
研究揭示自闭症肠脑轴交互及肠道菌干预机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31617.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！

研究揭示自闭症肠脑轴交互及肠道菌干预机制。

自闭症谱系障碍（ASD）是以社交缺陷和刻板行为为核心的神经发育疾病，其致病机制是神经科学领域的重要挑战。值得注意的是，相当比例的自闭症谱系障碍患者常伴随胃肠道功能紊乱。这引发了学界对肠道微生物如何通过生物分子信号远程影响大脑功能的“肠脑轴”调控机制的深度探索。近年来，有研究证实肠道菌群失调与神经行为异常存在关联，但二者之间的细胞分子对话机制尤其是发育过程中不同细胞类型的动态响应规律尚不清楚。

2月5日，中国科学院动物研究所赵方庆团队在《细胞-基因组学》（Cell Genomics）上发表了题为Single-cell delineation of the microbiota-gut-brain axis: probiotic intervention in Chd8 haploinsufficient mice

的研究论文。该研究在单细胞分辨率下揭示了自闭症谱系障碍高风险基因Chd8

缺陷对大脑与肠道多个发育阶段的影响，并通过益生菌干预逆转了模型小鼠的社交行为缺陷。这为解析自闭症谱系障碍发病机制与肠脑互作提供了全新视角，并为通过靶向肠道微生物改善神经行为障碍的临床干预提供了新思路。

该团队利用单细胞转录组测序技术，对Chd8^{+/-}小鼠和野生型小鼠从胚胎期到成年期的大脑和肠道组织进行跨发育阶段的动态解析，构建了超过46万个细胞的精细图谱。研究发现，Chd8单倍体不足导致胚胎期放射状胶质前体细胞和兴奋性神经元前体分化滞后，且成年期大脑中小胶质细胞异常激活，引发神经炎症和凋亡通路上调；Chd8缺陷小鼠肠道中T、B淋巴细胞分化紊乱，免疫球蛋白IgA水平降低，同时肠道上皮细胞过度增殖，微绒毛长度增加约27%，提示肠道屏障功能异常；大脑与肠道共享的差异基因在发育中呈现“此消彼长”的逆向调控模式，凸显肠脑互作的复杂性。

为明确肠道特异性机制，该团队构建了肠道上皮细胞Chd8条件性敲除（Chd8^{IEC}）小鼠。

结果显示，这些小鼠虽然保有基础社交能力，但丧失了对新社交对象的探索兴趣，且大脑皮层中谷氨

酸/GABA平衡失调

，这与经典自闭症谱系障碍模型高度一致。肠道上皮细胞的Chd8

缺陷未显著改变全身免疫细胞比例，却导致肠道结构异常，表明肠道局部微环境变化可能通过肠脑轴远程调控神经功能。

该研究基于肠道微生物在自闭症谱系障碍中的潜在作用，筛选出源自Chd8缺陷小鼠肠道的鼠

李糖乳杆菌进行干预。研究显示，一个月的益生菌治疗后，Chd8^{IEC}

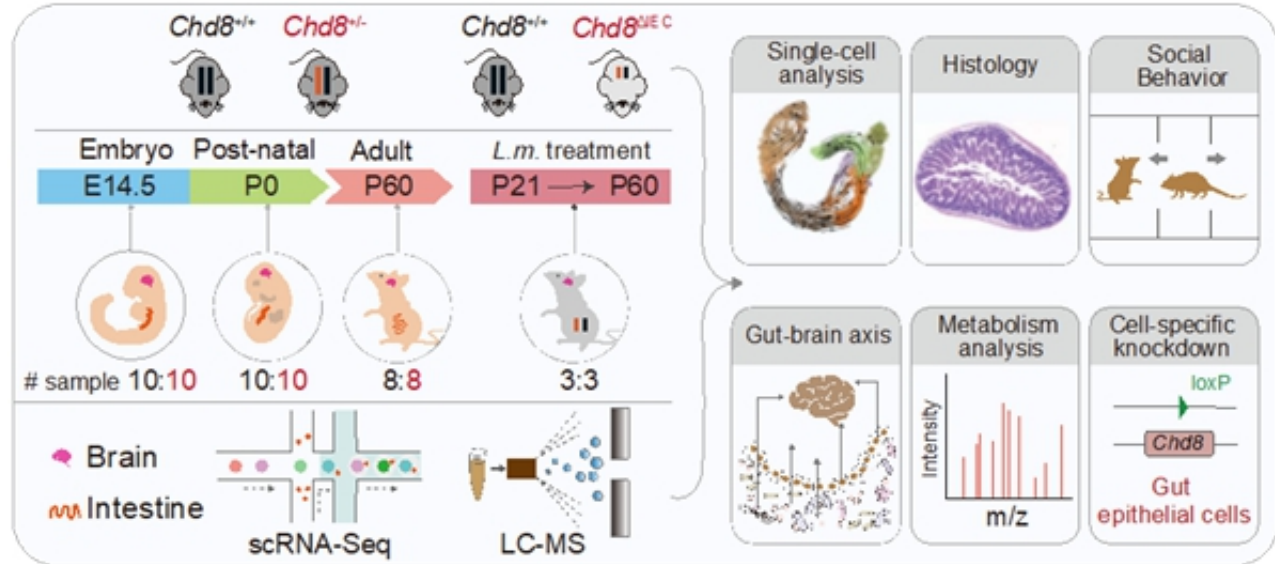
小鼠的社交新奇性缺陷得到显著改善，并伴随Drd2

阳性神经元比例升高、突触可塑性相关通路恢复。进一步，单细胞分析发现，益生菌或通过调节肠道炎症、代谢物分泌或迷走神经信号来重塑大脑神经元与胶质细胞的互作网络。

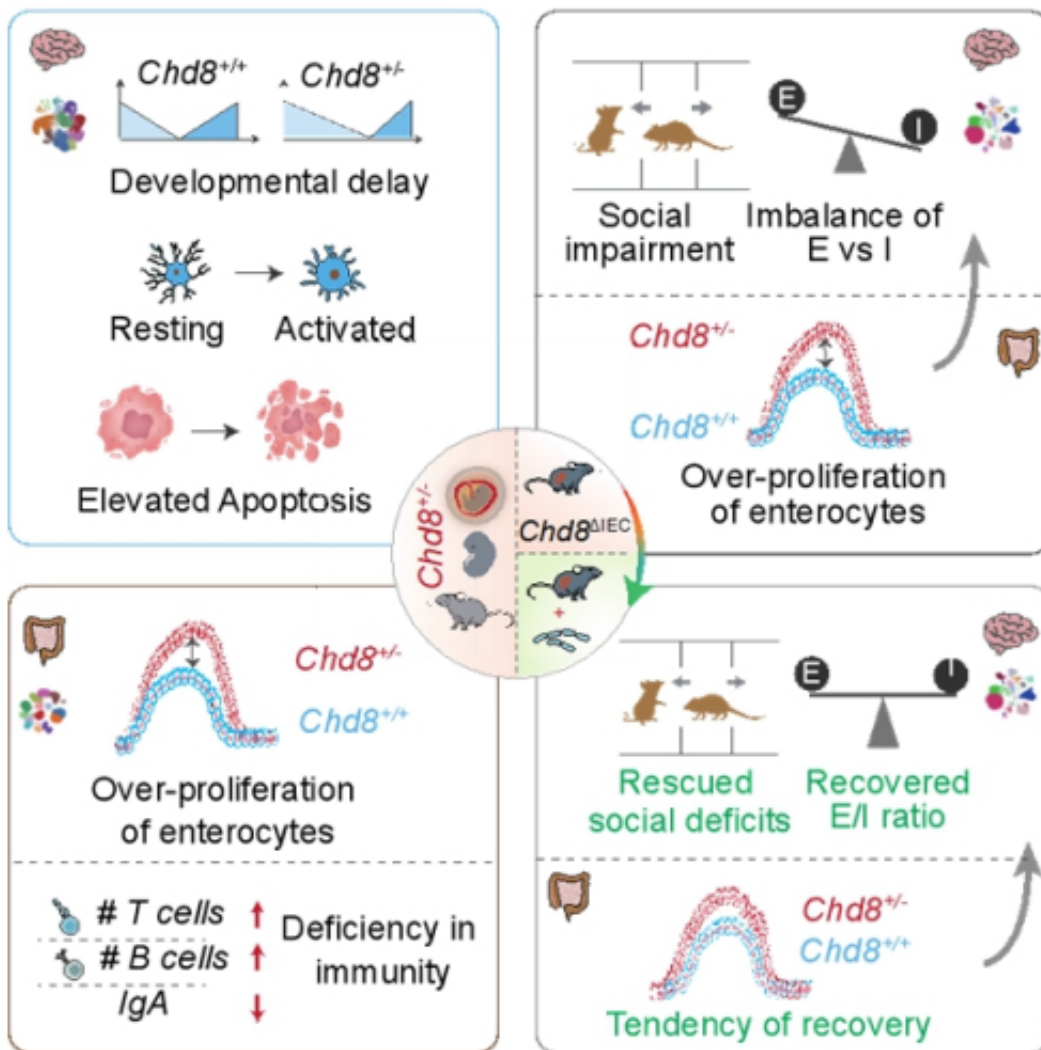
上述研究在单细胞水平上揭示了Chd8

基因缺失如何影响大脑和肠道的细胞发育，发现了非神经元细胞如肠道上皮细胞、小胶质细胞在自闭症谱系障碍中的核心作用，突破了此前仅关注神经元的局限。同时，该研究揭示了特定益生菌可精准改善自闭症谱系障碍相关社交缺陷。这一成果加深了科学家对自闭症谱系障碍发病机制的认知，为未来神经精神类疾病治疗带来了新启示。

论文链接



单细胞尺度下解析“菌-肠-脑”轴互作机制



益生菌干预对肠脑轴交互的影响机制

研究团队单位：动物研究所

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://www.iikx.com)转发