

肠道微生物在神经系统自身免疫性疾病中的研究进展

唐诗 冯金洲 秦新月

【摘要】 肠道微生物是人体最直接的外环境,对维持健康具有重要作用。肠道微生物可维持人体免疫系统稳态,与宿主共生可影响人体营养、代谢和免疫功能。肠道微生物通过免疫系统和内分泌系统与神经系统产生双向联系,即微生物-肠-脑轴。肠道微生物失调引起神经系统及外周异常免疫反应,参与自身免疫性疾病的发病机制。本文综述肠道微生物在多发硬化、视神经脊髓炎谱系疾病、自身免疫性脑炎、重症肌无力、吉兰-巴雷综合征等经典神经系统自身免疫性疾病中的研究进展。

【关键词】 微生物学; 肠; 神经系统自身免疫疾病; 综述

Research progress of gut microbiome in autoimmune diseases of nervous system

TANG Shi, FENG Jin-zhou, QIN Xin-yue

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: QIN Xin-yue (Email: qinxy20011@sina.com)

【Abstract】 Gut microbiome is the most direct external environment of human body, which plays a vital role in maintaining human health. Gut microbiome maintains the homeostasis of the human immune system, which can coexist with the host and affect the nutrition, metabolism and immune function. Gut microbiome makes a mutual connection with the nervous system through the immune and endocrine systems, namely the "microbe-gut-brain" axis. Gut microbiome disorders can cause abnormal immune responses in the nervous system and the periphery, participating in the pathogenesis of autoimmune diseases. This article reviews the research progress of gut microbiome in multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs), autoimmune encephalitis (AE), myasthenia gravis (MG), Guillain-Barré syndrome (GBS) and other classic autoimmune diseases of the nervous system.

【Key words】 Microbiology; Intestines; Autoimmune diseases of the nervous system; Review
This study was supported by Chongqing Medical Scientific Research Project (No. 2020FYYX104).

Conflicts of interest: none declared

哺乳动物肠道微生物(gut microbiome)包含约 100 万亿个细菌,与宿主共生至少 1000 种物种。人体肠道微生物数是人体自身细胞数的 10 倍,基因组数为 150 倍。因此,肠道微生物被认为是人体最大、最直接的外环境^[1]。肠道微生物可以抵抗病原体、提高免疫功能、增强炎症应答、协助营养处理与消化等,对健康具有重要作用。微生物-肠-脑(MGB)轴是整合肠道与大脑之间神经、激素和免疫信号的

通讯系统,并为肠道微生物及其代谢产物提供进入脑组织的潜在途径。微生物群与大脑通过各种途径相互交流,包括免疫系统、色氨酸代谢、迷走神经和肠神经系统,涉及短链脂肪酸(SCFA)、支链氨基酸和肽聚糖等多个代谢产物^[2]。该通讯系统是双向的,大脑可以影响胃肠道功能和免疫功能,微生物也可以影响大脑神经系统、免疫系统、内分泌系统和代谢途径。既往研究业已证实肠道微生物与肿瘤、肥胖、糖尿病、肠道炎症性病变相关^[3]。近期研究显示,肠道微生物亦与脑卒中、癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症等神经系统疾病有关^[4]。神经系统自身免疫性疾病是一类以免疫细胞、抗体等攻击神经系统为主要发病机制的自身免疫性疾病。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.003

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(项目编号: 2020FYYX104)

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者:秦新月,Email:qinxy20011@sina.com

近年研究显示,肠道微生物在神经系统自身免疫性疾病发病机制中同样发挥重要作用^[5]。肠道微生物变化一方面影响中枢神经系统免疫细胞的成熟和功能,引起中枢神经系统异常免疫炎症反应;另一方面影响外周免疫细胞的活化,包括细胞免疫和体液免疫。亦有一些共生细菌及其抗原产物可以阻止神经炎症反应,一些共生细菌及其代谢产物发挥免疫调节或免疫抑制作用^[6]。业已证实,肠道微生物是宿主免疫稳态的重要调节点^[7],其功能失调可能参与经典的神经系统自身免疫性疾病的发病机制。本文总结肠道微生物在常见神经系统自身免疫性疾病中的研究进展,探讨二者的可能联系。

一、多发性硬化

多发性硬化(MS)是中枢神经系统自身免疫性脱髓鞘疾病,在西方国家是导致青年人非创伤性神经功能障碍的主要病因之一,以炎性脱髓鞘、神经胶质增生和神经退行性变为主要病理学特征^[8]。疾病呈复发-缓解型(RRMS)或继发进展型(SPMS),表现为不同程度的神经功能障碍,包括疲劳、感觉障碍、肢体无力、视物模糊、认知功能障碍等。遗传因素、环境因素和生活方式是导致多发性硬化的重要因素^[9]。多发性硬化患者肠道微生物中甲烷短杆菌和阿克曼菌丰度显著高于正常对照者,二者均有促炎症作用;丁酸单胞菌(一种产丁酸盐的菌属)丰度下降,丁酸盐具有抑制脱髓鞘、促进髓鞘再生的作用,结肠丁酸盐含量下降可以导致肠道屏障破坏,发生炎症反应^[10]。Zeng等^[11]发现,多发性硬化患者肠道中具有抗炎反应和神经保护作用的普雷沃菌丰度低于正常对照者。疾病修正治疗(DMT)可以使多发性硬化患者肠道普雷沃菌丰度增加^[10],其作用机制可能通过肠道微生物而发挥作用。实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠经胃饲补充丁酸梭菌亦可以增加普雷沃菌丰度,缓解临床症状^[12]。Shahi等^[13]分离出组织普雷沃菌(*P. histicola*,一种共生菌)菌株,并在 *HLA-DR3.DQ8* 转基因小鼠模型中发现,组织普雷沃菌可以上调调节性 T 细胞(Treg)表达、下调促炎性因子表达,其在抑制疾病进展方面的作用等效于疾病修正治疗药物醋酸格拉替雷(Copaxone®)。饮食、肠道菌群与免疫系统之间相互影响,饮食干预可以引起肠道菌群变化,降低促炎性因子水平,减轻中枢神经系统脱髓鞘改变,改善神经系统症状^[14-16]。益生菌是一种口服的无毒性免疫调节剂,益生菌疗法具有辅助治疗作用。

Tankou等^[17]纳入9例复发-缓解型多发性硬化患者和13例健康对照者,均予以VSL(4种乳酸杆菌、3种双歧杆菌和1种嗜热链球菌组成的混合物) 3.60×10^{12} CFU/d口服,连续2个月,两组受试者以乳酸杆菌、双歧杆菌和嗜热链球菌为主的菌群丰度增加,同时还发现VSL可以引起外周抗免疫炎症反应。Libbey等^[18]制备实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型,经胃饲补充副干酪乳酸杆菌后,实验性自身免疫性脑脊髓炎发病率,肌力、步态和瘫痪评分,体重减少均显著降低,提示乳酸杆菌与疾病严重程度呈负相关。粪便移植治疗有良好的应用前景,Liu等^[19]发现,经免疫诱导后处症状峰值的实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠和未经治疗的多发性硬化患者的粪便富含微小RNA-30d(miRNA-30d),后者通过调节阿克曼菌乳糖酶以增加阿克曼菌含量,扩增的阿克曼菌反过来通过增加Treg细胞表达以进一步缓解临床症状,提示多发性硬化患者粪便中可能富含具有治疗特性的miRNA,尚待进一步深入研究。目前,国内外针对多发性硬化的研究较广泛,尤其在发病机制和肠道微生物干预研究等方面业已取得一定进展。合理饮食、补充益生菌、粪便移植治疗等干预均可以调节肠道微生物,缓解临床症状,但目前尚未广泛应用于临床,亦无针对多发性硬化肠道微生物的特效药物,亟待进一步研究。近年来,随着特立氟胺、西尼莫德等新型疾病修正治疗药物的应用,其与肠道微生物的关系可能成为新的研究热点。

二、视神经脊髓炎谱系疾病

视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)系一组由视神经脊髓炎(NMO)-IgG免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病谱,主要累及视神经和脊髓等,导致失明和瘫痪。近年研究显示,水通道蛋白4(AQP4)抗原抗体特异性结合可以诱导炎症反应,包括补体依赖性细胞毒性、粒细胞渗透、抗体依赖性细胞毒性,导致星形胶质细胞炎症反应和损伤,进而引起继发性脱髓鞘和神经元损伤^[20]。肠道菌群在视神经脊髓炎谱系疾病的发病机制中也具有重要作用,此类患者肠道微生物多样性降低,肠道链球菌丰度增加,可能通过增加CD4⁺T细胞活性或者上调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和干扰素- γ (IFN- γ)表达以加剧炎症反应^[21-23],从而导致视神经脊髓炎谱系疾病。Zeng等^[11]针对国人视神经脊髓炎谱系疾病的研究显示,其肠道微生物

中普雷沃菌含量下降,且低于多发性硬化患者,普雷沃菌在上调 Treg 细胞表达以减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎症状、从淀粉或纤维中产生短链脂肪酸等方面具有重要作用,这可能为视神经脊髓炎谱系疾病与多发性硬化的鉴别诊断提供新的思路。Pandit 等^[24]在抗 AQP4 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病患者中检出鲍氏梭状芽孢杆菌含量增加,其部分蛋白与 AQP4 同源并与涉及浆细胞分化、B 淋巴细胞趋化和 Th17 细胞激活的炎症反应相关基因有关,提示鲍氏梭状芽孢杆菌可能参与视神经脊髓炎谱系疾病易感人群的免疫发病机制。抗 AQP4 抗体阳性与抗 AQP4 抗体阴性的视神经脊髓炎谱系疾病患者各有其独特的菌群组成和代谢途径,但二者均可见柔嫩梭菌、罗斯伯里菌等产丁酸的菌属丰度下降,且其丰度与扩展残疾状态量表(EDSS)评分和年复发率(ARR)呈负相关^[25]。从代谢角度看,视神经脊髓炎谱系疾病患者肠道微生物“光合作用蛋白”代谢途径显著下调,引起维生素 D 水平降低,后者缺乏可影响钙吸收、增加肠道通透性,进而加剧自身免疫炎症反应;维生素 B₁ 代谢途径下调,维生素 B₁ 缺乏可上调 Th1 和 Th17 细胞表达,亦加重免疫炎症反应^[26]。然而,目前关于视神经脊髓炎谱系疾病与肠道微生物的研究仍较少,视神经脊髓炎谱系疾病主要累及视神经和脊髓,其发病与 AQP4 密切相关,后者在维持血-脑屏障完整性方面亦发挥重要作用。根据受累部位局限于视神经或脊髓,可进一步探究其与肠道微生物、血-脑屏障之间的关系。

三、自身免疫性脑炎

自身免疫性脑炎(AE)系指自身抗体介导的中枢神经系统自身免疫性、非感染性脑炎,年发病率为 5/10 万~10/10 万,临床主要表现为精神行为异常、意识障碍、新发局灶性神经功能缺损和癫痫发作等。根据抗体类型,可以分为抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎、抗 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_AR)抗体相关脑炎、抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)抗体相关脑炎、抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGII)抗体相关脑炎以及抗接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)抗体相关莫旺综合征等,其中尤以抗 NMDAR 脑炎最常见^[27]。Chen 等^[28]和 Gong 等^[29]分别在抗 NMDAR 脑炎和抗 LGII 抗体相关脑炎患者肠道微生物中检出包括柔嫩梭菌、罗斯伯里菌、毛螺菌在内的产短链脂肪酸菌属等有益菌属丰度降低,梭状芽孢杆菌等有害菌属丰度升高。已知梭状

芽孢杆菌与视神经脊髓炎谱系疾病易感有关^[24],但其是否参与自身免疫性脑炎的发病机制尚待进一步研究。研究显示,高 α 多样性指数提示处于健康状态,抗 NMDAR 脑炎患者肠道微生物 α 多样性指数下降,表明此类患者肠道微生物失健康状态^[30]。既往认为,梭杆菌与多发性硬化疾病活动和复发相关,急性期患者亦存在肠道微生物中梭杆菌丰度升高,表明梭杆菌同样影响自身免疫性脑炎的疾病活动。自身免疫性脑炎缓解期患者和正常对照者肠道微生物中拟杆菌含量明显增加,拟杆菌在脂多糖诱导的免疫应答、调节肠道菌群和预防炎症性病变等方面具有潜在作用,提示急性期和缓解期肠道微生物成分有所差异,推测与疾病不同阶段有关^[29]。Chen 等^[28]发现,无精神症状的自身免疫性脑炎患者肠道微生物中韦荣球菌含量较高,韦荣球菌在特定条件下可能通过分泌某种代谢产物以预防精神疾病的发生,故推测其可能与自身免疫性脑炎是否出现精神症状相关;他们进一步向无菌小鼠移植抗 NMDAR 脑炎患者粪便,出现超敏反应和认知功能障碍,脾和小肠固有层 Th17 细胞增多,进一步提示抗 NMDAR 脑炎肠道微生物可以影响中枢神经系统、Th17 细胞免疫应答和行为,故认为肠道微生物是抗 NMDAR 脑炎的潜在治疗靶目标。然而,自身免疫性脑炎发病率较低,上述研究样本量均较小,且受限于特定人种或地区人群,其研究结论并未得到广泛证实,尚待扩大样本量进一步研究。如何有效控制自身免疫性脑炎患者突出的精神症状是临床治疗面对的难题。既往研究显示,精神分裂症严重程度与某些特定的肠道微生物有关^[31]。因此,肠道微生物可能为评估自身免疫性脑炎的预后提供新的线索。后续研究尚待进一步分离出与精神症状相关的菌群,进行针对性干预,以期达到缓解精神症状之目的。

四、重症肌无力

重症肌无力(MG)系 B 淋巴细胞介导的神经肌肉接头传递障碍性自身免疫性疾病,以肌无力和易疲劳为主要表现,其发病与抗体直接作用于神经肌肉接头突触后膜乙酰胆碱受体(AChR)、肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(LRP4)和聚集蛋白(Agrin)有关^[32]。重症肌无力患者存在肠道微生物紊乱,重症肌无力患者肠道微生物中拟杆菌、绒毛菌和普雷沃菌等菌群含量较正常对照者增加,而瘤胃球菌、丹毒丝菌、消化链球

菌等菌群含量降低;进一步分亚组,眼肌型重症肌无力(OMG)和全身型重症肌无力(GMG)患者肠道拟杆菌和韦荣球菌含量丰富,全身型重症肌无力患者毛螺菌含量降低^[33-34]。拟杆菌和韦荣球菌丰度与克罗恩病等自身免疫性疾病严重程度呈正相关,而产生短链脂肪酸的毛螺菌、瘤胃球菌丰度与自身免疫性疾病严重程度呈负相关,表明肠道微生物失调可能协同影响眼肌型和全身型重症肌无力的发生发展^[34]。重症肌无力患者肠道微生物 α 多样性指数下降,且与重症肌无力定量评分(QMGS)呈负相关;同时,与无呼吸危象史(HRC)的患者相比,有呼吸危象史的患者肠道微生物 α 多样性指数下降,均提示 α 多样性指数可用于评估重症肌无力严重程度,这是传统抗体检测所不能达到的^[33]。全身型重症肌无力患者较眼肌型患者 α 多样性指数下降得更明显,肠道微生物紊乱程度更严重,与二者临床表现相一致^[34]。值得关注的是,经 16S 核糖体 RNA (16S rRNA)测序后发现约 38.75% 的操作分类单元(OTU)与代谢标志物显著相关,且部分操作分类单元与代谢产物组合可以准确区分重症肌无力患者与正常人群,表明肠道微生物标志物有望成为可以准确诊断重症肌无力的非侵入性检测方法。国内学者将重症肌无力患者粪便移植至无菌小鼠肠道可以导致其运动障碍,以及类似于重症肌无力患者的肠道微生物和粪便代谢特征,进一步证实肠道微生物在重症肌无力的发病过程中发挥重要作用^[33]。Rinaldi 等^[35]制备实验性自身免疫性重症肌无力(EAMG)Lewis 大鼠模型,口服补充益生菌后握力增加,体重增加,外周血抗 AChR 抗体水平下降,证实益生菌疗法在重症肌无力治疗中的潜在作用。目前针对重症肌无力肠道微生物的研究尚处于初步探索阶段。重症肌无力根据不同抗体可以分为多种亚型,未来将依据不同抗体分析其肠道微生物特点,进一步探索重症肌无力发病机制。

五、吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征(GBS)是免疫介导的周围神经病,以周围神经系统广泛性炎性脱髓鞘为主要特征,大多数患者经常规静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆置换(PE)治疗后预后良好,不遗留后遗症,但仍有约 20% 的患者病情加重,5% 最终死亡。吉兰-巴雷综合征以对称性肢体无力、反射降低或消失为主要临床表现,通常 4 周内症状达峰值。最常见亚型为急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

(AIDP)和急性运动轴索性神经病(AMAN),以眼肌麻痹和共济失调为特点的 Miller Fisher 综合征(MFS)亦较常见。患者通常有前驱感染,病原体通过激活交叉反应引起细胞免疫和体液免疫,其中,空肠弯曲菌感染与吉兰-巴雷综合征的发生密切相关,空肠弯曲菌 *LOS* 基因产生的脂寡糖是神经细胞神经节苷脂的抗原类似物^[36]。Brooks 等^[37-38]将人类肠道微生物移植至 C57BL/6 小鼠肠道,可以改变小鼠与病原体之间的相互作用,增加空肠弯曲菌菌株依赖的定植、Th2 细胞应答和自身免疫反应,表明空肠弯曲菌感染和肠道微生物组成均可影响炎症反应和吉兰-巴雷综合征进展。吉兰-巴雷综合征发病前常有前驱感染史,以空肠弯曲菌感染最为常见,大环内酯类抗生素是肠道空肠弯曲菌感染的首选药物^[39]。因此,应用抗生素对吉兰-巴雷综合征进行临床干预,评估临床症状,有可能成为一种新的治疗方法。

综上所述,肠道微生物与神经系统自身免疫性疾病密切相关,普遍存在肠道微生物紊乱,但其参与神经系统自身免疫性疾病的发病机制、干预肠道微生物的具体方法和疗效尚未完全明确。目前针对多发性硬化的研究相对较多,但肠道微生物在视神经脊髓炎谱系疾病、自身免疫性脑炎和周围神经系统自身免疫性疾病中的作用机制和临床应用尚待进一步研究。肠道微生物有望作为非侵入性生物学标志物,为诊断与鉴别诊断神经系统自身免疫性疾病提供新的手段。调节肠道微生物可能调节免疫应答,改善疾病症状,基于肠道微生物的微生物生态疗法有望成为十分有应用前景的治疗靶点。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148:1258-1270.
- [2] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggard M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99:1877-2013.
- [3] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19:55-71.
- [4] Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for

- neurodegenerative diseases [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104621.
- [5] Kadowaki A, Quintana FJ. The gut - CNS axis in multiple sclerosis[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43:622-634.
- [6] Haase S, Haghikia A, Wilck N, Müller DN, Linker RA. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154:230-238.
- [7] Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17:219-232.
- [8] Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review [J]. *Am J Med*, 2020, 133:1380-1390.
- [9] Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13:25-36.
- [10] Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, Patel B, Mazzola MA, Liu S, Glanz BL, Cook S, Tankou S, Stuart F, Melo K, Nejad P, Smith K, Topcuolu BD, Holden J, Kivisäkk P, Chitnis T, De Jager PL, Quintana FJ, Gerber GK, Bry L, Weiner HL. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12015.
- [11] Zeng Q, Gong J, Liu X, Chen C, Sun X, Li H, Zhou Y, Cui C, Wang Y, Yang Y, Wu A, Shu Y, Hu X, Lu Z, Zheng SG, Qiu W, Lu Y. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis [J]. *Neurochem Int*, 2019, 129:104468.
- [12] Chen H, Ma X, Liu Y, Ma L, Chen Z, Lin X, Si L, Ma X, Chen X. Gut microbiota interventions with clostridium butyricum and norfloxacin modulate immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1662.
- [13] Shahi SK, Freedman SN, Murra AC, Zarei K, Sompallae R, Gibson-Corley KN, Karandikar NJ, Murray JA, Mangalam AK. *Prevotella histicola*, a human gut commensal, is as potent as COPAXONE® in an animal model of multiple sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:462.
- [14] Kap YS, Bus -Spoor C, van Driel N, Dubbelaar ML, Grit C, Kooistra SM, Fagrouch ZC, Verschoor EJ, Bauer J, Eggen BJL, Harmsen HJM, Laman JD, 't Hart BA. Targeted diet modification reduces multiple sclerosis - like disease in adult marmoset monkeys from an outbred colony [J]. *J Immunol*, 2018, 201:3229-3243.
- [15] Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann -Strobl J, Franz L, Prüß A, Schumann D, Piper SK, Kessler CS, Steckhan N, Michalsen A, Paul F, Mähler A. Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study[J]. *Trials*, 2020, 21:3.
- [16] Sonner JK, Keil M, Falk -Paulsen M, Mishra N, Rehman A, Kramer M, Deumelandt K, Röwe J, Sanghvi K, Wolf L, von Landenberg A, Wolff H, Bharti R, Oezen I, Lanz TV, Wanke F, Tang Y, Brandao I, Mohapatra SR, Epping L, Grill A, Röth R, Niesler B, Meuth SG, Opitz CA, Okun JG, Reinhardt C, Kurschus FC, Wick W, Bode HB, Rosenstiel P, Platten M. Dietary tryptophan links encephalogenicity of autoreactive T cells with gut microbial ecology [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 4877.
- [17] Tankou SK, Regev K, Healy BC, Cox LM, Tjon E, Kivisäkk P, Vanande IP, Cook S, Gandhi R, Glanz B, Stankiewicz J, Weiner HL. Investigation of probiotics in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2018, 24:58-63.
- [18] Libbey JE, Sanchez JM, Doty DJ, Sim JT, Cusick MF, Cox JE, Fischer KF, Round JL, Fujinami RS. Variations in diet cause alterations in microbiota and metabolites that follow changes in disease severity in a multiple sclerosis model [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9:495-513.
- [19] Liu S, Rezende RM, Moreira TG, Tankou SK, Cox LM, Wu M, Song A, Dhang FH, Wei Z, Costamagna G, Weiner HL. Oral administration of miR - 30 d from feces of MS patients suppresses MS - like symptoms in mice by expanding *akkermansia muciniphila*[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 26:779-794.
- [20] Ma X, Kermod AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: understanding, treatment and innovative treatment prospect[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 348:577387.
- [21] Gong J, Qiu W, Zeng Q, Liu X, Sun X, Li H, Yang Y, Wu A, Bao J, Wang Y, Shu Y, Hu X, Bellanti JA, Zheng SG, Lu Y, Lu Z. Lack of short - chain fatty acids and overgrowth of opportunistic pathogens define dysbiosis of neuromyelitis optica spectrum disorders: a Chinese pilot study[J]. *Mult Scler*, 2019, 25:1316-1325.
- [22] Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8096.
- [23] Luu M, Pautz S, Kohl V, Singh R, Romero R, Lucas S, Hofmann J, Raifer H, Vachharajani N, Carrascosa LC, Lamp B, Nist A, Stiewe T, Shaul Y, Adhikary T, Zaiss MM, Lauth M, Steinhoff U, Visekruna A. The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic - epigenetic crosstalk in lymphocytes[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 760.
- [24] Pandit L, Cox LM, Malli C, D' Cunha A, Rooney T, Lokhande H, Willocq V, Saxena S, Chitnis T. *Clostridium bolteae* is elevated in neuromyelitis optica spectrum disorder in India and shares sequence similarity with AQP4 [J]. *Neuro Immunol Neuroinflamm*, 2020, 8:e907.
- [25] Zhang J, Xu YF, Wu L, Li HF, Wu ZY. Characteristic of gut microbiota in southeastern Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 44: 102217.
- [26] Shi Z, Qiu Y, Wang J, Fang Y, Zhang Y, Chen H, Du Q, Zhao Z, Yan C, Yang M, Zhou H. Dysbiosis of gut microbiota in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: a cross sectional study[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 339:577126.
- [27] Rössling R, Prüss H. Apheresis in autoimmune encephalitis and autoimmune dementia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9:2683.
- [28] Chen H, Chen Z, Shen L, Wu X, Ma X, Lin D, Zhang M, Ma X, Liu Y, Wang Z, Zhang Y, Kuang Z, Lu Z, Li X, Ma L, Lin X, Si L, Chen X. Fecal microbiota transplantation from patients with autoimmune encephalitis modulates Th17 response and relevant behaviors in mice[J]. *Cell Death Discov*, 2020, 6:75.
- [29] Gong X, Liu X, Li C, Chen C, Lin J, Li A, An D, Zhou D, Hong Z. Alterations in the human gut microbiome in anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6:1771-1781.
- [30] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. *Nature*, 2012, 486:207-214.
- [31] Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, Liu Y, Cheng K, Zhou C, Wang H, Zhou X, Gui S, Perry SW, Wong ML, Licinio J, Wei H, Xie P. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate - glutamine - GABA cycle and schizophrenia - relevant behaviors in mice [J]. *Sci Adv*, 2019, 5:eaa8317.
- [32] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:1023-1036.

- [33] Zheng P, Li Y, Wu J, Zhang H, Huang Y, Tan X, Pan J, Duan J, Liang W, Yin B, Deng F, Perry SW, Wong ML, Licinio J, Wei H, Yu G, Xie P. Perturbed microbial ecology in myasthenia gravis: evidence from the gut microbiome and fecal metabolome[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6:1901441.
- [34] Tan X, Huang Y, Chai T, Zhao X, Li Y, Wu J, Zhang H, Duan J, Liang W, Yin B, Cheng K, Yu G, Zheng P, Xie P. Differential gut microbiota and fecal metabolites related with the clinical subtypes of myasthenia gravis[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:564579.
- [35] Rinaldi E, Consonni A, Cordiglieri C, Sacco G, Crasà C, Fontana A, Morelli L, Elli M, Mantegazza R, Baggi F. Therapeutic effect of bifidobacterium administration on experimental autoimmune myasthenia gravis in lewis rats [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2949.
- [36] Xiao J, Simard AR, Shi FD, Hao J. New strategies in the management of Guillain-Barre syndrome[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, 47:274-288.
- [37] Brooks PT, Brakel KA, Bell JA, Bejcek CE, Gilpin T, Brudvig JM, Mansfield LS. Transplanted human fecal microbiota enhanced Guillain Barré syndrome autoantibody responses after *Campylobacter jejuni* infection in C57BL/6 mice [J]. *Microbiome*, 2017, 5:92.
- [38] Brooks PT, Bell JA, Bejcek CE, Malik A, Mansfield LS. An antibiotic depleted microbiome drives severe *Campylobacter jejuni*-mediated type 1/17 colitis, type 2 autoimmunity and neurologic sequelae in a mouse model [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337:577048.
- [39] Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of campylobacter infection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28:687-720.

(收稿日期:2021-12-29)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
- 干扰素调节因子 4 interferon regulator factor 4(IRF4)
- 甘氨酸受体 glycine receptor(GlyR)
- 高迁移率族蛋白 1 high-mobility group box 1(HMGB1)
- 高效抗逆转录病毒疗法
highly active antiretroviral therapy(HAART)
- 谷氨酸海藻酸受体亚单位 2
glutamate kainate receptor subunit 2(GluK2)
- 谷氨酸受体 δ glutamate receptor δ (GluR δ)
- 谷氨酸脱羧酶 65 glutamic acid decarboxylase 65(GAD65)
- 谷胱甘肽 glutathione(GSH)
- 国际癌症研究机构
International Agency for Research on Cancer(IARC)
- 国际疾病分类法
International Classification of Disease(ICD)
- 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ
peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)
- 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3
nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3)
- 核内包涵体 intranuclear inclusions(INIs)
- 16S 核糖体 RNA 16S ribosomal RNA(16S rRNA)
- 核因子- κ B nuclear factor- κ B(NF- κ B)
- 核因子-E2 相关因子 2
nuclear factor-E2-related factor 2(Nrf2)
- 宏基因组第二代测序技术
metagenomic next-generation sequencing(mNGS)
- 呼吸危象史 history of respiratory crisis(HRC)
- 环氧合酶-2 cyclooxygenase-2(COX-2)
- 黄体生成素 luteinizing hormone(LH)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 肌肉特异性受体酪氨酸激酶
muscle-specific receptor tyrosine kinase(MuSK)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病
acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)
- 疾病修正治疗 disease modifying therapy(DMT)
- 记忆 B 细胞 memory B cell(Bm)
- 记忆 T 细胞 memory T cell(Tm)
- 继发进展型多发性硬化
secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1(TTF-1)
- 浆细胞样树突状细胞 plasmacytoid dendritic cells(pDC)
- 僵人综合征 stiff-person syndrome(UPS)
- 接触蛋白相关蛋白-2
contactin-associated protein 2(CASPR2)
- GATA 结合蛋白 2 GATA binding protein 2(GATA2)
- 解整合素-金属蛋白酶 22
a disintegrin and metalloproteinase 22(ADAM22)
- 解整合素-金属蛋白酶受体
a disintegrin and metalloproteinase receptor(ADAMR)
- 进展复发型多发性硬化
progressive relapsing multiple sclerosis(PRMS)
- 进展型多发性硬化 progressive multiple sclerosis(PMS)
- 静脉注射甲泼尼龙 intravenous methylprednisolone(IVMP)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)