

基于纵向多组学解析肠菌移植（FMT）治疗抑郁症的响应动态机制研究

一、科学问题

基于文献调研，本研究拟解决以下三个核心科学问题：

菌群定植问题：哪些供体来源的微生物菌株能够成功定植于抑郁症患者肠道，且定植成功率与临床响应是否相关？Lee 等人(2017)使用基因组分辨宏基因组学追踪 FMT 实验中的微生物定植，发现 22%的供体细菌 MAGs 成功定植并在受体中保持至少 8 周的丰度。

代谢重塑问题：FMT 如何通过改变肠道代谢物谱影响宿主的神经递质和炎症通路？研究发现抑郁症患者存在氨基酸和胆汁酸减少，鞘脂类和胆固醇酯增加的代谢特征。

响应预测问题：能否建立基于治疗前多组学特征的 FMT 疗效预测模型？

二、总体分析框架

2.1 研究设计

1.纵向采样：FMT 前(T0)、治疗后 1 周(T1)、3 个月(T2)、6 个月(T3)

2.对照设置：FMT 组(n=100) vs 安慰剂对照组(n=100)

3.响应分组：基于 HAMD-17 评分，治疗 12 周后 ≤ 7 分为响应组

2.2 多组学数据采集

宏基因组测序：深度测序(>10Gb/样本)用于菌株水平分辨；构建宏基因组组装基因组(MAGs)追踪菌株定植

代谢组学：1) 粪便代谢组：短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸代谢物；2) 血浆代谢组：神经递质前体、炎症相关代谢物

2.3 生物信息学分析流程

单组学分析：

1.宏基因组分析：使用 MetaWRAP 进行基因组组装和分箱，获得高质量 MAGs；采用 StrainPhlAn 进行菌株水平追踪，评估定植率；功能注释：KEGG、COG、CAZy 数据库

2.代谢组学分析：非靶向 LC-MS/MS 检测，使用 XCMS 进行峰提取；代谢物鉴定：HMDB、KEGG 数据库比对；通路富集：MetaboAnalyst 平台

3.定植-响应关联分析：借鉴 Lee 等人的方法，使用基因组分辨的宏基因组学追踪供体 MAGs 在受体中的定植情况；计算定植评分：成功定植菌株数/供体总菌株数；Logistic 回归分析定植评分与临床响应的关系

多组学数据整合

1. DIABLO 方法：使用 DIABLO 等多组学整合工具，同时分析宏基因组和代谢组数据

2. Procrustes 分析：评估肠道微生物组与代谢组之间的对应关系

3. 随机森林模型：整合多组学特征预测治疗响应

4. 时间序列分析：使用 SplinectomeR 分析多组学数据的动态变化；识别早期响应生物标志物(T1 时间点)

机制解析与验证

代谢通路重建：整合宏基因组功能基因与代谢组数据；（重点关注：色氨酸-犬尿氨酸通路、GABA 合成通路、短链脂肪酸产生）

响应预测模型构建：采用随机森林算法整合多组学特征，60%数据训练，40%测试；特征选择：LASSO 回归筛选关键预测因子；模型验证：ROC 曲线评估，目标 AUC>0.8

三、预期目标与创新点

3.1 预期目标

1.建立 FMT 治疗抑郁症的菌株定植图谱，识别"关键定植菌"

2.阐明 FMT 通过肠道代谢物调节宿主神经-免疫的分子机制

3.构建基于多组学特征的 FMT 疗效预测模型(准确率>80%)

3.2 创新点

1.方法创新：首次将 MAGs 菌株追踪技术应用于 FMT 治疗抑郁症研究

2.技术创新：建立纵向多组学数据的动态整合分析框架

3.应用创新：开发可临床转化的 FMT 疗效预测生物标志物

四、实验验证

1. **体外验证:** 关键菌株与肠道类器官共培养, 检测代谢物变化
2. **动物验证:** 抑郁症小鼠模型验证关键菌株的抗抑郁作用
3. **临床验证:** 前瞻性队列验证预测模型的准确性

五、关键文献引用说明:

1. Lee et al., 2017 (Microbiome) - 菌株追踪方法

这篇文章使用 **shotgun metagenomics** 结合 **assembly** 和 **binning** 策略, 从单个 FMT 供体的粪便样本中重建了宏基因组组装基因组 (MAGs), 然后使用宏基因组映射追踪供体 MAGs 在两个 FMT 受体中的定植情况。他们发现 22% 的 92 个高完整性细菌 MAGs 成功定植并在受体中保持至少 8 周的高丰度。 **Tracking microbial colonization in fecal microbiota transplantation experiments via genome-resolved metagenomics**

可借鉴之处: 这种基于 MAGs 的菌株追踪方法可以精确识别哪些供体菌株成功定植, 这对于理解 FMT 疗效机制至关重要。

2. Wang et al., 2023 (Microbiome) - 多组学整合分析

这项研究对 110 名接受艾司西酞普兰治疗的 MDD 患者进行了 12 周的多组学研究, 收集了 285 份粪便和 321 份血浆样本, 进行了宏基因组测序和非靶向代谢组学分析。他们使用了 **Procrustes** 分析来评估血浆代谢组与肠道微生物组之间的对应关系。 **Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder**

可借鉴之处: **Procrustes** 分析方法可以定量评估不同组学数据集之间的相关性, 这对于理解微生物-代谢物相互作用非常有价值。

3. Yadegar et al., 2024 (Clinical Microbiology Reviews) - 多组学技术综述

这篇综述全面总结了 FMT 研究中使用的组学技术, 包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学。文章特别强调了多组学方法整合微生物组和宿主数据集的重要性, 可以更全面地了解 FMT 的作用机制。 **Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes | Clinical Microbiology Reviews**

可借鉴之处: 该综述提供了 FMT 研究中多组学技术的最新进展和标准化流程。

4. Liu et al., 2022 (Translational Psychiatry) - 抑郁症多组学研究

这项研究收集了 24 名未用药 MDD 患者和 26 名健康对照的宏基因组学、代谢组学、炎症因子和 MRI 扫描数据。研究发现 MDD 患者存在放线菌门丰度升高、血浆 IL-1 β 浓度升高、脂质、维生素和碳水化合物代谢紊乱, 以及额下回灰质体积减少。 **A pilot exploration of multi-omics research of gut microbiome in major depressive disorders**

可借鉴之处: 这种多层次的数据整合方法为理解抑郁症的系统性改变提供了范例。

5. 随机森林和 DIABLO 方法

在多组学数据整合中, **DIABLO** (**Data Integration Analysis for Biomarker discovery using Latent variable approaches for Omics studies**) 等工具可以同时处理多个数据集。随机森林等机器学习方法在整合多组学数据预测临床结果方面表现优异。 **The gut-brain axis in depression: Are multi-omics showing the way?**

方法学创新点:

MAGs 技术应用: 将宏基因组组装基因组技术应用于 FMT 治疗抑郁症, 可以在菌株水平精确追踪微生物定植动态。

纵向设计: 通过 4 个时间点的采样, 可以捕捉 FMT 后肠道生态系统的动态重建过程。

多组学整合: 使用 **DIABLO**、**Procrustes** 分析等先进的生物信息学方法, 实现宏基因组和代谢组数据的深度整合。