

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230318

• 综述 •

## 麻醉药物对肠道微生物群影响的研究进展

刘佳昊<sup>1</sup>, 王莹<sup>1</sup>, 孟宇航<sup>2</sup>, 汪婷<sup>1</sup>, 卞金俊<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院麻醉科, 上海 200433

2. 解放军总医院京北医疗区, 北京 100094

**[摘要]** 肠道微生物群是人体内存在的重要生物群落, 相关研究日益深入, 但麻醉药物对肠道微生物群影响的研究还非常有限。本文回顾分析了吸入麻醉药、静脉麻醉药、阿片类药物与肠道微生物群相互作用的研究文献, 结果显示麻醉药物能改变肠道微生物群的组成并对其功能产生影响, 这些变化与术后认知功能障碍、脓毒症等疾病存在相关性。当前的研究缺乏大样本及全面的数据分析, 未来需要完善研究方法, 并逐步将研究对象由动物转移到人类, 以揭示相关的作用机制, 为麻醉药物的使用提供指导, 并更好地为患者手术治疗及术后康复提供服务。

**[关键词]** 肠道微生物群; 麻醉药物; 术后认知功能障碍; 脓毒症

**[引用本文]** 刘佳昊, 王莹, 孟宇航, 等. 麻醉药物对肠道微生物群影响的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(12): 1471-1475. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230318.

### Impact of anesthetic drugs on intestinal microflora: research progress

LIU Jiahao<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, MENG Yuhang<sup>2</sup>, WANG Ting<sup>1</sup>, BIAN Jinjun<sup>1\*</sup>

1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Northern Medical Branch of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100094, China

**[Abstract]** Intestinal microflora is an important biological community in human body. Extensive research has been done in this field, but investigation on the influence of anesthetic drugs on intestinal microflora remains limited. We analyzed the research literature on the interaction between intestinal microflora and inhaled anesthetics, intravenous anesthetics, and opioid medications. The results showed that anesthetic drugs could change the composition of the intestinal microflora and influence its function. And these changes were related to postoperative cognitive dysfunction, sepsis, and other diseases. However, current research lacks large-scale studies and comprehensive data analysis. Future efforts should focus on refining research methodologies and transitioning from animal models to human studies to elucidate the underlying mechanisms, provide guidance for the use of anesthetic drugs, and enhance surgical treatment and postoperative recovery of patients.

**[Key words]** intestinal microflora; anesthetic drugs; postoperative cognitive dysfunction; sepsis

**[Citation]** LIU J, WANG Y, MENG Y, et al. Impact of anesthetic drugs on intestinal microflora: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(12): 1471-1475. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230318.

在健康个体中, 肠道微生物群通常由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门(包括大肠埃希菌和铜绿假单胞菌)和疣状菌等组成<sup>[1]</sup>。肠道微生物群与宿主和致病菌之间相互作用, 参与许多重要的病理和生理过程<sup>[2]</sup>。哺乳动物大脑和肠道间存在双向信息交流, 这种通过神经-内分泌网络将胃肠道与中枢神经系统联系起来的机制被称为肠-脑轴, 它包括中枢神经系统、自主神经系

统、肠道内神经系统、神经内分泌系统和免疫系统, 大脑可通过此轴影响胃肠功能, 而胃肠活动也可经此轴对中枢神经产生影响, 以实现胃肠道与大脑之间紧密连接的双向神经体液交流<sup>[3]</sup>。肠道微生物群可通过肠-脑轴与大脑进行沟通, 并调节大脑的发育和改变宿主的行为, 称为微生物-肠-脑轴<sup>[4]</sup>。在手术过程中, 抗生素的应用、肠道准备、营养和手术方法等均可能对肠道微生物群产生影

[收稿日期] 2023-06-09

[接受日期] 2023-10-19

[基金项目] 国家自然科学基金(82272205)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82272205).

[作者简介] 刘佳昊, 硕士生. E-mail: 673208396@qq.com

\*通信作者( Corresponding author). Tel: 021-31161837, E-mail: jinjunbicu@163.com

响,但关于麻醉药物对肠道微生物群影响的研究十分有限<sup>[5-6]</sup>。深入理解麻醉药物对肠道微生物群的影响,对于麻醉药物更加合理的使用及未来发展具有重要意义。本文就近年来麻醉药物、肠道微生物群及其相关疾病之间关系的研究进展进行综述。

## 1 麻醉药物对肠道微生物群的影响

1.1 吸入麻醉药对肠道微生物群的影响 Serbanescu等<sup>[5]</sup>使用16S rRNA基因测序技术,在小鼠全身麻醉模型中研究了挥发性麻醉药对肠道微生物群多样性和组成的影响。研究结果显示,在异氟烷暴露后第7天,肠道微生物群的多样性下降,并且梭状芽孢杆菌减少、变形杆菌和放线菌增加。这些数据表明,挥发性麻醉药是术后患者微生物代谢紊乱的潜在因素。Han等<sup>[6]</sup>研究发现,七氟烷吸入麻醉会导致小鼠肠道微生物群的丰度和多样性降低,这种改变在麻醉后第1天出现、第7天最为明显、第14天有所恢复;但差异细菌的丰度并没有随着多样性的变化而恢复,与麻醉后第1天获得的样品相比,麻醉后第14天获得的粪便样品表现出类杆菌属、别普雷沃菌属和阿克曼菌属的丰度显著增加,而乳酸杆菌属的丰度显著降低;非靶向代谢组学研究显示,麻醉后第7天实验组微生物相关代谢产物的增加与对照组相比更多,其中包括与中枢神经系统相关的5-甲基硫代腺苷。该研究结果表明,七氟烷吸入麻醉与肠道微生物群及代谢产物的改变有关,这种改变可能是通过脑-肠轴完成的,而七氟烷吸入麻醉对肠道微生物群的影响可以持续14d或更长时间。

目前有关吸入麻醉药对肠道微生物群影响的研究存在一定的局限性,不同人群及不同吸入麻醉药对肠道微生物群的影响是否有差异尚不清楚,也缺乏长期的随访研究。因此,未来需要通过更多的临床和基础研究探究吸入麻醉药对肠道微生物群的影响及其对宿主健康的潜在影响。

1.2 静脉麻醉药对肠道微生物群的影响 Guo等<sup>[7]</sup>研究使用16S rRNA基因测序技术,比较了持续静脉输注丙泊酚对肠道微生物群丰度和多样性的影响。研究结果显示,在属水平上,普雷沃氏菌和乳杆菌随着时间的推移逐渐减少,但在第14天呈现恢复趋势,而异普雷沃氏菌逐渐增多,这3个属变化程度

较小,其他属则基本无变化,表明持续静脉输注丙泊酚对大鼠肠道微生物群结构、丰度和多样性的影响不明显。梁玉丹等<sup>[8]</sup>观察了丙泊酚和七氟烷对20例电子耳蜗植入术婴幼儿肠道微生物群多样性的影响。研究结果显示,两组婴幼儿的术前粪便样本菌群丰度和均匀度没有明显差异,术后第1次粪便样本在菌群丰度和均匀度上也无明显差异,表明较长时间(>3h)的七氟烷和丙泊酚静脉麻醉对肠道微生物群菌门分类、菌群丰度及菌落均匀度的影响在短时间内无明显差异;进一步对肠道菌群代谢途径进行生物信息学分析发现,较长时间(>3h)暴露于七氟烷吸入麻醉能增强婴幼儿肠道微生物群蛋白激酶代谢活性,而较长时间(>3h)静脉使用丙泊酚可增强肠道微生物群肽酶代谢及结核病通路的活性。

总体而言,与吸入麻醉药相比,静脉麻醉药物特别是丙泊酚对肠道微生物群的丰度影响较小,但目前的研究还相对有限。此外,静脉麻醉药对肠道微生物群的具体作用机制和长期影响尚不清楚。进一步的研究有助于全面了解静脉麻醉药与肠道微生物群之间的关系。

1.3 阿片类药物对肠道微生物群的影响 阿片类药物可对肠道微生物群产生一系列影响。Shakhsheer等<sup>[9]</sup>研究发现,在小鼠胃肠道手术模型中吗啡处理的大鼠表现出明显的吻合口愈合受损和严重渗漏,这可能与吗啡激活粪肠球菌产生胶原酶、增加其黏附能力有关。该研究为在胃肠道手术中限制或避免使用阿片类药物、推进加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)提供了新的证据。Zhang等<sup>[10]</sup>研究发现在所有败血症患者中,与未使用阿片类药物的患者相比,接受阿片类药物治疗的患者革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌感染与真菌感染更为常见。其中最常见革兰氏阳性菌是葡萄球菌、链球菌和肠球菌,最常见的革兰氏阴性菌是大肠埃希菌、沙门菌和弯曲杆菌<sup>[11-12]</sup>。而白念珠菌是最流行的真菌<sup>[13]</sup>。

这些研究结果提示阿片类药物对肠道微生物群具有潜在影响。为了深入理解阿片类药物与肠道微生物群的关系,今后需要进一步研究阿片类药物与肠道微生物群之间的相互作用机制及其对宿主健康的长期影响,这对于ERAS、个体化治疗及促进肠道菌群平衡具有重要意义。

## 2 麻醉药物-肠道微生物群与疾病的关系

**2.1 麻醉药物-肠道微生物群与神经毒性** 肠道微生物群失调可能导致血液循环中炎症因子增加,进而激活脑内胶质细胞,导致神经毒性。Wang等<sup>[14]</sup>的实验将出生后7 d的雄性大鼠暴露于1个最小肺泡浓度的异氟烷中4 h,以未经麻醉处理的大鼠作为对照,通过16S rRNA基因测序技术观察大鼠出生后42 d粪便微生物群的变化。研究结果显示,相较于对照组,异氟烷暴露大鼠中的厚壁菌门、变形菌门、梭状芽孢杆菌属、梭状芽孢杆菌目和拉克诺司匹拉科的数量显著增加,拟杆菌门、放线菌门和拟杆菌科的数量显著减少。上述变化可能反映了异氟烷暴露导致了大鼠肠道微生物群失衡,这种失衡可能会促进神经炎症状态,对发育中的大脑造成负面影响。上述结果为了解异氟烷诱导神经毒性的机制提供了新的见解。

**2.2 麻醉药物-肠道微生物群与慢性社会挫败应激** Yang等<sup>[15]</sup>使用16S rRNA基因测序技术检测了(S)-氯胺酮和(R)-氯胺酮治疗的慢性社会挫败应激抑郁症模型小鼠粪便样本中肠道微生物群的变化,结果显示,2种氯胺酮对映体在门水平上改变了慢性社会挫败应激易感小鼠中线虫和放线菌的丰度,在类水平上明显减少了易感小鼠中 $\delta$ 变形菌水平的增加,在属水平上显著减少了易感小鼠中丁酸单胞菌水平的降低。值得注意的是,相对于(S)-氯胺酮,(R)-氯胺酮能够更有效地改善易感小鼠肠道微生物群失调。上述结果表明,2种氯胺酮对映体在慢性社会挫败应激小鼠模型中的抗抑郁作用可能部分通过调节肠道微生物群失衡来介导。

**2.3 麻醉药物-肠道微生物群与术后认知功能障碍及谵妄** Jiang等<sup>[16]</sup>在异氟烷麻醉下对小鼠胫骨骨折进行内固定以建立术后认知功能障碍模型,随后收集术后48 h的小鼠粪便样本,并采用16S rRNA基因测序技术进行分析。结果显示,模型组小鼠发生了学习记忆缺陷和肠道微生物群失调,使用复合抗生素或混合益生菌可防止麻醉/手术引起的学习和记忆缺陷,并且混合益生菌治疗可使肠道微生物群失调恢复正常。这项研究表明,肠道微生物群失调可能介导了麻醉/手术引起的术后认知功能障碍。

梁嘉敏等<sup>[17]</sup>研究发现,在使用罗哌卡因实施腰硬联合麻醉行髋关节置换术的患者中,发生术后

谵妄患者(13例)的肠道微生物群Chao1指数及Shannon指数低于非谵妄患者(20例)。谵妄患者肠道微生物群中厚壁菌门、变形菌门相对丰度升高,放线菌门、拟杆菌门相对丰度降低;萨特氏菌属、葡萄球菌属、变形杆菌属、梭状芽孢杆菌属相对丰度升高,双歧杆菌属、柔嫩梭菌属、拟杆菌属相对丰度降低。该研究结果提示,肠道微生物群多样性的下降和门、属水平的结构变化可能参与了髋关节置换术后谵妄的发生。

**2.4 麻醉药物-肠道微生物群与脓毒症** 阿片类药物能够调节肠道上皮细胞、宿主免疫和微生物群之间的平衡,长期使用阿片类药物会改变肠道微生物群的组成,并诱导革兰氏阳性致病菌株的优势扩张<sup>[11,18-20]</sup>。Meng等<sup>[11]</sup>使用多种微生物诱导的脓毒症小鼠模型研究发现,吗啡治疗可导致厚壁菌门富集,特别是肠腔中的葡萄球菌和肠球菌等革兰氏阳性菌;此外,这些革兰氏阳性菌还可移位到全身其他器官,进一步加重全身炎症反应。因此,阿片类药物引发的肠道微生物群失调可能与脓毒症和脓毒性休克的发展有关。

## 3 麻醉药物对肠道微生物群影响的启示

**3.1 催生新的ERAS方案** ERAS是一种多学科的临床管理和治疗策略,旨在减少手术创伤、缩短康复时间并改善外科患者的预后<sup>[21-24]</sup>。近年来,越来越多的研究表明肠道微生物群与ERAS的效果密切相关<sup>[25]</sup>。肠道微生物群的失调被认为是手术后炎症反应和免疫功能紊乱的一个关键因素,而麻醉药物对肠道微生物群的影响可能通过调节肠道上皮细胞和宿主免疫系统之间的平衡来影响术后康复<sup>[12]</sup>。因此,了解麻醉药物对肠道微生物群的影响可以为改善ERAS的效果、探索新的ERAS策略提供启示。

**3.2 促进新技术的应用** 迄今为止,由于测序技术和动物实验室的稀缺性和成本增加,分离不同肠道微生物群物种存在难度,限制了相关研究的开展。目前进行的大多数体内研究都是在动物模型上进行的,这在一定程度上限制了研究结果的临床应用。事实上,在人类中,肠道微生物群的组成存在着不可忽略的个体差异。从临床角度来看,有必要开展进一步研究,将单个病原体物种或不同的肠道微生物群成分与麻醉药物联系起来,并系统地测试术前和术后微生物群的组成,以确定其组成的变化或单

个物种的毒力变化。人工智能技术能够处理大量基因组学信息,结合应用宏基因组学和机器学习可能是进一步研究麻醉药物对肠道微生物群影响的一个非常有用的策略。

3.3 加深对脑-肠轴的理解 麻醉药物对肠道微生物的影响可能通过改变脑-肠轴的功能而导致术后认知功能障碍和谵妄的发生<sup>[16-17]</sup>,脑-肠轴的研究为了解术后认知功能障碍及谵妄提供了线索。进一步研究麻醉药物、肠道微生物和脑-肠轴之间的关系,有助于深入理解术后认知功能障碍和谵妄的发病机制,并为其预防和治疗提供新的策略。

#### 4 小 结

肠道微生物群对机体的影响是近年来研究的热门方向。麻醉药物的暴露与肠道微生物群的失调密切相关,这可能导致慢性炎症、神经毒性和认知功能障碍等疾病的发生。吸入麻醉药对肠道微生物群的影响似乎比静脉麻醉药更加明显。麻醉药物对肠道微生物群影响的相关研究虽然已经取得了一些重要成果,但仍十分有限,不同麻醉药物对肠道微生物群的影响、麻醉药物对肠道微生物群的长期影响及具体机制、肠道微生物群在麻醉药物毒性反应中的具体作用等有待进一步探索。未来,宏基因组学、人工智能及机器学习等技术的应用将为我们认识麻醉药物对肠道微生物群的影响提供更全面的信息,有利于进一步揭示肠道微生物群在麻醉药物作用下的变化机制,为个体化医疗和健康管理提供新的机遇。

#### [参考文献]

- [1] WU G D, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334(6052): 105-108. DOI: 10.1126/science.1208344.
- [2] BÄUMLER A J, SPERANDIO V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 85-93. DOI: 10.1038/nature18849.
- [3] ZHENG Y, BONFILI L, WEI T, et al. Understanding the gut-brain axis and its therapeutic implications for neurodegenerative disorders [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4631. DOI: 10.3390/nu15214631.
- [4] DE PALMA G, COLLINS S M, BERCIK P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 419-429. DOI: 10.4161/gmic.29417.
- [5] SERBANESCU M A, MATHENA R P, XU J, et al. General anesthesia alters the diversity and composition of the intestinal microbiota in mice [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(4): e126-e129. DOI: 10.1213/ane.0000000000003938.
- [6] HAN C, ZHANG Z, GUO N, et al. Effects of sevoflurane inhalation anesthesia on the intestinal microbiome in mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 633527. DOI: 10.3389/fcimb.2021.633527.
- [7] GUO N, ZHANG Z, HAN C, et al. Effects of continuous intravenous infusion of propofol on intestinal flora in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111080. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111080.
- [8] 梁玉丹,李静洁,刘博研,等.丙泊酚和七氟烷对电子耳蜗植入术婴幼儿肠道菌群多样性的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(3): 285-288. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.03.013.
- [9] SHAKHSHEER B A, VERSTEN L A, LUO J N, et al. Morphine promotes colonization of anastomotic tissues with collagenase-producing *Enterococcus faecalis* and causes leak [J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(10): 1744-1751. DOI: 10.1007/s11605-016-3237-5.
- [10] ZHANG R, MENG J, LIAN Q, et al. Prescription opioids are associated with higher mortality in patients diagnosed with sepsis: a retrospective cohort study using electronic health records [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190362. DOI: 10.1371/journal.pone.0190362.
- [11] MENG J, BANERJEE S, LI D, et al. Opioid exacerbation of Gram-positive sepsis, induced by gut microbial modulation, is rescued by IL-17A neutralization [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10918. DOI: 10.1038/srep10918.
- [12] WANG F, MENG J, ZHANG L, et al. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 3596. DOI: 10.1038/s41598-018-21915-8.
- [13] SZABO I, ROJAVIN M, BUSSIÈRE J L, et al. Suppression of peritoneal macrophage phagocytosis of *Candida albicans* by opioids [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 267(2): 703-706.
- [14] WANG L, YANG X, WU H. Juvenile rats show altered gut microbiota after exposure to isoflurane as neonates [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(4): 776-786. DOI: 10.1007/s11064-018-02707-y.
- [15] YANG C, QU Y, FUJITA Y, et al. Possible role of the gut microbiota-brain axis in the antidepressant effects of (R)-ketamine in a social defeat stress model [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(12): 1294. DOI: 10.1038/s41398-017-0031-4.
- [16] JIANG X L, GU X Y, ZHOU X X, et al. Intestinal dysbiosis mediates the reference memory deficit induced by anaesthesia/surgery in aged mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 605-615. DOI: 10.1016/j.bbi.

- 2019.05.006.
- [17] 梁嘉敏,杨子健,杨吉武,等.老年髋关节置换术后谵妄患者肠道菌群结构变化研究[J].国际医药卫生导报,2022,28(7):957-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2022.07.017.
- [18] MENG J, YU H, MA J, et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54040. DOI: 10.1371/journal.pone.0054040.
- [19] WANG F, MENG J, ZHANG L, et al. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model[J]. Sci Rep, 2018, 8: 3596. DOI: 10.1038/s41598-018-21915-8.
- [20] BABROWSKI T, HOLBROOK C, MOSS J, et al. Pseudomonas aeruginosa virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration[J]. Ann Surg, 2012, 255(2): 386-393. DOI: 10.1097/sla.0b013e3182331870.
- [21] 陈勇,王雄,王两忠,等.加速康复外科理念在微创经椎间孔腰椎椎体间融合术患者麻醉管理中的应用[J].海军军医大学学报,2023,44(10):1191-1198. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220308.
- CHEN Y, WANG X, WANG L, et al. Application of enhanced recovery after surgery concept in anesthetic management of patients undergoing minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(10): 1191-1198. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220308.
- [22] SCHRICKER T, LATTERMANN R. Perioperative catabolism[J]. Can J Anesth, 2015, 62(2): 182-193. DOI: 10.1007/s12630-014-0274-y.
- [23] CARMICHAEL J C, KELLER D S, BALDINI G, et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(8):761-784. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000883.
- [24] GIANOTTI L, SANDINI M, ROMAGNOLI S, et al. Enhanced recovery programs in gastrointestinal surgery: actions to promote optimal perioperative nutritional and metabolic care[J]. Clin Nutr, 2020, 39(7): 2014-2024. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.023.
- [25] LIU Z, LI N, DANG Q, et al. Exploring the roles of intestinal flora in enhanced recovery after surgery[J]. iScience, 2023, 26(2): 105959. DOI: 10.1016/j.isci.2023.105959.

[本文编辑] 孙岩