

噪声暴露对大鼠肠道菌群结构的影响及功能预测

崔亚男¹, 余晓俊², 李安宁^{3a}, 张秀芝^{3b}, 崔博², 余善法^{1,3a}

1. 郑州大学公共卫生学院劳动卫生与职业病学教研室, 河南 郑州 450001
2. 军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所, 天津 300041
3. 河南医学高等专科学校 a. 科研外事处 b. 病理学教研室, 河南 郑州 451191



DOI 10.11836/JEOM21278

摘要:

[背景] 噪声对机体产生多种负面影响, 肠道菌群受环境影响并与疾病的发生密切相关。目前关于长期噪声暴露对肠道菌群的影响知之甚少。

[目的] 研究旨在探究噪声暴露对大鼠肠道菌群结构的影响, 并进行菌群功能预测。

[方法] 雄性 Wistar 大鼠(6 周龄, 160~180 g)被随机分为对照、95 dB 噪声暴露(NE_95dB)组和 105 dB 噪声暴露(NE_105dB)组, 每组 10 只。NE_95dB 和 NE_105dB 组大鼠分别暴露于 95 dB 声压级(SPL)及 105 dB SPL 的噪声中, 每天 4 h, 连续 30 d, 对照组则暴露于背景噪声下。在末次噪声暴露结束后采集大鼠粪便用于肠道菌群的检测。基于 16S 核蛋白体 RNA(rRNA)基因测序法对大鼠粪便中的菌群 α 、 β 多样性及结构进行分析比较, 并应用隐性状态重建群落系统进化研究(PICRUSt)对肠道菌群基因进行功能预测。

[结果] 噪声暴露后大鼠肠道菌群结构与对照组比较存在差异。 α 多样性结果中, NE_95dB 组与 NE_105dB 组比较的 Chao1 指数差异有统计学意义($P=0.02$), 而噪声暴露组的 Shannon 和 Simpson 指数相对于对照组差异均无统计学意义($P>0.05$)。 β 多样性分析显示对照组与噪声暴露组样本之间的物种丰度差异较大($P=0.001$)。进一步的物种分析表明, 与对照组比较, 在属水平的瘤胃菌属 NK4A214 群($P<0.05$)和未分类_消化球菌属($P<0.01$)的相对丰度在 NE_105dB 组增高, 副沙门氏菌属($P<0.05$)在 NE_95dB 组的相对丰度增高。除此之外, 与 NE_95dB 组比较, 瘤胃菌属 NK4A214 群($P<0.05$)在 NE_105dB 组也增高。PICRUSt 功能预测分析显示: 对照组与 NE_95dB 组比较的差异通路共 8 个, 其中 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、抗坏血酸和醛糖酸盐代谢、类胡萝卜素生物合成、甘油磷脂新陈代谢、矿物质吸收、核苷酸结合寡聚化结构域样受体信号通路和非同源性末端结合下调, 核苷酸代谢上调; 对照组与 NE_105dB 组比较的差异通路共 38 个; D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、矿物质吸收通路是两噪声暴露组共同存在的差异代谢通路, 且相对于对照组都呈下调趋势。

[结论] 长期噪声暴露改变了大鼠肠道菌群结构, 并可能影响多种菌群基因代谢功能。

关键词: 噪声; 16S 核蛋白体 RNA 基因; 肠道菌群; 功能预测

Effects of noise exposure on structure and functional prediction of intestinal microbiota in rats CUI Yanan¹, SHE Xiaojun², LI Ningning^{3a}, ZHANG Xiuzhi^{3b}, CUI Bo², YU Shanfa^{1,3a} (1. Department of Occupational Health and Occupational Disease, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450001, China; 2. Institute of Environmental and Operational Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Tianjin 300041, China; 3.a. Department of Scientific Research and Foreign Affairs b. Department of Pathology, Henan Medical College, Zhengzhou, Henan 451191, China)

Abstract:

[Background] Noise has multiple negative effects on the organism, and gut microbes are influenced by the environment and are closely associated with the development of diseases. Currently, the effects of chronic noise exposure on intestinal microbiota are poorly understood.

[Objective] To investigate the effects of noise exposure on the structure of rat gut microbiota and to make predictions of gut microbiota function.

[Methods] Male Wistar rats (6 weeks old, 160-180 g) were randomly divided into control, NE_95dB, and NE_105dB groups, 10 rats in each group. Rats in the NE_95dB and the NE_105dB

基金项目

国家自然科学基金 (81872574)

作者简介

崔亚男 (1996—), 女, 硕士生;
E-mail: cuiyanan96@163.com

通信作者

余善法, E-mail: yu-shanfa@163.com

伦理审批

已获取

利益冲突

无申报

收稿日期

2021-06-18

录用日期

2021-10-12

文章编号

2095-9982(2022)02-0179-07

中图分类号

R11

文献标志码

A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21278

►引用

崔亚男, 余晓俊, 李安宁, 等. 噪声暴露对大鼠肠道菌群结构的影响及功能预测 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(2): 179-185.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21278

Funding

This study was funded.

Correspondence to

YU Shanfa, E-mail: yu-shanfa@163.com

Ethics approval

Obtained

Competing interests

None declared

Received

2021-06-18

Accepted

2021-10-12

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21278

► To cite

CUI Yanan, SHE Xiaojun, LI Ningning, et al. Effects of noise exposure on structure and functional prediction of intestinal microbiota in rats [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(2): 179-185.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21278

groups were exposed to noise at 95 dB sound pressure level (SPL) and 105 dB SPL, respectively, 4 h per day for consecutive 30 d, while the control group was exposed to background noise. Feces were collected after the last noise exposure for intestinal microbiota detection. Based on the 16S ribosomal RNA (rRNA) gene sequencing method, the diversity and structure of microbiota in rat intestinal contents were analyzed and compared. Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States (PICRUST) was applied to predict functions of the identified intestinal microbiota genes.

[Results] Significant differences were found in the microbial structure of the rat gut after the designed noise exposure. In the α diversity results, there was a statistically significant difference in the Chao1 index between the NE_95dB group and the NE_105dB group ($P=0.02$), while there were no statistically significant differences in the Shannon and Simpson indexes between the noise exposure groups and the control group ($P>0.05$). The β diversity analysis results showed significant differences in species abundance between the control group and the noise exposure groups ($P=0.001$). Further species analysis results showed that the relative abundances of the Ruminococcaceae_NK4A214_group ($P<0.05$) and Peptococcaceae_unclassified ($P<0.01$) at the genus level were significantly higher in the NE_105dB group, and the relative abundance of Parasutterella ($P<0.05$) was significantly higher in the NE_95dB group compared to the control group. In addition, the Ruminococcaceae_NK4A214_group ($P<0.05$) was also significantly higher in the NE_105dB group compared to the NE_95dB group. The PICRUST functional prediction analysis results showed that there were eight differential pathways between the control group and the NE_95dB group, in which D-arginine and D-ornithine metabolism, ascorbate and aldarate metabolism, carotenoid biosynthesis, glycerophospholipid metabolism, mineral absorption, NOD-like receptor signaling pathway and non-homologous end-joining were significantly down-regulated, and nucleotide metabolism was significantly up-regulated. There were 38 differential pathways between the control group and the NE_105dB group. Among them, D-arginine and D-ornithine metabolism, and mineral absorption were the differential metabolic pathways in both noise exposure groups, and both were down-regulated relative to the control group.

[Conclusion] Chronic noise exposure could alter structure of rat gut microbiota and may affect metabolic functions of multiple microbiota genes.

Keywords: noise; 16S ribosomal RNA gene; gut microbiota; functional prediction

职业性噪声近年来广受关注。研究表明,长期较高水平噪声暴露会对机体听觉系统、神经系统、心血管系统^[1]、代谢系统^[2]及认知等多方面产生负面影响,并与多种疾病的发生发展密切相关^[1-4]。

随着研究的深入,人们发现肠道微生物与宿主的相互影响在多种复杂疾病的发生发展中起着关键作用^[3],包括生长发育^[4-5]、代谢性疾病^[6-8]以及癌症^[9-10]的发生都与肠道菌群紊乱有关。宿主健康与肠道菌群之间的关系也因此成为研究者们关注的焦点。肠道微生物群的高度多样性,使其容易受到环境、饮食、药物及病毒等外界因素的影响^[11]。Cui等^[12]的一项易衰老小鼠模型的研究发现慢性噪声暴露改变了小鼠肠道微生物群,并促使小鼠大脑出现类似阿尔兹海默病的变化。此外,长期暴露于噪声环境会导致肠道微生物群组成和肠道炎症的改变,从而可能对糖尿病的发病和发展产生累积效应^[13]。Chi等^[14]的研究也支持了这一观点,并表明慢性噪声可能加重早发性阿尔兹海默病的进展。尽管如此,由于定植在宿主内的菌群数量多且复杂,目前关于长期的噪声暴露对肠道菌群的结构及菌群功能的影响并不完全明确。此外,对于噪声暴露强度对肠道菌群的影响程度目前也还不清楚。因此,本研究基于16S核蛋白体RNA(ribosomal RNA, rRNA)基因高通量测序技术研究了95 dB和105 dB声压级(sound pressure level, SPL)噪声强度下大鼠肠道菌群结构的改变,并通过隐性状态重建群落系统进

化研究(Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States, PICRUST)分析预测肠道菌群基因功能,从而为探索噪声暴露破坏菌群结构是否会对宿主健康产生不良影响提供一定的基础数据。

1 对象与方法

1.1 实验动物与分组

实验动物为健康SPF级雄性Wistar大鼠30只(北京维通利华实验动物技术有限公司),6周龄,重量为160~180 g,耳郭反射灵敏,无中耳感染及噪声暴露史,饲养于中国天津卫生与环境医学研究所实验动物中心。每天进行12 h/12 h的光/暗循环(06:00—18:00进行光照,其余时间处于黑暗环境),控制背景噪声 ≤ 40 dB SPL,环境湿度40%~70%、温度20~26℃,动物可以自由获取水和食物,适应性饲养一周后用于实验。

采用随机分组原则,将大鼠分为对照组、95 dB噪声暴露组(NE_95dB组)和105 dB噪声暴露组(NE_105dB组),每组10只。NE_95dB组和NE_105dB组分别暴露于95 dB SPL和105 dB SPL白噪声中,每天暴露4 h;对照组大鼠暴露于背景噪声(≤ 40 dB);均连续暴露30 d。动物实验通过军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所实验动物福利伦理委员会审查批准(编号:IACUC of AMMS-04-2020-063)。

1.2 噪声暴露

噪声暴露时,大鼠被单独关在噪声暴露笼中,笼子置于扬声器(ZM-16 S, 中国天津振美电声设备有限公司)下方,噪声由噪声发生器(BK 3560C, 丹麦 B & K 仪器)产生,经功率放大器(扬声器 P-150D, 中国北京电子科技集团第三研究所)放大后传递到扬声器,噪声为 95 dB SPL 和 105 dB SPL 白噪声,每天持续暴露 4 h (暴露时间固定在每天 8:30—12:30),连续暴露 30 d,并在每次暴露前用声级计(BSWA 308, 中国北京声望声电技术有限公司)对噪声的声压级进行校准。笼内声压级变化小于 1 dB,以确保刺激的均匀性。对照组除噪声暴露条件与噪声暴露组不同外,其他条件均相同。

1.3 肠道菌群基因组 16S rRNA 扩增子测序

1.3.1 粪便样本 DNA 提取 最后一次噪声暴露结束后采集大鼠粪便,用于肠道菌群的检测。依据粪便 DNA 提取试剂盒(E.Z.N.A.® Stool DNA Kit, 美国 Omega)的操作方法,从不同的大鼠粪便中提取 DNA。总 DNA 在 50 μ L 洗脱缓冲液中洗脱,在 -80°C 保存,由中国浙江省杭州市联川生物科技有限公司进行 PCR 检测。

1.3.2 PCR 扩增和 16S rRNA 基因测序 PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳确证,用 AMPure XT 珠(Beckman Coulter Genomics, 美国 MA)纯化,用 Qubit (美国 Invitrogen)定量。使用引物 341F(5'-CCTACGGGNGGCW-GCAG-3')和 805R (5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3')对粪便样本 16S rRNA 基因 V3—V4 区域进行 PCR 扩增。PCR 扩增的总体积为 25 μ L,反应混合物中包含 25 ng DNA 模板,12.5 μ L PCR 预混物,每种引物 2.5 μ L,并加入 PCR 级水调节至 25 μ L。原核 16 s 片段的 PCR 扩增条件: 98°C 预变性 30 s; 98°C 变性 10 s, 32 个循环; 54°C 退火 30 s, 72°C 延伸 45 s, 72°C 最终延伸 10 min。在整个 DNA 提取过程中,使用超纯水代替样品溶液作为阴性对照,以排除 PCR 假阳性结果。扩增子池用于测序,扩增子库的大小和数量分别在 Agilent 2100 Bioanalyzer(美国 Agilent)和 Illumina 文库定量试剂盒(KapaBiosciences, 美国 MA)上进行评估。文库在 NovaSeq PE250 平台上进行测序。

1.3.3 16S rRNA 基因测序数据处理与功能预测 根据样本所具有的独特条码对其进行配对读取,通过切断条码和引物序列对其进行截断,使用 FLASH 软件对配对读取进行合并。根据 fqtrim(v0.94),对原始数据进行高质量的过滤,在特定的过滤条件下进行读取得到有效数据。嵌合序列用 Vsearch 软件进行过滤(v2.3.4)。使用 DADA2 进行重复后,得到特征表和特征序列。将 α 多样性和 β 多样性随机归一化到同一序列。然后根

据 SILVA(release 132)分类器,利用每个样本的相对丰度对特征丰度进行归一化。 α 多样性主要由 Chao1、Simpson 和 Shannon 指数表示,Chao1 指数主要是估计群落中包含物种的数目,而 Simpson 和 Shannon 指数主要综合体现物种的丰富度和均匀度。利用 α 多样性指数对样本的物种多样性、复杂性进行分析。 β 多样性是基于特征丰度表,利用距离矩阵进行主坐标分析(principal coordinates analysis, PCoA),观察不同环境群落之间的物种差异性。研究用 QIIME2 计算 α 多样性指数和 β 多样性, R(v3.5.2)绘制图谱。序列比对采用 Blast 方法,特征序列用 SILVA 数据库对每个代表性序列进行标注。

根据 PICRUST^[15] 的原理对已测细菌基因组的 16S rRNA 基因序列进行菌群代谢功能预测^[16],得到京都基因和基因组的百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路及其丰度表,以探究噪声暴露对肠道菌群代谢功能的影响。

1.4 统计分析

使用统计分析软件 SPSS 27.0 对数据进行统计分析。KEGG 基因富集通路数据符合正态分布,差异分析采用单因素方差分析方法;组间均数两两比较,方差齐时采用 LSD-*t* 检验,方差不齐时采用 Dunnett's *T3* 检验。肠道菌群丰度不符合正态分布,采用独立样本的非参数检验,并采用 Bonferroni 进行校正。正态数据资料用均数 $\pm$ 标准差来表示,非正态数据资料用四分位数间距进行统计描述。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 菌群鉴定

大鼠粪便样本测序后经去噪,得到 1 625 250 条特征序列。根据获得的特征值丰度表,计算三组间共有及特有的特征数量。在对照组、NE_95dB 组和 NE_105dB 组肠道菌群测序结果中分别获得了 5 926、6 616、5 171 个分类操作单元(operational taxonomic units, OTUs),三组共有的 OTUs 数量为 1 032 个。结果见补充材料图 S1。

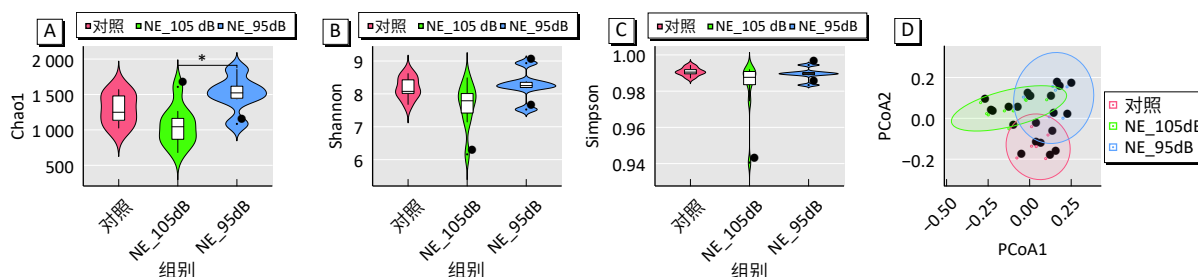
2.2 噪声暴露对大鼠肠道菌群多样性的影响

与对照组比较,NE_105dB 组样本物种丰度差异无统计学意义($P>0.05$),但低于 NE_95dB 组($P=0.02$)。噪声暴露组的 Shannon(图 1B)和 Simpson(图 1C)指数相对于对照组差异均无统计学意义($P>0.05$)。反映样本物种 β 多样性的 PCoA 图中(图 1D),非加权第一主成分 PCoA1 为 11.73%,第二主成分 PCoA2 可以解释组间 6.7% 的差异,对照组能与噪声暴露组很好地分开,样本之间的物种丰度差异较大($P=0.001$)。

2.3 物种分析

对三组大鼠肠道菌群 OTUs 进行物种注释。图 2A 是各样品注释在门水平上物种的相对丰度。结果显示, 在门水平上, 肠道微生物的优势菌门主要有厚壁菌门、拟杆菌门及变形菌门。三种优势菌门在 NE_105dB 组

相对丰度分别为 66.96%、27.67%和 3.28%, 在 NE_95dB 组相对丰度为 52.66%、40.91%和 4.05%, 而在对照组中, 它们的相对丰度占比为 52.51%、41.76%、2.20%。噪声暴露使厚壁菌门及变形菌门的丰度呈上升的趋势, 而拟杆菌门的丰度呈下降的趋势, 但差异尚无统计学意义。



[注] A: Chao1 指数($P=0.034$); B: shannon 指数($P=0.1$); C: Simpson 指数($P=0.33$); D: PCoA 分析($P=0.001$)。*: $P < 0.05$ 。

图 1 三组大鼠肠道菌群 α 和 β 多样性指数

Figure 1 α and β diversities of intestinal microbiota in three groups of rats

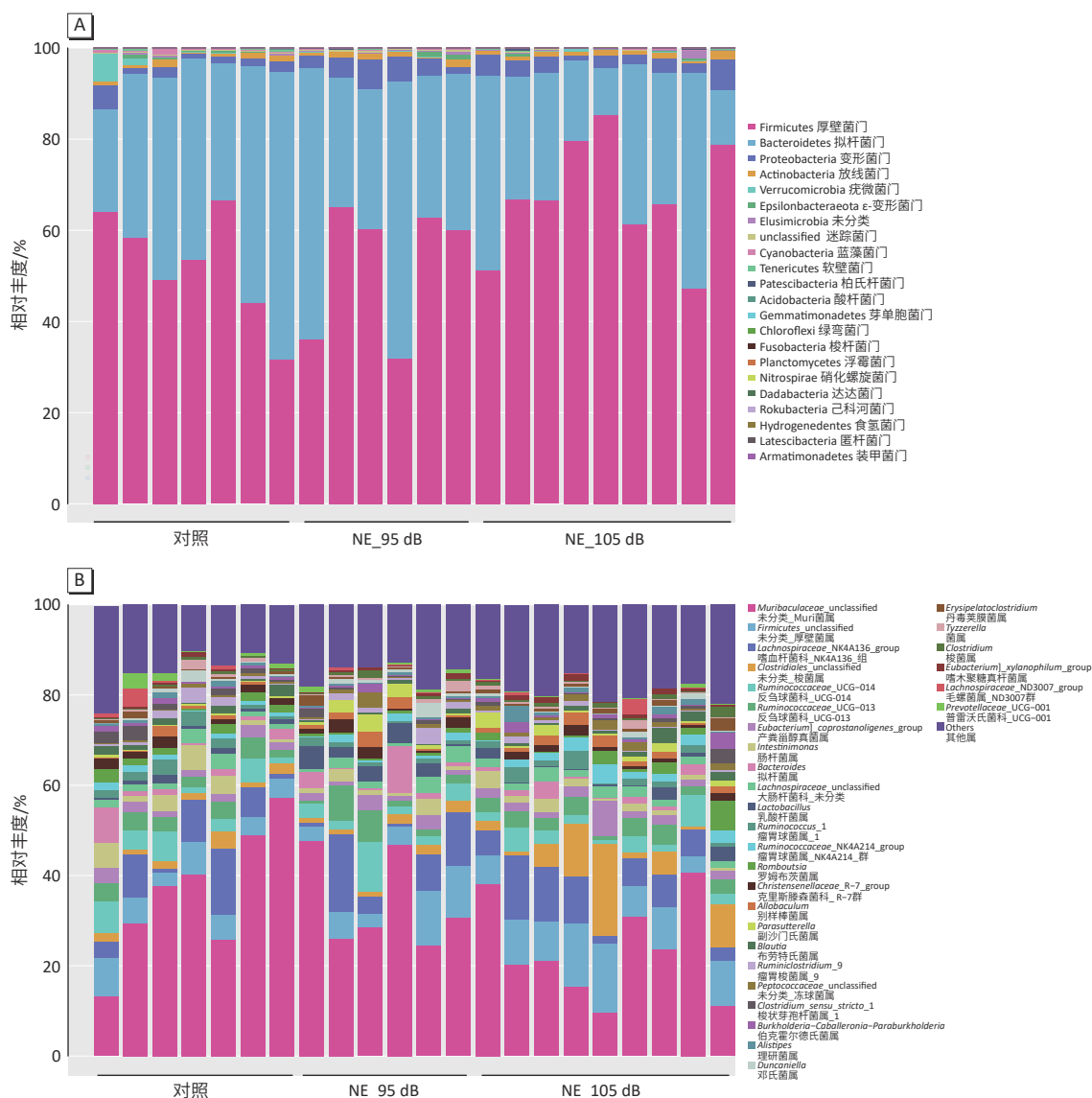


图 2 样品在门(A)和属(B)水平上的相对丰度

Figure 2 Relative abundances of each sample at phylum (A) and genus (B) levels

根据物种丰度及注释表,选取属水平上丰度最高的30个物种分类,图2B是每个样本在属水平上的相对丰度。未分类_Muri 菌属(*Muribaculaceae_unclassified*)是三组大鼠的优势菌属,在对照组、NE_95dB组和NE_105dB组中相对丰度分别为36.10%、34.08%和23.45%。

在相对丰度前30的菌属中共发现了三种差异菌属:与对照组比较,瘤胃菌属NK4A214群和未分类_消化球菌属的相对丰度在NE_105dB组增高,而副沙门氏菌属仅在NE_95dB组的相对丰度增高;除此之外,与NE_95dB组比较,瘤胃菌属NK4A214群在NE_105dB组也增高。见表1。

2.4 菌群基因功能预测

将注释到KEGG的代谢通路进行两两比较,以

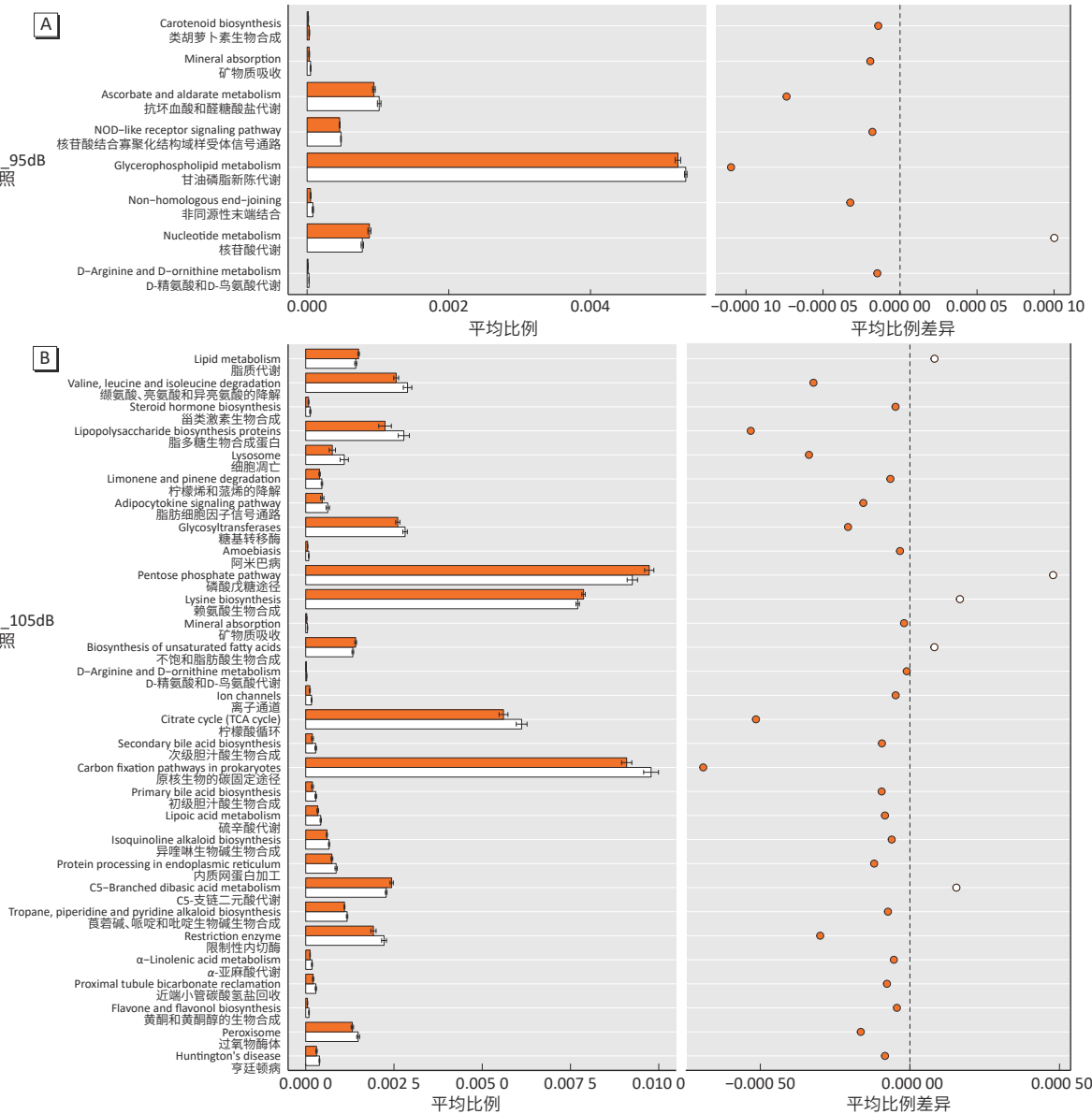
$P < 0.05$ 筛选菌群差异代谢通路。对照组与NE_95dB组存在差异通路共8个(图3A)。除了核苷酸代谢外,其他代谢通路在噪声暴露组都明显下调。

表1 各组大鼠差异肠道菌属水平的相对丰度

Table 1 Relative abundances of differential gut microbiota at genus level in each group of rats

单位(Unit): %			
组别	瘤胃菌属NK4A214群	未分类_消化球菌属	副沙门氏菌属
对照	1.06	0.45	0.41
NE_95dB	1.05	1.02	1.89*
NE_105dB	2.15**	1.22**	1.25

[注] 与对照组比较, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$; #: 与NE_95dB组比较, $P < 0.05$ 。



[注] A: 对照组 vs NE_95dB; B: 对照组 vs NE_105dB(前30个)。

图3 三组比较KEGG基因富集差异通路

Figure 3 Differential KEGG enrichment pathways between the noise exposure groups and the control group

对照组与 NE_105dB 组比较的差异通路共 38 个, 前 30 个如图 3B。D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、矿物质吸收通路在较低和较高噪声强度暴露组差异均有统计学意义, 且相对于对照组都呈下调趋势。

3 讨论

噪声是广泛存在的一种职业和环境污染物。本研究中, 长期噪声暴露改变了大鼠肠道菌群的多样性。在属水平上, 相对丰度前 30 的菌属中, 瘤胃菌属 NK4A214 群、未分类_消化球菌属和副沙门氏菌属在比较组中有明显差异, 显示噪声影响了大鼠肠道菌群的分布。功能预测筛选出 NE_95dB 组差异通路共 8 个, NE_105dB 差异代谢通路 38 个, 其中共同差异代谢通路包括 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢以及矿物质吸收。

肠道菌群多样性的降低是肠道稳态失衡的典型表现^[17]。当噪声条件改变肠道微生物多样性并促进特定菌群的扩展时, 宿主肠道菌群的稳态可恶化成为一种失调状态。在 α 多样性分析中发现长期暴露于 105 dB SPL 噪声水平的大鼠物种丰富度降低, 而在 NE_95dB 组则没有变化。同时 β 多样性分析显示噪声暴露对肠道菌群产生一定影响。Cui^[12] 的研究表明, 长期暴露在 88、98 dB SPL 的噪声强度下, 小鼠肠道菌群的 α 多样性无明显变化, 但 β 多样性发生了明显改变。本实验 NE_95dB 组大鼠的结果与之相一致。这可能与噪声强度有关, 当噪声强度达到一定程度时, 才能明显改变肠道菌群的 α 多样性。

厚壁菌门和拟杆菌门作为人和动物肠道的优势菌门, 在维持宿主肠道微生物环境中发挥着重要作用^[18]。有研究表明, 厚壁菌门和拟杆菌门存在一种相互促进的共生关系, 它们共同促进宿主吸收或储存能量^[19]。厚壁菌门中的瘤胃菌属 NK4A214 群与未分类_消化球菌属能降解纤维素和半纤维素等碳水化合物, 促进细胞能量的吸收与储存, 为宿主提供能量^[20-21]。此外, 瘤胃菌属是短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的生产者^[22]。SCFAs 中的丁酸是提供肠道上皮细胞供能的主要物质, 可促进钠的吸收并参与肠道内的糖代谢, 而乙酸可直接刺激神经系统降低食欲^[23-24]。噪声暴露后, 厚壁菌门和拟杆菌门相对丰度有变化的趋势, 提示肠道微生态正趋向失衡。有趣的是, 噪声暴露组的瘤胃菌属 NK4A214 群与未分类_消化球菌属相对丰度都有增加。噪声刺激下大鼠肠道菌群分解碳水化合物更加活跃, 推测大鼠长期暴露在噪声下机体受到损伤出现应激反应, 反而会使机体吸收更多的能量

来代偿这种损伤。先前的研究也表明, 噪声诱导的睡眠障碍会使机体通过补偿机制防止危及生命的影响^[25]。另外, 虽然大量证据表明 SCFAs 对控制糖尿病和肥胖有积极作用, 但是也有体内外实验显示, 较高的 SCFAs 浓度与肠道通透性、代谢失调标志物、肥胖和高血压相关^[26]。这也提示噪声可能是通过肠道菌群诱发 II 型糖尿病的发生。副沙门氏菌是人类胃肠道粪便核心微生物群之一, 是 β 变形杆菌的一个属。它被认为与炎症性肠道疾病、肥胖、糖尿病和脂肪肝等疾病相关^[27-28]。此前在非酒精性脂肪性肝炎-肝细胞癌小鼠模型中发现副沙门氏菌相对丰度与粪便脱氧胆酸和石胆酸水平呈负相关^[29]。由此可见, 副沙门氏菌与噪声暴露下肝脏的损伤可能有密切联系。

功能预测发现, 不同噪声强度对肠道菌群的影响不同, 但都存在 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢和矿物质吸收通路, 且在暴露后都表现为下调。精氨酸和鸟氨酸被认为是参与尿素循环的重要氨基酸^[30]。当精氨酸不足时, 机体会出现过量的氨和赖氨酸, 造成氨基酸失衡, 导致肝硬化和脂肪肝等多种临床症状。此外, 精氨酸代谢路径在巨噬细胞分化中具有重要的作用并影响巨噬细胞分泌促炎细胞因子^[31]。长期暴露于噪声环境中会损伤肝脏并导致持续的葡萄糖调节异常, 同时伴有肠道微生物群和宿主免疫反应的改变^[32]。先前的研究揭示了几种与肝脏糖代谢有关的肠道菌群。但鉴于肠道微生物的多样性及疾病的复杂性, 目前对噪声暴露下, 肠道菌群失调与糖代谢紊乱之间联系的了解仍不完全。本研究富集结果中, 发现多个与肝脏功能及糖代谢有关的通路, 包括 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、初级胆汁酸和次生胆汁酸的生物合成。因此, 噪声暴露下肝脏损伤及糖代谢的异常可能是这些通路共同作用的结果。除此之外, 本研究在肠道菌群功能预测的差异通路中发现矿物质吸收途径的明显下调。矿物质主要在胃肠道吸收, 并在人体中发挥多种重要功能。肠道微生物、益生菌和益生元极大地影响矿物质的生物有效性^[33]。肠道中矿物质吸收障碍可能导致循环系统离子含量的异常, 进而导致各种疾病的发生。

本研究通过高通量扩增子测序方法研究了噪声对大鼠肠道菌群的影响, 并对基因的测序结果进行功能预测, 从而把物种的“身份”与“功能”对应起来, 进而揭示了噪声刺激下微生物群落的功能基因在代谢途径上的差异, 为了解长期噪声暴露对肠道菌群影响的潜在作用机制提供一种简便快捷的方法。但本研究也存在一定局限性: 首先, PICRUST 只能对已知微生物的

已知功能进行功能预测,并不能完全代替宏基因组研究,只能作为宏基因组研究的“近似”结果;其次,本次实验是一个初步的研究,鉴于机体以及疾病的复杂性,其潜在机制需结合代谢组学在临床研究中进一步的验证。

参考文献

- [1] MÜNZEL T, GORI T, BABISCH W, et al. Cardiovascular effects of environmental noise exposure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(13): 829-836.
- [2] VAN KEMPEN E, CASAS M, PERSHAGEN G, et al. WHO environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: a summary[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(2): 379.
- [3] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2017, 81(4): e00036-17.
- [4] MAKKI K, DEEHAN E C, WALTER J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 705-715.
- [5] GEUKING MB, KÖLLER Y, RUPP S, et al. The interplay between the gut microbiota and the immune system[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 411-418.
- [6] WANG PX, DENG XR, ZHANG CH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(7): 808-816.
- [7] CÂNDIDO F G, VALENTE F X, GRZEŚKOWIAK Ł M, et al. Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2018, 69(2): 125-143.
- [8] DI LUCCIA B, CRESCENZO R, MAZZOLI A, et al. Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134893.
- [9] ALLEN J, SEARS CL. Impact of the gut microbiome on the genome and epigenome of colon epithelial cells: contributions to colorectal cancer development[J]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 11.
- [10] JACKSON DN, THEISS AL. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 285-304.
- [11] LU K, ABO RP, SCHLIEPER KA, et al. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(3): 284-291.
- [12] CUI B, SU D, LI W, et al. Effects of chronic noise exposure on the microbiome-gut-brain axis in senescence-accelerated prone mice: implications for Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 190.
- [13] CUI B, GAI Z, SHE X, et al. Effects of chronic noise on glucose metabolism and gut microbiota-host inflammatory homeostasis in rats[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36693.
- [14] CHI H, CAO W, ZHANG M, et al. Environmental noise stress disturbs commensal microbiota homeostasis and induces oxi-inflammation and AD-like neuropathology through epithelial barrier disruption in the EOAD mouse model[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 9.
- [15] DOUGLAS GM, MAFFEI VJ, ZANEVELD JR, et al. PICRUSt2 for prediction of metagenome functions[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(6): 685-688.
- [16] LANGILLE MG I, ZANEVELD J, CAPORASO JG, et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(9): 814-821.
- [17] WEISS GA, HENNET T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16): 2959-2977.
- [18] BRUCE-KELLER AJ, SALBAUM JM, LUO M, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(7): 607-615.
- [19] TURNBAUGH PJ, LEY RE, MAHOWALD MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [20] FLINT HJ, SCOTT KP, DUNCAN SH, et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(4): 289-306.
- [21] ROBERT C, BERNALIER-DONADILLE A. The cellulolytic microflora of the human colon: evidence of microcrystalline cellulose-degrading bacteria in methane-excreting subjects[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2003, 46(1): 81-89.
- [22] YE J, WU W, LI Y, et al. Influences of the gut microbiota on DNA methylation and histone modification[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(5): 1155-1164.
- [23] HU J, LIN S, ZHENG B, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(8): 1243-1249.
- [24] VALDES AM, WALTER J, SEGAL E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *BMJ*, 2018, 361: k2179.
- [25] SCHRODE KM, MUNIAK MA, KIM YH, et al. Central compensation in auditory brainstem after damaging noise exposure[J]. *eNeuro*, 2018, 5(4): ENEURO.0250-18.2018.
- [26] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER NT, ÁLVAREZ-QUINTERO R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 51.
- [27] NAGAI F, MOROTOMI M, SAKON H, et al. *Parasutterella excrementihominis* gen. nov., sp. nov., a member of the family *Alcaligenaceae* isolated from human faeces[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2009, 59(Pt 7): 1793-1797.
- [28] JU T, KONG JY, STOTHARD P, et al. Defining the role of *Parasutterella*, a previously uncharacterized member of the core gut microbiota[J]. *ISME J*, 2019, 13(6): 1520-1534.
- [29] XIE G, WANG X, HUANG F, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8): 1764-1775.
- [30] SUDAR-MILOVANOVIC E, OBRADOVIC M, JOVANOVIĆ A, et al. Benefits of L-arginine on cardiovascular system[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(2): 94-103.
- [31] WEHLING-HENRICKS M, JORDAN MC, GOTOH T, et al. Arginine metabolism by macrophages promotes cardiac and muscle fibrosis in *mdx* muscular dystrophy[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10763.
- [32] PEREIRA GM, PEREIRA SS, SANTOS M, et al. Effects of high-intensity infrasound on liver lipid content of rats[J]. *Heliyon*, 2020, 6(7): e04383.
- [33] SKRYPNIK K, SULIBURSKA J. Association between the gut microbiota and mineral metabolism[J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(7): 2449-2460.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)