

· 论著 ·

精神分裂症患者的肠道微生物结构特征和功能预测*

凌秋¹ 谢新晖² 杨和增³ 赖文涛³ 赵杰³ 刘泱慧³ 荣晗^{1,3,*}

1.安徽医科大学深圳精神卫生临床学院 (广东 深圳 518020)

2.武汉大学人民医院 (湖北 武汉 430060)

3.深圳市精神卫生中心/深圳市康宁医院 (广东 深圳 518020)

【摘要】目的 探究精神分裂症患者肠道微生物结构特征与功能预测。方法 最终纳入2019年10月至2020年12月在深圳市康宁医院住院的精神分裂症患者19名作为精神分裂症(SCZ)组和同时期周边社区的健康志愿者52名作为健康对照(HC)组(按1:3的比例)。运用16S RNA技术分析两组肠道微生物结构特征和进行功能预测。结果 (1)SCZ组和HC组的肠道微生物结构特征的差异具有统计学意义,在科、属、种三个水平上共找到8个差异的菌,在科水平有疣微菌科和毛螺菌科;在属水平为粪杆菌属、Butyricoccus、毛螺菌属、氏菌属及杆菌属;在种水平有普拉梭菌、Butyricoccus pullicaecorum和Roseburia faecis。(2)SCZ组和HC组在KEGG功能预测发现,两组样本在KEGG L1、KEGG L2、KEGG L3的部分功能预测的差异具有统计学意义。结论 精神分裂症患者肠道微生物结构特征与健康对照相比发生改变,部分肠道微生物特征可能会成为精神分裂症临床诊断的辅助依据之一。

【关键词】精神分裂症; 肠道微生物; 16S RNA

【中图分类号】R749.3

【文献标识码】A

【基金项目】广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(SZGSP013); 深圳市医疗卫生三名工程资助项目(SZSM201812052)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.07.031

Structural Characteristics and Functional Prediction of Intestinal Microorganisms in Patients with Schizophrenia*

LING Qiu¹, XIE Xin-hui², YANG He-zeng³, LAI Wen-tao³, ZHAO Jie³, LIU Yang-hui³, RONG Han^{1,3,*}

1.Shenzhen Mental Health Clinical College of Anhui Medical University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

2.Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

3.Shenzhen Mental Health Center/ Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To explore the structural characteristics and functional prediction of gut microbiota in patients with schizophrenia. **Methods** Nineteen schizophrenia patients hospitalized in Shenzhen Kangning Hospital from October 2019 to December 2020 were included as schizophrenia (SCZ) group and fifty-two healthy volunteers from surrounding communities during the same period were included as healthy control (HC) group(In a ratio of 1 to 3). 16S RNA technology was used to analyze the structural characteristics of two groups of intestinal microorganisms and make functional predictions. **Results** The structural characteristics of the gut microbiome in the SCZ group and the HC group were different and statistically significant. A total of 8 different bacterial groups were found at different classification levels. At the family level there were Verrucomycetaceae and Lachnospiraceae. At the genus level there were Faecalibacterium, Butyricoccus, Butyricoccus, Lachnospira, Roseburia, Dialister. At the species level there are Faecalibacterium prausnitzii, Butyricoccus pullicaecorum and Roseburia faecis. **Conclusion** Compared with healthy controls, the structural characteristics of gut microbes in patients with schizophrenia are changed, and some of the characteristics of gut microbes may become one of the auxiliary evidences for the clinical diagnosis of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; Gut Microbiome; 16S RNA

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种病因未明、慢性和严重的精神障碍,临床上主要以妄想、幻觉、言语紊乱、明显紊乱的或紧张症的行为、阴性症状为表现,影响亲密关系、个人才能、家庭关系及经济独立性的正常发展。一些研究^[1]表明,一些神经精神疾病如情绪障碍、自闭症谱系障碍、帕金森病和SCZ与居住在胃肠道的微生物组成的改变有不可分割的关系。肠道微生物群的失调有可能在精神障碍的发病机制起作用,侧面证实了肠道和大脑之间双向交流的假设。因此微生物-肠-脑(Microbiota-Gut-Brain, MGB)轴的概念应运而生。肠道微生物通过神经系统(如迷走神经、肠神经系统)、免疫系统、内分泌系统(下丘脑-垂体-肾上腺轴)和微生物代谢物(如短链脂肪酸)与大脑进行交流^[2],相互交流,彼此调控。但是,目前有关人类精神分裂症与肠道微生物相关研

究的数据存在不一致^[3],且肠道微生物是个复杂且庞大的生态系统,不同地区、不同性别、不同年龄阶段人群其肠道微生物都存在一定差异。本研究对精神分裂症患者肠道菌群进行16S RNA基因高通量测序,探索其肠道菌群特征及可能的病理机制,为精神分裂症的临床诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年10月至2020年12月在深圳市康宁医院住院的20名精神分裂症患者作为精神分裂症(SCZ)组,

纳入标准:18岁~60岁,男女不限;采用简明国际精神神经障碍访谈(Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.),满足国际疾病分类第10版(International Classification of Disease, Tenth Edition, ICD-10)关于精

【第一作者】凌秋,女,医师,主要研究方向:精神分裂症、双相情感障碍等精神疾病。E-mail: lingqiu126@126.com

【通讯作者】荣晗,女,主任医师,主要研究方向:精神分裂症、双相情感障碍等精神疾病。E-mail: ronghansz@126.com

精神分裂症的诊断条目；病程 ≥ 2 年；小学以上文化。排除标准：合并其他精神疾病诊断；有精神活性物质依赖或滥用；合并糖尿病、高血压、内分泌疾病、心脑血管疾病等躯体疾病和脑器质性疾病；曾行腹部手术，或近3月发生过肠道感染；极端饮食，如素食主义；入组前4周内使用过抗生素、益生菌、益生元、免疫抑制剂、糖皮质激素；妊娠及哺乳期妇女。

选取同时期周边社区的健康志愿者60名作为健康对照(healthy control, HC)组(按1:3比例)，纳入标准为：18岁~60岁，男女不限；经精神科医师评估不患有任何精神障碍；小学以上文化。排除标准：合并其他精神疾病诊断；有精神活性物质依赖或滥用；合并糖尿病、高血压、内分泌疾病、心脑血管疾病等躯体疾病和脑器质性疾病；曾行腹部手术，或近3月发生过肠道感染；极端饮食，如素食主义；入组前4周内使用过抗生素、益生菌、益生元、免疫抑制剂、糖皮质激素；妊娠及哺乳期妇女。

本研究已通过深圳市康宁医院伦理委员会审查。所有研究对象均自愿签署知情同意书，测试前告知被试者及监护人实验目的及测试内容。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 在入组当天，由接受过一致性培训的精神科医师对所有入组对象进行病史采集、精神检查和体格检查，收集一般临床资料(如性别、年龄、身高、体重)，并对精神分裂症组患者进行简明精神病评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评定。

1.2.2 粪便标本采集 工作人员采集所有受试者新鲜粪便样本于50mL无菌采便盒内，立即进行分装并标记，将样本保存于-80℃冰箱内低温保存，至所有样本采集完毕后统一送检，送样时选择干冰运输寄送。

1.2.3 粪便标本DNA提取 取100mg组织标本，采用MagPure Stool DNA KF kit B(Magen, 中国)按照说明书操作提取样本总DNA，使用Qubit dsDNA BR分析试剂盒(Invitrogen, 美国)测定DNA的浓度和纯度，1%琼脂糖凝胶电泳检测DNA的完整性。

1.2.4 样本文库构建、高通量测序 将经检验完成质量合格的30ng DNA样品及V3-V4可变区的融合引物配置PCR反应体系，设置PCR反应参数进行PCR扩增，使用Agencourt AMPure XP磁珠对PCR扩增产物进行纯化并溶于Elution Buffer，贴上标签，构建文库。后将检测合格的文库采用MiSeq(Illumina, 美国)平台进行测序。

1.2.5 测序数据处理 下机数据经过数据过滤得到有效数据，在有效数据的基础上对相似性序列进行聚类分析，得到操作分类单元(operational taxonomic units, OUT)，然后通过OUT与数据库比对，对OUT进行物种注释，基于OUT和物种注释结果进行组间物种复杂分析及组间物种差异分析。

1.3 统计学方法 所有数据采用R 4.0.1进行统计学分析，两组一般人口学资料中计数和分类资料比较采用Fisher精确检验，计量资料比较采用Welch两样本t检验/秩和检验，显著性水平Alpha为<0.05(双侧)。通过16S RNA测序得到的数

据，菌群丰度和种类进行标准化后，组间多样性假设检验采用Mann-Whitney U检验、置换多元方差分析。肠道微生物数据应用Qiime2^[4](Quantitative Insights into Microbial Ecology)和microbiomeanalyst^[5]进行。

2 结果

2.1 人口学资料分析 本研究入组的SCZ组和HC组在年龄($P=0.818$)、性别($P=0.488$)、身高($P=0.824$)、体重($P=0.661$)、BMI($P=0.548$)的两组间差异无统计学意义。其中有1例SCZ患者留取大便标本不合格且未再留标本，剩余的19例SCZ患者在一周内均有服用非典型抗精神病药等药物。另外，1名健康对照后续磁共振检查发现器质性改变，3名健康对照因第一次留大便不合格且后续未再留标本，4名健康对照因个人原因要求退出本研究，故精神分裂症组最终纳入19例，健康对照组最终共纳入52例。本研究的人口统计信息和统计分析详见表1。

表1 组间人口学资料比较

项目	SCZ组(n=19)	HC组(n=52)	t	P值
性别(男/女)	14/5	37/15	-	1.000
年龄(岁)	37.7+9.9	39.3+9.9	0.614	0.544
身高(厘米)	166.9+8.3	166.4+8.7	-0.224	0.824
体重(千克)	64.4+13.4	66.0+11.8	0.443	0.661
BMI	23.1+4.3	23.7+3.4	0.608	0.548
总病程(年)	13.1+9.1			
BPRS	29.6+4.3			

注：BMI：身体质量指数；BPRS：简明精神病评定量表。

2.2 微生物组整体概览 通过物种累积曲线评估，表明本研究的测序的深度是足够的，并且能各自代表该组的微生物菌群的生物学信息，见图1。

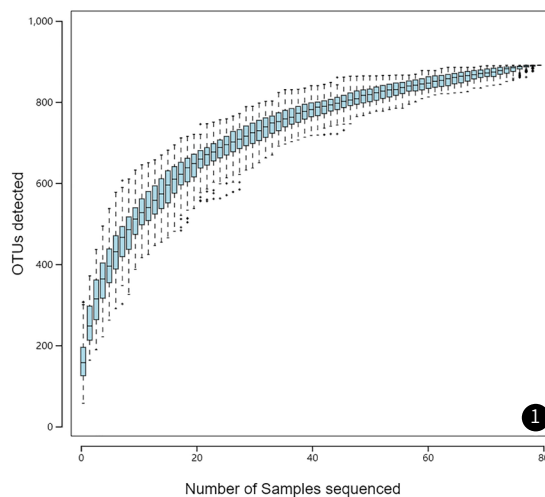


图1 SCZ组和HC组物种累积曲线

2.3 肠道微生物多样性分析

2.3.1 Alpha-多样性 在本研究中, 计算肠道微生物的Alpha-多样性采用的是Chao1、ACE、Shannon、Simpson这4种参数。其中, SCZ组和HC组的组间差异性在Chao1指数、ACE指数、Shannon指数和Simpson指数均无统计学意义(P 值分别为0.159、0.256、0.256和0.272), 结果见图2。

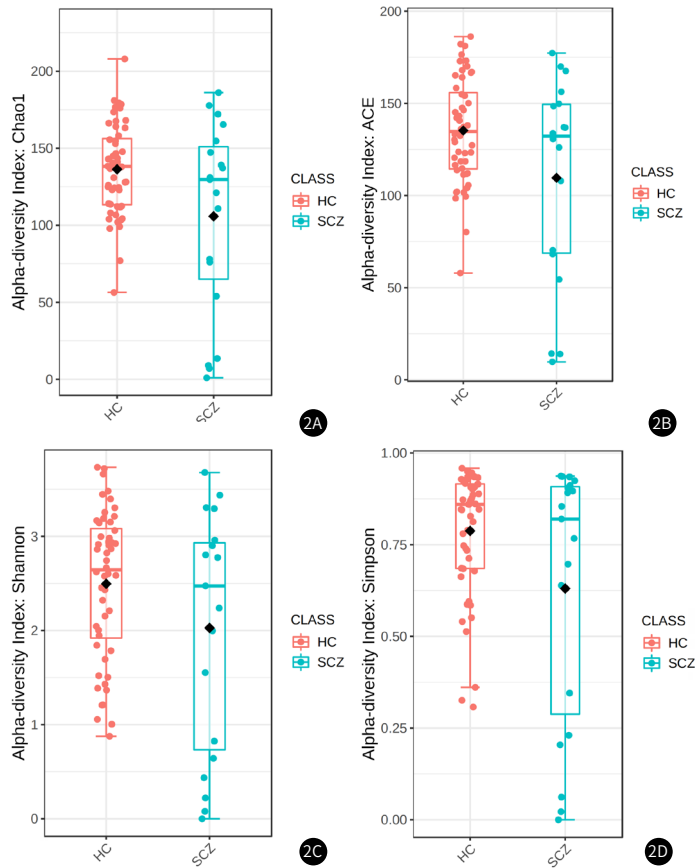


图2 SCZ组和HC组Alpha-多样性指数

2.3.2 Beta-多样性 图3展示的是Beta-多样性的主坐标分析(principal coordinate analysis, PCoA)图, 进行置换多元方差分析(PERMANOVA)检验结果: $F=3.641$, $R^2=0.050$; $P<0.002$ 。组间Beta-多样性差异具有统计学意义, 但是从图3显示的Beta-多样性PCoA图和置信椭圆的分布来看, 总体的物种组成上大部分相似, 但仍有一些样本不同。其中PCoA的结果的轴1和2分别解释了25.1%和11.8%的方差。

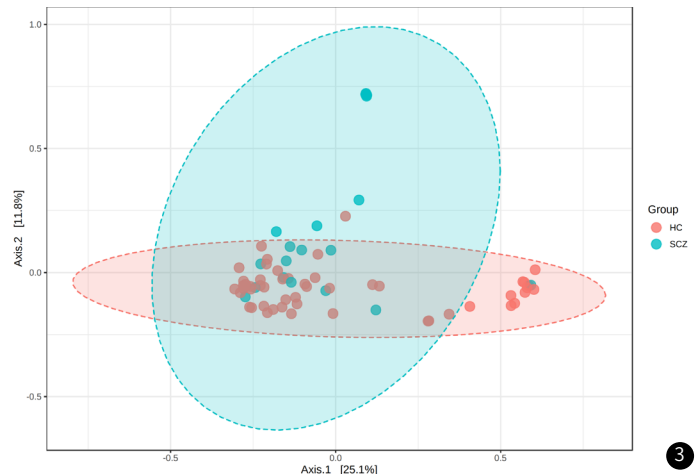


图3 SCZ组和HC组Beta-多样性的主坐标分析(PCoA)图

2.4 肠道微生物结构分析

2.4.1 肠道微生物结构组间差异分析 根据线性判别效应(Linear Discriminant Analysis Effect Size, LEfSe)方法做菌群差异分析, 以发现两组间具有统计学差异的菌群标志物, 其中用线性判别分析(Linear Discriminant Analysis, LDA)估计每个差异菌群的效应大小, LDA阈值效应值(Score)设置为2, P 取值为0.05(FDR校正)。

表2 SCZ组和HC组差异菌的Lefse分析特征表

项目		SCZ组	HC组	LDA score	P值	FDR
Family	Ruminococcaceae	17920	8514.4	-3.67	0.001598	0.034882
	Lachnospiraceae	20578	14894	-3.45	0.002584	0.034882
Genus	Faecalibacterium	12044	3518	-3.63	0.000134	0.005999
	Butyricoccus	296.72	75.837	-2.05	0.000261	0.005999
	Lachnospira	4861.1	1498.3	-3.23	0.000495	0.007595
	Roseburia	5914.4	3050	-3.16	0.000713	0.008204
	Dialister	1621.8	35.53	-2.9	0.004035	0.037117
	Faecalibacterium_prausnitzii	12039	3516.5	-3.63	0.000134	0.005086
Species	Butyricoccus_pullicaeorum	296.72	75.837	-2.05	0.000261	0.005086
	Roseburia_faecis	3191.6	1988	-2.78	0.000902	0.011726

本研究分析结果发现在不同分类水平上共找到8个具有差异的菌, 具体见表2。在科水平有疣微菌科和毛螺菌科; 在属水平, 粪杆菌属、Butyricoccus、毛螺菌属、氏菌属及杆菌属; 在种水平, 普拉梭菌、Butyricoccus pullicaeorum和Roseburia faecis, 以上这些菌群在SCZ组的相对丰度较HC组低, 并且差异均有统计学意义

[P (FDR) <0.05]。SCZ组和HC组组间具有差异性的菌群在各物种水平下LDA结果如图4所示。

2.4.2 组间差异性菌群与临床参数的相关性分析 对SCZ组和HC组两组间具有差异性的肠道微生物与患者的临床参数如年龄、性别、BMI、BPRS等进行相关性分析发现, 在两组样本中均未发现与患者的临床特征存在显著相关。分析结果见图5。

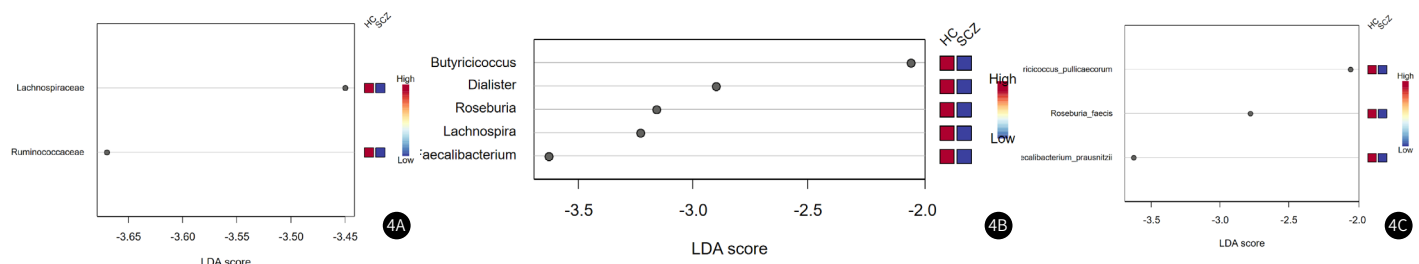


图4 SCZ组和HC组在各物种水平下LDA结果

KEGG预测功能差异图如图7所示。

3 讨论

近十多年来,肠道微生物已然成为目前研究的热点,当前主流的观点认为,肠道微生物通过微生物-肠-脑轴在各种神经精神疾病发挥作用。但关于肠道微生物在精神分裂症中的作用机制众说纷纭,未能得出令人满意的结论。近年来基因测序技术得到不断的发展,关于精神分裂症患者肠道微生物结构、功能预测等研究随之越来越深入。本研究的主要发现如下:首先,SCZ组和HC组组间Beta-多样性的差异具有统计学意义,另外进行的组间差异性菌群分析结果提示:在科水平有疣微菌科和毛螺菌科;在属水平,粪杆菌属、Butyrivibrio、毛螺菌属、氏菌属及杆菌属;在种水平,普拉梭菌、Butyrivibrio pullicaecorum和Roseburia faecis。其次,SCZ组和HC组在KEGG功能预测发现,两组样本在KEGG L1、KEGG L2、KEGG L3的部分功能预测的差异具有统计学意义。

本研究发现,SCZ患者和HC患者的肠道微生物Alpha-多样性无差异性,而组间Beta-多样性差异显著,但是从图4显示的Beta-多样性PCoA图和置信椭圆的分布来看,总体的物种组成上大部分相似,都是以拟杆菌、厚壁菌、放线菌等为主。与本研究结果类似,不少研究^[6-8]发现精神分裂症患者的肠道微生物主要是变形杆菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和放线菌门发生了改变。本研究提示,SCZ组和HC组在门水平含有较丰富的拟杆菌、厚壁菌,另外,SCZ组在门水平上的变形菌含量较HC组高。有研究^[9-10]发现,变形菌门的丰度改变与肥胖、炎症和肠道通透性改变有关。有研究发现,在慢性精神分裂症患者的肠道微生物中,变形菌门有增加^[6]或者减少^[11],但在未在口腔微生物中发现这种情况^[12],这表明变形菌丰度不平衡是肠道微生物所特有的。Castro和他的同事^[12]报告了对16名精神分裂症患者和16名HC的口咽微生物组进行鸟枪宏基因组分析的结果,两组的口腔微生物在门和属水平上都存在明显的差异,在SCZ组和HC组中占比较高的是变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门,而且该研究发现乳酸菌包括乳酸杆菌和双歧杆菌在精神分裂症患者中相对丰富。Shen等^[6]研究发现在门水平上,发现精神分裂症患者中变形菌的丰度显著增加,在属水平上,与健康对照组相比,琥珀弧菌属、巨球菌属、柯林斯菌属、梭菌属、克雷伯氏菌属和甲烷短杆菌属的相对丰度显著较高,而布氏杆菌属、粪球菌属、罗斯氏菌属的丰度则有所下降。

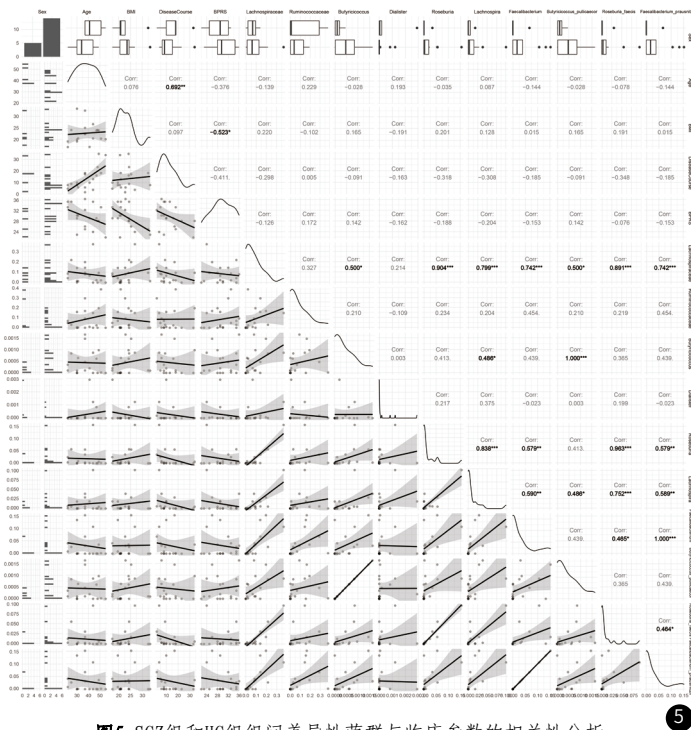


图5 SCZ组和HC组组间差异性菌群与临床参数的相关性分析

2.5 肠道微生物功能预测

2.5.1 KEGG功能预测 使用PICRUST工具对所有的基因序列基于KEGG数据库预测菌群功能,选取丰度最高的功能进行分类,进行相对丰度计算,获得相对丰度文件,绘制样品丰度比较的柱状图,柱状图以堆叠柱状图形式展现。

在KEGG L1上,新陈代谢、遗传信息处理和细胞过程的功能在两组样本中丰度较高,而在生物系统、人类疾病、环境信息处理的功能丰度较低。在KEGG L2上,两组在辅助因子和维生素代谢、心血管疾病、氨基酸代谢、其他氨基酸代谢及核苷和多酮类化合物的代谢的功能丰度较高。具体如图6所示。

另外根据Lefse方法确定SCZ组和HC组患者的KOs相对丰度差异。在KEGG L1,两组样本在新陈代谢、遗传信息处理和生物系统三个方面的差异具有统计学意义 $[P(FDR) \text{ 均} < 0.05]$,另外,SCZ组在新陈代谢的相对丰度较HC组高 $[P(FDR)=0.002]$,相反,HC组在遗传信息处理和生物体系统的相对丰度较SCZ组高 $[P(FDR) \text{ 分别为 } 0.002、0.036]$ 。SCZ组和HC组两组样本在KEGG L2层级预测功能发现,29种功能中有7种功能的差异在统计学方面有意义 $[P(FDR) \text{ 均} < 0.05]$,分别是免疫疾病,转录,传染病-寄生虫病,核苷酸代谢,折叠、分类、分解,复制和修复,转移。SCZ组、HC组两组

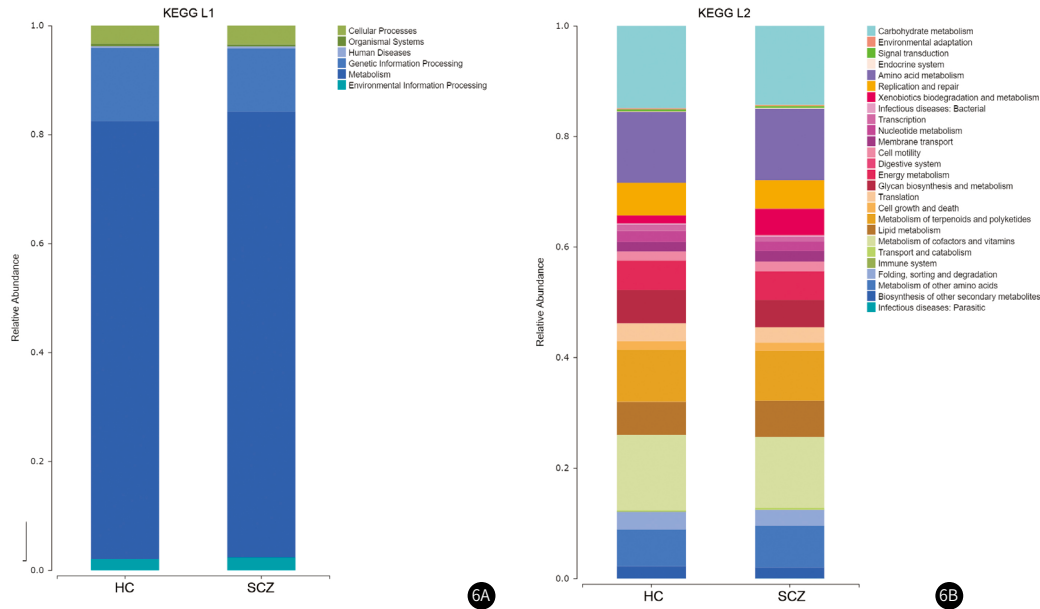


图6 SCZ组和HC组菌群在KEGG 各层级的功能相对丰度分析

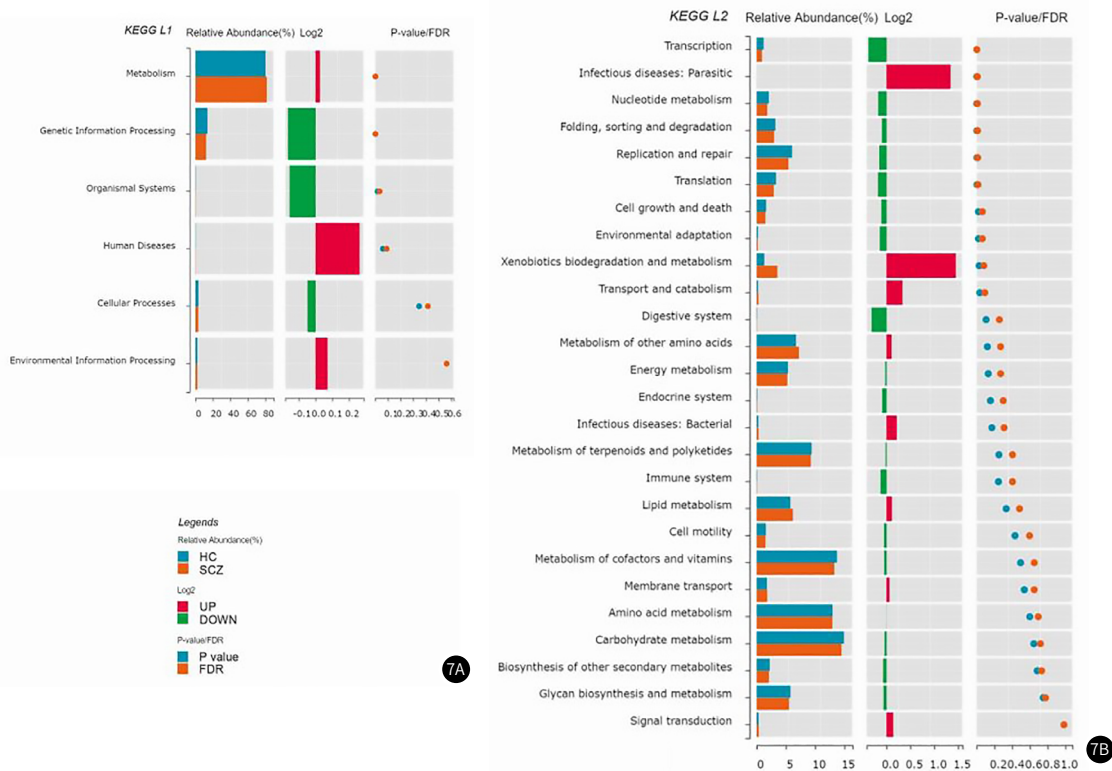


图7 SCZ组和HC组两组在KEGG各层级预测功能差异图

本研究中, SCZ患者是在服用精神科药物的情况下进行粪便微生物检测, 故不能排除精神科药物对菌群多样性及丰度的影响。目前也有不少研究在探讨精神科药物对肠道微生物的影响。Yuan等^[13]研究了首发SCZ患者(n=41)在为期24周利培酮治疗后的微生物群变化。使用利培酮干预前SCZ患者粪便中的双歧杆菌、大肠杆菌和乳酸杆菌较HC明显减少, 相反, 球状梭菌是增加的, 而经利培酮治疗24周后, 减少的双歧杆菌和大肠杆菌的数量较前明显增加, 而菌群明显减少的是球状芽孢杆菌和乳酸杆菌。还有一些研究集中在肠道微生物群在抗精神病药物治疗中的作用。奥氮平处理后微生物群的变化首先在大鼠中报道。该研究^[14]观察到微生物菌群

总体多样性降低, 在门水平, 放线菌和变形杆菌的相对丰度减少, 而厚壁菌的相对丰度增加, 在这项研究中还发现微生物组成的变化伴随着体重增加、内脏脂肪组织增加以及炎症和代谢参数的改变, 而且这些改变与性别有关, 即雌性比雄性更明显。相反, Kao等^[15]证明奥氮平给药对大鼠肠道微生物群没有显著影响。同样, 有学者^[16]发现, 在精神分裂症患者中, 用奥氮平治疗6周后, 肠道微生物群组成没有改变。但是, 这些研究结果存在不一致, 可重复性低, 可能与方法学、样本量、地区、性别、年龄等因素有关。

本研究还进行了SCZ组和HC组的KEGG功能预测的相对丰度差异。在KEGG L1, 组间差异在新陈代谢、遗传信息处

理和生物系统三个方面的差异具有统计学意义,另外,SCZ组在新陈代谢的相对丰度较HC组高,相反,HC组在遗传信息处理和生物系统的相对丰度较SCZ组高。本研究与部分研究结果类似,Shen等^[6]的研究发现精神分裂症患者的功能通路发生了改变,如亚油酸、维生素B6、半胱氨酸、脂肪酸、淀粉、蔗糖、色氨酸、蛋氨酸等代谢途径的合成以及一些异源物质的降解。而在Yang等^[17]的研究中,发现与高危受试者、健康对照相比,超高危受试者关于预测丙酮酸合成,乙酰辅酶A合成和脂肪酸生物合成起始途径的短链脂肪酸是显著增加的,此外,在同一研究里,Yang等^[17]发现,与高危受试者、健康对照相比,超高危受试者的胆碱水平也显著升高。Yang等^[17]的研究发现超高危受试者的肠道微生物群和影像学研究都表明脑膜功能障碍,有力地支持精神分裂症的微生物-肠脑轴假说。

回顾本研究,主要存在以下不足:一是我们的研究是一项横断面研究,这限制了探索肠道微生物与精神分裂症的动态变化。其次,本研究的样本量很小,限制了探索肠道微生物差异的潜在混杂因素。三是本研究纳入的人群是长期服用精神科药物,研究中未能排除精神科药物对肠道微生物结构和功能的影响。

本研究通过16S RNA基因组测序技术对SCZ患者肠道微生物结构特征及其代谢功能进行了预测,发现与健康对照相比,精神分裂症患者的肠道微生物多样性和结构上发生显著差异,支持前人的研究结果。最后,本研究在对具有差异性的肠道微生物的代谢通路分析中发现具有显著差异的KOs。综上所述,基于16S RNA基因测序技术,本研究进一步丰富了精神分裂症肠道微生物结构及代谢方面的研究,为阐明精神分裂症的病理生理学机制提供了理论数据,有利于寻找精神分裂症的特异性的肠道微生物标记物。

参考文献

- [1] Cenit M C, Sanz Y, Codoner-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30): 5486-5498.
- [2] Kelly J R, Minuto C, Cryan J F, et al. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2021, 234: 4-23.
- [3] Socala K, Doboszewska U, Szopa A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105840.
- [4] Caporaso J G, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data[J]. *Nat Methods*, 2010, 7(5): 335-336.
- [5] Dhariwal A, Chong J, Habib S, et al. MicrobiomeAnalyst: A web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W180-W188.
- [6] Shen Y, Xu J, Li Z, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study[J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 470-477.
- [7] Dunphy-Doherty F, O'mahony S M, Peterson V L, et al. Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 68: 261-273.
- [8] Pyndt J B, Krych L, Pedersen T B, et al. Investigating the long-term effect of subchronic phencyclidine-treatment on novel object recognition and the association between the gut microbiota and behavior in the animal model of schizophrenia[J]. *Physiol Behav*, 2015, 141: 32-39.
- [9] Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: Correlation with inflammatory and metabolic parameters[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(6): 514-522.
- [10] Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation[J]. *Gut*, 2014, 63(1): 116-124.
- [11] Nguyen T T, Kosciolk T, Maldonado Y, et al. Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects[J]. *Schizophr Res*, 2019, 204: 23-29.
- [12] Castro-Nallar E, Bendall M L, Perez-Losada M, et al. Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls[J]. *PeerJ*, 2015, 3: e1140.
- [13] Yuan X, Zhang P, Wang Y, et al. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naive, normal weight patients with first episode schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 201: 299-306.
- [14] Davey K J, O'mahony S M, Schellekens H, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: Effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters[J]. *Psychopharmacology (Berl)* 2012, 221(1): 155-169.
- [15] Kao A C, Chan K W, Anthony D C, et al. Prebiotic reduction of brain histone deacetylase (HDAC) activity and olanzapine-mediated weight gain in rats, are acetate independent[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 150: 184-191.
- [16] Pelka-Wysiecka J, Kaczmarczyk M, Baba-Kubis A, et al. Analysis of Gut Microbiota and Their Metabolic Potential in Patients with Schizophrenia Treated with Olanzapine: Results from a Six-Week Observational Prospective Cohort Study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10).
- [17] He Y, Kosciolk T, Tang J, et al. Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis[J]. *Eur Psychiatry*, 2018, 53: 37-45.

(收稿日期: 2022-04-01)