

学部新闻

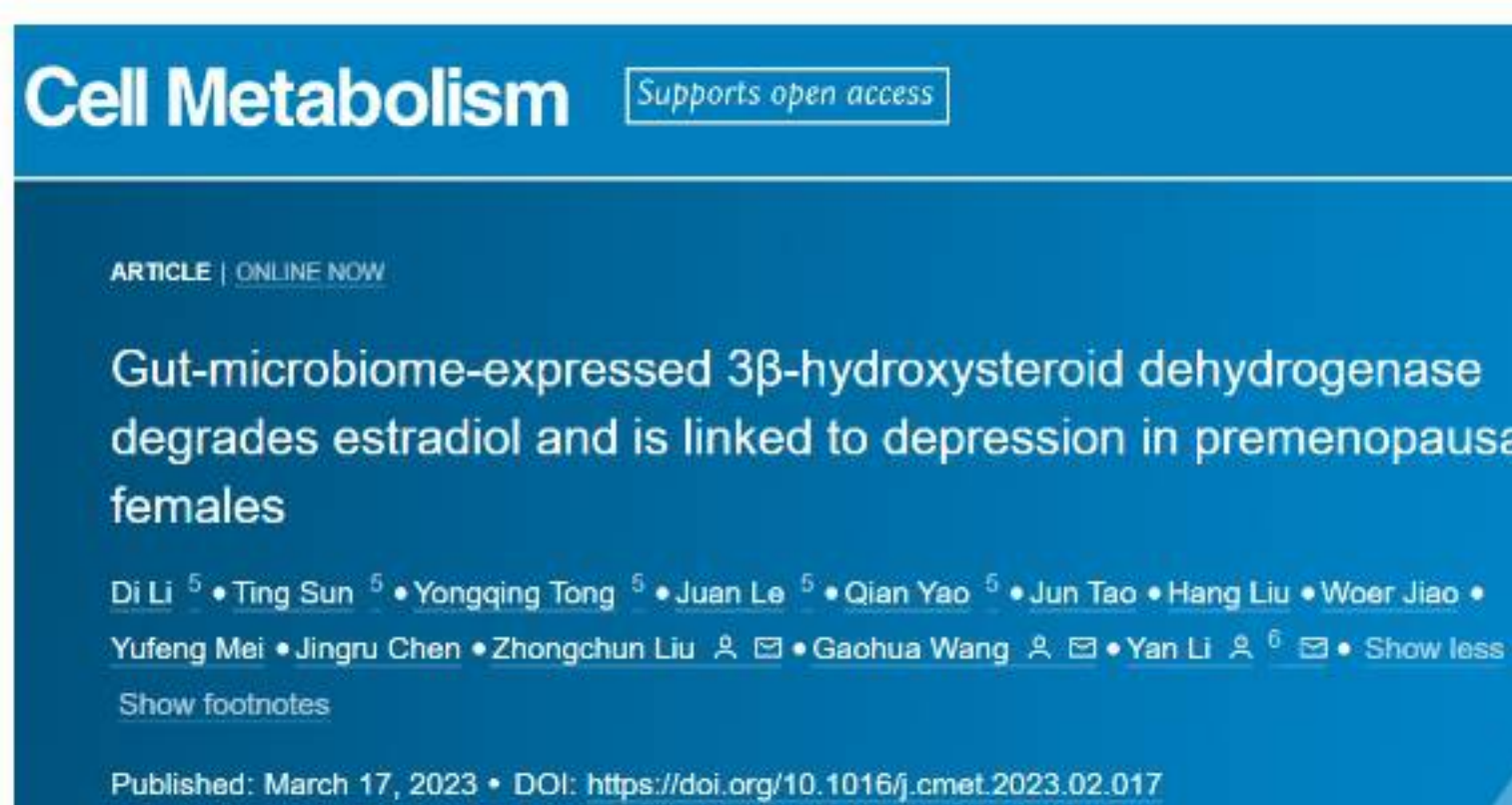
学部新闻

武汉大学人民医院研究成果在国际代谢领域顶尖杂志发表 揭示肠道菌引起女性抑郁症的潜在机理

来源: 日期: 2023-03-20 点击: 1243

抑郁症是全球性重大公共卫生问题，具有复杂的神经生物学特征，其发病机制还不明确。女性抑郁症的发生与血清雌激素水平的改变有关。既往研究表明女性抑郁症患者雌二醇水平更低，但雌二醇降低的原因尚不清楚。

3月17日，国际代谢领域顶尖杂志Cell Metabolism (IF=31.373) 在线发表武汉大学人民医院李艳、王高华及刘忠纯团队研究论文，阐明了肠道中的3β-羟基类固醇脱氢酶(3β-HSD)在女性抑郁症发病机制中的潜在作用。该项研究成果为临床女性抑郁症的预防和诊疗，提供了理论依据和新的潜在治疗靶点。



论文截图 (图源自Cell Metabolism)

该研究论文题为“Gut-microbiome-expressed 3β-hydroxysteroid dehydrogenase degrades estradiol and is linked to depression in premenopausal females”。武汉大学人民医院检验科李艳博士、孙婷硕士、董永清教授、乐娟硕士和姚钱硕士为论文共同第一作者。检验科李艳教授，精神科教授、泰康生命医学中心PI王高华、刘忠纯为论文共同通讯作者。该研究得到国家自然科学基金和武汉大学医学科学推进计划项目的资助支持。

据估算，全球大约有3亿多人患有抑郁症。世卫组织的统计报告显示，抑郁症发病率显示了明显的性别特点和年龄特点，即女性高于男性，老年人高于年轻人。

前期的研究发现，女性抑郁症发病率大约是男性的两倍，这种性别差异与雌二醇水平的变化有关。雌二醇对于维持健康的情绪很重要，在啮齿动物实验中发现，低血清雌二醇水平可诱导抑郁样行为。一些研究观察到，绝经前女性抑郁症患者的雌二醇水平下降。然而这种下降的原因仍然没有完全了解。

在人类和动物中，雌激素主要在卵巢中合成。雌激素来源于胆固醇和孕烯醇酮，并转化为雄烯二酮和睾酮，它们是雌二醇的直接前体。雌二醇经肝脏代谢后，通过胆道排泄到肠道，部分被重新吸收回血液。肠道微生物可以通过改变其活性与非活性形式的比例，来增加血清类固醇激素水平。

尽管有证据表明肠道菌可能参与了抑郁症的发病，但其具体机制还不明确。既往研究表明，抑郁症患者的肠道菌群发生了改变，变形杆菌和放线菌增加，而这两种菌具有类固醇降解能力的细菌。而雌二醇是一种类固醇激素，它的降低与女性抑郁症的发生密切相关。那么抑郁症患者肠道菌群的雌二醇代谢能力是否异常？这种异常是否导致了抑郁症的发生发展？为了探究这些问题，本文研究团队利用体外降解实验，来证明女性抑郁症患者的粪便菌群对雌二醇的降解能力。

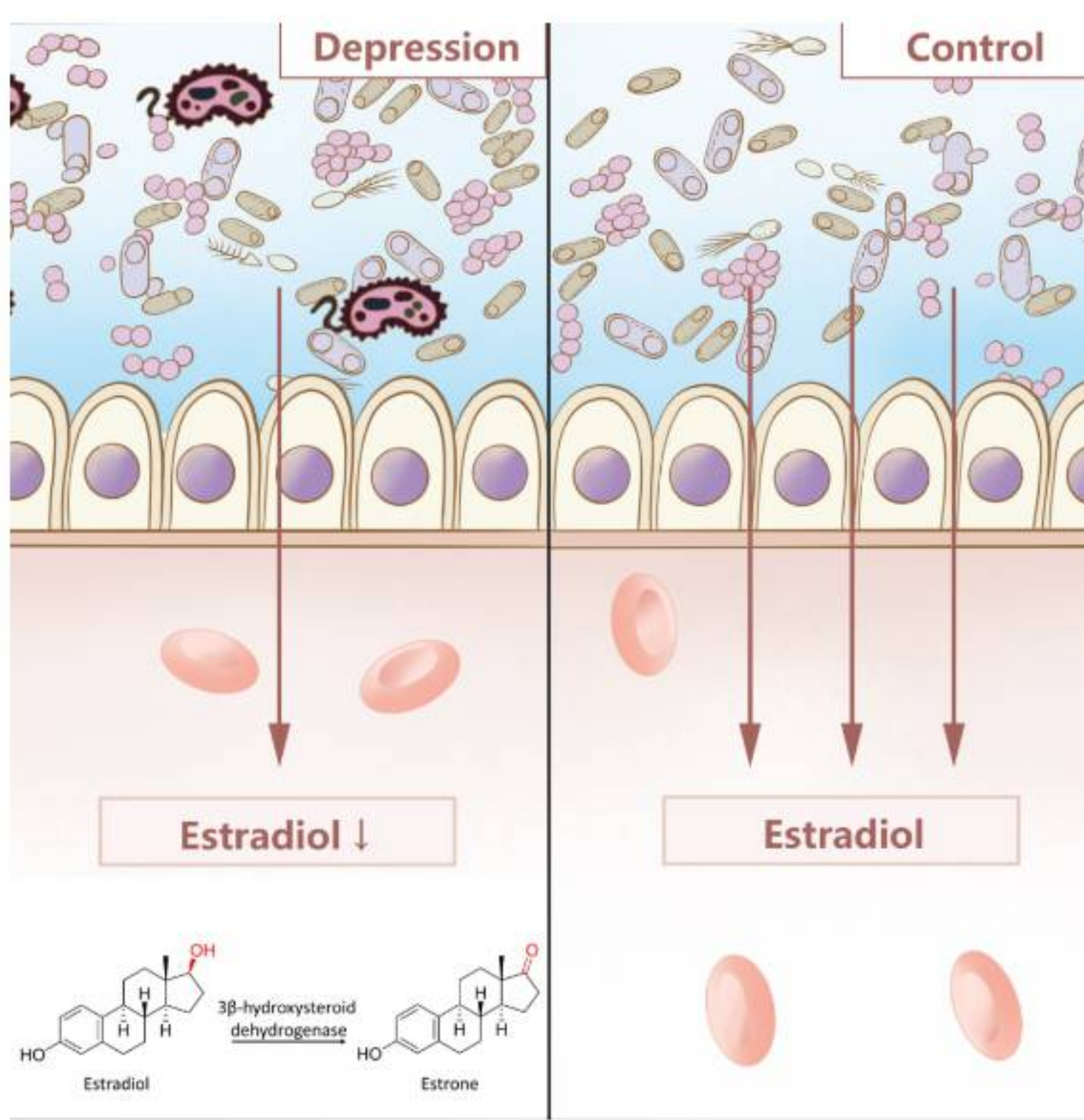


图1肠道菌表达3β-HSD导致抑郁样行为的机制 (图源自Cell Metabolism)

为了进一步探究女性抑郁症患者肠道菌群的降解能力，研究团队以雌二醇为唯一碳源，从女性抑郁症患者的粪便菌群中分离出了一株细菌Klebsiella aerogenes。体外实验表明该菌具有雌二醇降解能力。将K. aerogenes灌胃给小鼠后，小鼠血清雌二醇降低并出现了抑郁样行为；而用抗生素去除小鼠肠道中的K. aerogenes后，血清雌二醇水平恢复，抑郁样行为得到改善。

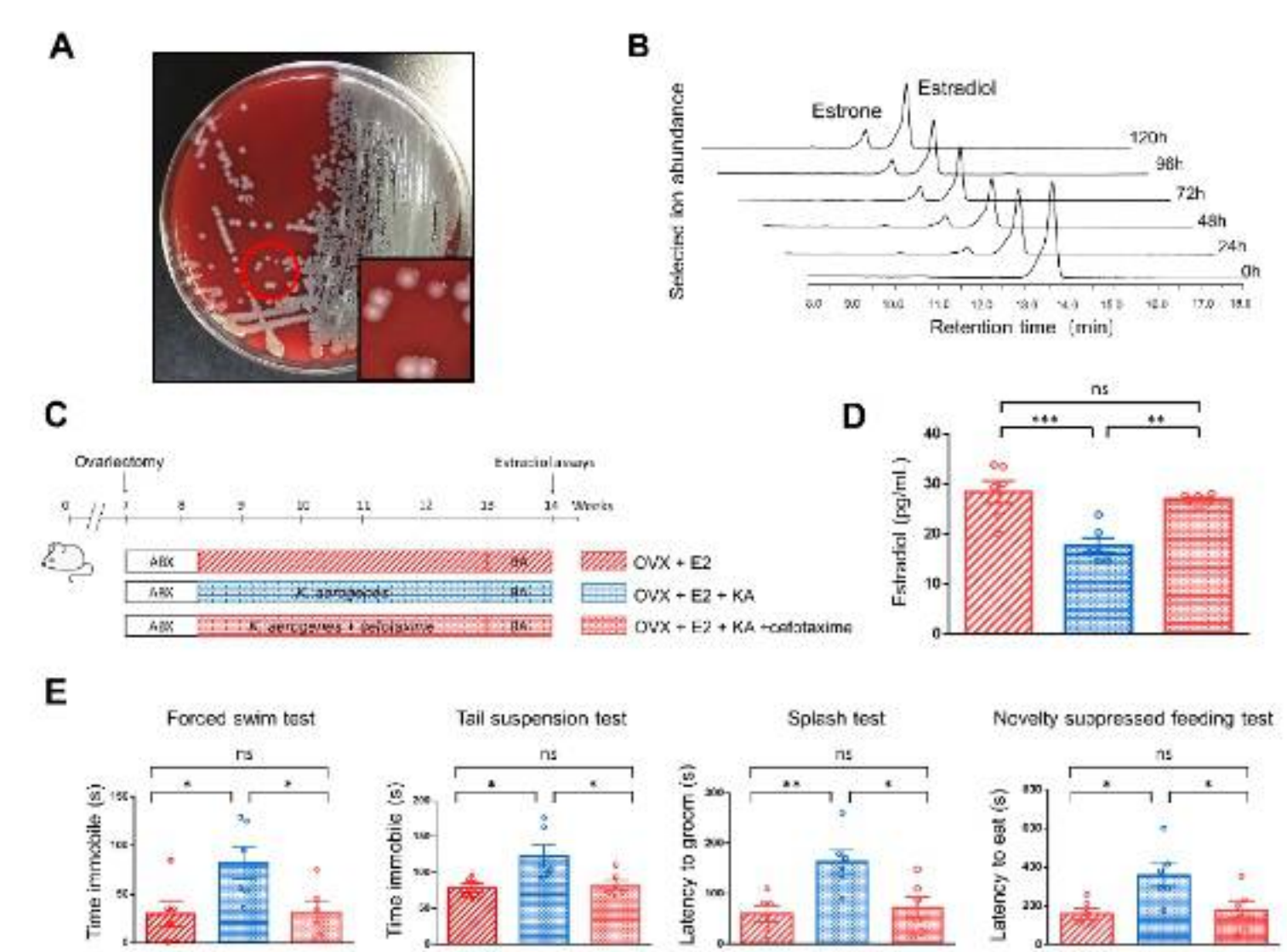


图2 K. aerogenes能降解雌二醇并使雌鼠出现抑郁样行为

K. aerogenes到底是如何通过降低血清雌二醇导致抑郁样行为的呢？为了揭示这个问题，研究人员利用全基因组测序技术得到了K. aerogenes的全基因组。通过对全基因组分析，找到了可能的雌二醇降解酶3β-羟基类固醇脱氢酶(3β-HSD)的序列。研究人员通过同源表达实验，构建出了能够表达3β-HSD的重组大肠杆菌，该大肠杆菌在体外具有雌二醇降解能力，并且能通过灌胃使小鼠血清雌二醇降低并出现抑郁样行为。最后，研究人员发现女性抑郁症患者粪便菌群中3β-HSD序列的丰度，高于健康对照组。

这项研究工作通过分离雌二醇降解菌，发现了肠道菌表达的3β-HSD能导致宿主血清雌二醇降低和抑郁样行为，阐明了肠道中的3β-HSD酶在女性抑郁症发病机制中的潜在作用，为临床女性抑郁症的预防和诊疗提供了理论依据和新的潜在治疗靶点。

《Cell Metabolism》是国际顶尖学术期刊《Cell》的子刊，属于生物行业、内分泌学与代谢子行业的顶级杂志，发表代谢生物学领域从分子生物学到转化医学所有的最新研究成果。2022年影响因子为31.373。

论文网址: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(23\)00053-0](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(23)00053-0)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.017>

友情链接

学院/研究院

直属附属医院

非直属附属医院