

- [30] Shalhaf R, Behnam H, Sleigh J, et al. Measuring the effects of sevoflurane on electroencephalogram using sample entropy[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(7): 880–889.
- [31] 闫 琪, 贾谜谜, 马尚文, 等. 麻醉意识指数与血流动力学变化的相关性研究[J]. 麻醉安全与质控, 2020, 4(1): 25–28.
- [32] 王天海, 段文明, 张 冰, 等. 全麻下血流动力学指标与麻醉深度指数相关性的研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(18): 4195–4196.

- [33] 潘 严, 栾春梅, 任震晴. 麻醉深度监测在老年全麻患者恢复期的应用[J]. 江苏医药, 2015, 41(8): 924–926.

[收稿日期 2021-09-17][本文编辑 韦 颖 吕文娟]

本文引用格式

张亚妮, 阎文军. 麻醉意识指数在临床麻醉深度监测中的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(12): 1242–1246.

新进展综述

肠道菌群在失眠症发病机制中的研究进展

范晓萱, 赵 斌, 张青青, 王 媛(综述), 马文彬(审校)

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号: 2019WS328)

作者单位: 256600 山东, 滨州医学院附属医院神经内科

作者简介: 范晓萱(1999-), 女, 在读大学本科, 研究方向: 睡眠和睡眠障碍的基础与临床研究. E-mail: fanxiaoxuan728@163.com

通信作者: 马文彬(1982-), 男, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 睡眠和睡眠障碍的基础与临床研究. E-mail: mawbin@163.com

【摘要】 失眠症与应激及情绪密切相关, 是常见的睡眠障碍之一。失眠可导致宿主肠道菌群紊乱, 而肠道菌群可通过肠-脑轴的免疫、神经内分泌和迷走神经等途径影响宿主的行为。肠道菌群可通过参与 γ -氨基丁酸(GABA)能系统的调节, 激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 影响昼夜节律等导致失眠症的发生。该文对肠道菌群在失眠症的发生发展过程中参与的可能发病机制进行综述。

【关键词】 肠道菌群; 失眠症; 昼夜节律

【中图分类号】 R 740 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)12-1246-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.20

Research progress of gut microbiota in pathogenesis of insomnia disorder FAN Xiao-xuan, ZHAO Bin, ZHANG Qing-qing, et al. Department of Neurology, Binzhou Medical University Hospital, Shandong 256600, China

【Abstract】 Insomnia disorder is closely related to stress and mood, which is one of the common sleep disorders. Insomnia disorder can cause disorders of gut microbiota, and gut microbiota can affect the host behavior through the gut-brain axis immunity, neuroendocrine and vagus nerve pathways. Gut microbiota can cause insomnia disorder by participating in the regulation of the gamma-amino butyric acid(GABA) system, activating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and affecting the circadian rhythm. This paper reviews the possible pathogenesis of gut microbiota in the occurrence and development of insomnia disorder.

【Key words】 Gut microbiota; Insomnia disorder; Circadian rhythm

肠道菌群作为人类的“第二大基因”, 与疾病的发生和发展有密切关联^[1-2], 是近年来医学研究的热门领域。肠道菌群除了在机体消化和新陈代谢中起重要作用外, 还在大脑功能方面扮演着重要角色, 特别是炎症性疾病、神经精神系统疾病等。失眠症是以频繁而持续的入睡困难和(或)睡眠维持困难并导致睡眠感不满意为特征的睡眠障碍, 与应激及情

绪密切相关, 是最常见的睡眠障碍之一^[3]。失眠症不仅发病率高, 而且病程长, 对个体和社会造成了严重的经济负担^[4-6]。失眠障碍的发病机制至今尚未完全阐明, 研究发现肠道菌群可通过肠-脑轴的免疫、神经内分泌和迷走神经途径影响宿主的行为^[7-8], 在动物及人体实验中均发现失眠可导致宿主肠道菌群紊乱^[9-11], 因此, 探究肠道菌群与失眠之间的关系,

对失眠症的筛选、治疗和预防具有重要意义。本文对肠道菌群在失眠症发病机制中的研究进展综述如下。

1 肠道菌群和肠-脑轴

肠道菌群是指定植在消化系统的微生物,成人肠道内有 1 000 ~ 1 150 种约 100 万种的微生物,是人类基因数的 150 倍^[12]。这些与人体共生的微生物在人体固有以及获得性免疫应答中发挥着重要作用^[13],除此之外,还参与调节肠蠕动、肠道屏障稳态以及营养物质吸收^[14]。目前,已有研究显示有几十种疾病与肠道菌群有关,肠道菌群可以通过多条神经通路调节中枢神经系统来影响宿主的睡眠和精神状态,并参与多种神经精神疾病的发生过程,如帕金森病、痴呆、抑郁症等都与微生物有密切的联系,肠-脑轴的概念也应运而生。肠道菌群与宿主的情绪、生理压力和昼夜节律均有密切关系,睡眠模式受肠道通透性、免疫系统活化、炎症、能量获取和细菌多样性变化的影响。目前研究表明,肠-脑轴可通过免疫调控通路、神经内分泌通路及迷走神经通路三种途径发挥肠道菌群与失眠之间的桥梁作用^[15]。近几年来,遗传学技术的进步已经可以使我们在基因的水平测试肠道菌群的构成,这无疑将推动肠道菌群的相关研究^[16]。

2 肠道菌群、 γ -氨基丁酸 (gamma-amino butyric acid, GABA) 能系统与失眠症

特定的肠道菌属可改善肠道环境,甚至可能影响大脑功能和情绪。Winkelman 等^[17]从磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 分析得出原发性失眠患者 GABA 水平较对照组低 30%。Spiegelhalter 等^[18]指出降低的 GABA 水平可能是客观睡眠障碍的性状标志。GABA 在海马区参与大鼠睡眠-觉醒周期的调节并具有促觉醒作用^[19]。以上研究表明 GABA 能系统的异常可以导致失眠的发生。Bravo 等^[20]研究发现应激小鼠服用鼠李糖乳杆菌后,可使其大脑内 GABA 和 GABAB 受体上调,且小鼠焦虑、抑郁行为减少。Strandwitz 等^[21]指出人体肠道中存在一种专以人脑部化学物质 GABA 为生的 KLE1738 细菌,且 GABA 是唯一支持 KLE1738 生长的营养物质,大脑中 GABA 的含量极有可能受到消耗 GABA 的 KLE1738 与生产 GABA 的肠道细菌比例影响。一部分的肠道细菌能合成 GABA (如双歧杆菌和乳杆菌)、五羟色胺 (如肠球菌、链球菌和大肠埃希菌) 等的神经递质,通过微生物-肠-脑轴,影响大脑功能并向肠道内的神经细胞传递信息^[22]。GABA 作为中枢神经系统重要的抑制性神经递质,发挥着促进放松、减

轻焦虑行为的作用,GABA 受体的激活有利于睡眠,而 GABA 能系统很可能通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴 [hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis] 及其他潜在的神经通路进而引起觉醒或失眠^[23]。以上研究表明,GABA 水平降低与失眠的发生关系密切。特异性肠道菌属可能参与了 GABA 的调节过程,进而导致了失眠的发生。

3 肠道菌群、HPA 轴与失眠症

HPA 轴是神经内分泌系统的重要部分,它参与调节多种激素的分泌并控制应激的反应。研究表明应激因素影响大鼠肠道菌群,长期接受应激刺激的大鼠肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌低于对照组,大肠杆菌以及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-8 高于对照组^[24]。益生菌中鼠李糖乳杆菌及瑞士乳杆菌的治疗,可减低由母婴分离引起的大鼠 HPA 轴过度活跃^[25]。有研究表明,实验组小鼠经过 4 周的睡眠破碎后,肠道菌群主要为水曲霉科和瘤胃球菌科,乳杆菌科的相对丰度逐渐减少^[9]。失眠患者促肾上腺皮质激素、皮质醇、去甲肾上腺素等的分泌明显升高^[26]。对正常体重的年轻人进行的部分睡眠剥夺的研究中,肠道菌群的组成可受到厚壁菌类/拟杆菌类比例增加的影响^[10]。研究表明,失眠症患者中拟杆菌类呈优势表现,而厚壁菌类/拟杆菌类比例下降,但其变化机制不明^[27]。综上所述,失眠症与 HPA 轴过度活跃高度相关。肠道菌群的构成与宿主 HPA 轴功能相互影响。因此,肠道菌群很有可能介导了失眠的 HPA 轴功能的过度激活,进而导致肠道屏障功能障碍^[9]。而肠道通透性的改变,可引起促炎因子的释放从而导致肠道炎症反应。肠道炎症反应会引起肠道菌群的改变,直接或间接改变肠道菌群生长繁殖及毒性,从而改变其构成,形成失眠症的肠道发病基础。

4 肠道菌群、昼夜节律与失眠症

肠道菌群的组成及功能活动可随昼夜节律变化^[28],这种变化不仅与节律性的食物摄入和饮食结构相关^[29-30],也与生物钟^[31]和宿主性别^[28]密切相关。肠上皮细胞每日处在一个动态变化的微生物环境中,这种变化可驱动时钟基因的转录,影响了表观遗传修饰和代谢水平的振荡,进而导致时钟基因的改变,最终发生昼夜节律的紊乱^[29]。研究发现,无菌小鼠的时钟基因在视交叉上核的表达减少,因此,肠道菌群可介导时钟基因在视交叉上核的表达;反之,当时钟基因突变,也会导致肠道菌群失调、肠道功能紊乱^[31]。微生物群和人体的生物钟相互作用对人

体的新陈代谢产生显著的影响。肠道菌群的数量以及特殊种类细菌如拟杆菌和梭状芽胞杆菌的数量随小鼠的光暗周期波动^[25,32]。肠道菌群数量在活跃期最高,休息期最低。活跃期数量最多的细菌是拟杆菌,而休息期数量最多的细菌是厚壁菌门。研究表明,微生物可促进转录因子 NFIL3 的表达来提高人体的新陈代谢^[33]。长期有倒班经历的人,昼夜节律紊乱,慢性代谢性疾病的发病率增高,而此类慢性病恰是失眠的危险因素^[34]。目前仍不清楚肠道微生物是否直接对人体的昼夜节律有反应,现有的研究主要集中于动物实验、随机样本收集和横断面观察,具有一定的局限性。但概括来说,昼夜节律紊乱与其引起的代谢性疾病共同加速了患者失眠的发生,肠道菌群能够介导宿主“微生物钟”基因调控网络,由此产生的微生物群结构失调可能导致代谢紊乱,引起失眠症状并导致恶性循环。

5 结语

肠道菌群可能参与了 GABA 能系统的调节过程,并通过激活 HPA 轴,同时影响了时钟基因导致昼夜节律的紊乱,以及介导其他潜在神经通路的调节,导致失眠的发生。肠道菌群的紊乱与焦虑症、抑郁症高度相关,而焦虑症和抑郁症往往合并慢性失眠的发生,三者关系也值得进一步的研究和探索。环境因素、宿主的行为习惯在肠道菌群和失眠症的发生中起到的影响也值得关注。益生菌是否具有维持肠道微生物平衡的作用,而通过纠正肠道特定菌群的紊乱是否可以改善失眠症状,肠道菌群如何介导失眠症的发生发展仍需更多的研究来证实。对上述问题进行高质量的基础和随机、双盲及个体化的临床研究,会为未来失眠症的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior[J]. J Psychiatr Res, 2015,63: 1-9.
- [2] Sadeghmousavi S, Eskian M, Rahmani F, et al. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):289.
- [3] 韩芳,唐向东,张斌.中国失眠症诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [4] Dos Reis Lucena L, Terra Loyola V, Lepoldino de Bortolli C, et al. Effects of supplementation with Lactobacillus probiotics on insomnia treatment[J]. Altern Ther Health Med, 2021,27(S1):178-184.
- [5] 杜辉,张良,张锦花,等.失眠症状与常见心理因素的相关性研究[J].世界睡眠医学杂志,2018,5(3):348-353.
- [6] 钟良,刘丽,钟有安,等.老年人失眠症与轻度认知功能障碍

- 的临床研究[J].中国临床新医学,2016,9(1):20-24.
- [7] Chen X, D'Souza R, Hong ST. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives[J]. Protein Cell, 2013,4(6):403-414.
- [8] Baj A, Moro E, Bistoletti M, et al. Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(6):1482.
- [9] Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice[J]. Sci Rep, 2016,6:35405.
- [10] Benedict C, Vogel H, Jonas W, et al. Gut microbiota and gluco-metabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals[J]. Mol Metab, 2016,5(12):1175-1186.
- [11] Liu B, Lin W, Chen S, et al. Gut microbiota as an objective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder[J]. Front Microbiol, 2019,10:1770.
- [12] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010,464(7285): 59-65.
- [13] Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota[J]. J Autoimmun, 2010,34(3):J220-J225.
- [14] Bhattarai Y. Microbiota-gut-brain axis: interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018,30(6):e13366.
- [15] Li Y, Hao Y, Fan F, et al. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression[J]. Front Psychiatry, 2018,9: 669.
- [16] Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012,9(6):312-322.
- [17] Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy(1H-MRS)[J]. Sleep, 2008,31(11):1499-1506.
- [18] Spiegelhalter K, Regen W, Nissen C, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patients with insomnia: a repeated measurement study[J]. PLoS One, 2016,11(6):e0156771.
- [19] 张瑾,李春华,尹豆,等.大鼠海马 CA1 区 GABA 能神经元在睡眠调节中的作用[J].动物学杂志,2010,45(3):148-153.
- [20] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108(38):16050-16055.
- [21] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota[J]. Nat Microbiol, 2019,4(3): 396-403.
- [22] Luo C, Zhang J, Pan J. One-year course and effects of insomnia in rural Chinese adolescents[J]. Sleep, 2013,36(3):377-384.
- [23] Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice[J]. Biol Psychiatry,

2017,82(7):472-487.

[24] 贺 星,刘 卫,朱 斌,等. 应激因素对大鼠肠道菌群影响及机制研究[J]. 临床军医杂志,2021,49(4):361-364.

[25] Smith CJ, Emge JR, Berzins K, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014,307(8):G793-G802.

[26] Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001,86(8):3787-3794.

[27] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition[J]. Cell Metab, 2017,26(4):611-619. e6.

[28] Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015,112(33):10479-10484.

[29] Thaiss CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations[J]. Cell, 2016,167(6):1495-1510. e12.

[30] Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, et al. Diet and feeding pattern

affect the diurnal dynamics of the gut microbiome[J]. Cell Metab, 2014,20(6):1006-1017.

[31] Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism[J]. Cell Host Microbe, 2015,17(5):681-689.

[32] Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota[J]. BMC Microbiol, 2014,14:189.

[33] Wang Y, Kuang Z, Yu X, et al. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock[J]. Science, 2017,357(6354):912-916.

[34] Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, et al. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease[J]. Sleep Med Rev, 2017,34:3-9.

[收稿日期 2021-08-26] [本文编辑 韦 颖 吕文娟]

本文引用格式
范晓萱,赵 斌,张青青,等. 肠道菌群在失眠症发病机制中的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(12):1246-1249.

新进展综述

PCSK9 抑制剂在缺血性卒中应用的研究进展

田小冰(综述), 张楠(审校)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号:81571145)

作者单位: 300052 天津,天津医科大学总医院神经内科

作者简介: 田小冰(1985-),男,医学博士,主治医师,研究方向:缺血性脑卒中的介入治疗。E-mail:xbtian@tmu.edu.cn

通信作者: 张楠(1980-),男,医学博士,主任医师,研究方向:阿尔茨海默病、脑小血管病、血管性痴呆相关疾病的诊治。E-mail: nkzhangnan@163.com

[摘要] 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是动脉粥样硬化的重要危险因素,降低 LDL-C 可有效减少心脑血管疾病的风险。前蛋白转换酶枯草溶菌素 kexin 9 型(PCSK9)抑制剂已被证实可以改善心血管疾病的预后。目前临床上已经广泛应用于冠状动脉硬化性心脏病急性期及二级预防的治疗,但其在缺血性脑卒中的应用及对卒中预后的影响报道较少。该文对 PCSK9 抑制剂在缺血性卒中应用的研究进展作一综述。

[关键词] 前蛋白转换酶枯草溶菌素 kexin 9 型; 缺血性卒中; 依洛尤单抗; 阿利西尤单抗

[中图分类号] R 751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)12-1249-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.12.21

Research progress in the application of PCSK9 inhibitors in ischemic stroke TIAN Xiao-bing, ZHANG Nan.
Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

[Abstract] Elevated level of low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) is an important risk factor for atherosclerosis, and lowering LDL-C level can effectively reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9(PCSK9) inhibitors have been shown to improve the prognosis of patients