鼠旷场实验结果显示,各组水平运动得分和垂直运动得分差异有统计学意义 [$F_{(3,16)}$ 水平运动得分 = 45.260, $P<0.0001$; $F_{(3,16)}$ 垂直运动得分 = 5.530, $P<0.01$] (图 1G、H)。与 MC 组比较,MD 组水平运动得分明显降低 ($P<0.0001$),使用氯胺酮处理后,MDK 组较 MD 组明显增加 ($P<0.001$)。与 MC 组比较,MD 组垂直运动得分明显降低 ($P<0.01$),使用氯胺酮处理后,MDK 组较 MD 组明显增加 ($P<0.05$)。

2.2 亚麻醉剂量氯胺酮对小鼠肠道菌群的影响

2.2.1 α 多样性分析 基于 OUT 水平的 α 多样性结果见表 1。Coverage 指数在各样本中均不低于 99.75%,表明本次测序结果可以代表样品中微生物的真实情况;Shannon 指数和 Chao 指数表明,不同性别小鼠抑郁症和氯胺酮的使用并未改变小鼠肠道菌群的多样性。



注:与 FC 组或 MC 组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.001$, ^c $P<0.0001$; 与 FD 组或 MD 组比较, ^d $P<0.05$, ^e $P<0.01$, ^f $P<0.001$

图 1 氯胺酮对抑郁模型小鼠糖水偏好实验、强迫游泳实验和旷场实验的影响

表 1 α 多样性分析

组别	Coverage	Shannon	Chao
FC组	0.998 2 $\pm$ 0.000 4	3.635 7 $\pm$ 0.467 2	489.334 0 $\pm$ 72.988 6
FCK组	0.998 1 $\pm$ 0.000 3	3.794 7 $\pm$ 0.260 7	519.570 6 $\pm$ 40.907 6
FD组	0.997 9 $\pm$ 0.000 6	3.552 6 $\pm$ 0.313 4	528.788 2 $\pm$ 66.912 7
FDK组	0.997 5 $\pm$ 0.001 0	3.870 9 $\pm$ 0.474 6	543.094 1 $\pm$ 25.599 8
MC组	0.998 5 $\pm$ 0.000 4	3.663 1 $\pm$ 0.365 1	439.381 5 $\pm$ 42.552 1
MCK组	0.998 4 $\pm$ 0.000 2	3.843 5 $\pm$ 0.239 1	462.310 7 $\pm$ 10.006 0
MD组	0.998 4 $\pm$ 0.000 3	3.720 3 $\pm$ 0.193 1	533.981 9 $\pm$ 44.351 2
MDK组	0.998 4 $\pm$ 0.000 3	3.694 5 $\pm$ 0.205 8	456.223 5 $\pm$ 38.721 7

2.2.2 物种组成分析 PLS-DA 分析结果显示,不同性别小鼠各组肠道菌群重复性较好(雌性小鼠如图 2A 所示;雄性小鼠如图 2B 所示)。雌性小鼠基于 OUT 水平的相似性分析 (analysis of similarities, ANOSIM) 结果 $R=0.306$, $P=0.013$, 雄性小鼠基于 OUT 水平的相似性分析结果 $R=0.607$, $P=0.001$, 均表明组间细菌菌落结果具有明显差异(雌性小鼠如图 2C 所示;雄性小鼠如图 2D 所示)。

2.2.3 物种差异分析 不考虑小鼠性别因素,菌落组成结果如图 3 所示,门水平各组之间放线菌(Actinobacteria)相对丰度存在明显差异($P<0.05$),抑郁模型组较对照组明显降低,氯胺酮处理后相对丰度明显增加(图 3A)。种水平各组之间丹毒丝菌科(Erysipelotrichaceae)、产碱菌科(Alcaligenaceae)等菌落存在明显差异(图 3B)。属水平各组之间 Allobaculum、Parasutterella 等菌落相对丰度存在明显差异(图 3C)。本部分图表已进行整合,因部分肠道菌群尚无确切中文名,故未将图表中肠道菌群翻译为中文。

不同性别小鼠门水平菌落组成如图 4A 所示。门水平双因素分析结果显示,氯胺酮处理对厚壁杆菌相对丰度变化有一定影响($P<0.05$),性别因素则没有明显作用($P=0.226$ 1),但 2 个因素间存在一定的交互作用($P<0.05$)。因此氯胺酮和性别都对厚壁杆菌的丰度有一定影响。两两分析结果显示,雌性抑郁小鼠厚壁杆菌相对丰度明显降低($P<0.01$),而降低趋势在氯胺酮处理后得到缓解($P<0.05$)。

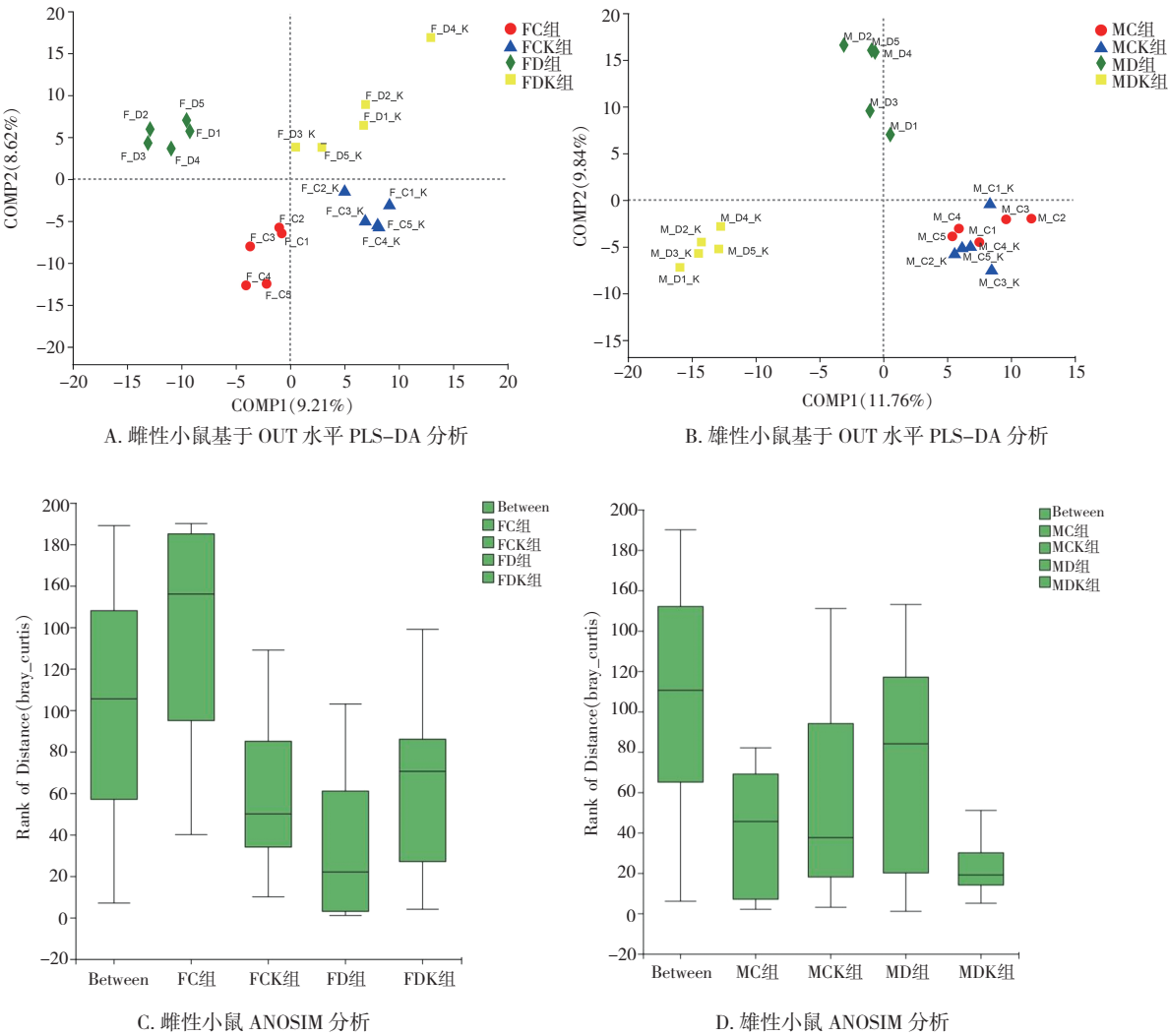
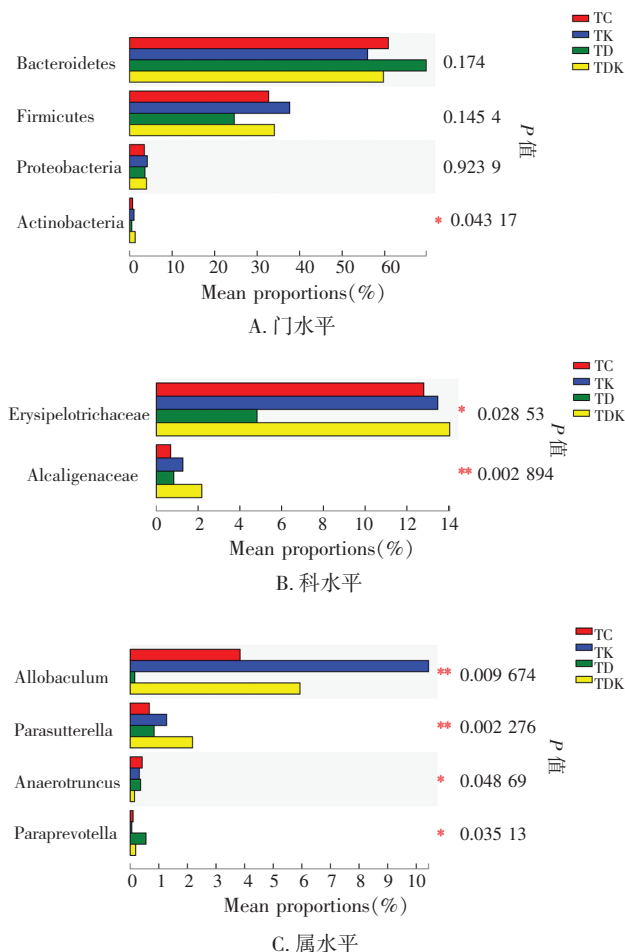


图 2 不同性别小鼠 PLS-DA 及 ANOSIM 分析结果



注: TC, 对照组, 即雄性对照组与雌性对照组; TK, 氯胺酮组, 即雄性氯胺酮组与雌性氯胺酮组; TD, 抑郁组, 即雄性抑郁组与雌性抑郁组; TDK, 抑郁+氯胺酮组, 即雌性抑郁+氯胺酮组与雄性抑郁+氯胺酮组

图 3 不同处理方式小鼠肠道细菌群落组成分析 ($n=10$)

不同性别小鼠科水平整体组成如图 4B 所示, 其双因素分析结果见表 2。各个菌群两两比较结果显示, Bacteroidales_S24-7_group、Prevotellaceae 和 Lactobacillaceae 各组间差异无显著性 ($P>0.05$), 而雌性抑郁小鼠组 Bacteroidaceae 相对丰度明显增加 ($P<0.01$), 且在氯胺酮处理后得到改善 ($P<0.0001$)。

表 2 各组小鼠科水平细菌群落组成的双因素分析 (P 值)

菌落名	性别因素	氯胺酮处理	交互作用
f_Prevotellaceae	<0.0001	<0.05	NS
f_Lactobacillaceae	NS	NS	<0.01
f_Bacteroidaceae	<0.001	<0.01	<0.01
f_Bacteroidales_S24-7_group	<0.0001	NS	NS

不同性别小鼠属水平群落组成如图 4C 所示, 其双因素分析结果如见表 3。各菌落两两比较结果显示, Prevotellaceae_UCG-001、Lactobacillus 和 Allobaculum 各组间无明显差异 ($P>0.05$)。Alistipes 雄性抑郁小鼠较对照组相对丰度明显增加 ($P<0.05$), 而氯胺酮处理后, 雄性抑郁模型小鼠内 Parasutterella 相对丰度明显增加 ($P<0.0001$)。

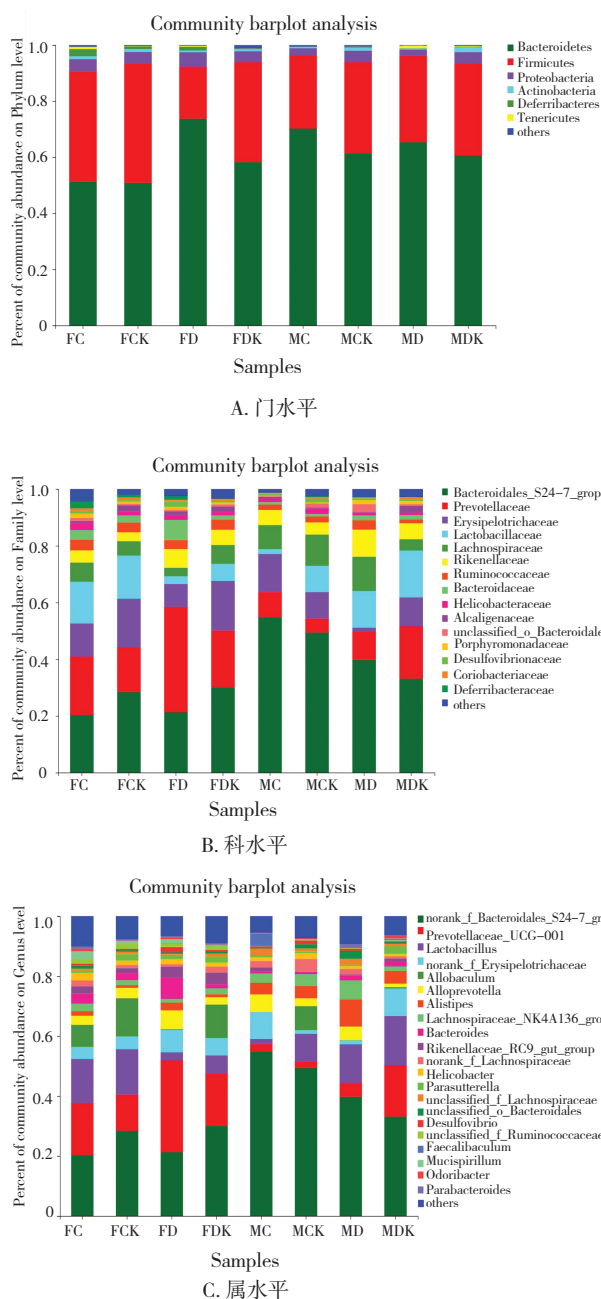
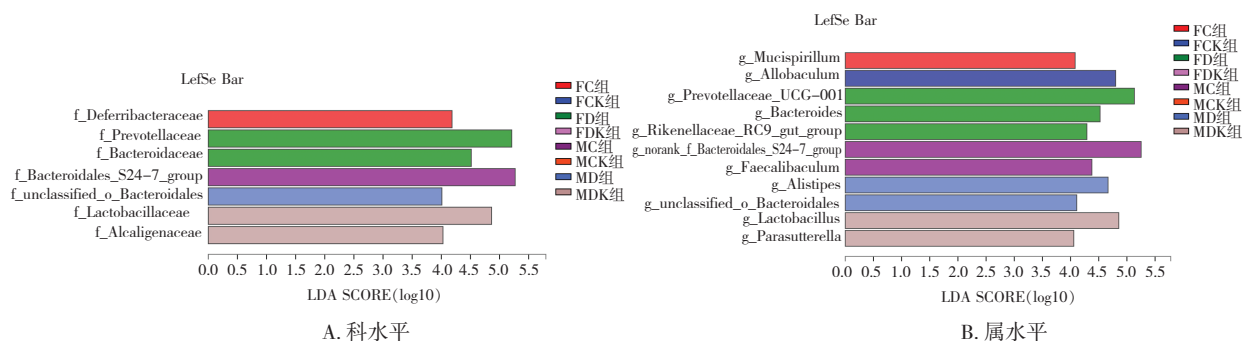


图 4 不同性别小鼠细菌群落组成分析 ($n=5$)

表 3 各组小鼠属水平细菌群落组成的双因素分析 (P 值)

菌落名	性别因素	氯胺酮处理	交互作用
g_Prevotellaceae_UCG-001	<0.0001	<0.05	<0.05
g_Lactobacillus	NS	NS	<0.05
g_Allobaculum	<0.05	<0.05	NS
g_Alistipes	<0.001	<0.05	NS
g_Parasutterella	<0.05	<0.0001	<0.01

2.2.4 LEfSe 多级物种差异判别分析 LEfSe 多级物种差异判别分析采用线性判别分析估算每个物种丰度对差异效果影响的大小。利用该分析方法筛选出科水平和属水平各组特征性菌群 (LDA=4.0), 分析结果如图 5A、B 所示。



注:LDA 值越高,表示该物种对差异效果影响越大

图5 科和属水平的差异物种分析 ($n=5$)

3 讨 论

抑郁症可导致严重的心理疾病,甚至具有自杀倾向,每年大约有 800 000 名抑郁症患者自杀,给社会和家庭带来了极大的负担^[5]。此外,不同性别抑郁症的发病率不同,在重度抑郁患者中,女性发病率约为男性的 2 倍^[6]。女性抑郁患者相较于男性抑郁患者,相关症状出现更频繁、更严重^[7]。并且,Kornstein SG 等^[8]的研究表明,由于体内性激素水平的差异,女性性激素可能增强对 SSRI 药物的反应,而抑制对三环类药物的反应,因此建议在选择抗抑郁药物时,应考虑性别因素。氯胺酮是一种常用的麻醉药物,近年来因为其快速抗抑郁作用而受到广泛关注,但其具体的抗抑郁机制仍不清楚。

既往研究表明,当氯胺酮作为丙泊酚电休克治疗的辅助药物时,可以抑制 *S. aureus*、*E. coli* 和 *P. aeruginosa* 的生长^[13]。Torres 等研究发现,亚麻醉剂量氯胺酮可抑制 *S. epidermidis* 和 *Borrelia burgdorferi* 的生长,进一步影响 L-谷氨酸代谢和 NMDA 受体通路,进而缓解大鼠抑郁模型的抑郁样行为^[14]。本研究结果显示,抑郁模型小鼠 Bacteroidaceae 丰度增加,而氯胺酮处理后丰度降低,而既往研究也提示抑郁患者肠道内 Bacteroidaceae 相对丰度明显增加^[15]。不仅氯胺酮处理对 Bacteroidaceae 菌群产生影响,双因素分析发现,性别因素也对该细菌丰度变化有影响,但丰度变化仅在雌性小鼠中体现,而雄性小鼠并未出现明显变化。以上结果提示,氯胺酮处理和性别因素均能影响抑郁小鼠的肠道菌群,且在通过肠道菌群研究抑郁相关的发生机制时,应考虑性别因素对结果的影响。

本研究各组 α 多样性分析结果显示无明显差异,即小鼠肠道菌群的多样性并未发生明显改变。目前对抑郁症患者和对照组肠道菌群的 α 多样性分析结果尚无明确定论。有研究表明,抑郁组患者的 Simpson's 指数明显增加^[11]。同时,也有研究结果显示抑郁患者 α 多样性未发生明显改变^[4]。本研究当不考虑性别因素时,抑郁模型小鼠的肠道菌群中放线菌相对丰度明显降低,且该作用可通过氯胺酮处理得到改善,而厚壁杆菌、拟杆菌和变形菌未发生明显改变。此前已有文献报道抑郁患者体内肠道菌群的变化情况。Jiang HY 等^[11]研究表明,经过抗抑郁药物治疗和另外作为对照的正常人肠道内放线菌相对升高,而 Chen Z 等^[12]研究发现抑郁患者放线菌相对丰度明显增加。此外也有研究表明,与健康个体比较,抑郁患者肠道菌群的多样性和丰度均发生了不同程度的改变,抑郁患者粪便中变形杆菌门和拟杆菌门相对丰度增加,而厚壁菌门丰度降低^[5]。目前研究结果显示,个体差异或肠道菌群分析方式的差异均可影响分析结果^[13],这可能是抑郁症相关肠道菌群研究之间差异的原因。

同时本研究分析发现,性别因素和氯胺酮处理均对 Alistipes 相对丰度变化有影响,虽然二者之间不存在交互作用,但两两分析结果显示,雄性抑郁小鼠 Alistipes 丰度明显增加,此结果与 Jiang HY 等^[11]对抑郁患者肠道菌群的研究结果相同。既往研究表明,Alistipes 是一种叫噪阳性微生物,能够调节体内色氨酸的代谢,而色氨酸是 5-羟色胺的前体,明显增加的 Alistipes 可能通过影响机体的羟色胺系统,进而产生抑郁样行为。此外,Alistipes 在肠应激综合征患者体内也增加,这可能与炎症反应相关^[14]。因此,Alistipes 可能会通过影响色氨酸代谢、炎症通路

等方式参与机体抑郁的发生发展。氯胺酮通过改变 Alistipes 菌群的相对丰度,发挥抗抑郁作用的机制尚需进一步研究。

值得关注的是,本研究中部分组别的特征菌群在各组不同水平差异性分析时也表现出明显性差异,其中包括 Allobaculum、普雷沃菌等。Allobaculum、普雷沃菌均可以参与肠道内短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 的合成^[15],而 SCFA 可以通过参与核转录因子- κ B 炎症通路抑制炎症细胞分泌白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子^[16],也可以促进酪酪肽、瘦素及胰高血糖素样肽-1 等肠道激素的分泌^[17]。这几种肠道激素均可以激活迷走神经,参与调解 HPA 轴的功能^[18-19]。

本研究也存在一定的局限性。首先,各组样本数量较少,造成对肠道菌群分析时不能排除个体差异对实验结果的影响,后续实验中可能需要增加各组样本数量,降低实验结果的偶然性;其次, Bacteroidaceae、Alistipes 等肠道菌群在氯胺酮处理后发生了不同程度的改变,但是具体通过何种途径改变肠道菌群的组成,进而改善抑郁样症状尚需进一步研究。

综上所述,亚麻醉剂量氯胺酮可以改善抑郁小鼠放线菌的降低程度,使肠道菌群的组成发生变化,并使雌性抑郁小鼠 Bacteroidaceae 相对丰度降低程度得到缓解,而雄性抑郁小鼠 Alistipes 相对丰度增加。不同性别小鼠对抑郁刺激和氯胺酮处理呈现出不同反应,具体机制尚需进一步研究。在后续进行抑郁症的发生机制和氯胺酮快速抗抑郁作用机制的研究时,应考虑性别因素对实验结果的影响。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Depression fact sheet. World Health Organization [EB/OL]. [2021-08-22]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [2] Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(8): 856-864.
- [3] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(4): 351-354.
- [4] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6): 786-796.
- [5] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(4): 334-341.
- [6] Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: insights from clinical and preclinical studies[J]. Prog Neurobiol, 2019, 176: 86-102.
- [7] Nolen-Hoeksema S. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender[J]. Annu Rev Clin Psychol, 2012, 8: 161-187.
- [8] Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(9): 1445-1452.
- [9] Begec Z, Yucel A, Yakupogullari Y, et al. The antimicrobial effects of ketamine combined with propofol: an *in vitro* study[J]. Braz J Anesthesiol, 2013, 63(6): 461-465.
- [10] Torres G, Hoehmann CL, Cuoco JA, et al. Ketamine intervention limits pathogen expansion *in vitro*[J]. Pathog Dis, 2018, 76(2):
- [11] Jiang HY, Ling ZX, Zhang YH, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48: 186-194.
- [12] Chen Z, Li J, Gui SW, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder[J]. Neuroreport, 2018, 29(5): 417-425.
- [13] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 156-165.
- [14] Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1782-1791.
- [15] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. Nature, 2011, 473(7346): 174-180.
- [16] Park JS, Lee EJ, Lee JC, et al. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN- γ -stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF- κ B and ERK signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(1): 70-77.
- [17] Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. Adv Immunol, 2014, 121: 91-119.
- [18] Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway[J]. Brain Res, 2005, 1044(1): 127-131.
- [19] Peters JH, Ritter RC, Simasko SM. Leptin and CCK selectively activate vagal afferent neurons innervating the stomach and duodenum[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 290(6): R1544-R1549.

(责任编辑:周一青)