

不同时期精神分裂症患者血浆脂多糖水平与肠道菌群特征的比较及相关性研究

李明玉, 杨翠先*

云南省传染病医院检验科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年12月28日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月30日

摘要

目的: 比较不同时期精神分裂症患者的血浆脂多糖水平和肠道菌群特征的变化及其相关性, 探索肠道菌群的变化在精神分裂症患者疾病进展中的潜在机制。方法: 纳入不同时期的精神分裂症患者(急性期19例、缓解期22例), 收集受试者的一般资料, 采集受试者血浆和粪便样本, 检测其血浆中的脂多糖水平, 采用16S rRNA基因高通量测序分析其肠道菌群特征, 并探究精神分裂症患者的肠道菌群与血浆脂多糖水平的相关性。结果: 不同时期精神分裂症患者的血浆脂多糖水平均高于健康对照组($P < 0.05$), 但急性组与缓解组间血浆LPS水平无显著差异($P = 0.263$)。精神分裂症患者急性组的肠道菌群Alpha多样性Chao1、Ace、Shannon指数高于缓解组($P < 0.05$), 不同时期精神分裂症患者的肠道菌群Beta多样性差异不存在统计学意义($P > 0.05$); 精神分裂症急性组和缓解组肠道菌群物种组成不同; 与缓解组相比, 精神分裂症急性组的拟杆菌门(p_Bacteroidota)、拟杆菌纲(c_Bacteroidia)、拟杆菌目(o_Bacteroidales)相对丰度较高($P < 0.05$)。急性组血浆脂多糖水平与拟杆菌门(p_Bacteroidota)、拟杆菌纲(c_Bacteroidia)、拟杆菌目(o_Bacteroidales)、酸杆菌门(Acidobacteriota)、冷杆菌属(Psychrobacter)呈正相关($P < 0.05$); 缓解组血浆脂多糖水平与拟杆菌门(p_Bacteroidota)、拟杆菌纲(c_Bacteroidia)呈正相关($P < 0.05$)。结论: 血浆脂多糖水平升高及肠道菌群多样性、组成的改变是精神分裂症患者的重要生物学特征, 且不同疾病时期的肠道菌群与血浆脂多糖的关联存在差异, 这为进一步探索肠道菌群通过调控LPS相关炎症通路参与SCZ疾病进展的机制提供了实验依据。

关键词

精神分裂症, 肠道菌群, 脂多糖, 16S rRNA基因

Comparison and Correlation Study of Plasma Lipopolysaccharide Levels and Gut Microbiota Characteristics in Patients with Schizophrenia at Different Stages

Mingyu Li, Cuixian Yang*

*通讯作者。

文章引用: 李明玉, 杨翠先. 不同时期精神分裂症患者血浆脂多糖水平与肠道菌群特征的比较及相关性研究[J]. 医学诊断, 2026, 16(1): 47-57. DOI: 10.12677/md.2026.161008

Abstract

Objective: To compare the changes in plasma lipopolysaccharide (LPS) levels and gut microbiota characteristics as well as their correlations among patients with schizophrenia at different stages, and to explore the potential mechanism of gut microbiota alterations in the progression of schizophrenia. **Methods:** Patients with schizophrenia at different stages (19 in the acute phase and 22 in the remission phase) were enrolled. General information of the subjects was collected, and their plasma and fecal samples were obtained. Plasma LPS levels were detected, and 16S rRNA gene high-throughput sequencing was used to analyze the characteristics of gut microbiota. Additionally, the correlation between gut microbiota and plasma LPS levels in patients with schizophrenia was explored. **Results:** Plasma LPS levels in patients with schizophrenia at different stages were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in plasma LPS levels between the acute phase group and the remission phase group ($P = 0.263$). The Alpha diversity indices (Chao1, Ace, and Shannon) of gut microbiota in the acute phase group were higher than those in the remission phase group ($P < 0.05$), there was no statistically significant difference in gut microbiota Beta diversity among patients with schizophrenia at different phases ($P > 0.05$); there were differences in the species composition of gut microbiota between the acute phase group and the remission phase group; compared with the remission phase group, the acute phase group had a higher relative abundance of p_Bacteroidota, c_Bacteroidia, and o_Bacteroidales ($P < 0.05$). In the acute phase group, plasma LPS levels were positively correlated with p_Bacteroidota, c_Bacteroidia, o_Bacteroidales, Acidobacteriota, and Psychrobacter ($P < 0.05$); in the remission phase group, plasma LPS levels were positively correlated with p_Bacteroidota and c_Bacteroidia ($P < 0.05$). **Conclusion:** Elevated plasma LPS levels and changes in gut microbiota diversity and composition are important biological characteristics of patients with schizophrenia, and there are differences in the association between gut microbiota and plasma LPS at different disease stages. This provides experimental evidence for further exploring the mechanism by which gut microbiota is involved in the progression of SCZ through regulating LPS-related inflammatory pathways.

Keywords

Schizophrenia, Gut Microbiota, Lipopolysaccharide, 16S rRNA Gene

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症(schizophrenia)是一种严重的精神障碍,在我国精神类住院患者中约 50%被诊断,精神分裂症严重损害患者的日常生活和社会交往[1]。但其病因及发病机制尚未完全阐明,临床缺乏特异性生物标志物与靶向干预手段。自 2008 年“肠-脑轴”概念提出后,基于大脑与胃肠道的双向信号调节通路及细菌的关键作用成为了研究热点,最终形成了“微生物-肠-脑轴”的理论,将肠道菌群稳态与中枢神经功能紧密关联[2]。国内外研究表明,精神分裂症患者存在典型的肠道菌群失调特征,改变肠道菌群的

结构可影响中枢神经系统,由此改善精神类疾病症状[3]。随着对肠道菌群与精神类疾病的研究逐渐深入,肠道代谢物也逐渐进入到了研究人员的视线内,肠道代谢物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等被认为是“微生物-肠道-脑轴”的关键介质[4]。LPS 是一种由革兰氏阴性肠杆菌产生的肠道菌群代谢物,它可通过激活小胶质细胞引发炎症,导致血脑屏障的损伤,引发一系列的精神障碍[5]。已有多项研究结果显示,抑郁症、阿尔兹海默症以及精神分裂症等一系列精神类疾病患者中 LPS 的水平出现异常,提示 LPS 与精神类疾病的发生发展有着重要关系[6]-[9]。其与肠道菌群的关联是否随疾病进展呈现动态变化,尚未得到系统验证。

现有研究虽已初步证实肠道菌群与精神分裂症的关联性,但仍存在明显局限:多数研究聚焦于患者与健康人群的静态对比,忽略了疾病进展中肠道菌群及炎症介质的动态演变特征;同时,针对不同疾病时期肠道菌群与血浆 LPS 水平的特异性关联及关键菌群筛选的研究较为匮乏,需要更多的研究来准确阐明肠道菌群与精神分裂症发生、发展的关系。本研究拟通过纳入不同时期精神分裂症患者,采用 16S rRNA 基因高通量测序与酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),系统分析不同疾病时期患者的肠道菌群特征及血浆 LPS 水平变化,并探讨二者之间的相关性,旨在为揭示肠道菌群调控精神分裂症疾病进展的潜在机制提供理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

纳入 2023 年 1 月~2023 年 12 月云南省传染病医院精神科精神分裂症住院患者作为研究组,其中急性组 19 例,缓解组 22 例,同时选取 22 例健康体检者作为对照组,所有参与者均签署了知情同意书。精神分裂症纳入标准:① 患者及其家属知情并签署知情同意书;② 年龄 20~65 岁,符合《ICD-10 精神与行为障碍分类》精神分裂症诊断标准[10];③ 住院治疗;④ 精神科主治及以上的医师进行阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome, PANSS)的评定[11],再根据 PANSS 量表结果进行分组, PANSS 评分 ≥ 60 分归为急性组, PANSS 评分 < 60 分归为缓解组。排除标准:① 患有感染性疾病、自身免疫性疾病;② 患炎症性肠病、胃炎、肠易激综合征、结肠癌;③ 近 1 个月内采用抗生素、益生菌剂、糖皮质激素治疗;④ 其他精神障碍、颅脑外伤;⑤ 对酒精、药物成瘾。本研究经云南省传染病医院(即昆明医科大学附属传染病医院)伦理委员会批准(批号:科 2022016)。

2.2. 研究方法

2.2.1. 一般资料收集

收集患者组与对照组的一般临床资料,包括年龄、性别、家族史、PANSS 评分。

2.2.2. 样本采集

入组当天使用无热原真空采血管采集患者静脉血,3000 r/min 离心 10 min 后收集血浆,并置于 -80°C 以下保存。在入组一周内收集参与者的新鲜粪便,置于无菌冻存管中,并在 1 小时内放置 -80°C 。

2.2.3. LPS 检测

采用人脂多糖 ELISA 检测试剂盒检测血浆 LPS 水平。

2.2.4. 肠道菌群分析

基因组 DNA 用 Omega Bio-Tek 粪便 DNA 试剂盒提取。以细菌 16S rRNA 基因 V3~V4 区为目标,用引物 338F 和 806R 进行 PCR 扩增;构建文库后通过 Illumina NovaSeq 6000 平台双末端测序,原始序列经 Trimmomatic v0.33 过滤、cutadapt 1.9.1 去引物得 Clean Reads;用 QIIME2 2020.6 的 DADA2 算法去

噪、拼接及去嵌合体, 获取有效序列并生成扩增子序列变异体(amplicon sequence variants, ASVs)。基于 Silva v.138 数据库, 通过朴素贝叶斯分类器注释 ASVs, 统计门至种水平群落组成, 用 QIIME 生成丰度表, R 语言绘制群落结构图。Alpha 多样性指数用 QIIME2 计算, R 语言绘制箱线图, Student t 检验组间差异; Beta 多样性分析经 QIIME 完成, R 语言绘制 PCoA 图。差异物种分析采用线性判别分析(line discriminant analysis, (LDA) effect size, LEfSe)方法: 经非参数 Kruskal-Wallis 和秩检验筛选差异类群, 线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)效应量评估其影响。

2.3. 统计学处理

所有统计分析均以检验水准 $\alpha=0.05$ 为判断标准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。符合正态分布的计量数据用 $\bar{X} \pm S$ 来表示, 若不符合正态分布的计量资料用 M (P25, P75)来表示。多组计数资料比较: 采用 Pearson 卡方检验分析组间分布差异。多组计量资料比较: 先通过正态性及方差齐性检验判断数据是否满足参数检验条件; 若满足, 采用单因素方差分析。两组间计量资料比较: 方差齐且正态分布的数据比较采用两独立样本 t 检验。

上述分析均通过 SPSS 23.0 完成。

相关性分析: 符合正态分布的变量采用 Pearson 相关分析, 非正态分布或等级资料采用 Spearman 相关分析。针对急性期、缓解期患者的血浆 LPS 水平与核心菌群相对丰度, 采用 R 软件(v4.2.1)及 ggplot2 包(v3.4.4)进行 Spearman 相关性分析, 计算相关系数(r_s), 双侧检验 P 值经 Bonferroni 校正(校正后 $P<0.05$ 为显著), 并绘制相关性热图。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

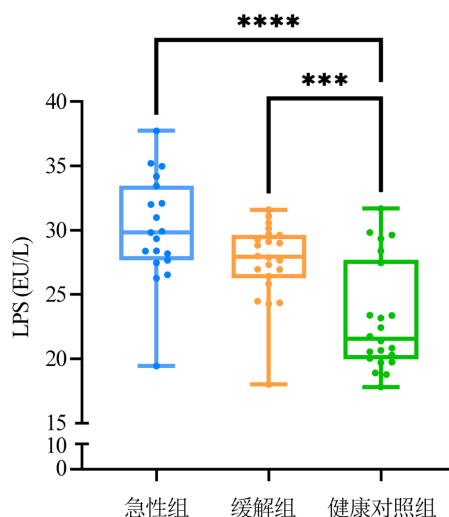
本研究共纳入精神分裂症患者急性组 19 例, 缓解组 22 例, 健康人群组 22 例, 性别、年龄、家族史在三组间差异均无统计学意义($P>0.05$), 精神分裂症患者急性组的 PANSS 总分高于缓解组, 差异有统计学意义($P<0.01$), 见表 1。

Table 1. Comparison of general data among patients with schizophrenia at different stages
表 1. 不同时期精神分裂症患者的—般资料比较

组别	例数	性别[n, (%)]		年龄($\bar{X} \pm S$, 岁)	家族史[n, (%)]		PANSS 总分($\bar{X} \pm S$)
		男	女		无	有	
急性组	19	12 (63.2%)	7 (36.8%)	45.68 $\pm$ 13.90	19 (94.7%)	1 (5.3%)	71.05 $\pm$ 8.02
缓解组	22	12 (54.5%)	10 (45.5%)	53.36 $\pm$ 10.14	22 (100%)	0 (0%)	49.00 $\pm$ 2.10
健康人群组	22	7 (31.8%)	15 (68.2%)	46.36 $\pm$ 5.05	22 (100%)	0 (0%)	-
检验统计量值		$\chi^2 = 4.392$		$F = 3.177$	$\chi^2 = 2.353$		$t = 12.678$
P 值		0.111		0.055	0.308		<0.01

3.2. 不同时期精神分裂症患者及健康对照人群的血浆 LPS 水平比较(M (P25, P75))

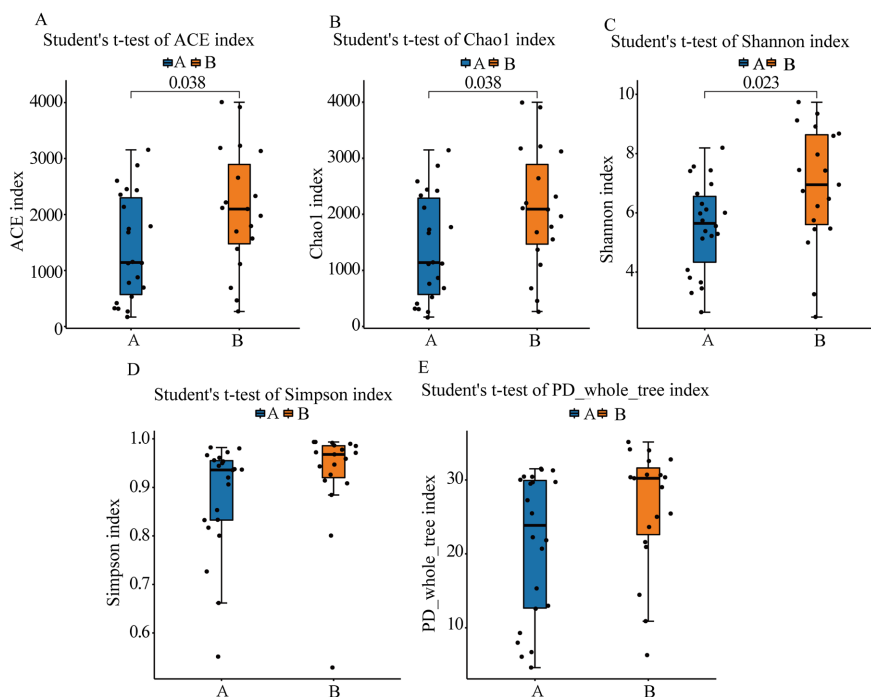
不同时期精神分裂症患者的血浆 LPS 水平[急性组 29.82 (28.18, 32.40), 缓解组 29.36 (27.22, 31.21)]均高于健康人群组[19.90 (18.26, 21.48)], 差异具有统计学意义($P<0.05$)。但精神分裂症患者急性组和缓解组的血浆 LPS 水平差异无统计学意义($P=0.263$), 结果详见图 1。



注：图中展示精神分裂症急性组、缓解组及健康对照组的血浆 LPS 水平分布；箱体代表四分位数间距(P25~P75)，箱体中线代表中位数(M)，散点为各研究对象的 LPS 实测值；组间统计学差异通过星号标注：***表示 $P < 0.001$ ，****表示 $P < 0.0001$ ，未标*表示 $P > 0.05$ 。

Figure 1. Plasma LPS levels in patients with schizophrenia at different stages and healthy control group
图 1. 不同时期精神分裂症患者及健康对照人群的血浆 LPS 水平

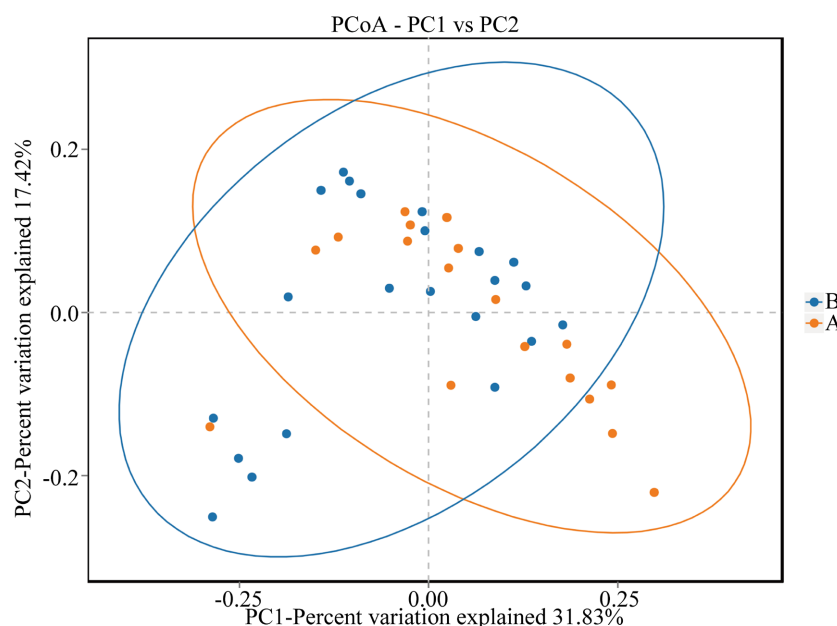
3.3. 不同时期精神分裂症患者的肠道菌群多样性分析



注：横坐标为分组名称，A 组为精神分裂症缓解组，B 组为精神分裂症急性组；纵坐标为相应 alpha 多样性指数的值。箱线图中，各符号含义如下：箱的上下端线：上下四分位数(Interquartile range, IQR)；中位线：中位数；上下边缘：最大最小内围值(1.5 倍的 IQR)；在上下边缘的外部点：表示异常值。柱子间的连线上的数字为 T 检验的 P 值(若 P 值 > 0.05 则默认不显示 P 值)。

Figure 2. Differential analysis of Alpha diversity indices in patients with schizophrenia at different stages
图 2. 不同时期精神分裂症患者 Alpha 多样性指数差异分析

精神分裂症急性组和缓解组分别筛选出 2,303,622 条有效序列和 2,131,755 条有效序列。两组样本共包含 59,781 个操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU), 涵盖 2 个门、45 个纲、124 个目、838 个科、2252 个属及 5174 个种。本研究采用: Chao1、Ace、Shannon、Simpson、PD_whole_tree 指数衡量样本 Alpha 多样性, 以此来评估样本的物种丰富度和多样性。如图 2(A)~(C)所示, 精神分裂症急性组 Ace 指数($t = 2.174, P = 0.038$)、Chao1 指数($t = 2.176, P = 0.038$)、Shannon 指数($t = 2.440, P = 0.023$)显著高于缓解组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Simpson 指数(详见图 2(D))、PD_whole_tree 指数(详见图 2(E))两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。基于加权 UniFrac 指标的主坐标分析法(principal coordinates analysis, PCoA)分析不同时期精神分裂症患者的肠道菌群 Beta 多样性, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 结果详见图 3。



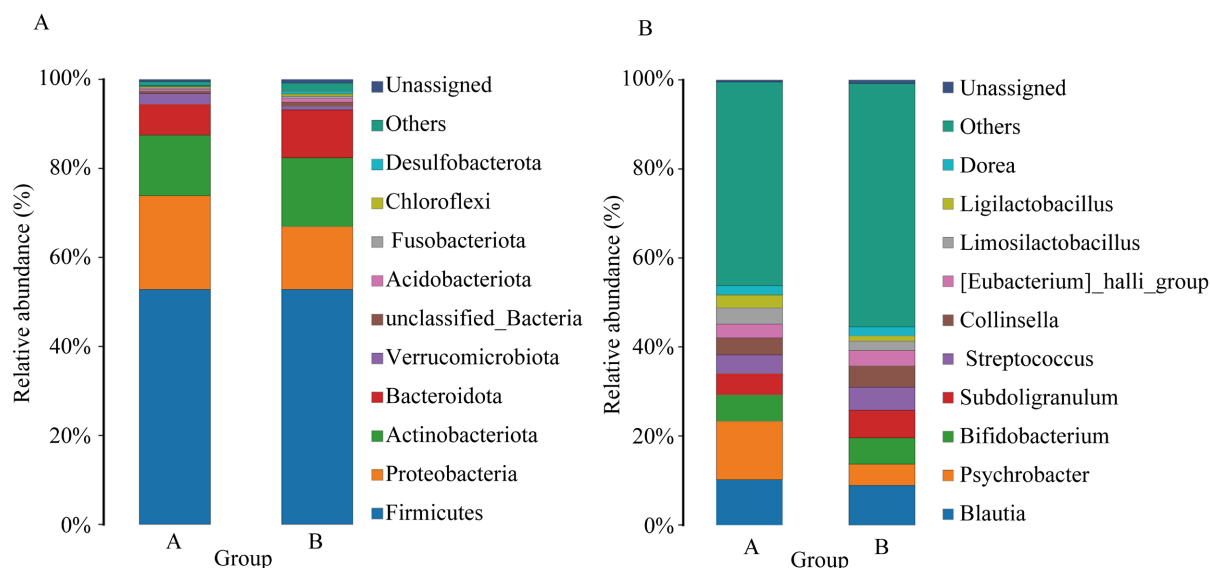
注: 图中每个点代表一个样品; 不同颜色代表不同分组; 椭圆形圈表示其为 95%置信椭圆(即该样本组假如有 100 个样本会有 95 个落在其中)。横坐标表示第一主成分, 百分比则表示第一主成分对样品差异的贡献值; 纵坐标表示第二主成分, 百分比表示第二主成分对样品差异的贡献值。A 组为精神分裂症急性组, B 组为精神分裂症缓解组。

Figure 3. Principal coordinates analysis (PCoA) based on the weighted UniFrac metric in patients with schizophrenia at different stages

图 3. 不同时期精神分裂症患者基于加权 UniFrac 指标的(principal coordinates analysis, PCoA)主坐标分析

3.4. 不同时期精神分裂症患者的肠道菌群组成及物种差异分析

通过对菌群组成分析, 如图 4(A)所示, 在门水平上, 精神分裂症急性组菌群的相对丰度占比前五的菌群依次为厚壁菌门(Firmicutes, 52.82%)、变形菌门(Proteobacteria, 14.10%)、放线菌门(Actinobacteriota, 15.44%)、拟杆菌门(Bacteroidota, 10.77%)、酸杆菌门(Acidobacteriota, 00.90%)。而缓解组为厚壁菌门(52.81%)、变形菌门(21.05%)、放线菌门(13.63%)、拟杆菌门(6.93%)、疣微菌门(Verrucomicrobiota, 2.37%)。如图 4(B)所示, 在属水平上, 急性组菌群的相对丰度占比前五的菌依次为布劳特氏菌属(Blautia, 8.89%)、小粒菌属(Subdoligranulum, 6.25%)、双歧杆菌属(Bifidobacterium, 5.91%)、链球菌属(Streptococcus, 5.16%)、冷杆菌属(Psychrobacter, 4.74%)。缓解组中依次是冷杆菌属(Psychrobacter, 13.10%)、布劳特氏菌属(Blautia, 10.18%)、双歧杆菌属(Bifidobacterium, 5.93%)、小粒菌属(Subdoligranulum, 4.78%)、链球菌属(Streptococcus, 4.17%)。

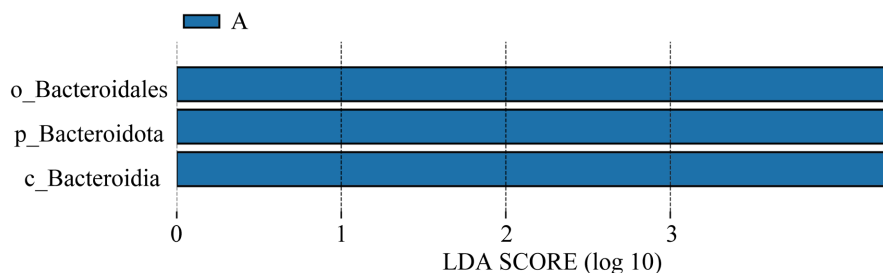


注：横坐标表示分组，A 组为精神分裂症缓解组，B 组为精神分裂症急性组；纵坐标表示物种相对丰度百分比。

Figure 4. Distribution of gut microbiota at the phylum level (A) and genus level (B) in patients with schizophrenia at different stages

图 4. 不同时期精神分裂症患者的肠道菌群门水平(A)和属水平(B)分布

对精神分裂症急性期与缓解期样品开展线性判别分析(line discriminant analysis, LDA) effect size, LEfSe), 以统计检验 $P < 0.05$ 且线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)效应量 ≥ 2.0 为筛选标准, 发现在分类学层面上, 拟杆菌门(p_Bacteroidota, $P = 0.03$, LDA = 4.34)、拟杆菌纲(c_Bacteroidia, $P = 0.03$, LDA = 4.34)、拟杆菌目(o_Bacteroidales, $P = 0.015$, LDA = 4.37)这 3 个分类水平的类群在精神分裂症急性组(A 组)中均呈现出显著富集的特征, 结果详见图 5。



注：纵坐标为组间具有显著差异的分类单元，横坐标则以条形图直观地展示各分类单元的 LDA 分析对数得分值。分类单元按照得分值大小进行排序，长度越长表明该分类单元的差异越显著，条形图的颜色表示了该分类单元对应丰度较高的样本分组。A 为精神分裂症急性组。

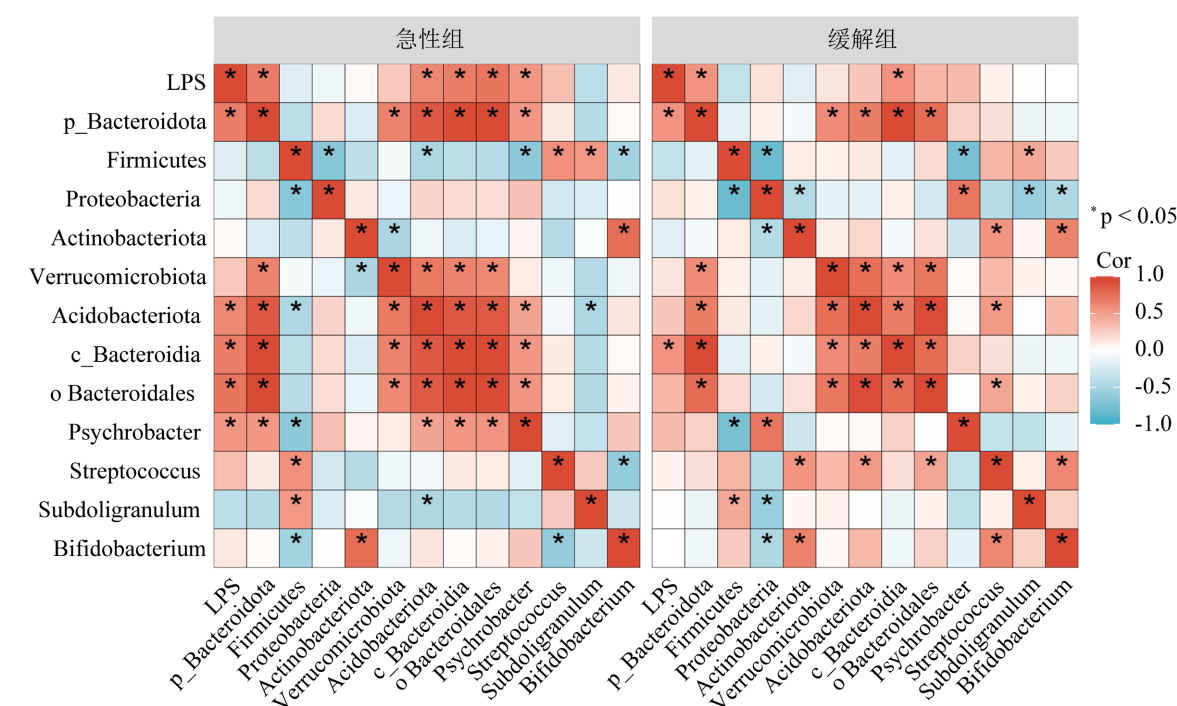
Figure 5. Comparison of differential microbiota between the two groups of patients with schizophrenia at different stages

图 5. 不同时期精神分裂症患者组间差异菌群比较

3.5. 不同时期精神分裂症患者肠道菌群与血浆 LPS 水平的相关性分析

采用 Spearman 相关分析发现, 精神分裂症急性组患者的血浆 LPS 水平与差异菌群拟杆菌门(p_Bacteroidota, $r = 0.679$, $P < 0.05$)、拟杆菌纲(c_Bacteroidia, $r = 0.679$, $P < 0.05$)、拟杆菌目(c_Bacteroidia, $r = 0.725$, $P < 0.05$)呈正相关, 与菌群相对丰度占比前五中的酸杆菌门(Acidobacteriota, $r = 0.623$, $P < 0.05$)、冷杆菌属(Psychrobacter, $r = 0.537$, $P < 0.05$)呈正相关。精神分裂症缓解组患者的血浆 LPS 水平与差异菌群

拟杆菌门(p_Bacteroidota, $r = 0.563$, $P < 0.05$)、拟杆菌纲(c_Bacteroidia, $r = 0.563$, $P < 0.05$)呈正相关, 结果详见图 6。



注: 采用 Spearman 相关性热图展示了不同时期精神分裂症患者血浆 LPS 水平与不同时期精神分裂症患者组间差异菌群、在门和属水平相对丰度占比前五的菌群之间的相关性。*代表差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

Figure 6. Correlation analysis between gut microbiota and plasma LPS levels in patients with schizophrenia at different stages
图 6. 不同时期精神分裂症患者肠道菌群与血浆 LPS 水平的相关性分析

4. 讨论

本研究系统分析了不同时期精神分裂症患者的血浆 LPS 水平及肠道菌群特征差异, 并探讨了菌群变化和血浆 LPS 水平之间的相关性。Chen 等[9]学者发现, 精神分裂症患者 LPS 水平高于健康对照组, 与本研究的结果一致, 提示血浆 LPS 水平升高可能是精神分裂症的重要生物学特征之一, LPS 介导的炎症反应是精神分裂症全程的共性病理特征。而精神分裂症患者组间 LPS 无差异的结果, 可能与疾病缓解后肠道屏障功能未完全修复有关。有研究表明[12][13], 精神分裂症患者常存在肠道紧密连接蛋白表达下调, 导致肠道通透性增加, 即使症状缓解, 菌群移位引发的 LPS 入血仍可能持续存在。在临床缓解期, 如奥氮平等常用的抗精神病药物也可通过改变肠道菌群组成, 导致屏障损伤的持续存在[14]。这种持续性的肠道屏障受损, 使得 LPS 得以易位入血。从临床意义而言, LPS 的全程升高提示精神分裂症的抗炎干预不应仅局限于急性期, 缓解期需同步关注肠道屏障修复, 以阻断 LPS 对中枢神经的长期损伤。本研究结果为临床制定缓解期维持抗炎治疗和肠道修复的策略提供了实验依据。

本研究发现, 精神分裂症急性期患者肠道菌群 Alpha 多样性(Chao1、Ace、Shannon 指数)显著高于缓解期, 而两组核心菌群构成无统计学差异, 该结果与部分既往研究报道的“精神分裂症患者 Alpha 多样性降低、Beta 多样性升高”存在异质性, 推测与多方面因素相关: 其一, 疾病分期标准化程度不同, 既往部分研究[15]未严格界定急缓期, 纳入大量慢性病程患者, 而本研究依据 PANSS 评分明确分组, 但目前学界对疾病时期的定义尚无统一规范, 分组差异可能导致菌群特征不一致; 其二, 检测技术存在固有

差异,宏基因组测序[16]更易捕获低丰度菌群并解析功能,而本研究采用的 16S rRNA 基因测序侧重优势菌群分类鉴定,技术适配目标的不同可能引发结果异质性;其三,样本量规模的影响,本研究样本量(急性期 19 例、缓解期 22 例)小于部分既往研究,较小样本量可能降低多样性特征检出的稳定性,增加随机误差对结果的干扰;其四,混杂因素控制存在差异,本研究急性期患者饮食与用药未标准化,缓解期则统一管理,而其他研究未明确住院时长、干预措施同质性及情绪、生活习惯等混杂因素的量化数据,这些因素可能通过扰动菌群稳态放大结果异质性。

在本研究中,精神分裂症患者均呈现出以厚壁菌门为优势菌门的特征,这一结果与 Ma 等[17]的研究结果一致,提示菌群变化与疾病本身的病理生理过程存在紧密关联,这种关联可能独立于药物使用或病程阶段等外部因素。进一步对比分析发现,酸杆菌门仅在急性期精神分裂症患者肠道菌群中位列前五位优势菌门,而在缓解期则未表现出显著的优势地位。这一发现与现有研究结果相呼应:酸杆菌门在脂质代谢异常人群中普遍存在[18],而精神分裂症患者在疾病的不同阶段均存在脂质代谢紊乱现象,且这种紊乱与疾病症状表现密切相关[19]。鉴于酸杆菌门具有典型的非优势促炎特性,其在急性期的特异性富集很可能成为疾病早期炎症激活的微生态标志。在属水平的分析中,冷杆菌属作为在健康人肠道中通常丰度极低的机会性病原菌[20],在本研究中却表现出异常高的丰度。这一现象可能归因于抗精神病药物的使用导致肠道内其他共生菌受到抑制,而具有较强环境适应能力和抵抗力的冷杆菌属则趁机发生机会性增殖[21]。鉴于冷杆菌属具备形成生物膜的能力,并可能携带多种毒力因子[22],其持续的高丰度状态可能通过“肠-脑轴”机制对免疫系统产生刺激作用,或破坏肠道屏障功能,进而参与构建精神分裂症慢性化及易复发的微生态环境。已有研究明确指出,拟杆菌属的相对丰度在精神分裂症急性发作组中显著高于缓解组[17],这与本研究的发现高度一致,本研究通过多个层级证实,急性发作期的精神分裂症患者肠道内拟杆菌门、拟杆菌纲及拟杆菌目的相对丰度均呈显著升高趋势。

通过相关性分析发现,LPS 与肠道菌群改变存在关联:急性期患者体内 LPS 水平与拟杆菌门、酸杆菌门、冷杆菌属等多个菌群类别呈现显著正相关;而在疾病进入缓解期后,这种相关性仅体现在拟杆菌门及其所属的拟杆菌纲上。其中拟杆菌门在疾病急性期和缓解期均与 LPS 水平保持正相关关系。这一持续性关联提示,拟杆菌门极有可能是驱动 SCZ 患者体内持续低度炎症状态的关键菌群之一。Luis 等[23]报道的拟杆菌门中的某些特定菌株能够分泌黏蛋白降解酶,这种酶可破坏肠道屏障的完整性,促使 LPS 更易进入血液循环,为以上推论提供了佐证。因此,肠道菌群失衡可能通过促进 LPS 释放增加,进而对中枢神经系统产生不良影响。

与拟杆菌门的持续性影响不同,酸杆菌门和冷杆菌属与 LPS 的关联则呈现出明显的急性期特异性。已有研究明确指出,酸杆菌门丰度的升高与肠道内多种炎症因子(如 IL-6、TNF-Alpha)水平呈正相关关系[24],这表明酸杆菌门可能通过参与并放大炎症反应,间接影响 LPS 的水平。而冷杆菌属,作为一种条件致病菌,其在急性期的异常富集则可能通过增强 LPS 合成酶的活性,直接导致血浆中 LPS 浓度的显著提升[25]。这一发现不仅丰富了我们肠道菌群与疾病关系的认识,也为未来开发针对肠道菌群的干预策略提供了科学依据。

本研究存在一定的局限性:1) 本研究为单中心横断面设计且样本量有限,难以捕捉菌群-炎症特征的动态演变;2) 未开展宏基因组测序、代谢组学分析;3) 未开展菌群功能验证实验;4) 未纳入抗精神病药物使用剂量、饮食结构等混杂因素,这些因素可能影响肠道菌群组成及 LPS 水平。基于此,未来研究应扩大样本量并开展多中心纵向随访,明确菌群-LPS 特征随疾病进展的变化规律及因果关系;同时结合宏基因组测序、代谢组学及体外细胞实验,解析核心菌群调控 LPS 合成及肠道屏障功能的分子机制;利用筛选到的菌群标志物,建立以肠道菌群为靶点、结合抗炎治疗的协同干预新模式,从而改善患者预后。

声 明

本研究获得云南省传染病医院(即昆明医科大学附属传染病医院)伦理委员会批准(批号: 科 2022016), 患者均签署知情同意书。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(编号: 2023J0322)。

参考文献

- [1] Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., *et al.* (2020) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia—A Short Version for Primary Care. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 583-584.
- [2] Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A., *et al.* (2015) The Gut-Brain Axis: Interactions between Enteric Microbiota, Central and Enteric Nervous Systems. *Annals of Gastroenterology*, **28**, 203-209.
- [3] Toader, C., Dobrin, N., Costea, D., Glavan, L., Covache-Busioc, R., Dumitrascu, D., *et al.* (2024) Mind, Mood and Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 3340. <https://doi.org/10.3390/ijms25063340>
- [4] Dicks, L.M.T. (2023) Our Mental Health Is Determined by an Intrinsic Interplay between the Central Nervous System, Enteric Nerves, and Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 38. <https://doi.org/10.3390/ijms25010038>
- [5] Zhao, J., Bi, W., Xiao, S., Lan, X., Cheng, X., Zhang, J., *et al.* (2019) Neuroinflammation Induced by Lipopolysaccharide Causes Cognitive Impairment in Mice. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 5790. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8>
- [6] Lee, H., Lee, K., Kim, J. and Kim, D. (2019) Suppression of Gut Dysbiosis by *Bifidobacterium longum* Alleviates Cognitive Decline in 5XFAD Transgenic and Aged Mice. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 11814. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48342-7>
- [7] Srikantha, P. and Mohajeri, M.H. (2019) The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2115. <https://doi.org/10.3390/ijms20092115>
- [8] 金伟峰, 李萍, 陈妹子, 等. 精神分裂症患者血清 D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素的变化[J]. 检验医学, 2021, 36(10): 1039-1041.
- [9] Chen, S., Gou, M., Chen, W., Xiu, M., Fan, H., Tan, Y., *et al.* (2022) Alterations in Innate Immune Defense Distinguish First-Episode Schizophrenia Patients from Healthy Controls. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 1024299. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1024299>
- [10] 谢艳玲, 龚晓莉, 黄春蓉. ICD-10 精神与行为障碍分类解读及展望[M]. 武汉: 科学技术出版社, 2022: 137.
- [11] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性综合征量表(PANSS)及其应用[J]. 临床精神医学杂志, 1997(6): 35-37.
- [12] Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., *et al.* (2019) The Gut Microbiome from Patients with Schizophrenia Modulates the Glutamate-Glutamine-Gaba Cycle and Schizophrenia-Relevant Behaviors in Mice. *Science Advances*, **5**, eaau8317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>
- [13] Zajkowska, I., Niczyporuk, P., Urbaniak, A., Tomaszek, N., Modzelewski, S. and Waszkiewicz, N. (2024) Investigating the Impacts of Diet, Supplementation, Microbiota, Gut-Brain Axis on Schizophrenia: A Narrative Review. *Nutrients*, **16**, Article 2228. <https://doi.org/10.3390/nu16142228>
- [14] Dias, M.F., Nogueira, Y.J.D.A., Romano-Silva, M.A. and Marques de Miranda, D. (2024) Effects of Antipsychotics on the Gastrointestinal Microbiota: A Systematic Review. *Psychiatry Research*, **336**, Article ID: 115914. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115914>
- [15] Jiang, X., Zeng, B., Huang, Y., *et al.* (2022) Altered Gut Microbiota Composition in Patients with Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, **146**, 234-241.
- [16] 郜见亮, 张爱国, 姚理慧, 等. 精神分裂症患者不同时期血清细胞因子水平及肠道菌群宏基因组学研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(7): 1142-1146.
- [17] Ma, X., Asif, H., Dai, L., He, Y., Zheng, W., Wang, D., *et al.* (2020) Alteration of the Gut Microbiome in First-Episode Drug-Naïve and Chronic Medicated Schizophrenia Correlate with Regional Brain Volumes. *Journal of Psychiatric Research*, **123**, 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.005>

-
- [18] Wang, Z., Ren, X., Peng, Z., Zeng, M., Wang, Z., Chen, Q., *et al.* (2026) Flavonoid-Rich Extracts of *Nelumbo Nucifera* Leaves Alleviate Obesity in HFD-Fed Mice via Microbiota-Dependent Modulation of Brown Fat Thermogenesis. *Journal of Ethnopharmacology*, **354**, Article ID: 120513. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120513>
- [19] 姚理慧, 孟小靖, 王中娴, 等. 肠道菌群代谢与血脂水平改变对不同时期精神分裂症患者的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(26): 3295-3301.
- [20] Jia, X., Wang, H., Guan, F., *et al.* (2025) Association of Gut Microbiome and Serum Metabolite with Dyslipidemia in Chinese Adults of 4 Provinces in 2018 and 2022. *Journal of Hygiene Research*, **54**, 722-731.
- [21] Wu, H., Jiawei, X., Wen, Z., Han, Y., Liu, Y., Chen, S., *et al.* (2025) Microbiome-Gut-Brain Profiles in Schizophrenia and Their Potential Link to Cognitive Performance: Findings from a Case-Control Study. *Schizophrenia Bulletin*, **51**, 1679-1692. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf028>
- [22] Papa, R., Vrenna, G., D'Angelo, C., Casillo, A., Relucenti, M., Donfrancesco, O., *et al.* (2021) Anti-Virulence Activity of the Cell-Free Supernatant of the Antarctic Bacterium *Psychrobacter* sp. TAE2020 against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from Cystic Fibrosis Patients. *Antibiotics*, **10**, Article 944. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080944>
- [23] Luis, A.S., Jin, C., Pereira, G.V., Glowacki, R.W.P., Gugel, S.R., Singh, S., *et al.* (2021) A Single Sulfatase Is Required to Access Colonic Mucin by a Gut Bacterium. *Nature*, **598**, 332-337. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03967-5>
- [24] Liu, Y., Zhang, H. and Li, M. (2022) Acidobacteriota in Mental Disorders: A Systematic Review. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 987654.
- [25] Chen, W., Wang, L. and Zhao, J. (2021) *Psychrobacter* Species: A Potential Link between Gut Dysbiosis and Inflammation in Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, **82**, 20m13652.