

---

# 科学家发现多发性硬化发病过程两性差异新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25109.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

11月22日，《免疫》（Immunity）在线发表了题为《[肠道上皮细胞多巴胺受体信号驱动雌性多发性硬化小鼠疾病进展](#)

》的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心、神经科学国家重点实验室周嘉伟研究组，分子细胞科学卓越创新中心宋昕阳研究组，上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心朱正江研究组，以及上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科陈晟团队合作完成。该研究利用基因修饰小鼠和药理学实验方法以及多组学联合分析发现，肠道上皮细胞多巴胺D2受体（IEC DRD2）过度激活可以选择性地在雌性小鼠中改变肠道菌群的组成及其代谢物水平，从而促进多发性硬化的发病。这一成果聚焦中枢神经系统自身免疫性疾病研究前沿，通过跨系统研究，揭示了肠道远程调控中枢神经系统自身免疫性疾病易感性的新机制，为建立具有性别选择性的中枢神经系统自身免疫性疾病干预手段开辟了新途径。

中枢神经系统的自身免疫性疾病如多发性硬化、视神经脊髓炎谱系障碍，以慢性、进行性神经炎症、脱髓鞘和神经变性为特征。这些疾病在发病率和临床特征上均表现出强烈的女性倾向（患者多为中青年女性）。随着疾病的进展逐渐失去自主活动能力。已有的治疗药物多为对症治疗，选择品种有限且价格昂贵，无法得到根治，给家庭和社会带来负担。因此，亟需开发能够有效延缓这类疾病进展的药物。

肠道微生物群失调促进多发性硬化的发展。在多发性硬化动物模型中，肠道微生物群在疾病的起始阶段、效应阶段和调节阶段以及个体对药物治疗的反应中具有关键作用。然而，由于个体之间，肠道微生物群组成的差异较大，国内外医学界未建立具有广泛代表性的“核心微生物群表型”。肠道上皮细胞为胃肠道构筑了一道防线。这道防线可以隔绝肠腔及其内容物、整合肠腔内的多种菌群信号，以维持胃肠道正常生理功能。有研究表明有多种与多发性硬化相关的肠道细菌可以产生多巴胺受体激动剂，因此研究设想肠道上皮细胞多巴胺受体介导菌群和宿主相互联系，且这种联系在多发性硬化发病过程中发挥重要作用。

为了验证上述设想，该团队分别构建了在肠道上皮细胞分别特异性敲除多巴胺D2、D3、D4受体的小鼠，同时根据文献提供的肠道细菌产生大量的多巴胺受体激动剂苯乙胺这一线索，利用实验性自身免疫性脑脊髓炎作为多发性硬化动物模型，观察在上述基因缺失的情况下小鼠行为学和病理学的变化，并作多组学分析；进一步，使用小胶质细胞系和野生型小鼠对所发现的差异代谢物进行筛选，寻找和鉴定可以减轻动物模型发病严重程度的代谢物。同时，科研人员收集多发性硬化患者和健康对照的粪便样品用于靶向代谢物检测，验证苯乙胺含量与多发性硬化发病之间的相关性及其性别差异。

研究通过代谢组学检测发现，多发性硬化患者粪便中苯乙胺含量显著高于健康对照，且存在性别

---

差异。研究通过条件性基因敲除等实验方法观察到，只有肠道上皮细胞多巴胺受体D2而不是D3和D4基因缺失，可显著缓解多发性硬化小鼠模型发病的严重程度。研究通过与野生型对照组转录组的对比发现，DRD2敲除的多发性硬化小鼠模型中，肠道溶菌酶等抗菌肽表达量显著减少；通过16s rRNA测序发现，在造模前和发病高峰期肠道菌群组成出现显著差异；通过同笼饲养和抗生素处理发现，DRD2在多发性硬化小鼠模型的作用是肠道菌群依赖的；通过非靶向代谢学检测和代谢精准分析MetDNA鉴定了47种只在雌性小鼠脊髓中存在差异的代谢物。进一步，该工作利用小胶质细胞细胞系BV2细胞和野生型小鼠对这些差异代谢物进行筛选，确定了N-乙酰赖氨酸可以在整体动物和体外培养细胞水平显著抑制炎症反应，从而缓解自身免疫性脑脊髓炎的发病。

该团队为了进一步探讨N-乙酰赖氨酸抑制炎症的分子机制，利用磁珠分选、流式细胞分选等方法，将脊髓中的小胶质细胞分离并进行转录组测序及单细胞测序。研究发现，N-乙酰赖氨酸显著降低了多发性硬化相关小胶质细胞的比例，提高了增殖性小胶质细胞和稳态小胶质细胞的比例。这表明N-乙酰赖氨酸利于恢复多发性硬化小鼠模型失衡的中枢神经系统免疫稳态。

传统观点认为，性激素等在中枢神经系统自身免疫性疾病发病过程中发挥重要作用。本研究表明，肠道的苯乙胺-多巴胺D2受体-溶菌酶信号轴是决定雌性动物或中青年女性群体对多发性硬化发病易感性的重要因素。这是对传统观点的新的延伸和拓展。该研究还揭示了肠道-微生物群-脑的相互作用是如何调控中枢神经系统免疫稳态。这一调控方式突出了宿主肠道细胞本身对肠道菌群的核心作用，为发展基于肠道上皮细胞活动调控的脑疾病干预方法奠定了新的分子基础和细胞基础。N-乙酰赖氨酸的抑炎作用的发现，为研发适用于女性多发性硬化患者的神经炎症治疗方法提供了新机会。

研究工作得到国家自然科学基金委员会、中国科学院、科学技术部、上海市科学技术委员会、上海市教育委员会、广东省科学技术厅等的支持。

---

在雌性小鼠中，粪便中较高的苯乙胺浓度会引起肠道上皮细胞中的DRD2过度激活，促进溶菌酶和防御素表达量增加。这些过量的抗菌肽，对细菌的杀伤力增强，因此乳酸杆菌等对溶菌酶敏感的菌种在雌性小鼠体内减少。而乳酸杆菌产生的N-乙酰赖氨酸对小胶质细胞介导的炎症具有很强的抑制作用，是缓解中枢神经系统自身免疫性疾病如多发性硬化的物质基础之一。

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

---

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发