



• 学术动态 •

猪去氧胆酸通过激活法尼醇 X 受体信号缓解神经病理性疼痛

摘要 神经病理性疼痛是一种由神经系统损伤导致的慢性疾病，其发生和发展涉及复杂的神经生物学机制，并严重影响病人的生活质量。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 主要分布于肝脏和肠道，在调节胆汁酸、脂类和葡萄糖代谢方面发挥重要作用。本研究发现，神经病理性疼痛与 FXR 表达及胆汁酸谱紊乱密切相关，尤其与猪去氧胆酸 (hyodeoxycholic acid, HDCA) 水平下降关系显著。FXR 基因敲除可导致疼痛阈值降低；相反，应用 FXR 激动剂或 HDCA 治疗不仅能有效缓解疼痛，还可修复肠道屏障完整性，并减轻脊髓炎症反应和小胶质细胞活化。进一步机制研究显示，HDCA 通过激活 FXR，进一步通过过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 相关的分子途径调节疼痛，本研究为通过靶向 FXR 治疗神经病理性疼痛提供了新的思路和策略。

神经病理性疼痛源于躯体感觉神经系统的病变或功能障碍，常见类型包括三叉神经痛、痛性糖尿病周围神经病变和坐骨神经痛等。其主要表现为特定区域的感觉丧失，伴随间歇性或持续性的自发性疼痛，同时病人常出现抑郁、焦虑等情绪障碍，显著降低生活质量。其发病机制涉及外周或中枢敏化、神经炎症以及离子通道功能异常等多重因素。目前，临床上常用的药物治疗包括抗精神病药、离子通道调节剂和阿片类药物等，然而这些药物均存在较多不良反应，因此迫切需要探索新的治疗靶点。

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是一种参与胆汁酸、脂质及葡萄糖代谢的核受体，近年来因其在中枢神经系统，尤其是脑和脊髓中的功能而备受关注。多项研究表明，FXR 的激活可通过调控特定基因的表达，如神经生长因子及炎症介质，影响神经元的可塑性。鞘内注射 FXR 激动剂可显著减轻坐骨神经损伤引发的机械性疼痛，提示 FXR 可能直接调节神经元活动及痛觉感受。猪去氧胆酸 (hyodeoxycholic acid, HDCA) 是 FXR 的内源性激动剂，属于一种重要的次级胆汁酸，在免疫调节中发挥关键作用。其显著的抗炎特性为其在疼痛调控中的潜在作用提供了理论依据。然而，FXR 的基因变异、肠道 HDCA 水平与疼痛之间的复杂关系仍有待进一步阐明。

为探讨 FXR 在神经病理性疼痛调控中的作用机制，本研究聚焦于 L₄ 脊神经结扎 (spinal nerve

ligation, SNL) 模型下肠道与脊髓中 FXR 表达及粪便胆汁酸谱的变化，同时评估肠道屏障功能、肠道菌群组成、炎症因子表达水平及 FXR 干预对疼痛感知的影响。研究发现，SNL 小鼠及 FXR 敲除小鼠的胆汁酸谱中 HDCA 水平也明显下降，提示 FXR 可能在疼痛调控过程中具有关键作用。外源性 HDCA 补充可有效改善 SNL 小鼠疼痛行为学表现。进一步的网络药理学分析显示，HDCA 可能通过 PPAR γ 、MMP-2 和 MMP-9 等关键靶点发挥疼痛调控作用。为验证 FXR 表达的变化，在 SNL 术后第 7 天，通过免疫印迹、免疫荧光及免疫组化等方法检测发现，SNL 小鼠回肠远端及脊髓背角中 FXR 的 mRNA 和蛋白表达均较假手术组显著下调，提示 FXR 的下调可能在神经病理性疼痛疾病中发挥重要的病理作用。

为进一步探究 FXR 在疼痛发生与进展中的作用，本研究构建了 FXR 基因敲除小鼠模型 (*Fxr*^{-/-})。与野生型 (wild-type, WT) 小鼠相比，*Fxr*^{-/-} 小鼠表现出基础痛阈降低的现象。应用 FXR 激动剂奥贝胆酸进行干预后，可有效逆转 SNL 诱导的机械刺激缩足反射阈值及热缩足反射潜伏期的降低，提示 FXR 的激活有助于缓解神经病理性疼痛，而其缺失则可能促进疼痛的发生与发展。

进一步采用液相色谱-质谱联用技术 (LC-MS) 分析 *Fxr*^{-/-} 小鼠的粪便样本中的胆汁酸谱，结果显示其胆汁酸代谢发生显著紊乱。与 WT 小鼠相比，*Fxr*^{-/-} 小鼠的总胆汁酸水平显著下降，初级胆汁酸



(如鹅去氧胆酸)显著减少;而结合型胆汁酸,包括牛磺胆酸、 α -牛磺熊胆酸和 β -牛磺熊胆酸的浓度则显著升高。同时,部分次级胆汁酸亦发生变化,HDCA含量明显下降,而牛磺脱氧胆酸和牛磺石胆酸水平升高。此外,FXR的缺失诱导胆汁酸代谢关键酶胆固醇 7α -羟化酶(CYP7A1)和Takeda G蛋白偶联受体5(TGR5)的代偿性上调。这些结果表明,FXR的缺失破坏了体内胆汁酸的合成、转化及代谢的稳态调节,进一步影响与胆汁酸密切相关的生理过程,包括疼痛调控。

同样,SNL诱导的FXR表达异常可能扰乱胆汁酸的代谢。对粪便样本中胆汁酸代谢物的分析显示,SNL小鼠的粪便总胆汁酸显著降低,尤其是HDCA的水平显著下降。与 $Fxr^{-/-}$ 小鼠类似,SNL小鼠也表现出HDCA的下调。因此,HDCA在疼痛调节中的潜在作用值得进一步研究。基于既往的研究,本研究使用了20 mg/kg的HDCA剂量,通过灌胃途径给予SNL小鼠干预治疗。

在毒性与安全性评估中,HDCA处理组与野生型(WT)小鼠相比,体重、摄食量及存活率无显著差异。心脏、肺脏、肝脏、肾脏和脾脏的组织病理学分析未发现明显的病理变化。进一步分析显示,HDCA处理上调了SNL小鼠FXR的表达,并减轻了机械性痛敏和热痛敏,效果与奥贝胆酸处理相似。考虑到FXR在维持肠道屏障完整性和功能中的重要作用,研究发现,在 $Fxr^{-/-}$ 和SNL小鼠中,肠道屏障相关蛋白包括ZO-1、occludin、Mucin-2的水平均显著降低,且杯状细胞数量显著减少。相较之下,HDCA和奥贝胆酸的干预能够有效逆转这些变化。

透射电镜结果显示,SNL小鼠的肠道微绒毛结构受损,糖萼松散且塌陷。相比之下,HDCA处理组的小鼠显示微绒毛排列整齐,结构完整。表明HDCA不仅有效缓解了SNL诱导的FXR表达降低和痛觉过敏,还能促进肠道屏障的完整性。

为了进一步探索与SNL小鼠肠道屏障破坏相关的肠道菌群变化,通过16S rRNA基因序列分析了粪便内容物。结果显示,SNL小鼠肠道菌群的 α 多样性未出现显著变化,但拟杆菌科和红斑毛癣菌科的丰度增加,而乳杆菌科的丰度则减少。功能性分析表明,SNL小鼠胆汁酸相关的菌群下降,尤其是肠杆菌科的细菌,而丹毒丝菌科的活性升高,导致胆汁酸代谢受损。HDCA干预组则有效逆转了SNL小鼠肠道菌群的变化,特别是厚壁菌门、梭状芽孢杆菌和瘤胃菌科的丰度有所增加。

热图分析进一步显示,肠杆菌科、乳酸杆菌科与胆汁酸代谢之间呈正相关,而坦纳氏菌科、拟杆菌门和丹毒丝菌科则与这些因子呈负相关。综合上述发现表明,神经病理性疼痛不仅改变了肠道微生物群的组成、相对丰度及多样性,还影响其与中枢神经系统的调节和相互作用;补充外源性HDCA有助于恢复被破坏的肠道微生物群的平衡。

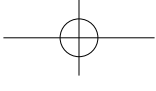
为进一步验证神经病理性疼痛与肠道菌群及FXR表达之间的直接关系,本研究进行了粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)实验。结果显示,接受SNL小鼠粪移植的WT受体出现明显的机械性痛敏和热痛敏反应,且其肠道中FXR表达显著降低。此外, $Fxr^{-/-}$ 小鼠的肠道菌群也发生了重构,表现为 α 和 β 多样性的改变,其中拟杆菌门和丹毒丝菌科丰度上升,而乳酸杆菌科和坦纳氏菌科显著下降,与SNL小鼠中观察到的菌群变化高度一致。这些结果表明,SNL模型中改变的肠道微生物群能够调节FXR表达,FXR的缺失也可反向导致肠道菌群的紊乱。

在探究FXR对肠道屏障功能影响的基础上,本研究进一步分析了肠道炎症相关标志物的变化。结果发现, $Fxr^{-/-}$ 小鼠与SNL小鼠回肠远端均表现出促炎因子(如IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等)表达升高,抗炎因子(如IL-10)表达降低。SNL小鼠经奥贝胆酸或HDCA干预后,促炎因子表达下降,抗炎因子表达上升,表明两者均具备抗炎作用。

免疫荧光分析显示,HDCA显著抑制SNL小鼠脊髓背角中小胶质细胞的活化,也减少了CD86阳性小胶质细胞的数量。同时,HDCA干预可逆转SNL诱导的脊髓NLRP3、IL-18、IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的mRNA及蛋白表达升高,以及IL-10表达下调。这提示HDCA可通过调控中枢与外周的炎症状态,从而缓解神经病理性疼痛。

通过网络药理学分析,共识别出HDCA的304个潜在药物靶点,其中94个与神经病理性疼痛相关。蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)、KEGG通路和GO富集分析结果显示,HDCA在调节神经病理性疼痛过程中具有多靶点、多通路的作用。分子对接分析进一步证实,HDCA与PPAR γ 、MMP-2及MMP-9具有较强结合活性,结合能分别为-6.4、-6.5、-7.1 kcal/mol。

在分子机制层面,SNL小鼠的回肠远端与脊髓背角中PPAR γ 表达显著下调,而MMP-2与MMP-9异常上调。HDCA干预可部分恢复PPAR γ 的表达并抑制MMP-2/9的活化。进一步的相关性分析表明,



促炎因子和 MMP-2/9 与 HDCA、FXR 表达水平及行为学疼痛评分呈负相关, 而 PPAR γ 和 IL-10 则呈正相关。

细胞定位方面, 免疫荧光染色结果显示在脊髓中 FXR 主要分布于神经元, 少量存在于星形胶质细胞中; MMP-2 主要定位于神经元, 而 MMP-9 则分布于星形胶质细胞; PPAR γ 在神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中均有表达。共聚焦分析显示 FXR 与 MMP-2 在脊髓神经元中存在共染, 提示二者在功能上可能存在互作关系。在 *Fxr*^{-/-} 小鼠中, MMP-2 和 MMP-9 表达上调, PPAR γ 表达下调, 进一步验证 FXR 在该通路中的关键调控作用。值得注意的是, HDCA 无法缓解因 FXR 缺失所致的痛敏, 也不能逆转 PPAR γ 、MMP-2/9 的异常表达, 说明 HDCA 的镇痛效应依赖于 FXR 的存在。

综上所述, 本研究系统揭示了神经病理性疼痛

中“肠道 FXR-胆汁酸-微生物群”调控轴的关键作用。FXR 基因敲除和 SNL 诱导的神经病理性疼痛模型可导致肠道菌群失衡、肠道屏障功能受损与胆汁酸谱代谢异常, 尤其 HDCA 水平下降; 同时激活炎症反应, 进而通过炎症途径加重脊髓疼痛信号传导。外源性补充 HDCA 或奥贝胆酸可直接激活 FXR、增强 PPAR 信号、抑制 MMP-2/9 活化, 并能改善肠道屏障功能、调控肠道和脊髓炎症反应。本研究为神经病理性疼痛提供了潜在的“肠-脊髓轴”干预靶点, 并为开发新型、安全的治疗策略提供了理论依据。

(Lin J, Zeng X, Su Z, *et al.* Hyodeoxycholic acid relieves neuropathic pain by activating farnesoid X receptor signaling. *J Adv Res*, 2025, S2090-1232(25)00543-0. doi:10.1016/j.jare.2025.07.017. 同济大学附属东方医院疼痛科, 林佳琪 译, 廖丽君 校)

• 国际译文 •

阿片成瘾小鼠社交同质性的神经机制：嗅觉信号-APIR^{CRH}-BMA 通路

社会交往对于个体的情绪、抉择、行为和生活方式至关重要。社交同质性 (social homophily) 是指个体倾向与拥有相似特征的对象进行社交。已有研究表明, 药物成瘾影响社交行为。长期戒断会导致小鼠社交能力受损。戒断人群接触吸毒或戒断人群, 会大幅增加复吸概率。目的: 采用小鼠为实验动物, 解析成瘾个体社交同质性的神经机制。结果: (1) 社交选择测试和直接社交测试表明, 具有吗啡用药经历的小鼠偏爱吗啡小鼠社交, 这种现象在雌、雄、陌生、熟悉小鼠, 吗啡依赖期、戒断期均稳定存在。(2) 气相色谱分析显示, 吗啡戒断小鼠 (morphine-withdrawn, MWD) 和对照组小鼠的尿液成分差异显著, 部分成分在人类尿液中也能检测到。进一步研究表明, 嗅觉信号是 MWD 小鼠社交同质性的关键。(3) 静息态功能磁共振成像 (fMRI) 显示, MWD 小鼠之间社交互动, 梨状皮质 (piriform cortex, PIR) 被选择性激活。c-Fos 免疫染色表明, MWD 小鼠之间社交互动, 显著增加 PIR 区的 c-Fos 密度, 且主要发生在前梨状皮质 (APIR) 的第 2 层神经元。化学遗传学抑制 APIR 第 2 层神经元, 显著降低 MWD 小鼠之间社交互动。以上研究表明, APIR 神经元在吗啡戒断小鼠的同质社交偏好中发挥关键作用。(4) 结合化学遗传学以及递质释放测定等方法, 证明 APIR 释放的促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH), 通过作用于基底内侧杏仁核 (basomedial amygdala, BMA) 的 CRHR1 和 CRHR2 受体, 介导吗啡戒断小鼠间的同质社交偏好。(5) 阻断社交同质化 (引入正常非成瘾小鼠) 或特异性敲除 APIR^{CRH} 神经元中的 CRH, 均能够显著削弱吗啡成瘾相关记忆及复吸倾向。以上研究表明, APIR^{CRH}-BMA 通路是介导成瘾中社交同质性、成瘾记忆强化的关键机制。结论: 该研究揭示“嗅觉信号-APIR^{CRH}-BMA 通路”介导阿片成瘾小鼠的社交同质性。该研究为理解成瘾病人社交选择行为及干预治疗提供全新的理论框架。

(Huo Y, Wang XY, Lin XR, *et al.* Corticotropin-releasing hormone signaling from piriform cortex to amygdala mediates social homophily in opioid addiction. *Neuron*, 2025 Sep 9;S0896-6273(25)00597-5. 北京大学神经科学研究所, 卫聪 译, 刘风雨 校)