XXXX DOI:

围绝经期重症肌无力患者的肠道菌群及其代谢产物与临床表型的相关性研究

王 睿[1],李 艳[2],杨全军[3],莫 蕙[1]

(1.澳门科技大学中医药学院,澳门 999078;2.贵州中医药大学第二附属医院神经内科,贵阳 550000;
3.上海交通大学医学院附属第六人民医院,上海 200233)

【摘 要】目的:探讨围绝经期女性重症肌无力(myasthenia gravis,MG)患者的肠道菌群及其代谢产物的变化特征,与临床表型进行关联性分析,探讨潜在的免疫代谢调控机制。**方法:**采用病例-对照研究设计,纳入2023年2月至2024年7月贵州中医药大学第二附属医院女性MG患者26例,按生理阶段分为育龄期组(15例)与围绝经期组(11例),另设健康对照组(12例),收集所有研究对象的基本信息及临床表型数据;采集粪便样本,进行16S核糖体DNA(16S ribosomal DNA,16S rDNA)测序和液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry,LC-MS)代谢组分析,筛选出MG围绝经期有统计学差异的菌群及代谢产物,与MG严重程度评分、睡眠、情绪等临床表型进行Spearman秩相关分析。**结果:**与MG育龄期比,围绝经期菌群β多样性差异有统计学意义(P=0.003)。物种差异分析显示,*Aminipila*属、*Anaeroglobus*属、*Hominimerdicola*属等在围绝经期组丰度较高。代谢组学分析提示,MG围绝经期共检测到196种差异代谢产物,主要富集在芳香族氨基酸代谢、谷胱甘肽代谢及三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA cycle)等。Spearman秩相关分析提示:邻羟基苄醇(2-Hydroxybenzyl alcohol)与定量重症肌无力评分(quantitative myasthenia gravis score,QMG)显著相关(r=-0.57,P<0.05)。**结论:**围绝经期MG女性呈现特异性的菌群及代谢谱重塑,可能通过影响芳香族代谢、脂代谢及免疫调节机制,参与临床表型的变化,其为靶向干预围绝经期MG患者肠道微生态提供参考。

【关键词】重症肌无力;肠道菌群;粪便代谢产物;围绝经期

【中图分类号】R392.8 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2025-05-19

Association of gut microbiota and their metabolites with clinical phenotypes in perimenopausal women with myasthenia gravis

Wang Rui[1],*Li Yan*[2],*Yang Quanjun*[3],*Mo Hui*[1]

(*1.Faculty of Chinese Medicine,Macao University of Science and Technology;2.Department of Neurology,The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine;3.Shanghai Sixth People's Hospital,Shanghai Jiao Tong University School of Medicine*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the alterations in gut microbiota and their metabolites in perimenopausal women with myasthenia gravis (MG), as well as their association with clinical phenotypes, and to clarify the underlying immunometabolic regulatory mechanisms. ***Methods*:** A case-control study was conducted among 26 women with MG who were treated in The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine from February 2023 to July 2024, and according to their physiological stage, they were divided into reproductive age group with 15 women and perimenopausal group with 11 women; a healthy control group with 12 women was also established. Basic information and clinical phenotypic data were collected, and fecal samples were collected for 16S ribosomal DNA (rDNA) sequencing and iquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)-based metabolomics profiling to identify differentially expressed flora and metabolites in perimenopausal women with MG. A Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation of such flora and metabolites with quantitative myasthenia gravis (QMG) score, sleep, and emotion. ***Results*:** There was a significant difference in the beta diversity of gut microbiota between the perimenopausal group and the reproductive age group (P=0.003). The taxonomic analysis showed a relatively high abun-

作者介绍:王 睿,Email:wrxx89131@163.com,研究方向:妇科学。

通信作者:莫 蕙,Email:mohui@ssm.gov.mo。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82260884);澳门特别行政区政府澳门基金会资助项目(基金号:I00669-2408-548)。

dance of *Aminipila*, *Anaeroglobus*, and *Hominimerdicola* in the perimenopausal group. The metabolomics analysis identified 196 differentially expressed metabolites in the perimenopausal group, which were mainly enriched in aromatic amino acid metabolism, glutathione metabolism, and tricarboxylic acid (TCA) cycle. The Spearman correlation analysis showed that 2-hydroxybenzyl alcohol was significantly correlated with QMG score (r=−0.57, P<0.05). ***Conclusion***: Perimenopausal women with MG exhibit distinct features of gut microbiota and metabolic profiles, which may be involved in the changes in clinical phenotypes through aromatic compound metabolism, lipid metabolism, and immune modulation. These findings provide a reference for targeted intervention of gut microbiota in perimenopausal women with MG.

【Key words】myasthenia gravis; gut microbiota; fecal metabolites; perimenopause

重症肌无力（myasthenia gravis，MG）是一种位于神经肌肉接头的慢性自身免疫性疾病，其发病机制主要涉及自身免疫系统产生的抗体针对突触后膜关键蛋白（如乙酰胆碱受体、肌肉特异性酪氨酸激酶等）进行异常攻击，干扰神经末梢释放的乙酰胆碱与其受体的正常结合，进而破坏神经冲动的传递，最终导致骨骼肌传递障碍与波动性肌无力症状的发生[1]。MG的病因主要与感染，情绪波动，环境以及遗传等因素有关[2-3]，流行病学研究表明，MG女性患者整体病情严重程度高于男性[4]，疾病持续时间明显延长，治疗应答率较低[5]，且发病年龄跨度大，而其潜在机制目前仍有待阐明。

围绝经期（perimenopause）指的是从卵巢功能逐渐衰退至绝经后的一段过渡期，本病好发于40~65岁人群，是女性生理与代谢的“转折点”，MG女性处于围绝经期阶段通常伴有更多激素及代谢水平的紊乱，同时情绪及睡眠等身心疾病共病叠加，往往影响MG病情的预后[6-7]。

肠道菌群及其代谢产物近年来作为免疫与代谢的重要桥梁，在MG疾病以及围绝经期阶段人群中的作用均受到重视。研究发现，MG患者存在菌群失调、短链脂肪酸等代谢产物异常以及相关菌属与病情严重程度评分之间的相关性[8]，另一方面，围绝经期女性由于雌激素水平出现波动，其肠道菌群结构亦发生明显改变[9]，而性激素不仅受肠道菌群调控，还可通过调节免疫系统参与自身免疫性疾病的发生与进展[10]。然而，目前尚缺乏针对围绝经期MG女性的肠道菌群与代谢谱与临床表型的关联性分析。

因此，本研究基于菌群-代谢-临床三维视角，初步探讨菌群及其代谢产物与MG临床表型（如功能状态、睡眠、情绪）之间的关系，以期阐明围绝经期MG女性的肠道微生态特征及其潜在的免疫代谢调控作用机制，为靶向处于围绝经期MG女性微生态失衡的干预提供代谢及免疫途径。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用病例-对照设计。收集2023年2月至2024年7月间于贵州中医药大学第二附属医院神经内科就诊的女性受试者38例，所有受试者均经严格筛选，符合MG及围绝经期综合征的诊断标准及纳入排除标准。根据生理阶段进一步分为4组：MG育龄期组（18~39岁，15例）、MG围绝经期组（40~65岁，11例）、健康育龄对照组（18~39岁）及健康围绝经期对照组（40~65岁），健康对照组共12例。

1.2 纳入与排除标准

本研究方案已通过本院伦理委员会审查（批号：KYW2022036），所有受试者在充分知晓研究内容后。如图1所示，纳入标准：①经《中国重症肌无力诊断和治疗指南》（2020年版）[11]确诊且血清乙酰胆碱受体抗体（acetylcholine receptor antibody，AChR-Ab）检测呈阳性；②年龄18~65周岁的女性；③不合并其他疾病（急性炎症、肿瘤、严重感染等）。排除标准包括①当前MGFA分型为Ⅴ型[12]；②合并恶性肿瘤者；③合并严重心血管、呼吸、血液、神经、泌尿系统等疾病者；④合并消化系统疾病（如溃疡性结肠炎、克罗恩病、或是不明原因结肠炎、消化性溃疡、出血、不明原因腹痛等）；⑤MG患者合并其他需干预的自身免疫性疾病者；⑥近3个月使用抗生素、益生菌、益生元等药物；⑦处于妊娠或哺乳期女性；⑧近5年内有胃肠道大手术（胆囊切除术、胃肠切除术）；⑨慢性习惯性便秘或腹泻。根据多项临床研究中对于女性生理阶段的描述，进一步根据月经状况及年龄将纳入对象分为育龄期组与围绝经期组。育龄期定义为18~39岁[13-14]；围绝经期组纳入标准为40~65岁[7,15]，且符合以下任一条件者：①月经周期不规律（与既往周期相比变化>7 d）；②绝经后早期（闭经时间≥12个月且<5年）；③绝经后晚期（闭经时间≥5年）健康对照组纳入标准为：①年龄18~65周岁的女性；②无重症肌无力及其他神经系统疾病史，无重大慢性疾病；入组前3个月内未使用抗生素或益生菌[16]。

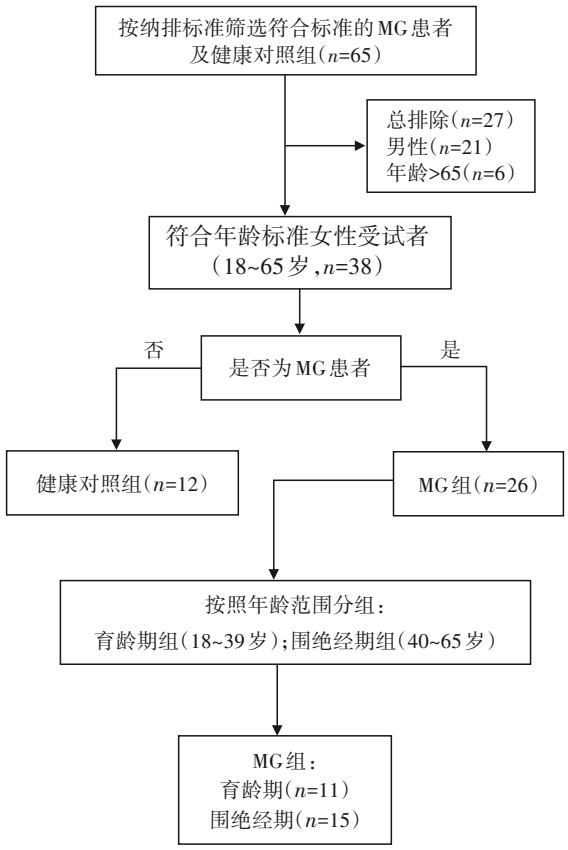


图1 纳排标准流程图

1.3 样品采集与处理

1.3.1 资料收集 本研究通过系统化流程采集受试者人口学与临床基线资料,包括年龄、身高、体质量、民族、吸烟史、饮酒史【否:指一年或一生中饮用酒精饮料少于12杯;是包括①曾经饮酒者:一生中至少饮用过12杯,但过去1年没有饮用;②现在饮酒者:过去1年至少饮用过12杯,且每周饮酒次数不为零,其中1杯酒,即10 g酒精,相当于1罐啤酒,100 mL红酒或是30 mL白酒】[17]。定量重症肌无力评分(quantitative myasthenia gravis score,QMG)、重症肌无力日常生活量表(myasthenia gravis-activities of daily living scale,MG-ADL)评分、失眠严重指数(insomnia Severity index,ISI)、汉密尔顿抑郁量表评分(Hamilton Depression Rating Scale,HAMD)等指标,并按世界卫生组织(World Health Organization,WHO)标准计算体质指数(body mass index,BMI)。所有评估由具资质评估员完成,采取双人交叉评分以确保一致性与客观性。为尽量控制饮食对肠道微生态的影响,研究对象在样本采集期间主要由医院食堂提供统一饮食,避免了个体化饮食差异对菌群和代谢物分析的干扰。

1.3.2 粪便样本采集 受试者于清晨排便后,使用无菌防酶污染采集管自取新鲜粪便样本,截取核心部位约5~10 g,避免接触尿液及容器内壁。采样后立即转入-80 ℃保存,实行单次冻存,避免反复冻融。转运过程中采用干冰冷链,确保样本在超低温条件下送达实验室。为确保采样操作规范,所有受试者在采集前均接受标准化培训并获得图文操作手册,指导其准确识别粪便核心部位、控制采集量,并避免样本接触尿液及采集容器内壁。采样使用专用无菌防酶污染采集管及一次性手套,并由研究人员对采集过程进行现场指导或电话核对,统一采样质量控制标准。

1.3.3 16S rDNA测序与LC-MS检测 粪便样本的基因组DNA提取采用MagPure Soil DNA LQ Kit(Magan),严格按照制造商说明操作,提取得到的DNA样本短期储存于-20 ℃。基于16S核糖体DNA(16S ribosomal DNA,16S rDNA)基因测序,使用带Barcode的引物与TaKaRa Ex Taq高保真聚合酶,采用343F(5′-TACGGRAGGCAGCAG-3′)和798R(5′-AGGG-TATCTAATCCT-3′)靶向扩增细菌16S核糖体RNA(ribosomal RNA,rRNA)基因V3-V4高变区。

代谢组分析采用液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry,LC-MS),使用Compound Discoverer 3.3软件(Thermo Fisher Scientific,USA)处理原始数据,并参考华大代谢组数据库(Bio-Metabolites DataBase,BMDB)、mzCloud及ChemSpider数据库进行质谱注释。整体流程包括样本预处理、化合物萃取、代谢物衍生化处理及LC-MS检测4个步骤。

1.3.4 MG围绝经期患者菌群-代谢产物-临床表型关联系分析 提取MG围绝经期组样本的菌群与代谢物数据,采用Spearman秩相关分析评估菌-代谢、菌-临床、代谢-临床间的关系($|r|>0.6$,$P<0.05$为显著)。

1.4 统计学方法

所有统计分析在R 4.3.3及MetaboAnalyst 6.0平台完成。计量资料先行Shapiro-Wilk正态性检验:正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$,standard deviation,SD)表示,组间比较采用独立样本t检验(t-test);非正态分布者以M_d(P_{25},P_{75})表示,两组比较用Mann-Whitney U检验(z值表示)。计数资料以例(百分比)[n(%)]表示,组间比较采用Fisher精确检验(Fisher's exact test)。菌群差异分析采用Wilcoxon秩和检验;菌群、代谢物及临床指标相关性采用Spearman秩相关分析。双侧检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 一般资料

如表1所示,本研究共纳入MG患者26例,其中育龄期组11例,围绝经期组15例,健康对照组(healthy control,HC)12例。各组人口学特征和临床指标如表所示。MG患者平均年龄(41.81±14.97)岁,HC组(34.67±13.58)岁,两组年龄差异无统计学意义(P=0.165),MG育龄期与围绝经期患者间年龄有差异有统计学意义[(27.27±7.06)岁 vs. (52.47±8.77)岁,$P<0.001$]。各组间BMI差异无统计学意义(P=0.216)。民族构成以汉族为主(MG组92.31%),组间比较差异无统计学意义(MG组 vs. HC组,P=1.000;MG育龄期组

vs. MG围绝经期组，*P*=0.169）。吸烟史与饮酒史在各组之间差异均无统计学意义。

MG患者中，眼肌型占46.15%，全身型占53.85%，育龄期组与围绝经期组间的分型比例差异无统计学意义（*P*=0.692）。疾病评分方面，QMG评分、MG-ADL评分在育龄期组与围绝经期组之间差异均无统计学意义（*P*=0.677、0.958）。围绝经期组失眠指数高于育龄期组（8.00 vs. 3.00），但差异未达统计学意义（*P*=0.074）。HAMD抑郁评分在2组间差异无统计学意义（*P*=0.376）。

2.2 肠道菌群组成与多样性分析

2.2.1 不同组别女性肠道菌群的多样性分析 HC女性组与MG女性组之间，及MG女性中不同生理阶段之间的菌群多样性进行了比较分析。如图2A、2B所示，HC组与MG组的α多样性指标（包括Sobs指数和Shannon指数），两组在菌群的丰富度及均匀度方面差异无统计学意义。β多样性分析（图2C）亦显示2组间的群落结构差异无统计学意义（*P*=0.220）。在MG女性组中，育龄期组与围绝经期组的α多样性差异无统计学意义（图2D、2E，Sobs指标*P*=0.580，Shannon指数*P*=0.850），表明2组在物种数量及多样性水平上相对一致。但是，β多样性分析结果（图2F）显示，2组间的菌群组成结构差异有统计学意义（*P*=0.003），提示随着生理阶段的转变，MG女性组肠道菌群在丰度层面发生了明显变化。

2.2.2 不同组别的菌群差异分析 为探讨MG女性在不同生理阶段的肠道菌群差异，设计3组样本两两比较：HC女性组vs. MG女性组；MG育龄期组vs. MG围绝经期组（图3A和3B）。通过PLS-DA分析（图3C）可见，3组样本在菌群组成层面具有分别的聚类趋势，提示其菌群结构存在一定差异。LEfSe-LDA分析共识别出多个差异明显的菌群（图3D~E）。MG女性组中富集的菌属主要包括*Bifidobacterium*属、*Lactobacillus*属、*Streptococcus*属和*Rothia*属等，而HC女性中相对丰度较高的菌群主要包括*Clostridia*纲、*Roseburia*属及长*Lachnospiraceae*科等。进一步在MG群体中进行育龄期与围绝经期比较，结果显示围绝经期女性中明显富集的菌群包括*Romboutsia*属、*Micrococcaceae*科和*Rothia*属，而育龄期女性中仅检出*Bilophila*属表现出明显富集。基于双重比较结果，采用“MG育龄期组与围绝经期组之间的差异菌群”与“MG与健康对照之间的差异菌群”进行交叉比对，剔除共有菌群，最终筛选出仅在MG内部因生理阶段转变而明显变化的6个菌属。分别是，*Romboutsia*属、*Hominimerdicola*属、*Aminipila*属、*Fumia*属、*Paramuribaculum*属及*Anaeroglobus*属，因而可初步界定这些为MG围绝经期高丰度菌群。

2.3 粪便代谢产物差异及通路富集分析

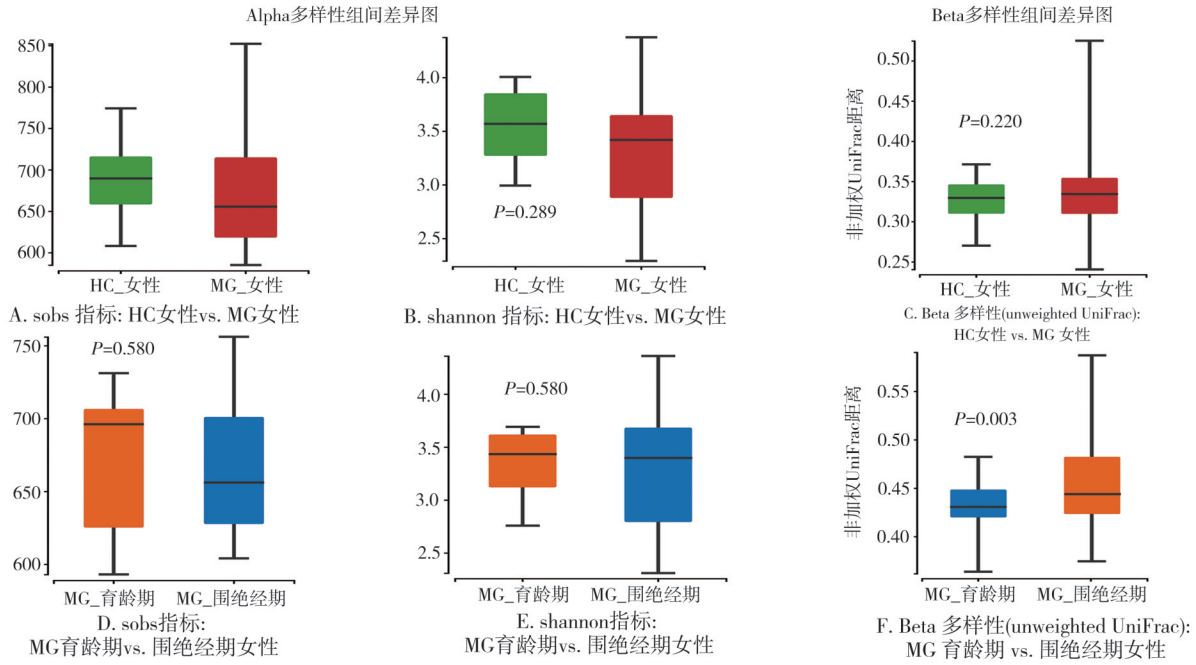
2.3.1 粪便代谢产物差异分析 本研究分别比较了MG育龄期女性组与MG围绝经期女性组、MG女性与HC女性之间的代谢产物差异情况。如图4A所示，MG围绝经期组与MG育龄期组共检出211种具有明显差异的代谢产物，其中上调代谢物104种，下调107种；而MG女性与HC女性之间检出明显差异代谢产物多达1 368种，其中上调852种，下调516种。进一步通过Venn图（图4B）对比，2组比较的交集代谢物有15种。在此基础上识别出196种MG围绝经期女性组特有的差异代谢物，可能与围绝经期阶段的特异性代谢特征相关。

2.3.2 MG围绝经期女性特有代谢物的功能富集特征 选取其Top 10具有明显变化的代表性代谢物绘制森林图（图4C），进一步探索围绝经期MG女性特有代谢物的生物学功能。结果显示，芹菜素（Apigenin）、哌甲酯（Methylphenidate）、邻羟基苄醇（2-Hydroxybenzyl alcohol）、斯维奇林（Swerchirin）等代谢物在MG围绝经期组中明显下调，而二酰甘油（16:0/18:0/0:0）[DG（16:0/18:0/0:0）]、庚二酸（Pimelic acid）等代谢物则呈明显上调。

表1 育龄期组和围绝经期组一般资料[n(%)，$\bar{x}\pm s$，M_d(P_{25}，P_{75})]

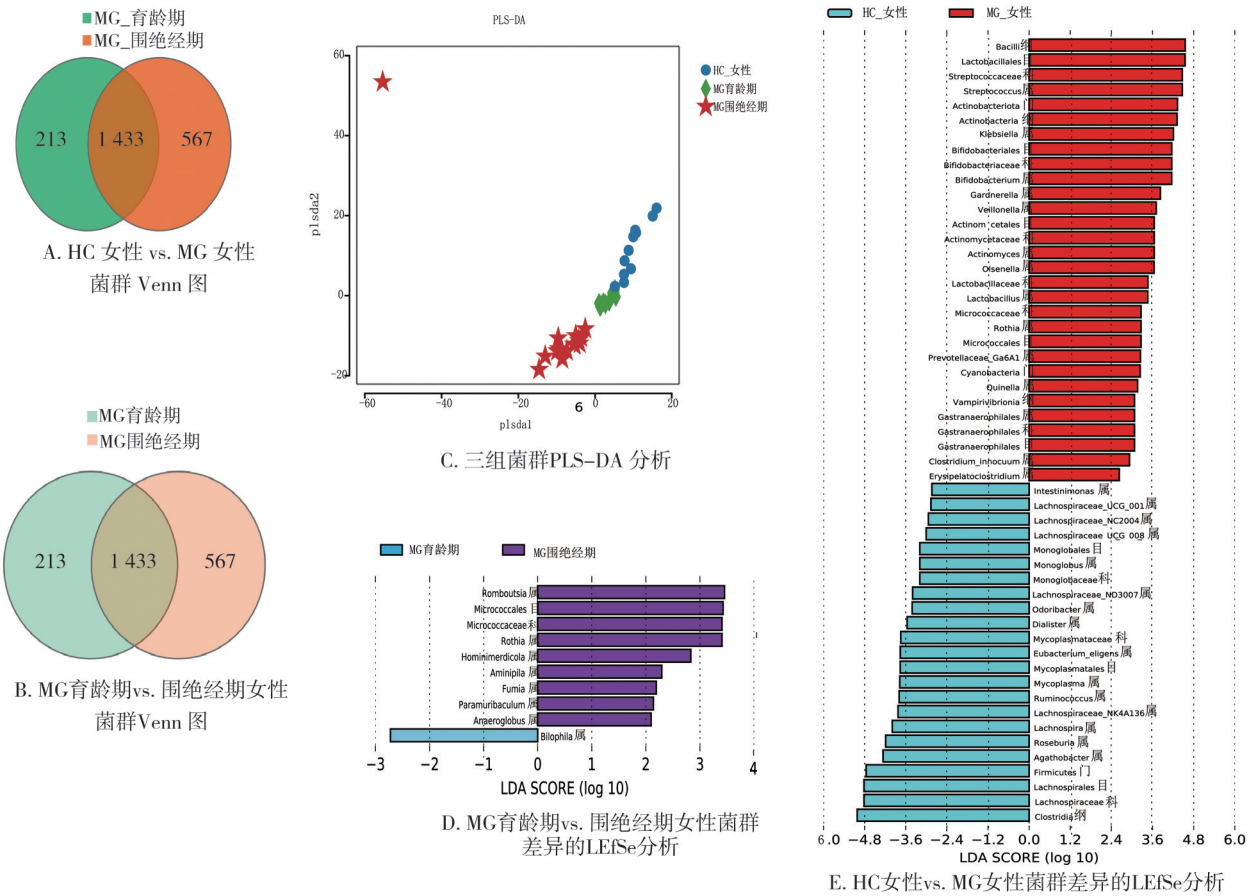
特征	HC（n=12）	MG育龄期（n=11）	MG围绝经期（n=15）	（HC *vs* MG育龄期）*t*/*Z*值	P_1值	（MG育龄期 vs. MG围绝经期）*t*/*Z*值	P_2值
年龄（岁）	34.67 ± 13.58	27.27 ± 7.06	52.47 ± 8.77	−1.417	0.165	8.460	<.001
BMI（kg/m^2）	22.44 ± 3.27	21.46 ± 2.56	22.67 ± 2.27	0.389	0.700	1.190	0.216
民族（少数民族）	1（8.33）	2（18.18）	0（0.00）		1.000		0.169
吸烟史（是）	1（8.33）	2（18.18）	0（0.00）		1.000		0.169
饮酒史（是）	2（16.67）	0（0.00）	1（6.67）		0.229		1.000
MG分型							
眼肌型		6（54.55）	6（40.00）				0.692
全身型		5（45.45）	9（60.00）				
QMG评分		9.00（3.50，13.50）	7.00（4.00，10.00）			−0.417	0.677
MG-ADL		3.00（1.50，6.00）	3.00（2.00，5.50）			−0.052	0.958
失眠指数	1.50（0.00，2.00）	3.00（1.00，8.00）	8.00（3.00，12.50）	−2.962	0.003	−1.784	0.074
HAMD抑郁量表	4.00（2.750，5.00）	4.00（2.00，8.50）	7.00（3.50，9.50）	−1.417	0.141	−0.885	0.376

注：a，为HC与MG患者比较；b，MG育龄期与MG围绝经期比较



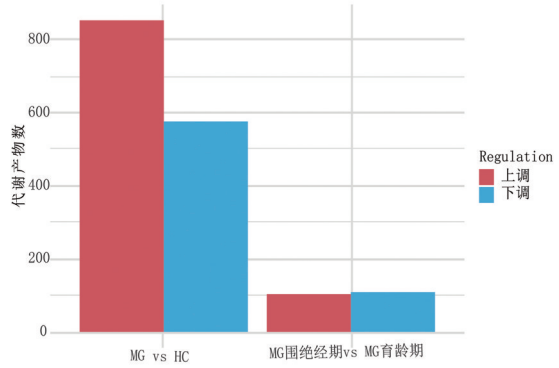
注:(A、B)HC组与MG组α多样性比较,差异无统计学意义;(C)HC组与MG组间β多样性差异亦不显著;(D、E)MG育龄期组与围绝经期组α多样性无统计学差异;(f)MG育龄期组与围绝经期组间β多样性存在统计学差异(*P*=0.003)

图2 不同分组间肠道菌群α与β多样性比较

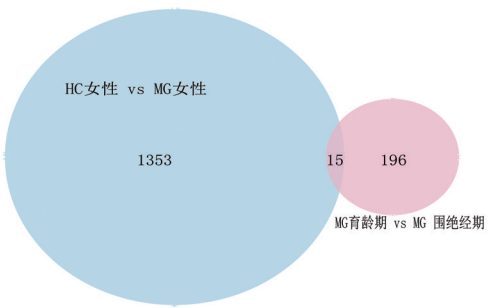


注:A-B:HC女性vs MG女性及MG育龄期vs围绝经期女性菌群的韦恩图;C:三组(HC女性、MG育龄期女性、MG围绝经期女性)菌群的PLS-DA分析;D-E:HC女性vs MG女性及MG育龄期vs围绝经期女性差异菌群的LEfSe分析。

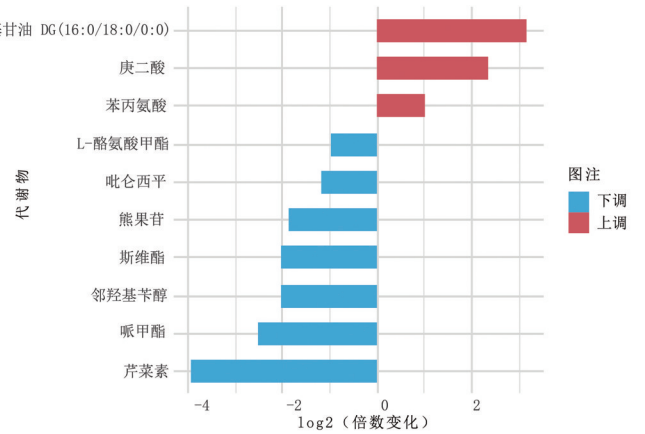
图3 MG女性不同组别肠道菌群差异及围绝经期高丰度菌属筛选



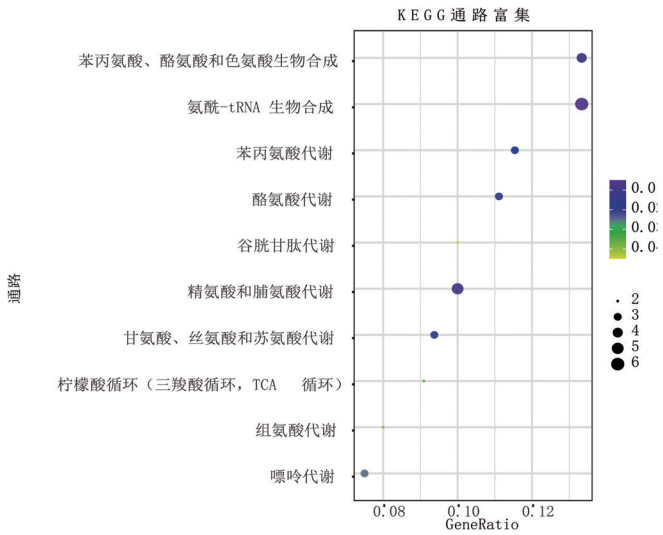
A. 不同组件代谢产物的差异比较



B. 组间差异代谢物韦恩图



C. TOP10差异代谢产物



D. KEGG通路富集分析

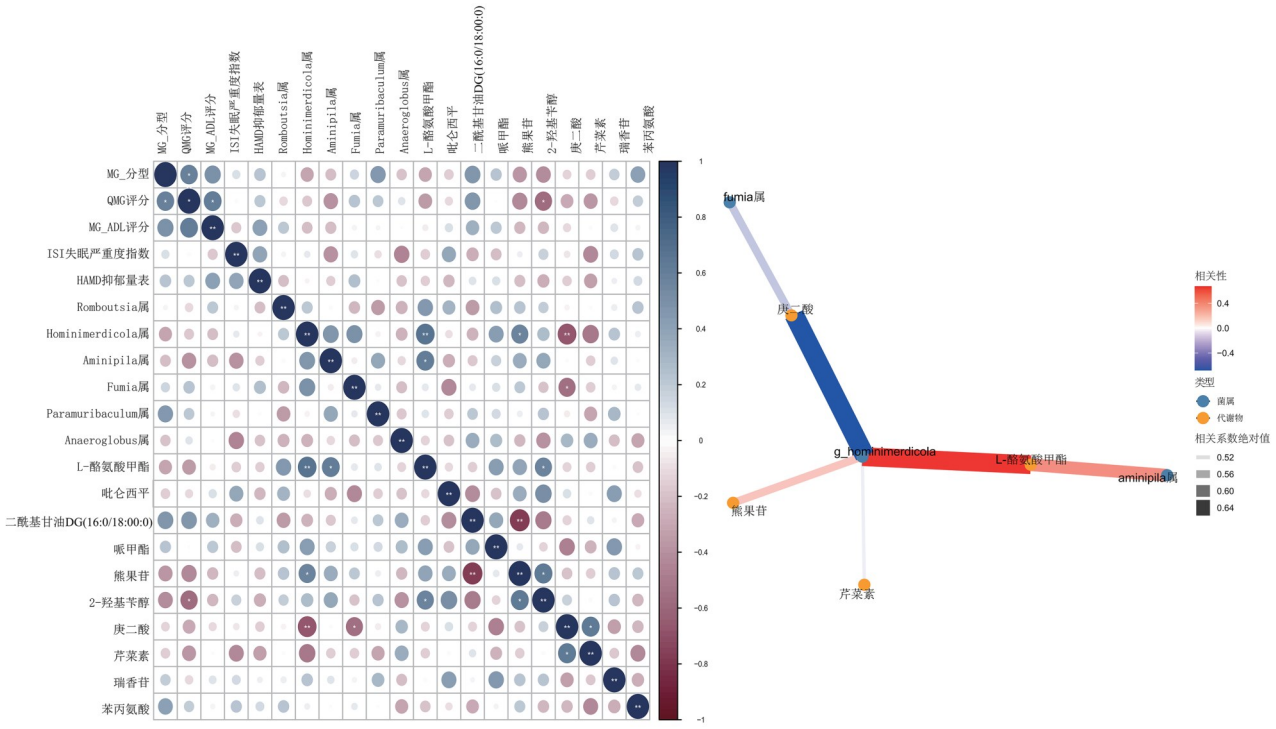
注：A，不同组间显著差异代谢产物数量统计；B，韦恩图显示MG女性与围绝经期女性间特有与交集代谢物数量；C，Top 10 显著差异代谢物的log2(Fold Change)柱状图(蓝色表示下调，红色表示上调)；D，MG围绝经期特有代谢物的京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG)通路富集分析结果(按p值着色，圆点大小表示富集代谢物数量)

图 4 MG围绝经期女性与育龄期女性代谢组学差异分析

此外，对围绝经期特有196种代谢物利用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG)数据库进行通路富集分析(图4D)显示，其主要富集于芳香族氨基酸代谢通路(如苯丙氨酸、酪氨酸与色氨酸生物合成、苯丙氨酸代谢、酪氨酸代谢)、谷胱甘肽代谢、氨酰-tRNA合成以及三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle，TCA cycle)、精氨酸与脯氨酸代谢、嘌呤代谢等多个关键代谢通路。这些通路的改变可能与MG围绝经期女性的免疫炎症状态或能量代谢失衡密切相关。

2.4 MG女性重症肌无力肠道菌群、粪便代谢物与临床指标的Spearman相关性分析

为进一步探究围绝经期MG女性中肠道菌群、代谢物与临床量表之间的关联性，采用Spearman秩相关分析评估菌属、代谢物与重症肌无力日常生活能力评定量表评分MG-ADL、重症肌无力定量评分(QMG评分)、失眠严重指数(ISI)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)指标之间的相关性。*Fumia*属与庚二酸(pimelic acid)呈明显负相关，*Aminipila*属与L-酪氨酸甲酯(L-Tyrosine methyl ester)呈正相关，提示上述菌群可能分别参与脂代谢与芳香族氨基酸代谢通路。此外，*Hominimerdicola*属与L-酪氨酸甲酯、熊果苷(Arbutin)、芹菜素(Apigenin)、庚二酸等存在显著相关性，显示其在代谢调控网络中的潜在中心性。临床指标方面，*Aminipila*属与QMG评分呈负相关趋势，提示其与疾病严重程度密切相关。基于Spearman相关性分析结果($|r|>0.4$且$P<0.05$)，构建菌群-代谢物互作网络图(图5B)。图中节点表示菌属与代谢产物，边的颜色反映相关性方向(正相关为红色，负相关为蓝色)，边的粗细表示相关性强度。



A. MG女性重症肌无力患者肠道菌群、粪便代谢物与临床指标的Spearman 相关性热图

B. 菌群与代谢物相关性网络图（ $|r|>0.4$，$P<0.05$ ）

注：A，Spearman 相关性分析热图，展示菌群、代谢物与临床指标间的相关性。QMG 评分与2-羟基苄醇呈负相关（$P<0.05$）；*Hominimerdicola 属*与L-酪氨酸甲酯正相关（$P<0.01$）、与庚二酸负相关（$P<0.01$）、与熊果苷正相关（$P<0.05$）；*Aminipila 属*与L-酪氨酸甲酯负相关（$P<0.05$）；2-羟基苄醇与熊果苷负相关（$P<0.05$）；Fumia 属与庚二酸负相关（$P<0.05$）。蓝色表示正相关，红色表示负相关，圆点大小代表相关性强度，*和**分别表示 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ ；B，基于显著相关性（$|r|>0.4$，$P<0.05$）构建的菌群-代谢物互作网络图，边的颜色反映相关性方向（正相关为红色，负相关为蓝色），边的粗细表示相关性强度。

图 5　MG 围绝经期女性肠道菌群组成、血清代谢物水平及临床指标进行 Spearman 相关性分析

3　讨　论

本研究比较了 HC 女性与 MG 女性之间，以及 MG 女性不同生理阶段之间的肠道菌群多样性。结果显示，HC 女性与 MG 女性的菌群之间无论是在多样性还是丰度水平上均无明显差异，而在 MG 人群中与育龄期相比，围绝经期女性在β多样性上差异统计学意义（$P=0.003$），提示生理阶段变化，可能通过微生态重塑参与免疫调节过程[10]。在围绝经期 MG 女性肠道中，*Romboutsia* 属、*Rothia* 属、*Micrococcaceae* 属等相对丰度明显升高，尽管这些菌属在 MG 中研究较少，但 Fan ZJ[18]在罗非鱼模型中发现 *Romboutsia* 属可参与碳水代谢并可能通过短链脂肪酸影响免疫反应，其在自身免疫疾病中的作用可能具有双向调节特性。Aida Tort-Miró A[19]发现 *Rothia nasimurium* 属的灭活菌体在猪肺巨噬细胞中可激活 NLRP3（NLRP3 inflammasome）炎症小体并诱导炎症小体（NLRP3 inflammasome，IL-1β）与肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）分泌，尽管该作用在感染或免疫抑制中可能具有保护意义，但在 MG 等免疫失衡状态下可能加剧炎症。另外，Natividad JM 等[20]发现，小鼠中可通过破坏肠屏障、促进炎症及胆汁酸代谢紊乱，诱导低度促炎状态。综合上述研究结果，菌群的富集可能在围绝经期通过激活炎症反应、破坏免疫稳态，促进 MG 病情加重。

差异代谢物分析共识别出 196 种围绝经期 MG 女性特异代谢物，其中芹菜素、哌甲酯等代谢物表达下调，二酰甘油、庚二酸等表达上调，提示其可能参与免疫调节、能量代谢及神经递质合成等过程[22-23]。KEGG 富集显示这些代谢物主要涉及芳香族氨基酸代谢、三羧酸循环（TCA 循环）与谷胱甘肽通路，反映出神经调控、能量代谢与抗氧化防御等关键过程的异常，提示围绝经期 MG 女性可能处于一种免疫与代谢高度激活的失衡状态，生理阶段明显影响 MG 的代谢特征，为深入揭示其发病机制及探索靶向干预策略提供了潜在线索。

本研究采用 Spearman 相关性分析探索差异菌属、代谢产物与 MG 临床特征之间的潜在关系。结果显示，*Fumia* 属与庚二酸呈明显负相关。庚二酸是生物素（维生素 B7）合成的重要中间体，与细菌代谢通路密切相关[24]，提示该菌属的代谢活性变化可

能通过影响庚二酸水平干扰能量供给与疲劳感，从而影响QMG评分。此外，*Aminipila*属与L-酪氨酸甲酯的明显正相关，提示该菌群可能参与芳香族氨基酸代谢，L-酪氨酸是合成多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质的重要前体[25]，其水平升高可能反映神经调节通路的激活，从而影响患者的情绪与睡眠状态。同时，*Aminipila*属与ISI评分及QMG评分呈负相关趋势，这一结果暗示其可能通过调节芳香族氨基酸代谢而间接改善睡眠质量并减轻疾病严重程度，未来有望作为干预靶点或潜在益生菌候选，但仍需进一步验证。在菌群—代谢互作网络图中，*Hominimerdicola*属与多种代谢物（如arbutin、apigenin、pimelic acid）之间呈正相关，并处于网络的中心位置，提示其可能涉及多通路代谢物的生成或转化，但目前关于该菌属的功能研究较少，相关机制仍需进一步实验验证。

本研究初步揭示了生理阶段在MG女性微生态和代谢调控中的关键作用，提示围绝经期激素波动可能通过影响肠道菌群与代谢产物，参与疾病活动度和情绪调节。为后续从生理阶段入手干预MG发病提供了参考。然而，MG作为罕见病，受试者招募存在一定困难，本研究样本量有限，可能影响统计效能；同时，未能同步采集性激素水平与外周免疫指标，限制了对菌群—代谢—激素—免疫轴相互作用的系统评估。未来研究应在扩大样本量的基础上，整合内分泌与免疫数据，并结合动物模型与干预实验，进一步验证微生态调控在MG中的机制与干预潜力。

参 考 文 献

[1] Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 30.

[2] Bril V, Gilhus NE. Aging and infectious diseases in myasthenia gravis[J]. J Neurol Sci, 2025, 468: 123314.

[3] Bogdan A, Barnett C, Ali A, et al. Prospective study of stress, depression and personality in myasthenia gravis relapses[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 261.

[4] Lopomo A, Berrih-Aknin S. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis[J]. Front Endocrinol, 2017, 8: 169.

[5] Gable KL, Hobson-Webb LD. What is the significance of gender difference in myasthenia gravis?[J]. Muscle And Nerve, 2021, 64(5): 515-516.

[6] Dong D, Chong MK, Wu YS, et al. Gender differences in quality of life among patients with myasthenia gravis in China[J]. Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1): 296.

[7] Huang WJ, Jiang SS, Geng LL, et al. Correlation between menopausal symptoms and everyday cognition in Chinese (peri) menopausal women[J]. Gynecol Endocrinol, 2021, 37(7): 655-659.

[8] Zheng P, Li YF, Wu J, et al. Perturbed microbial ecology in myasthenia gravis: evidence from the gut microbiome and fecal metabolome [J]. Adv Sci, 2019, 6(18): 1901441.

[9] Nieto MR, Rus MJ, Areal-Quecuty V, et al. Menopausal shift on women's health and microbial niches[J]. NPJ Womens Health, 2025, 3: 3.

[10] Peters B, Santoro N, Kaplan R, et al. Spotlight on the gut microbiome in menopause: current insights[J]. Int J Women's Health, 2022, 14: 1059-1072.

[11] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.

[12] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(11): 1105.

[13] Tian WC, Xie BL, Liang F, et al. Comparative analysis of hysterosalpingography and hysterosalpingo-contrast sonography for assessing tubal patency in women with endometriosis-related infertility: a propensity score-matched study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2025, 312(2): 505-513.

[14] Gentile G, Tesei C, Brunetti S, et al. Fertility preservation in young patients with breast cancer: insights from the Gemme Dormienti network[J]. Ther Adv Med Oncol, 2025, 17: 17588359251341210.

[15] 王小莉，武文珺，李静雯，等. 围绝经期抑郁症患者与健康人群肠道菌群结构差异分析[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(12): 1436-1441.

[16] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1159-1168.

[17] Tian Y, Liu J, Zhao Y, et al. Alcohol consumption and all-cause and cause-specific mortality among US adults: prospective cohort study [J]. BMC Med, 2023, 21(1): 208.

[18] Fan ZJ, Ke XL, Jiang LJ, et al. Genomic and biochemical analysis reveals fermented product of a putative novel Romboutsia species involves the glycometabolism of tilapia[J]. Aquaculture, 2024, 581: 740483.

[19] Tort-Miró A, Alonso U, Martín-Mur B, et al. Inactivated *Rothia nasimurium* promotes a persistent antiviral immune status in porcine alveolar macrophages[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1584092.

[20] Natividad JM, Lamas B, Pham HP, et al. *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice[J]. Nat Commun, 2018, 9: 2802.

[21] Xu J, Molin G, Davidson S, et al. CRP in outpatients with inflammatory bowel disease is linked to the blood microbiota[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10899.

[22] Kasiri N, Rahmati M, Ahmadi L, et al. The significant impact of apigenin on different aspects of autoimmune disease[J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(6): 1359-1373.

[23] Kasiri N, Rahmati M, Ahmadi L, et al. The significant impact of apigenin on different aspects of autoimmune disease[J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(6): 1359-1373.

[24] Nemet I, Li XS, Haghikia A, et al. Atlas of gut microbe-derived products from aromatic amino acids and risk of cardiovascular morbidity and mortality[J]. Eur Heart J, 2023, 44(32): 3085-3096.

[25] Hu YY, Cronan JE. α-proteobacteria synthesize biotin precursor pimeloyl-ACP using BioZ 3-ketoacyl-ACP synthase and lysine catabolism[J]. Nat Commun, 2020, 11: 5598.

[26] Liu YL, Hou YL, Wang GJ, et al. Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host-microbe interplay[J]. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31(11): 818-834.

（责任编辑：周一青）