有氧运动训练对女性毒品成瘾人群肠道菌群结构的影响

王航平[1]，张建磊[2]，白若兰[1]，杨 帆[1*]

（1.云南师范大学 体育学院，云南 昆明 650500；2.云南省女子强制隔离戒毒所，云南 昆明 650021）

摘 要 为探究有氧运动训练对女性毒品成瘾人群肠道菌群结构的影响，招募 100 名女性毒品成瘾者为实验对象进行 12 周有氧运动干预。在运动干预前后分别对受试者进行粪便样本采集，采用 16S rRNA 基因高通量测序技术分析吸食不同类型毒品女性成瘾人群运动前后肠道菌群的组成。结果表明，12 周有氧运动干预可引起女性毒品成瘾人群肠道菌群物种多样性和优势群落菌属的丰度变化。主成分分析结果显示，运动前后传统毒品运动干预组（MC 组）、新型毒品运动干预组（MX 组）肠道菌群结构存在显著差异。在纲、目、科水平上，MC 组在实验前后物种存在显著差异（$P<0.05$），运动后纲水平上放线菌（Actinobacteria）和红蝽菌科（Coriobacteriaceae）丰度显著提高。在科、目水平上，MX 组实验前后物种存在显著差异（$P<0.05$），运动后双歧杆菌科（Bifidobacteriaceae）和双歧杆菌目（Bifidobacteriales）丰度显著提高。本研究旨在从肠道微生物角度，为运动干预改善女性毒品成瘾人群身心健康提供参考。

关键词 肠道菌群；16S rRNA 基因；基因测序；毒品成瘾；有氧运动；菌群结构

中图分类号 Q939.9 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2026)01-0056-11

doi：10.3969/j.issn.1005-7021.2026.01.006

Effects of Aerobic Exercise Training on Structures of Gut Microbiota from the Female Drug Addicts

WANG Hang-ping[1], ZHANG Jian-lei[2], BAI Ruo-lan[1], YANG Fan[1*]

(1. *Institute of Physical education, Yunnan Normal University, Kunming* 650500;
2. *Yunnan province women's compulsory isolation drug rehabilitation center, Kunming* 650021)

Abstract To examine the impact of aerobic exercise training on the structures of gut microbiota in female drug addiction individuals, a 12-week aerobic exercise intervention was conducted with 100 female participants who have a history of drug dependence. Stool samples were collected from the subjects before and after the exercise intervention, and the composition of the gut microbiota before and after exercise was analyzed using high-throughput sequencing of the 16S rRNA gene in female addicted populations taking different types of drugs. The results indicate that a 12-week aerobic exercise intervention induces significant changes in the species diversity and abundance of dominant genera within the gut microbiota of female drug addiction individuals. The principal component analysis revealed significant difference in the structures of the gut microbiota between the traditional drug intervention group and the novel drug intervention group, both before and after exercise. At the class, order, and family levels, significant differences ($P<0.05$) were observed in species composition between pre-and post-exercise samples within the traditional drug intervention group (MC group). Specifically, there was a notable increase in the abundance of Actinobacteria at the class level and Coriobacteriaceae at the family level following exercise. In the novel drug intervention group (MX group), significant

基金项目：中华人民共和国司法部戒毒管理局优势教育戒治项目（2023005）；云南省司法戒毒管理局优势教育矫治项目（2013007）

作者简介：王航平 男，教授，博士研究生，硕士生导师。研究方向为运动与微生物学。E-mail：wanghangping2006@163.com

* 通讯作者。男，副教授，硕士，硕士生导师。研究方向为运动与微生物学。E-mail：610204995@qq.com

收稿日期：2025-05-16

differences ($P<0.05$) were also noted at the family and order levels between pre- and post-exercise samples. Post-exercise, there was a marked increase in the abundance of Bifidobacteriaceae at the family level and Bifidobacteriales at the order level. This study offers a comprehensive gut microbiota reference for exercise interventions aimed at enhancing the physical and mental health of female individuals with drug addiction.

Keywords gut microbiota; 16S rRNA gene; gene sequencing; drug addiction; aerobic exercise; the structure of gut microbiota

药物成瘾(Drug addiction)是一种以强迫性寻求和使用药物并对其失去摄入控制能力,以及在药物无法获得时出现烦躁不安、焦虑等负面情绪为主要特征的慢性复发性脑疾病[1]。药物成瘾的发生、发展涉及大脑中的多个神经网络,包括奖励、反奖励/应激和中枢免疫系统,破坏神经系统内稳态,导致中枢神经系统细胞功能障碍和死亡[2-3]。毒品成瘾是最典型的药物成瘾表现方式,严重影响个人身体健康及社会秩序,给家庭、公共卫生造成沉重的经济负担。《2024 年世界毒品问题报告》显示,全世界毒品问题正在持续恶化[4]。目前,毒品成瘾的主要治疗方法包括药物治疗、认知行为治疗和心理干预方法,但人们对这些治疗方法的效果持悲观态度,因此探索更为有效治疗毒品成瘾的方法已成为全球学者关注和研究的热点[5]。近年来,运动在辅助戒毒、减轻戒断综合征、减少复吸、改善脑功能和认知水平等方面显示出良好的康复效益和安全效应[6]。因此,运动干预是一种潜在的辅助甚至独立的康复手段,特别是在缺乏安全有效的药物(FDA-approved)治疗药物成瘾的情况下。人体肠道微生物群(Gut microbiome,GM)生态系统具有复杂、多样的特点,与机体的各项生理功能如营养状态、代谢功能、肠道发育、免疫系统的调节、行为和应激反应等密切相关,共同维护宿主的生理平衡[7-8]。研究发现,肠道微生物与大脑及中枢神经系统之间存在必然的联系且相互影响[9-10]。肠道菌群既能调控人类大脑发育、影响应激和改善认知[11],还可以通过释放奖励类化学信号纠正焦虑、抑郁等负面情绪[12]。近年来,关于药物成瘾与肠道菌群方面的研究引起了学者的关注。Yuan 等[13]研究发现,运动诱导的代谢效应也能够对动物模型和人类肠道微生物群进行积极的重塑,影响肠道菌群和微生物群落的多样性,增加肠道益生菌。但这些研究证据均来自正常健康人群,而针对毒品成瘾这一特殊人群的相关研究报道较少,运动是否可以通过改变毒品成瘾人群肠道微生物群来降低其对毒品渴求度的这种潜在联系以及具体机制在很大程度上还是未知的。因此,本研究通过临床运动干预实验对毒品成瘾人群进行了 12 周的有氧运动,通过分析运动前后肠道菌群变化情况,探讨有氧运动对毒品成瘾人群肠道菌群稳定性及多样性的影响。研究结果将为指导毒品成瘾人群进行科学化运动和戒除毒品提供新的思路与方法。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 *研究对象* 本研究招募了 100 名来自中国云南省某强制隔离戒毒所的女性学员为研究对象,在知情同意原则下,根据美国运动医学会(American College of Medicine-ACSM)“ACSM′s Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 10th Edition”运动处方实施前的筛查流程,对所有受试者进行了医学风险筛查、运动风险筛查,并进行运动前的评估,确保受试者运动安全。运用随机抽样法将实验对象分为传统毒品对照组(BC 组)、传统毒品运动干预组(MC 组)、新型毒品对照组(BX 组)、新型毒品运动干预组(MX 组),基本信息无显著差异($P>0.05$),见表 1。研究获云南师范大学医学伦理委员会批准通过(No:ynnuethic2022-033)。纳入标准:①单纯传统毒品和单纯新型毒品成瘾者;②无其他物质(吸烟、酗酒、药物)成瘾史;③25~55 周岁女性强制隔离戒毒成瘾者;④从生理脱毒期刚进入体能康复巩固期;⑤无精神病史、严重心脑血管疾病、严重代谢性疾病、消化道疾病和肾脏疾病、运动禁忌症等;⑥HIV 检测阴性;⑦医学风险筛查和运动风险筛查均低风险;⑧至少 1 个月内未使用抗生素和抗腹泻药物;⑨近 3 个月内未服用抗

抑郁或抗炎性药物;⑩自愿加入,能够全程参与实验;⑪生活习惯与环境、饮食结构一致。排除标准:①混合毒品成瘾者;②有其他(吸烟、酗酒、药物)成瘾史;③年龄不在25~55周岁的女性强制隔离戒毒成瘾者;④不在生理脱毒期和体能康复巩固期;⑤伴有精神病史、严重心脑血管疾病、严重代谢性疾病、消化道疾病和肾脏疾病、运动禁忌症等;⑥HIV检测阳性;⑦医学风险筛查和运动风险筛查高风险;⑧至少1个月内使用抗生素和抗腹泻药物;⑨近3个月内服用过抗抑郁或抗炎性药物;⑩不能全程参与实验;⑪生活习惯与环境、饮食结构不一致。

1.1.2 *主要试剂与仪器设备* Phusion High-Fidelity PCR Master Mix With HF Buffer 500 reactions (NEB, 美国);Power Max 粪便 DNA 分离试剂盒(MO BIO,中国);Agencourt AMPure XP Kit 核酸纯化试剂盒(Beckman Coulter, 美国);Axyprep DNA Gel Extraction Kit (Axygen, 中国);Library Quant Kit, Illumina GA revised primers -SYBR Fast Universal(KAPA,中国);dsDNA HS Assay Kit 荧光定量检测试剂盒(Life Technologies,印度);HiSeq 3000/4000 SBS Kit 测序试剂盒(Illumina,美国)。Quant StudioTM3 实时定量荧光 PCR 仪(Applied Biosystems ABI,美国);NanoDrop 2000C 超微量分光光度计(Thermo, 美国);ProFlex™ PCR 系统(Thermo Fisher,中国);凝胶成像分析系统(Bio-Rad,美国); Qubit 2.0 荧光剂(Life Technologies,中国);核酸蛋白定量仪(Agilent,美国);高通量基因测序仪(Illumina,美国)。

1.1.3 *肠道微生物样本的收集* 由强制隔离戒毒所内医生对所有受试者进行粪便采样培训,受试者在实验前、实验后自行采集新鲜粪便样本,全部样本收集完成后置于-70 ℃超低温冰箱保存备用。

表1 各组基线资料比较(n=25)

Table 1 Comparison of baseline data among four groups(n=25)

组别	年龄/岁	毒品使用时长/年	复吸次数/次	体质量指数/(kg·m^{-2})	受教育年限/年	入戒毒所时间/月
BC组	37.35±4.23	6.31±2.23	2.05±1.06	24.25±2.52	7.54±2.16	7.22±1.67
MC组	36.78±5.26	5.27±2.16	1.98±0.86	24.47±2.08	7.57±1.56	6.92±2.01
BX组	35.89±4.78	5.78±2.92	1.94±0.83	23.65±2.82	7.06±1.72	7.74±1.04
MX组	36.77±4.45	6.03±2.16	2.25±0.72	23.25±3.52	7.50±1.76	7.52±1.32
*F*值	0.84	2.24	1.43	0.56	0.02	0.37
*P*值	0.531	0.167	0.224	0.578	0.902	0.772

1.2 方法

1.2.1 *运动方案* MC组、MX组采用跑步机进行负荷12周的有氧运动。佩戴 Polar 表实时监测心率变化,3次/Wk,60 min/次。首先,受试者以60%递增负荷最大心率(HRmax)强度热身10 min,再以70% HRmax 强度运动25 min、以80% HRmax 强度运动25 min,随后进行5 min 慢跑将心率恢复至50% HRmax。HRmax 采用王琨等[14]对甲基苯丙胺戒断者运动使用的递增负荷最大心率推算公式:HRmax=206.9-0.67×年龄。对照组按照正常作息进行,未进行其他运动锻炼。

1.2.2 *肠道微生物样本 DNA 提取* 采用 SDS 裂解液解冻样本,使用 Power Max 试剂盒提取样品中总基因组 DNA,超微量分光光度计检测 DNA 纯度和浓度,DNA 完整性检测采用1%琼脂糖凝胶,电压设置为5 V/cm、时间设定为20 min。采用 Nano Drop 2000C 分光光度计测定 DNA 的数量和质量。使用 Qiime 平台进行高通量 16S rRNA 基因测序。

1.2.3 *16S rRNA 基因扩增* 本研究利用引物扩增16S rRNA 基因的 V3 ~ V4 可变区,正向引物选择 V4 变异区的 515F (5′-GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3′),反向引物先择 806R (5′-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3′)进行 PCR 扩增。采用标准的 PCR 反应体系(Phusion High-Fidelity PCR Master Mix with HF Buffer 25 μL,515F 和806R 引物各3 μL,DNA 模板10 μL,DMSO 3 μL,ddH_2O 6 μL)。PCR 反应条件:预变性94 ℃ 4 min,然后按照94 ℃ 30 s,55 ℃ 30 s,72 ℃ 60 s,30个循环;循环结束后,72 ℃ 10 min,扩增的 PCR 产物4 ℃保存。制备1%琼脂糖凝胶、胶板,加样进行电泳,对样本质量进行定量检测,然

后收集 PCR 产物，利用 Illumina 系统开展 16S rRNA 测序。

1.2.4 *数据分析* 使用 QIIME 软件对样品的 16S rRNA V4 区 PCR 产物进行测序。使用 UPARSE 软件将 reads 聚类成操作分类单元（operational taxonomic units，OTUs），相似度设置为 97% 进行聚类分析和物种分类学分析[15]。使用 Picrust 对 OTUs 丰度标准化后对应到相应的基因进化树，通过 STAMP 软件对多样本的群落组成和结构差异进行多元分析，并对不同物种进行鉴定及可视化分析[16]。使用 QIIME 和 R 软件进行 Alpha 和 Beta 多样性分析。基于 R 包“Venn Diagram”生成韦恩图，使用未加权的 UniFrac 进行主坐标分析 PCoA 图和相似性分析，使用默认参数绘制热图，对菌落和样本同时进行聚类。线性判别分析采用效应量（LEfSe）的 LDA 来确定运动干预前后组间优势细菌类群差异。采用 *Wilcoxon* 秩和检验对组间主要物种类群的差异进行识别检验，使用 *Benjamini-Hochberg* 法进行多重检验校正。

2 结果与分析

2.1 总体测序情况

对 196 个样本质控处理和序列抽平后测序共获得 422 723 条有效序列，各样本有效序列数均衡、平均长度为 4 420 bp，相似度设为 97%，8 组样本共得到 2 924 个 OTU。其中，运动干预前，传统毒品对照组（BC1 组）OTU 数目为 2 481 个、传统毒品运动干预组（MC1 组）OTU 数目为 2 486 个、新型毒品对照组（BX1 组）OTU 数目为 2 484 个、新型毒品运动干预组（MX1 组）OTU 数目为 2 501个；运动干预后，传统毒品对照组（BC2 组）OTU 数目为2 472个、传统毒品运动干预组（MC2 组）OTU 数目为 2 995 个、新型毒品对照组（BX2 组）OTU 数目为2 484个、新型毒品运动干预组（MX2 组）OTU 数目为 2 715 个。运动后，MC2 组和 MX2 组 OTU 数目明显增加，提示有氧运动训练可以提高女性毒品成瘾人群肠道的物种丰富度（图 1）。

2.2 肠道菌群结构

选取分类水平总相对丰度排在前 10 位的菌属绘制门水平和属水平的肠道菌落结构分布图。由图 2 可知，在门水平上，与运动干预前相比，运动干预后 MC 组拟杆菌门（Bacteroidetes）（45.31%）、放线菌门（Actinobacteria）（3.79%）的相对丰度较高，而厚壁菌门（Firmicutes）（0.49%）和梭杆菌门（Fusobacteria）（0.35%）的相对丰度较低；运动干预后，MX 组放线菌门（5.86%，$P=0.011$）和疣微菌门（Verrucomicrobia）（0.22%，$P=0.000$）丰度提高，变形菌门（Proteobacteria）（4.39%，$P=0.000$）和梭杆菌门（0.28%，$P=0.043$）丰度降低。由图 3 可知，在属分类水平上，与运动干预前相比，运动干预后 MC 组、MX 组中丰度较高的菌属有拟杆菌属（*Bacteroides*）、普雷沃氏菌属（*Prevotella*）、普拉梭菌属（*Faecalibacterium* ）、罗斯伯里氏菌属（*Roseburia*）。运动干预后，MC 组的普雷沃氏菌菌属丰度均显著增加，由实验前的 6.81%增加到实验后的 8.85%（$P=0.002$）；运动干预后，MX 组的罗斯氏菌属、巨单胞菌属丰度显著减少，由实验前的 3.95%和 2.96%下降到实验后的 3.24%和1.78 %（$P=0.004$）。有氧运动训练显著改善了传统毒品和新型毒品成瘾者肠道菌群结构，正向调节了肠道菌群中产生短链脂肪酸的普拉梭菌属及代谢功能关键菌属拟杆菌属和普雷沃氏菌属。

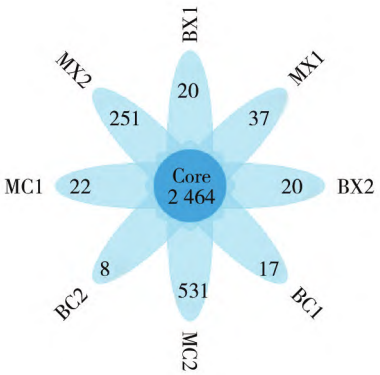


图 1 操作分类单元在四组样本中的分布

Fig.1 Distribution of operational taxonomic units in the four groups of samples

2.3 肠道菌群物种多样性分析

Alpha 多样性指数中 Chao1 指数可以反映群落分布相对丰度，Shannon 和 Simpson 指数可以综合反映物种丰富度和均匀度。由图 4 可知，与运动干预前相比，运动干预后，MC 组和 MX 组肠道菌群相对丰度、群落多样性均提高（$P<0.05$）；Beta 多样性可以反应不同环境下群落之间的物种差异

性。基于距离矩阵构建的 Beta 多样性加权 PCoA 对组间分布和差异进行主成分分析。由图 5 可知,与运动干预前相比,运动干预后,MC 组和 MX 组微生物群落的结构发生显著性变化(P<0.05)。结果表明,有氧运动训练能有效提高传统毒品和新型毒品成瘾者肠道菌群多样性。其中,肠道菌群 Alpha 多样性(Chao1、Shannon、Simpson 指数)显著提高,微生物群落结构发生显著重塑。

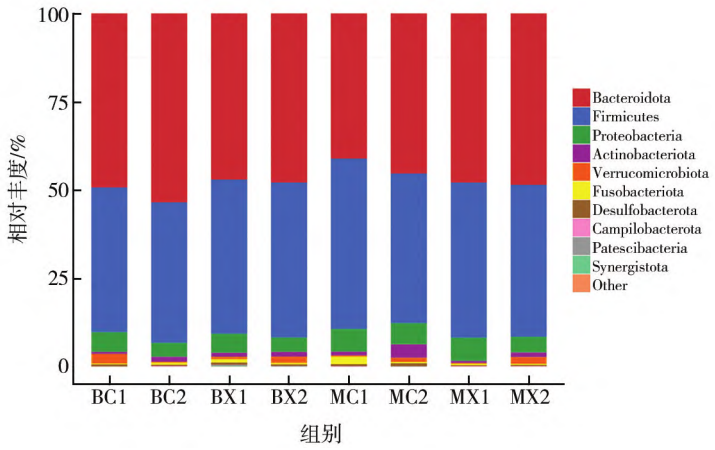


图 2　总相对丰度前 10 的肠道菌群门分类水平上(除未分类外)在四组样本中的分布

Fig.2　Distribution of the top 10 total relative abundances of gut microbiota at the phylum taxonomic level (except unclassified) in the four groups of samples

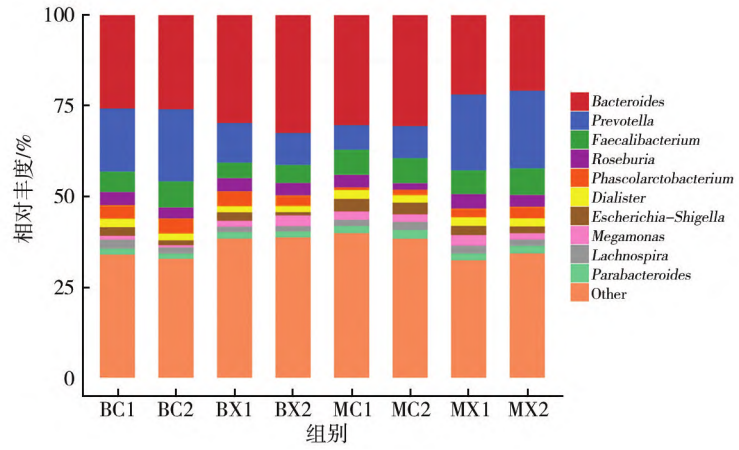
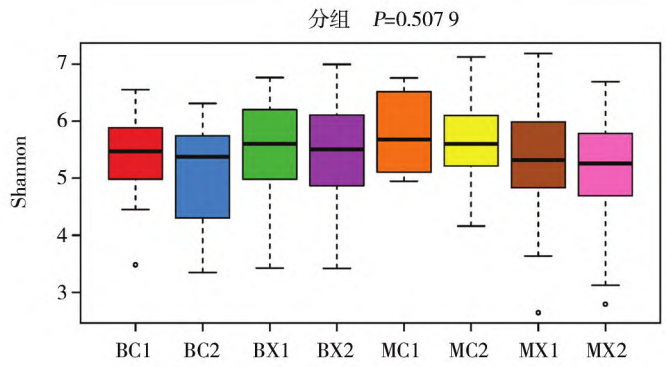


图 3　总相对丰度前 10 的肠道菌群属水平上(除未分类外)在四组样本中的分布

Fig.3　Distribution of the top 10 total relative abundances of gut microbiota at the genus level (except unclassified) in the four groups of samples



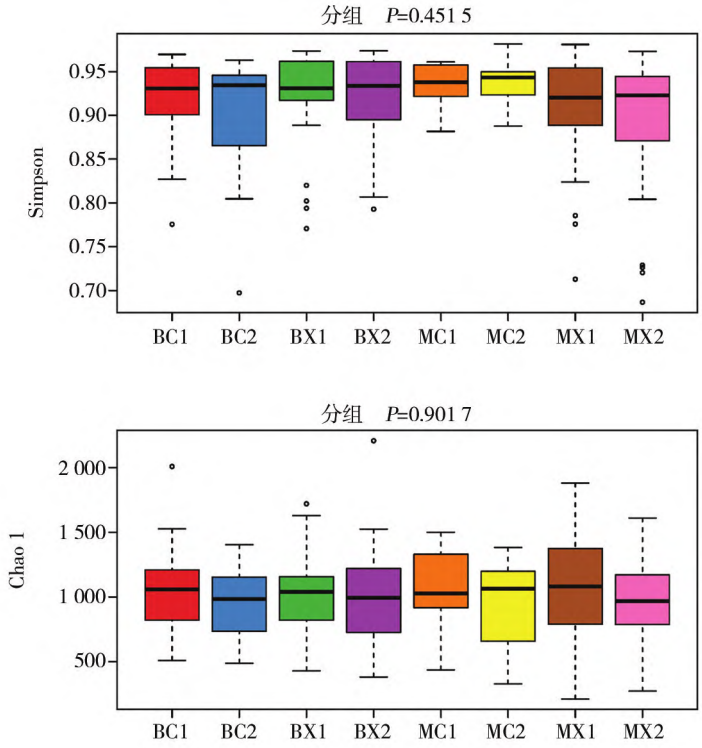


图 4 四组样本实验前后肠道菌群 Alpha 多样性指数分析

Fig.4 Analysis of the Alpha diversity index of gut microbiota before and after the experiment in four groups of samples

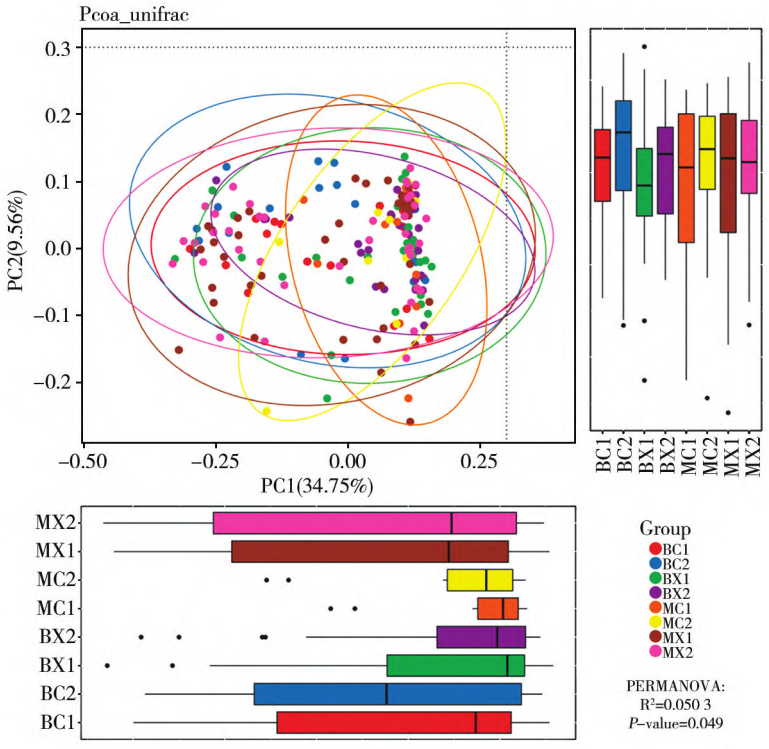


图 5 四组样本实验前后肠道菌群 Beta 多样性加权 PCoA 分析

Fig.5 Weighted PCoA analysis of Beta diversity of gut microbiota before and after the experiment in four groups of samples

2.4 肠道菌群组间差异分析

为了探索运动前后不同组间在丰度上有显著性差异的物种，对运动前后各组物种进行 LEfSe 分析。如图 6A 可知，在科、纲、目水平上，MC 组在实验前后物种存在显著差异（$P<0.05$），运动前肠杆菌科（Enterobacteriaceae）和肠杆菌目（Enterobacterales）丰度显著高于运动后，*LDA* 值为3.12、3.13，log 值为 3.67、3.72，P 为 0.00、0.02；运动后纲水平上放线菌（Actinobacteria）和红蝽菌科（Coriobacteriaceae）丰度显著提高，*LDA* 值为3.12、3.13，log 值为 3.67、3.72，P 为 0.00、0.02。研究表明，红蝽菌科的丰度与焦虑水平及压力指标呈显著负相关（$P<0.05$）；由图 6B 可知，在科、目水平上，MX 组在实验前后物种存在显著差异（$P<0.05$）。运动前奇异菌科（Atopobiaceae）、紫单胞菌科（Porphyromonadaceae）和巴氏杆菌科

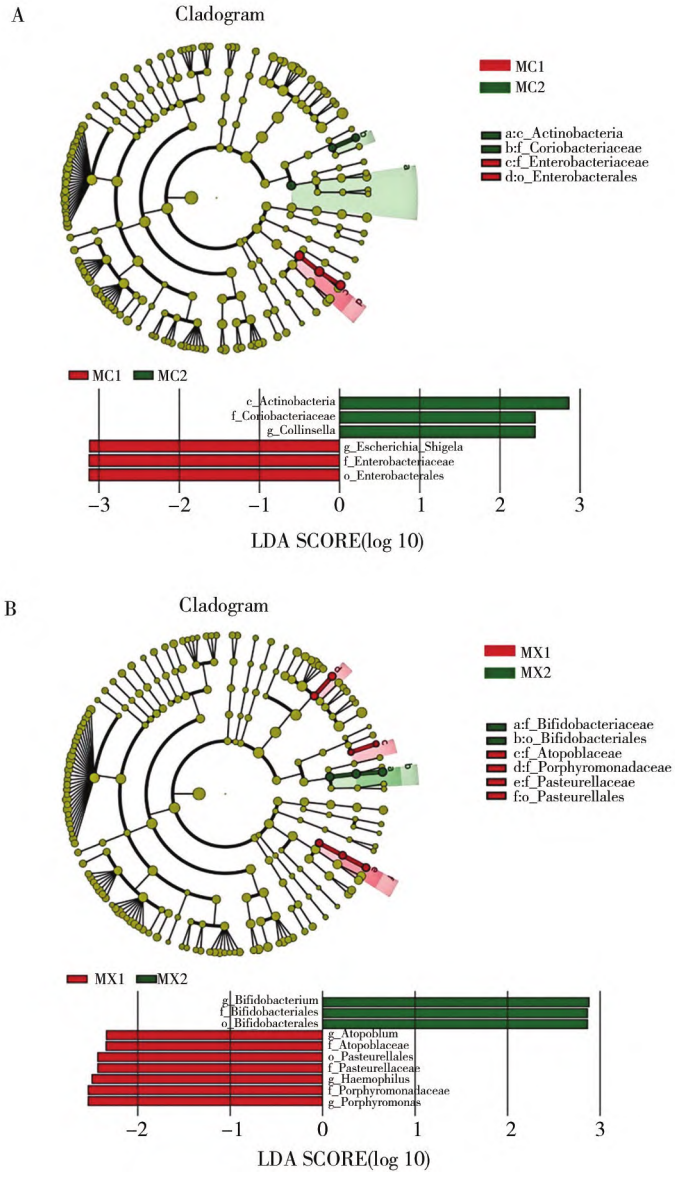


图 6 两组样本间相对丰度差异显著的菌属（LEfSe 及 *LDA* 值）

Fig.6 Genus with significant difference in relative abundance between two sample groups (LEfSe and *LDA* value)

A：传统毒品运动干预组（实验前）-传统毒品运动干预组（实验后）；B：新型毒品运动干预组（实验前）-传统毒品运动干预组（实验后）

A: Traditional drug campaign intervention group (pre-experimental)-traditional drug campaign intervention group (post-experimental); B: New drug campaign intervention group (pre-experimental)-traditional drug campaign intervention group (post-experimental)

(Pasteurellaceae)以及巴斯德菌目(Pasteurellales)丰度显著高于运动后,*LDA* 值为 2.43、2.49、2.43,log 值为 2.89、2.88、2.89,*P* 为 0.03、0.03、0.03。运动后双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)和双歧杆菌目(Bifidobacteriales)丰度显著提高,*LDA* 值为 2.88、2.86,log 值为 3.36、3.37,*P* 为 0.03、0.04;MC 组和 MX 组间运动前后菌群差异不显著 $P>0.05$。结果表明,有氧运动可能通过调节肠-脑轴相关微生物群落,降低女性毒品依赖者的药物渴求及情绪障碍风险。

3 讨 论

越来越多的研究证实,运动能积极地改善肠道微生物组群,调控肠道菌群组成,改变肠道菌群结构,提高肠道菌群丰度,增加有益菌群数量和比例,有利于健康的肠道微生物环境。Aparna 等[17]研究发现,移植了运动小鼠肠道菌群的小鼠,对溃疡性结肠炎有更强的抵抗力。在随后的人体实验中也发现,运动能增加参与者肠道内短链脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)的水平[18]。目前,国内外现有的关于药物成瘾者肠道菌群多样性变化的研究鲜有报道。药物滥用对人体肠道微生物群的影响在很大程度上仍然未知,运动是否能够对药物滥用人群的肠道微生物群及其代谢物水平产生影响的机制尚不清楚。本研究采用 16S RNA 基因高通量测序技术探讨了有氧运动训练对女性毒品成瘾者人群肠道菌群的影响。结果表明,12 周有氧运动训练改变了女性毒品成瘾者人群肠道菌群组成,促进了宿主肠道健康。其中,MC 组、MX 组的 OTU 数目均出现了不同程度的增加,但 MC 组的 OTU 数目增加更为显著,提示运动可以提高传统毒品肠道物种丰度,而对新型毒品肠道物种丰度的影响不显著。在人类肠道微生物中,厚壁菌门与拟杆菌可通过酵解植物细胞壁多糖生成短链脂肪酸,实现补充能量、保护肠黏膜的功能[19-20]。Lucerne 等[21]研究发现,吸食可卡因会引起肠道菌群的改变,吸食者肠道菌群中具有更高丰度的拟杆菌和较低丰度的硬壁菌,与本研究结果较为一致。

厚壁菌门与拟杆菌门(F/B)比率升高是衡量肠道失调的“金标准”,且这一指标多与肥胖、糖尿病和心血管等疾病正相关[22-24]。本研究中,对照组 F/B 比率的比值均高于 MC 组、MX 组,说明有氧运动能有效改善毒品成瘾人群的肠道失调。此外,本研究还发现,某些细菌在物质使用过程中丰度是逐渐增加的,因此,认为该指标也可以作为物质成瘾时间长短的潜在生物标志物,这将在后续的研究中进一步得以证实。

Xu 等[25]对药物成瘾者和健康对照人群的肠道菌群组成进行了对比研究,发现药物成瘾者的细菌多样性高于健康对照组,细菌多样性与药物滥用时间成正比。其中,索氏菌属(*Thauera*)、副球菌属(*Paracoccus*)和普雷沃氏菌属在药物成瘾者肠道菌群中丰度较高。本研究结果表明,在属分类水平上,运动干预后丰度较高的菌属有拟杆菌属、普雷沃氏菌属、普拉梭菌属、罗斯伯里氏菌属,瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)丰度降低;在科水平上,运动干预后丰度较高的有毛螺菌科(Lachnospiraceae)、双歧杆菌科。普雷沃氏菌属能分解蛋白质、碳水化合物,发酵膳食纤维,产生短链脂肪酸,与葡萄糖稳态和宿主代谢有关[26-27],同时,普雷沃氏菌属与黏液蛋白合成呈正相关,而黏液蛋白合成可以增加肠道通透性,Chen 等[28]研究认为,甲基苯丙胺可以通过增加肠道致病菌的相对丰度,降低肠道 TJ 蛋白的表达促进肠道炎症。普拉梭菌属、罗斯伯里氏菌属也具有产生短链脂肪酸以及抗炎特性,研究中还发现,运动后这些有益菌在毒品成瘾者的肠道菌群丰度增加。瘤胃球菌属可预测血清中 5-羟色胺以及脑 N-乙酰天冬氨酸水平[29],在以往的研究中发现,瘤胃球菌属与各种精神活性物质的滥用有关[30]。

同时,我们注意到在既往研究中并未发现毛螺菌科的丰度在运动干预后有显著变化,毛螺菌科可导致人体血浆 IL-1β 水平升高,而 IL-1β 与睡眠障碍存在高度相关性[31],Smith 等[32]研究发现,毛螺菌科中的经黏液真杆菌属(*Blautia*)丰度与睡眠质量之间呈负相关;Li 等[33]认为毛螺菌科中的经黏液真杆菌属(*Blautia*)可以作为区分慢性失眠患者与健康人的一种特征细菌。肠道菌群的改变可能与毒品成瘾人群的睡眠障碍相关[34],为改善毒品成瘾人群的睡眠质量提供了新的思路。

研究证实,运动能改善毒品成瘾人群的认知功能、调节异常的脑神经活性,与脑源性神经营养

因子(BDNF)的表达增加有关[35]。而双歧杆菌(*Bifidobacterium*)能增加 BDNF。本研究发现,运动干预后双歧杆菌丰度增加,从而间接地提高了毒品成瘾者的认知能力。因此,有氧运动是否可以通过调节这些微生物群来改善毒品成瘾诱导的焦虑、抑郁及认知功能障碍值得深入思考,这将有助于更好地了解肠道微生物群在物质使用障碍过程中的功能和作用,并为指导靶向治疗提供了选择。尽管这些细菌的具体功能需要进一步的测试和验证,但利用肠道菌群来研究运动治疗对毒品成瘾者的影响,对于开发新的治疗策略应用于毒品成瘾者是非常有价值的。

以往研究发现,中等强度(65% ~ 75% HR-max)的有氧运动对甲基苯丙胺类(Methamphetamine,MA,俗称"冰毒")依赖者似乎具有更明显的积极效益[36],在一项为期 8 周的干预实验中,研究者发现中等强度有氧运动可大幅提高 MA 依赖者的最大摄氧量(Maximal oxygen intake,VO_{2max})[37],在另外一项为期 12 周的有氧运动干预中也得出了类似的结论[38]。基于以上依据,本研究采用了一个强度递增式的跑步机训练负荷方案,运动干预共计 12 周,3 次/周,60 min/次。

虽然研究表明运动诱导的代谢效应具有积极重塑各种动物模型和人类肠道微生物群的能力,但肠道菌群结构的变化取决于运动的强度、时间和方式[39]。而且,不同运动强度对人体肠道菌群的影响存在差异性,部分肠道菌群还可能参与了机体生理、生化代谢调控网络[40]。因此,在后续研究中将继续运用宏基因组学技术,探讨不同运动强度、运动训练对毒品成瘾人群肠道微生物的影响,筛选并鉴定与运动改善毒品成瘾者的优势菌群,探究其相关调控机制与代谢功能。

微生物组已被证明能以多种方式影响宿主大脑,例如通过调节神经递质、通过肠-脑-轴与中枢神经系统相互作用,使得微生物群可以通过产生正负反馈环影响或参与大脑奖赏区以及戒断回路的神经活动,促进成瘾行为[41]。在这些回路中具有重要功能的神经递质,多巴胺、γ-氨基丁酸(GABA)和 5-羟色胺(5-HT)均可以由肠道微生物产生或调节[42]。成瘾物质暴露进一步引起生态失调导致肠道上皮屏障的损伤,细菌产物的渗透性增加("漏肠"),如 LPS 脂多糖、免疫细胞因子(TNF-α、IL-6、IL-8、IL-10 等)、激素、神经递质和肠道微生物群产生的微生物代谢产物释放到体循环和大脑,通过下丘脑轴和迷走神经进一步影响了脑屏障的完整性和大脑的免疫活动,并改变了奖赏系统[43-44]。

肠道微生物组在成瘾的发展和维持周期中起着重要作用。在暴食/中毒阶段,成瘾物质使用主要是由个体对药物的敏感性引起的,这可能是由微生物群和宿主遗传背景之间的相互作用决定的。在这个阶段,同样的情绪问题也可能出现在吸毒之前。反复暴饮暴食导致微生物群逐渐失衡,早期情绪失调,并进一步激发渴望和药物寻求行为。在戒断/负面影响阶段,夸大的情绪障碍和生态失调与戒断驱动的负强化相结合,最终导致药物滥用和成瘾[45]。此外,与药物相关的精神障碍,特别是抑郁和焦虑,可能进一步加剧生态失调[46]。

本研究探讨了肠道菌群在毒品代谢中的潜在作用,分析了运动对吸食不同类型女性毒品成瘾者肠道菌群的影响,并讨论了这些菌群是否可以作为毒品检测的生物标志物。结果表明,特定的菌群变化可能与毒品的摄入和代谢相关,因此有可能成为未来毒品检测的标志物。本研究证实,运动能促进肠道有益菌种类、增加肠道细菌的多样性,改善肠道微生物-脑轴。这可能与迷走神经(VN)的激活、下丘脑-脑垂体-肾上腺轴(HPA 轴)的激活、神经递质代谢、色氨酸(Tph)和血清素(Ser)的调节、炎症的减少及短链脂肪酸的产生有关。同时,运动也可以通过增加多巴胺浓度和提高多巴胺受体结合率的方式,改善多巴胺系统的功能,从而实现达到奖赏系统正常化的调节。基于以上关于药物滥用-肠道微生物-脑轴的关系及运动-肠道微生物-脑轴的相关可能机制,我们得出了运动-药物滥用-肠道微生物-脑轴的可能机制。

参考文献:

[1] Werner CT, Altshuler RD, Shaham Y, et al. Epigenetic mechanisms in drug relapse[J]. Biological Psychiatry, 2021, 89(4): 331-338.

[2] Mohamed AV. Drug abuse results in metabolic and epigenetic changes in body which may contribute to disease risk: Role of Lcarnitine and nutrients[J]. Drug and Alcohol Research,

2023,18(3):10901.
[3] Mcginn MA, Pantazis CB, Tunstall BJ, et al. Drug addiction co-morbidity with alcohol: Neurobiological insights[J]. International Review of Neurobiology,2021,157:409-472.
[4] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2024[R]. World Drug Report 2024(unodc.org). 2024-6-26.
[5] Monnin KS, Terian E, Yeary J, et al. Emergency department initiation of pharmacotherapy for alcohol use disorder: A retrospective cohort study[J]. Academic Emergency Medicine, 2024,31(5):525-528.
[6] Ding F, Jia SQ, Wang P, et al. Effect of exercise on cravings levels in individuals with drug dependency: A systematic review[J]. Addictive Behaviors,2024,158:108127.
[7] 蔡佳珈,吕媛媛,李岩.运动改善尼古丁成瘾的神经生物学机制研究进展[J].北京体育大学学报,2023,46(11):64-72.
[8] 杨慧,范晨曦,薛婕,等.不同脂肪酸配体对β-乳球蛋白消化特性及肠道菌群组成的影响[J].沈阳农业大学学报,2025,56(6):113-124.
[9] Liu RT, Rowan AD, Sheehan AE, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults[J]. Brain Behavior Immunity, 2020, 88: 308-324.
[10] Rhee SJ, Kim HY, Lee YN, et al. Comparison of serum microbiome composition in bipolar and major depressive disorders [J]. Journal Psychiatric Research,2020, 123:31-38.
[11] 陈志杰,李婵,周玉婷,等.肠道菌群与药物成瘾及相关神经精神疾病关系的研究进展[J].中国药理学通报,2019,35(2):164-167.
[12] Liu CF, Yang TT, Jing HM, et al. Correlation between anxiety, depression, and intestinal flora in breast cancer ratients: Based on 16S rRNA sequence analysis[J]. Alternative Therapies Health Medicine,2024,30(9):390-405.
[13] Yuan X, Xu SJ, Huang HY, et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism and gut microbial diversity in an overtraining mice model[J]. Scandinavian Journal Medicine Science Sports, 2018, 28(5):1541-1551.
[14] 王琨,张明军,苟波,等.无锻炼规律健康成年人最大心率与无氧阈心率推算公式的实证研究[J].西安体育学院学报,2017,34(6):714-720.
[15] Shanmugam G, Lee SH, Jeon JH. EzMAP: Easy microbiome analysis platform[J]. BMC Bioinformatics,2021,22(1): 179.
[16] Parks DH, Tyson GW, Hugenholtz P, et al. STAMP: Statistical analysis of taxonomic and functional profiles [J]. Bioinformatics, 2014,30(21):3123-3124.
[17] Aparna KG, Ravindra J, Chakraborty G, et al. 16S rRNA based metagenomic analysis unveils unique oral microbial signatures in oral squamous cell carcinoma cases from Coastal Karnataka, India [J].Acta Microbiologica Immunologica Hungarica,2024,71(3):253-262.
[18] 于春霞,傅力.肠道菌群:运动干预防治代谢性疾病的新靶点[J].中国运动医学杂志,2017,36(5):443-447.
[19] 邓畅,陈丹凤,仇蓉蓉,等.有氧运动训练对血管性痴呆大鼠肠道菌群结构的影响[J].中国康复医学杂志,2022,37(4):443-450.
[20] Bycura D, Santos AC, Shiffer A, et al. Impact of different exercise modalities on the human gut microbiome [J]. Sport, 2020, 9:1-22.
[21] Lucerne KE, Dean CR, Osman A , et al. Colony-stimulating factor 2 (CSF2) as a gut microbiome dependent immune factor that alters molecular and behavioral responses to cocaine in male mice[J]. Brain Behavior Immunity, 2024,122:137-149.
[22] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/Bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1474.
[23] Pascale A, Marchesi N, Govoni S, et al. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: New insights into old diseases[J]. Current Opinion Pharmacology, 2019, 49: 1-5.
[24] Yang ZH, Wang QC, Liu YX, et al. Gut microbiota and hypertension: Association, mechanisms and treatment[J]. Clinical and Experimental Hypertension,2023,45(1): 2195135.
[25] Xu Y, Xie Z, Wang H, et al. Bacterial diversity of intestinal microbiota in patients with substance use disorders revealed by 16S rRNA gene deep sequencing [J]. Scientific Reports, 2017,7(1): 3628.
[26] Dan Z, Mao X, Liu Q, et al. Altered gut microbial profile is associated with abnormal metabolism activity of autism spectrum cisorder[J]. Gut Microbes, 2020, 11(5): 1246-1267.
[27] 张星星,蔡文文,廖生武,等.亚健康状态人群肠道菌群结构明显失调:基于某医院 150 例护理人员分析[J].南方医科大学学报,2021,41(12):1870-1876.
[28] Chen LJ, Zhi X, Zhang KK, et al. Escalating dose-multiple binge methamphetamine treatment elicits neurotoxicity, altering gut microbiota and fecal metabolites in mice[J]. Food Chemical Toxicology, 2021,148:111946.
[29] Zhai LX, Huang CH, Ning ZW, et al. *Ruminococcus gnavus* plays a pathogenic role in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by increasing serotonin biosynthesis[J]. Cell Host Microbe,2023,31(1):33-44.
[30] Li MY, Pang X, Guo Z, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology to reveal the mechanism of areca nut addiction[J]. Addiction Biology,2023,28(12): e13352.
[31] Vanessa DV, Marla LB, Mayra BT, et al. Salivary interleukin 1-Beta concentration associates with sleep quality in older individuals [J]. Biological Research for Nursing,2024,26(1):21-34.
[32] Smith RP, Easson C, LYLE SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans[J]. PLoS

One, 2019, 14 (10): e0222394

[33] Li YY, Zhang B, Zhou Y, et al. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia[J]. Nature and Science of Sleep, 2020, 12: 895-905.

[34] Deng ZJ, Liu LZ, Liu W, et al. Alterations in the fecal microbiota of methamphetamine users with bad sleep quality during abstinence[J]. BMC Psychiatry,2024,24(1):324.

[35] 刘杨子纯,韩雨梅,孟林盛,等.16 周高强度间歇训练对强制隔离戒毒人员身体健康的有益影响[J].中国体育科技,2021,57(6):31-37.

[36] 王东石,朱婷.有氧运动对甲基苯丙胺类依赖者体适能、渴求度及情绪状态的作用[J].体育科学,2017,37(7):550-559.

[37] Xu CH, Zhang ZY, Hou DZ, et al. Effects of exercise interventions on negative emotions, cognitive performance and drug craving in methamphetamine addiction[J]. Front Psychiatry, 2024,15:1402533.

[38] Brownr A, Abrants AM, Read JP, et al. A pilot study of aerobic exercise as an adjunctive treatment for drug dependence [J]. Mental Health and Physical Activity, 2010, 3(1):27-34.

[39] Jing S, Wu CX, Zhang L, et al. Peripheral inflammatory biomarkers of methamphetamine withdrawal patients based on the neuro-inflammation hypothesis: The possible improvement effect of exercise[J]. Front Psychiatry,2021, 12:795073.

[40] Angelika EW, Ioannis AC, Skender T, et al. The connection between physical exercise and gut microbiota: Implications for competitive sports athletes[J].Sports Medicine,2022,52(10) 2355-2369.

[41] Lewin EO, Jaques Y, Feldmanm W, et al. Evolutionary modeling suggests that addictions may be driven by competition-induced microbiome dysbiosis [J]. Communictions Biology, 2023,6(1):782.

[42] Carbla C, Lannoy S, Maurage P, et al. A biological framework for emotional dysregulation in alcohol misuse: From gut to brain [J]. Psychiatry, 2021, 26: 1098-1118.

[43] Liu HY, Zhu KY, Yang C. The intersection between tryptophan-kynurenine pathway metabolites and immune inflammation, hormones, and gut microbiota in perinatal depression[J]. Actas Espanolas de Psiquiatria,2024,52(5):733-740.

[44] Reyes RE, Omran AJ, Davies DL. Antibiotic induced disruption of commensal microbiome linked to increases in binge-like ethanol consumption behavior[J]. Brain Research,2020,1747: 147067.

[45] Xuan F, Chen T, Cai TC, et al. The Microbiome-Gut-Brain axis, a potential therapeutic target for substance-related disorders[J]. Frontiers in Microbiology,2021,12:738401.

[46] Kevin N, Willam JS, Jacqueline EK, et al. Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021,22(8):4052.