

论 著

基于扩散谱成像探究T2DM胼胝体微结构改变与肠道菌群之间的关系*

汪旭洋 许 珊 杨 东

伍建林*

大连大学附属中山医院放射科

(辽宁 大连 116000)

【摘要】目的 基于扩散谱成像探究T2DM患者胼胝体体部白质微结构改变与肠道菌群之间的关系。方法 招募34名T2DM患者及年龄、性别相匹配的20名健康志愿者，采集所有受试者的DSI图像，通过DSI-studio软件进行Q空间微分同构重建并对胼胝体体部进行确定性纤维追踪获得相应扩散参数，分析T2DM与HC组受试者胼胝体体部扩散磁共振参数的差异。同时，通过高通量测序获得所有被试优势菌群的丰度数据，并比较种水平上优势菌群丰度的组间差异。将性别、年龄作为协变量，通过spearman偏相关分析计算T2DM患者具有差异的磁共振指标与差异菌门之间的相关性。结果 T2DM组胼胝体体部的定量各向异性参数低于HC组($P=0.005$)。相对于HC组，T2DM组在种水平上长双歧杆菌丰度较高($P=0.014$)而卵形拟杆菌丰度较低($P=0.001$)，其中T2DM组长双歧杆菌的丰度与定量各向异性呈负相关($P<0.05$)。结论 T2DM患者胼胝体体部可能存在白质微结构损伤，并且这种白质结构的改变与肠道菌群的改变之间存在一定关联。

【关键词】2型糖尿病；扩散谱成像；肠道菌群；胼胝体

【中图分类号】R445.2；R587.2

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(82071911)；

大连市科技创新基金(2021JJ12SN38)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.04.005

Exploring the Relationship between Microstructural Changes in the Corpus Callosum and Gut Microbiota in T2DM Using Diffusion Spectrum Imaging*

WANG Xu-yang, XU Shan, YANG Dong, WU Jian-lin*.

Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Dalian University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the relationship between the white matter microstructure of corpus callosum and gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on diffusion spectrum imaging. **Methods** Thirty-four T2DM patients and 20 age- and sex-matched healthy volunteers were recruited. DSI images of all subjects were collected. Q-space diffeomorphism reconstruction was performed by DSI-Studio software, and the corresponding diffusion parameters of the corpus callosum were obtained by deterministic fiber tracking. The differences of diffusion magnetic resonance parameters of corpus callosum between T2DM and HC groups were analyzed. At the same time, the abundance data of dominant flora of all subjects were obtained by high-throughput sequencing, and the differences in the abundance of dominant flora at the species level between groups were compared. Taking gender and age as covariates, spearman partial correlation analysis was used to calculate the correlation between the MRI parameters with differences and the different phyla in T2DM patients. **Results** The T2DM group had significantly lower quantitative anisotropy parameters of the corpus callosum than the HC group ($P=0.005$). Compared with the HC group, the T2DM group had a significantly higher abundance of longum ($P=0.014$) and a significantly lower abundance of ovatus ($P=0.001$) at the species level. The abundance of longum in the T2DM group was negatively correlated with the quantitative anisotropy ($P<0.05$). **Conclusion** There may be white matter microstructural damage in the corpus callosum of T2DM patients, and there is a certain correlation between the changes of white matter structure and the changes of gut microbiota.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Diffusion Spectrum Imaging; Gut Microbiota; Corpus Callosum

T2DM是以高血糖为特征的慢性代谢性疾病，由于长期胰岛素抵抗、全身炎症反应及氧化应激，T2DM通常会引起卒中、痴呆等多种神经系统并发症，给人们带来严重的生理及心理上的负担^[1-2]。此前已经有多项研究表明血糖异常可以引起白质纤维损伤及白质结构萎缩^[3]，T2DM患者的白质损伤多集中于胼胝体、双侧丘脑后辐射、双侧外囊等区域，其中胼胝体体部是受血糖影响损伤最严重的脑区，影像学研究表明在糖尿病前期即可出现胼胝体体部各项异性分数(FA)的减低及平均扩散率(MD)的增高，提示胼胝体体部结构的疏松以及纤维束的减少^[4]。而肠道菌群的改变是影响T2DM相关并发症的重要因素，有研究指出以拟杆菌为代表的部分肠道微生物可以通过碳水化合物的代谢改善胰岛素的抵抗^[5]，更有研究通过菌群移植、益生菌干预等方法可以影响神经疾病患者的脑结构及功能的损伤^[6-7]，但是T2DM胼胝体结构改变与肠道菌群之间的关系尚缺乏影像学证据。

此前对胼胝体变性、损伤等方面的影像学研究多基于扩散张量成像，但是DTI由于自身模型的原因在面对纤维交叉、部分容积效应时存在显著局限性，而扩散谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)不基于任何模型，通过更多的b值及梯度方向可以更好的进行纤维追踪^[8]。本研究通过DSI对胼胝体体部进行确定性纤维追踪，获得更多的扩散磁共振数据，并结合肠道菌群数据分析T2DM患者胼胝体体部微观白质改变与肠道优势菌群之间的关系，填补了相关领域的研究空白，为进一步揭示肠-脑轴的具体生理机制提供了重要的影像学基础研究。

1 资料与方法

1.1 研究设计 本研究于2021年8月至2022年8月期间在大连大学附属中山医院内分泌科收集T2DM患者34名，同时招募健康志愿者20名。本研究经医院伦理委员会审批通过(批准号：2020017)，所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究参与者 本研究的纳入标准：T2DM诊断需满足2021年美国糖尿病协会(american diabetes association, ADA)制定的“糖尿病医学诊疗标准”；所有被试既往无明确的脑部外伤史及神经系统相关疾病者；受教育年限 ≥ 6 年；右利手者。排除标准：不能配合完成MRI及相关检查者；常规MRI检查显示脑内有病变者，如严重脑白质病变等；慢性肠炎、克罗恩病等胃肠道疾病者；近期服用抗生素及微生态制剂等影响肠道菌群的药品、保健品者；合并有其它代谢性疾病者。

1.3 磁共振数据采集 采用Simens 3.0T超导磁共振扫描仪(Magnetom Skyra)及32通道头颅专用相控阵列线圈。先行T2WI扫描，参数：TR=3610ms，TE=112ms，层数=20，层厚=5.5mm，视野=230mm $\times$ 186mm，矩阵=384 $\times$ 218，扫描时间为54s；符合纳入

【第一作者】汪旭洋，男，硕士研究生在读，主要研究方向：中枢神经系统影像诊断学。E-mail: xuyangwang15@163.com

【通讯作者】伍建林，男，主任医师，主要研究方向：中枢神经系统及呼吸系统影像诊断学。E-mail: cjr.wujianlin@vip.163.com

标准者行DSI序列检查, 参数: TR=5100ms, TE=109ms, 体素大小2.1mm×2.1mm, ×2.0mm, 层数=70, 层厚=2.0mm, 视野=230mm×230mm, 矩阵=110×110, 扫描时间为683s, b值为0~3000s/mm²。

1.4 纤维追踪 先使用FSL的涡流校正、剥头皮对DSI图像进行了预处理, 随后将Nifti文件转换成Dsi-studio软件独有的SRC格式的文件, 通过软件自带的图像质量检查去除质量不合格的图片。

选择了基于Q空间的微分重构算法(QSDR)在MNI空间内进行图像重建, 并在重建后的fib文件中选择针对胼胝体体部的确定性纤维追踪, 纤维追踪在整个大脑中总共2,000,000个种子点进行的, 长度小于30或长度超过300毫米的纤维被丢弃, 基于官方默认设置, 在0.5-0.7之间随机选择阈值, 当定量各向异性参数低于阈值时追踪停止, 见图1。

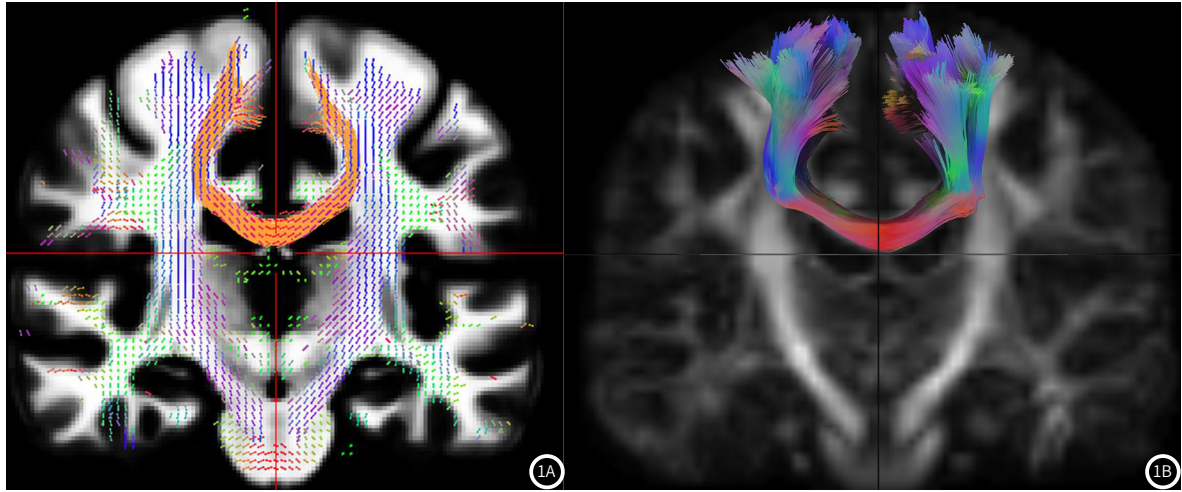


图1A-图1B 胼胝体体部的确定性纤维追踪示意图。冠状位脑白质背景下的胼胝体体部纤维走行(图1A); 胼胝体体部的1/4体素的纤维束密度影像(Tract Density Imaging, TDI), 用彩图显示不同纤维的走行方向(图1B)。

1.5 肠道菌群测序 所有受试者均通过检测粪便标本进行肠道菌群分析, 受试者于MRI检查的前一天内采集粪便样本, 将其放置于无菌标本试管内, 用-80℃液氮罐将粪便标本试管进行冷冻保存备用。通过深圳微科盟生物组学团队进行因此本研究主要针对V3-V4区采用高通量测序仪Miseq或Hiseq对其进行测序, 通过生物信息学分析获得特定实验样品中细菌物种的组成、丰度、群落比较以及多样性指数分析等诸多信息。即以十六烷基三甲基溴化铵进行粪便DNA抽选提取, 根据特异性引物341F(5'-CCTAYGGGRBGCASCAG-3')和806R(5'-GGACTACNNGGTATCTAAT-3')对16S rRNA基因V3-V4可变区进行聚合酶链式反应扩增, 将得到的产物纯化, 采用Illumina NovaSeq平台对测序样本进行双端测序, 测序数据经过barcode拆分后获得的有效序列信息统计, 使用Qiime 2软件中的DADA2插件对所有样品的全部原始序列进行质量控制、去噪、拼接、去嵌合, 形成特征序列, 然后进行物种分类、物种丰度等分析。

1.6 统计分析 由于非优势菌种在不同个体间差异过大且数量过少, 仅将除未分类以外的占比前六的优势菌种及所有磁共振参数纳入后续统计。采用SPSS 26.0统计软件, 所有计量资料均进行正态分布检验, 方差齐性检验, 符合正态分布表示为($\bar{x} \pm s$)并采用独立样本t检验, 不符合正态分布表示为中位数(上下四分位数)并采用Mann-Whitney U检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。将性别及年龄作为协变量, 通过spearman偏相关分析计算具有差异的磁共振指标与差异菌种丰度的相关性, 并使用Bonferroni校正方法行多重检验校正, 检验水平设定为 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 一般资料 T2DM组与HC组性别、年龄及受教育年限差异均无统计学意义($P > 0.05$), T2DM组空腹血糖及糖化血红蛋白高于HC组($P < 0.05$), 详见表1。

表1 T2DM与HC组受试者一般资料指标及实验室指标的比较

项目	T2DM组(n=34)	HC组(n=20)	T/Z/ χ^2	P
性别(男/女)/例	18/16	6/14	2.684	0.101 ^a
年龄/岁	58.00(54.00, 62.00)	54.00(41.50, 58.00)	-1.916	0.055 ^b
受教育年限/年	12.00(9.00, 15.00)	15.00(10.00, 16.00)	-1.180	0.238 ^b
FPG/(mol·L ⁻¹)	8.29(6.88, 9.27)	5.18(5.06, 5.98)	-5.478	<0.001 ^b
HbA1c/(%)	7.90(7.00, 9.70)	5.60(5.20, 5.85)	-5.887	<0.001 ^b
CHO/(mmol·L ⁻¹)	5.25±1.47	4.95±0.94	-0.754	0.454 ^c
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.77(1.16, 2.94)	1.30(1.07, 1.65)	-1.899	0.058 ^b
LDL/(mmol·L ⁻¹)	3.21(2.57, 4.01)	3.16(3.04, 3.60)	-0.018	0.986 ^b
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.19±0.27	1.31±0.27	1.461	0.150 ^c

注: *表示T2DM组与HC组差异具有统计学意义($P < 0.05$)

HC为正常对照; T2DM为2型糖尿病; FPG为空腹血糖; HbA1c为糖化血红蛋白; CHO为总胆固醇;

TG为甘油三酯; LDL为低密度脂蛋白; HDL为高密度脂蛋白; a: χ^2 检验; b: U检验; c: T检验。

2.2 两组间胼胝体体部扩散磁共振参数比较 相对于HC组, T2DM组受试者胼胝体体部的定量各向异性参数(QA)值减低

($P < 0.05$), 而FA、MD、轴向扩散率(AD)、径向扩散率(RD)及各向同性扩散率(ISO)值两组之间的差异均不具有统计学意义

($P>0.05$), 详见表2。

2.3 两组间优势菌种的差异比较 在种水平上, T2DM组的长双歧杆菌丰度高于HC组受试者($P<0.05$), 而卵形拟杆菌丰度低于HC组($P<0.05$), 详见图2。其余菌种差异均不具有统计学意义($P>0.05$)。

表2 T2DM与HC组受试者胼胝体部扩散磁共振参数比较

项目	T2DM组(n=34)	HC组(n=20)	T/Z/ χ^2	P
QA/(mm ²)	0.416926(0.379936, 0.427022)	0.427804(0.414688, 0.447070)	-2.794	0.005
FA/(mm ²)	0.755425±0.033294	0.750028±0.030739	-0.591	0.557
MD/(mm ²)	1.252710±0.044407	1.254584±0.030515	0.174	0.862
AD/(mm ²)	0.506738±0.035563	0.497751±0.035584	-0.897	0.374
RD/(mm ²)	0.892289±0.062783	0.908513±0.088133	0.788	0.434
ISO/(mm ²)	0.594849±0.040761	0.608478±0.058112	1.011	0.317

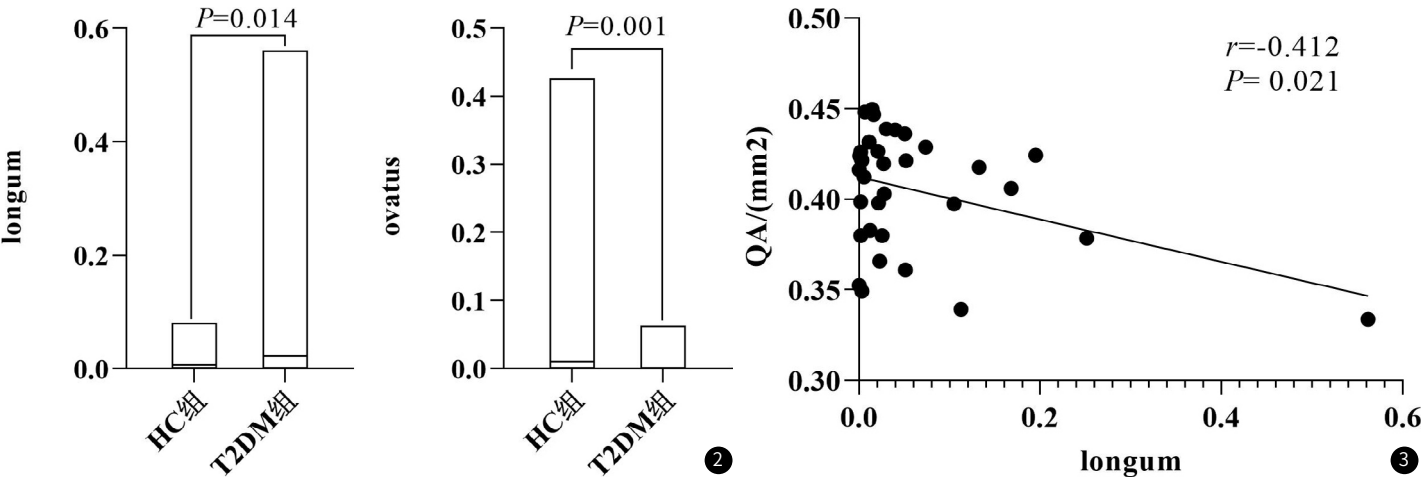


图2 两组间长双歧杆菌(2A)、卵形拟杆菌箱式图(2B); longum: 长双歧杆菌; ovatus: 卵形拟杆菌。
图3 T2DM组双歧杆菌与QA的相关性。QA: 定量各向异性参数; longum: 长双歧杆菌。

3 讨论

T2DM从早期的糖耐量受损阶段即可引起脑白质纤维的广泛受损, 并且随着病程发展葡萄糖代谢异常引起的不良反应可从双侧半球内逐渐发展到半球之间, 而作为连接双侧半球的脑内最大白质纤维束^[9], 胼胝体成为了T2DM损伤最严重的脑区, 根据此前基于白质纤维束的影像学研究进一步指出了胼胝体的体部是高血糖状态下白质完整性减低最明显的区域之一^[4]。而近些年肠道菌群干预措施被认为是改善T2DM神经系统并发症的重要潜在治疗手段, 不同菌群的代谢产物可以通过肠-脑轴以神经、体液及免疫等途径影响脑的结构与功能, 改善胰岛素抵抗并发挥神经保护作用^[10], 因此研究不同菌群与胼胝体纤维完整性之间的关系, 有助于加深对肠-脑轴具体生理机制的理解, 为临床干预提供新的思路。

T2DM引起的氧化应激可以导致内皮功能障碍和血脑屏障透过度增高, 内皮功能障碍可以加重T2DM促炎及促凝状态, 而血脑屏障透过度增高会导致外周有害物质进入中枢神经系统并引起脑小血管相关疾病, 均可以导致白质纤维的损伤^[11]。本研究中, T2DM患者胼胝体体部的QA值低于健康受试者, 提示白质纤维的完整性受损, 相对于FA, QA对于纤维交叉、容积效应及水肿并不敏感, 更多反映的是在T2DM病理条件下导致的轴索损伤及脱髓鞘^[12-13]。

本研究通过高通量测序结果发现, 在种水平上T2DM患者肠道中卵形拟杆菌丰度减低而长双歧杆菌丰度增高, 研究表明拟杆

2.4 T2DM组差异菌种与定量各向异性的相关性分析 T2DM组长双歧杆菌与QA成负相关($r=-0.412$, $P=0.021$), 经事后校正相关性仍具有统计学意义($P<0.05$), 详见图3。卵圆形拟杆菌与QA的相关性不具有统计学意义($P>0.05$)。

菌是有助于改善葡萄糖、半乳糖等碳水化合物的代谢并进一步改善胰岛素抵抗水平, 并且拟杆菌是肠道中维生素K、短链脂肪酸的重要来源^[14], 维生素K和丙酸、丁酸可以通过促进髓鞘的生成发挥改善认知的作用^[15-16], 在拟杆菌中卵形拟杆菌已被证实与N-甲基羟色胺水平密切相关, 是对宿主有益的菌种^[17]。而长双歧杆菌此前被认为是一种具有抗衰老作用的益生菌, 但是在本研究中T2DM患者长双歧杆菌的丰度不仅高于健康受试者, 而且与胼胝体体部QA的值成负相关, 这可能与细菌本身的代谢方式及T2DM患者的生活习惯有关, 长双歧杆菌在分解单糖的同时也会加速乙酸和乙醇的产生, 而后者是白质损伤的重要因素之一^[18-20]。

本研究仍存在一些局限性, 我们招募的T2DM患者胼胝体体部的FA及MD等参数均未见显著差异, 与先前研究的结果存在一定出入, 可能是由于T2DM所引起的损伤多局限于部分区域而非整个胼胝体体部的白质纤维, 在今后的研究中我们将结合神经突方向离散度和密度成像技术, 通过更加具有特异性的指标分析T2DM患者受损脑区细胞内外及脑脊液中水分子的扩散情况, 以期更加深入的揭示T2DM肠道菌群改变影响白质完整性的病理生理机制。

环中的含量进一步增加^[19]。本研究经ROC曲线分析显示；血清NSE诊断高胆红素血症新生儿脑损伤的AUC为0.830，敏感度为73.91%，特异度为82.43%，说明血清NSE能够反映高胆红素血症新生儿病情严重程度，对新生儿脑损伤进行预测。本研究还显示，头颅MRI联合血清S-100蛋白、NSE诊断时，AUC为0.881，敏感度为91.30%，特异性为78.38%，提示临床可通过联合监测高胆红素血症新生儿头颅MRI、血清S-100蛋白、NSE水平变化诊断高胆红素血症新生儿脑损伤。

综上所述，高胆红素血症新生儿脑损伤与头颅MRI、血清S-100蛋白、NSE水平有关，且颅脑MRI的G/P值、血清S-100蛋白、NSE水平越高提示高胆红素血症新生儿出现脑损伤，具有诊断价值。

参考文献

[1]薛国昌,张华丽,丁学星,等.黄疸比色卡对新生儿高胆红素血症诊断效能的多中心评估[J].中华儿科杂志,2024,62(6):535-541.

[2]刘华,郑欢记,何泳聪,等.常规MRI定量检测对新生儿高胆红素血症诱导脑损伤的诊断价值[J].临床放射学杂志,2023,42(4):660-665.

[3]荆彦平,强孔俊,骆宾,等.急、慢性胆红素脑病MRI特征及鉴别诊断[J].临床放射学杂志,2018,37(11):1906-1909.

[4]阳华妹,邓毅,王丽,等.高胆红素血症足月新生儿血清NSE、脐血白蛋白水平对脑损伤的预测价值[J].海南医学院学报,2020,26(19):1480-1484.

[5]夏群,李磊,沈怀云,等.血清NSE和S100B蛋白在新生儿高胆红素脑损伤的早期诊断及预后评估中的作用[J].海军医学杂志,2021,42(6):756-760.

[6]Kemper AR,Newman TB,Slaughter JL,et al.Clinical practice guideline revision:management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J].Pediatrics,2022,150(3):e2022058859.

[7]中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.

[8]付慧,熊虹,康文清.血清S100蛋白及神经元烯醇化酶在新生儿胆红素脑病中表达及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(7):676-677.

[9]Bech LF,Donneborg ML,Lund AM,et al.Extreme neonatal hyperbilirubinemia,acute bilirubin encephalopathy,and kernicterus spectrum disorder in children with galactosemia[J].Pediatr Res,2018,84(2):228-232.

[10]汤文建,黄裕斌,李莉,等.基于高胆红素血症新生儿苍白球/壳核TIWI信号强度比值模型构建及其对胆红素脑病的预测价值[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(4):23-25.

[11]王栋,李盛杰,张宁,等.初探MRI联合血清NSE水平评估新生儿高胆红素血症脑损伤的临床价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(5):134-136.

[12]代红,范小康.高胆红素血症新生儿血清NPY、S100B蛋白、B/A比值与胆红素脑损伤的关系[J].海南医学,2020,31(23):3050-3053.

[13]谭学渊,林立夫,陈珊红,等.新生儿胆红素脑病脑损伤的MRI征象分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(3):1-3.

[14]Zheng H,Lin J,Lin Q,et al.Magnetic resonance image of neonatal acute bilirubin encephalopathy:a diffusion kurtosis imaging study[J].Front Neurol,2021,12:645534.

[15]丁海燕,陈琪,孙婷,等.重度新生儿高胆红素血症发生急性胆红素脑病的危险因素及头颅磁共振G/P值联合血清TSB、NSE的预测价值研究[J].现代生物医学进展,2023,23(19):3719-3723,3635.

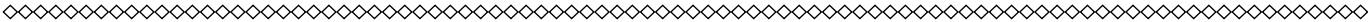
[16]聂晓改,彭传梅,张云芳,等.S100β、IL-6、hs-CRP联合检测明显提高急性创伤性颅脑损伤诊断的灵敏性[J].实用医学杂志,2024,40(11):1580-1585.

[17]田亚慧,黄楠楠,于凤琴.血清学指标对新生儿胆红素脑损伤的评价意义[J].中国妇幼健康研究,2019,30(1):10-14.

[18]高淑强,悦光,杜逸婷.高胆红素血症新生儿血清NSE、B/A比值水平与胆红素脑损伤的关系[J].解放军预防医学杂志,2018,36(7):896-898,917.

[19]陈清,钱霜霜,林锋.NSE联合NPY对新生儿高胆红素血症脑损伤早期诊断的临床意义[J].重庆医学,2019,48(10):1784-1786.

(收稿日期: 2024-10-24)
(校对编辑: 姚丽娜)



(上接第16页)

参考文献

[1]Zilliox L A,Chadrasekaran K,Kwan J Y,et al.Diabetes and cognitive impairment[J].Curr Diab Rep,2016,16(9):87.

[2]汪丽娜,徐梅梅,肖勇.2型糖尿病伴轻度认知障碍患者丘脑扩散峰度成像研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(4):13-5.

[3]Georgakis M K,Harshfield E L,Malik R,et al.Diabetes mellitus,glycemic traits,and cerebrovascular disease:a mendelian randomization study[J].Neurology,2021,96(13):e1732-e42.

[4]Jing J,Zhou Y,Pan Y,Et al.Reduced white matter microstructural integrity in prediabetes and diabetes:a population-based study[J].EBioMedicine,2022,82:104144.

[5]takeuchi t,kubota t,nakanishi y,et al.Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance[J].Nature,2023,621(7978):389-95.

[6]góralczyk-bińkowska a,szmajda-krygier d,koźłowska e.The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders[J].Int J Mol Sci,2022,23(19).

[7]Pinto-Sanchez M I,Hall G B,Ghajar K,et al.Probiotic bifidobacterium longum ncc3001 reduces depression scores and alters brain activity:a pilot study in patients with irritable bowel syndrome[J].Gastroenterology,2017,153(2):448-59.e8.

[8]Leng B,Han S,Bao Y,et al.The uncinat fasciculus as observed using diffusion spectrum imaging in the human brain[J].Neuroradiology,2016,58(6):595-606.

[9]张鹏,夏建国,周文苏,等.DTI技术在non-NPSLE患者脑白质微结构变化中的研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(06):31-3.

[10]MAYER E A,NANCE K,CHEN S.The gut-brain axis[J].Annu Rev Med,2022,73:439-53.

[11]Taylor W D,Aizenstein H J,Alexopoulos G S.The vascular depression hypothesis:mechanisms linking vascular disease with depression[J].Mol Psychiatry,2013,18(9):963-74.

[12]Yeh F C,Zaydan I M,Suski V R,et al.Differential tractography as a track-based biomarker for neuronal injury[J].Neuroimage,2019,202:116131.

[13]Shen C Y,Tyan Y S,Kuo L W,et al.Quantitative evaluation of rabbit brain injury after cerebral hemisphere radiation exposure using generalized q-sampling imaging[J].PLoS One,2015,10(7):e0133001.

[14]Zafar H,Saier Mh Jr.Gut bacteroides species in health and disease[J].Gut Microbes,2021,13(1):1-20.

[15]Simes D C,Viegas C S B,Araújo N,et al.Vitamin k as a diet supplement with impact in human health:current evidence in age-related diseases[J].Nutrients,2020,12(1).

[16]Tomioka S,Seki N,Sugiura Y,et al.Cooperative action of gut-microbiota-accessible carbohydrates improves host metabolic function[J].Cell Rep,2022,40(3):111087.

[17]Han N D,Cheng J,Delannoy-Bruno O,et al.Microbial liberation of N-methylserotonin from orange fiber in gnotobiotic mice and humans[J].Cell,2022,185(14):2495-509.e11.

[18]De La Monte S M,Kril J J.Human alcohol-related neuropathology[J].Acta Neuropathol,2014,127(1):71-90.

[19]洪小瑜,戴亚丽,林秋讯,等.生活方式的管理对新诊断2型糖尿病患者肠道菌群的影响[J].罕少疾病杂志,2021,28(02):99-102.

[20]王萍,李强,何小群,等.肠道菌群失调对2型糖尿病患者生物钟信号通路的影响[J].罕少疾病杂志,2024,31(05):100-101.

(收稿日期: 2024-03-05)
(校对编辑: 姚丽娜)