

## ·综述·

# 基于肠道菌群探究细胞自噬治疗孤独症谱系障碍的研究进展

伊晨曦<sup>1</sup>,高峰<sup>2</sup>,赵宁侠<sup>2</sup>

### 作者单位

1. 陕西中医药大学  
陕西 咸阳 712046  
2. 西安中医脑病医院脑病十一科  
西安 710032

### 基金项目

国家中医药管理局  
“中西医结合治疗  
孤独症谱系障碍真实世界临床研究”  
(No. GZY-KJS-202  
3-020); 孤独症重点研究室 2023.5;  
陕西省重点研发计划(“孤独症核心症状的神经机制及干预策略研究”, No.  
S2020-YF-ZDCXL-ZDLSF-0249)

### 稿件投审时间

投稿时间  
2024-07-30  
修回时间  
2024-09-28  
录用时间  
2024-11-03

### 通讯作者

赵宁侠  
18729228830@163.  
com

**摘要** 孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种神经发育障碍疾病, 其患病率近年来显著上升。ASD 的病因涉及遗传、环境及神经发育等多个因素, 然而具体的发病机制仍不明确, 目前尚无安全有效的治疗方法。研究显示, 基于“微生物-肠-脑轴”机制, 通过调节肠道微生物及其代谢产物, 可以恢复肠道菌群的平衡, 从而调节中枢神经系统改善 ASD 的症状。细胞自噬是维持细胞和蛋白质稳态的重要代谢系统, 参与多种神经发育性疾病的遗传及分子机制, 也与 ASD 相关行为和疾病发展密切相关。本文旨在探讨肠道菌群、细胞自噬与 ASD 之间的关系, 分析二者在 ASD 中的调控作用, 并探讨通过肠道菌群影响细胞自噬以缓解 ASD 症状的可能性, 为 ASD 的治疗提供新思路。

**关键词** 孤独症谱系障碍; 肠道菌群; 细胞自噬; 肠脑轴

中图分类号 R741; R741.02 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgnjcj.20240763

本文引用格式: 伊晨曦, 高峰, 赵宁侠. 基于肠道菌群探究细胞自噬治疗孤独症谱系障碍的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2025, 20(7): 426-429, 434.

**Research Progress on Exploring Autophagy Therapy for Autism Spectrum Disorder Based on Intestinal Microbiota** YI Chenxi<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>2</sup>, ZHAO Ningxia<sup>2</sup>. 1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi 712046, China; 2. Department of 11th Encephalopathy, Xi'an Encephalopathy Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710032, China

**Abstract** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder, and its prevalence has increased significantly in recent years. The etiology of ASD involves multiple factors such as genetics, the environment, and neurodevelopment. However, the specific pathogenesis remains unclear, and currently, there are no safe and effective treatment methods. Studies have shown that based on the "microbiota-gut-brain axis" mechanism, regulating the intestinal microbiota and its metabolites can restore the balance of the gut microbiome, thereby modulating the central nervous system to improve ASD symptoms. Autophagy is an essential metabolic system for maintaining cellular and protein homeostasis. It is involved in the genetic and molecular mechanisms of various neurodevelopmental disorders and is also closely related to ASD-related behaviors and disease progression. This paper aims to explore the relationships among intestinal microbiota, autophagy, and ASD, analyze their regulatory roles in ASD, and investigate the possibility of alleviating ASD symptoms by influencing autophagy through the intestinal microbiota, providing new ideas for the treatment of ASD.

**Keywords** Autism spectrum disorder; intestinal microbiota; autophagy; gut-brain axis

孤独症谱系障碍 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 也称孤独症或自闭症, 是一种复杂的神经发育障碍性疾病, 其核心特征包括不同程度的兴趣狭窄、社会交流交往障碍和重复刻板行为等<sup>[1]</sup>, 预后普遍较差, 许多患儿在适应社会方面存在显著障碍, 这种状况不仅加重了家庭的经济负担, 也对社会整体造成了不小的压力和挑战。美国最新发布的筛查数据显示, 8岁儿童中 ASD 的患病率为 1/36, 且这一比例还在逐年攀升<sup>[2]</sup>。迄今为止, ASD 的发病机制仍不明确。现代医学认为, ASD 的发病与遗传、基因突变、环境、妊娠期间神经嵴发育异常、孕产妇感染、免疫、突触发育障碍以及相关信号通路异常有关<sup>[3-5]</sup>。目前, 对于 ASD 的治疗, 并没有特效药, 以教育训练干预为主, 行为矫正、心理治疗和药物对症治疗为辅的综合治疗策略。随着科学界对“微生

物-肠-脑轴 (Microbiota-gut-brain axis, MGBA)”这一复杂生理机制探索的不断深入, 研究人员发现肠道菌群的失衡可能是构成 ASD 的一个重要发病机理。此外, 多项研究揭示, 神经发育疾病的核心在于神经结构功能的异常, 这些异常往往与信号传导途径的紊乱紧密相连。而细胞自噬机制作为其中的重要一环, 在 ASD 的病理进程中发挥着不可忽视的作用。本文旨在全面概述肠道菌群与细胞自噬在调控 ASD 发病机制中的协同调控作用, 并探讨通过肠道菌群影响细胞自噬以缓解 ASD 症状的可能性, 以期为发现 ASD 治疗的新靶点提供启示和方向, 促进对该疾病治疗策略的创新发展。

## 1 肠道菌群与 ASD

人类肠道内栖息着数万亿个微生物, 肠道微生

物种群(gut microbiota, GM)是一个庞大而复杂的生态系统,它们与人类宿主存在共生关系,共同维持着体内各种生理活动的动态平衡状态。肠道菌群大约重1千克,被称为“人类第二基因库”,其DNA数量是宿主的10倍,是基因组基因数量的150倍。其种类有厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门、蓝藻门等六个门属,其中以厚壁菌门和拟杆菌门占优势<sup>[6]</sup>。正常情况下,少数存在的致病菌、条件致病菌与有益菌处于一个动态平衡的状态,能够稳定调节机体健康。但当菌群动态平衡受到影晌而破坏时,有益菌减少,条件致病菌或有害菌大量生长,分泌的有害物质就会对人体造成危害导致炎症、过敏、代谢性疾病、胃肠道疾病、心血管疾病、神经退行性病变等疾病<sup>[7]</sup>。近年来,科研人员正积极探索肠道菌群与ASD之间的潜在联系,为治疗ASD提供新的基于微生物群的策略。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)被认为是微生物-肠-脑轴通讯的信使,它是肠道微生物在宿主体内将未消化的膳食纤维转化为2~6个碳原子的脂肪酸,其中最主要的有乙酸(acetic acid, AA)、丙酸(propionic acid, PPA)以及丁酸(butyric acid, BA)这三种<sup>[8]</sup>。拟杆菌作为SCFA的重要生产者,其代谢物,特别是丙酸,有可能通过调控肠-脑轴来影响中枢神经系统的功能,进而对ASD相关行为产生作用<sup>[9]</sup>。SCFAs能够调节肠道的炎症,还能正向促进肠道菌群的稳定<sup>[10]</sup>。SCFA可以通过Gpr41(一种结合SCFA的G蛋白偶联受体)调节宿主能量平衡,并且依赖于肠道微生物组<sup>[11]</sup>。然而,SCFA、GM和ASD之间的确切关系目前尚不清楚。但越来越多的研究表明,SCFA、GM与ASD有关,并有可能对胃肠道功能、大脑和行为产生广泛影响<sup>[12]</sup>。例如,AA是最丰富的SCFA,参与维持正常的肠道结构、完整性和功能<sup>[13]</sup>。PPA可能会诱发类似自闭症的神经行为,包括攻击性增加、探索活动减少以及孤立和被动行为<sup>[14]</sup>,而低水平的BA可以积极调节神经递质基因表达并减轻行为异常<sup>[15]</sup>。因此,调节肠道微生物群和SCFA,尤其是产生BA的细菌治疗策略有可能缓解ASD。

## 2 细胞自噬与ASD

细胞自噬(Autophagy)是广泛存在于真核细胞中的物质周转过程,当蛋白质或细胞器受损时,该过程即会启动。自噬体(细胞内形成的双层膜状结构)将受损部位包裹形成囊泡运送至溶酶体进行降解,并重复利用营养物质。从机制上讲,自噬体的形成是由上游雷帕霉素靶蛋白激酶(mammalian target of rapamycin, mTOR)活性阻断诱导<sup>[16]</sup>。自噬是神经发育相关疾病的潜在致病因素,并且是维持神经元稳态和防止轴突变性的重要降解途径。mTOR是自噬的负调控因子<sup>[17]</sup>。在自噬激活后,可以通过促进神经元-突触的发育以及逆转突触病变等过程缓解ASD症状。

### 2.1 细胞自噬与神经元、轴突的生长发育

大多数神经元在胚胎时期就形成,并且需要维持一生。为了能够保证其长期的生存能力以及功能,神经元需要通过自噬等途径清除有害物质以确保细胞中的蛋白质、基因等的质量以

及完整性。神经元的自噬机制是确保神经元正常发育与信号传导顺畅的基石,它对于构建和维护神经元间的正确连接及其功能至关重要。因此,一旦神经元自噬发生异常,就可能扰乱神经发育过程,干扰神经元的整体功能。事实上,自噬在健康神经元中是持续活跃的<sup>[18]</sup>。使用ATG5或ATG7缺陷小鼠神经元进行研究,结果显示异常的蛋白质聚集和最终导致运动功能障碍的神经变性,表明自噬对于神经元稳态和质量控制至关重要<sup>[19]</sup>。最近的遗传学研究发现,阿片皮质素原(POMC)神经元自噬的丧失会扰乱体内轴突的生长,表明自噬在轴突生长中发挥着至关重要的作用<sup>[20]</sup>。PI3K-Akt结节性硬化症蛋白复合体(Tuberous Sclerosis Complex, TSC)信号通路是早期轴突生长过程中与自噬相关的通路之一<sup>[21]</sup>。TSC定位在发育中的培养神经元的轴突,并且TSC1/2或雷帕霉素的过度表达已被证明可以抑制轴突生长<sup>[22]</sup>。研究表明,抑制自噬起始步骤中的ULK1能阻碍神经突的伸长<sup>[23]</sup>。这进一步印证自噬在神经元和轴突生长发育中的核心作用,并揭示其在轴突结构可塑性及神经元稳态维持中的关键地位。Hui等<sup>[24]</sup>证明当前脑中的GABA兴奋性神经元或抑制性神经元出现ATG7缺失导致的自噬缺陷时,均能诱发与自闭症相似的行为特征。另外,Kim等<sup>[25]</sup>的研究首次发现,小胶质细胞在发育初期自噬功能的缺失会扰乱突触修剪的正常进行,促使树突棘密度显著上升,这一变化进而在小鼠模型中引发社交互动异常和重复性刻板行为,这凸显了小胶质细胞自噬对于调控突触稳态和预防ASD样行为的重要性。

### 2.2 细胞自噬与突触发育

ASD的发病机制错综复杂,当前研究尤为聚焦于突触功能障碍,这一领域成为了探索ASD核心病理机制的关键所在。研究表明,自噬机制在ASD突触形成与连接构建中扮演重要角色。在ASD大鼠模型中显示自噬水平显著下调,而提升自噬功能则能有效清除神经系统中积累的异常蛋白,增强海马组织兴奋性,进而缓解ASD核心症状<sup>[26]</sup>,揭示了自噬过程与ASD中海马神经功能障碍之间可能存在紧密联系。Shehata等<sup>[27]</sup>的研究显示,在长期化学抑制处理后的药物诱导抑郁模型大鼠中,海马神经元的刺激能够触发自噬过程,这一过程导致了蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)和哺乳动物mTOR的去磷酸化,以及AMPA受体(一种特定的神经递质受体)的降解,从而进一步证实了自噬在调控突触可塑性中的关键作用。mTOR作为一种关键的丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞内扮演着核心调控者的角色,负责调控蛋白质的合成过程、细胞的增殖与存活机制,以及自噬这一重要的细胞降解与更新途径<sup>[28]</sup>。mTOR通路与代谢紊乱、神经退行性疾病等多种疾病有关<sup>[29]</sup>。在神经元中,mTORC1定位在突触前和突触后位点(或溶酶体),在其中对自噬施加抑制<sup>[30]</sup>。研究表明,大脑中mTORC1的活性增加以及ASD相关的行为缺陷,这些效应被mTORC1抑制剂雷帕霉素逆转<sup>[31]</sup>。雷帕霉素作为一种高效且针对mTOR的特异性抑制剂,同时也具备激活自噬的功能,已在小鼠实验中展现出显著改善突触可塑性及缓解认知障碍的潜力<sup>[32]</sup>。雷帕霉素的治疗机制涉及抑制AKT-mTORC1通路,进而激活自噬过程,这一作用显著改善了

运动功能并减轻了焦虑情绪,揭示了PI3K/AKT/mTORC1信号通路紊乱可能导致的自噬功能障碍,是部分自闭症儿童潜在的发病机理之一<sup>[30]</sup>。短期雷帕霉素治疗通过mTORC1抑制逆转了ASD相关行为<sup>[33]</sup>和认知缺陷<sup>[34]</sup>。长期雷帕霉素治疗可以预防癫痫发作、ASD相关的行为缺陷<sup>[35]</sup>以及相关的组织学异常,且没有严重的副作用。这些发现表明,过度激活的mTORC1足以导致ASD和其他认知缺陷。

### 2.3 细胞自噬逆转突触病变

细胞自噬逆转突触病变是指通过激活细胞自噬过程或增强细胞自噬的功能来清除突触病变中的有害物质,从而减轻或修复突触功能受损、阻止突触病变进一步发展的现象。突触是神经元之间传递信息的关键结构,其病变往往与多种神经系统疾病相关。因此,细胞自噬逆转突触病变是一个重要的研究领域,它对于我们理解神经退行性疾病的发病机制,以及寻找有效的治疗方法都有重要的作用。

研究着重指出,ASD可能与中枢神经系统的慢性炎症反应密切相关,这种炎症反应破坏了系统的稳态,并伴随小胶质细胞的异常激活现象<sup>[36-37]</sup>。小胶质细胞作为中枢神经系统的免疫先锋,不仅参与大脑的发育调控与神经元网络的构建,还在损伤修复过程中发挥核心作用,同时保持对大脑环境的免疫监视,及时应对炎症反应,是维护脑部防御稳态不可或缺的重要细胞<sup>[38]</sup>。最近的研究表明,自闭症谱系障碍儿童所遭受的神经炎症持续过程可能来自肠道微生物群功能障碍,导致不同大脑区域的小胶质细胞激活<sup>[39]</sup>。当小胶质细胞持续激活一段时间后,介质就会不断产生,导致突触连接减少和神经元细胞死亡<sup>[40]</sup>。小胶质细胞参与突触修剪,这是一个关键的神经发育过程,涉及神经元之间连接的形成和消除。在ASD中,突触修剪可能受到干扰,导致神经网络的功能障碍。此外,小胶质细胞的活化还与神经炎症相关,这是ASD病理过程中的一个重要因素。神经炎症可能导致神经元损伤、突触功能障碍和神经传递异常,这些都与ASD的核心症状相关<sup>[41]</sup>。在大脑发育的早期阶段,慢性神经炎症可以激活小胶质细胞,从而影响神经元树突棘的长度、方向和分配,特别是兴奋性和抑制性神经元的分配,从而导致行为和认知<sup>[42]</sup>或社交沟通障碍ASD损伤<sup>[43]</sup>。例如,在小鼠中观察到突触密度增加是由小胶质细胞自噬受到抑制引起的,最终导致社交能力下降<sup>[44]</sup>。总之,最近的研究表明,小胶质细胞的激活可以影响突触的结构和功能以及神经发育过程。小胶质细胞的这些作用可能为ASD的治疗提供了潜在的靶点。通过调节小胶质细胞的活动或抑制其引发的炎症反应,可能有助于改善ASD患儿的症状。

## 3 肠道菌群调节细胞自噬

细胞自噬激活的过程有以下几个:起始(诱导)、成核(形成隔离膜)、扩张(自噬体延伸)和自噬体成熟。首先,在自噬的早期阶段,Atg1/ULK1(Uncoupling protein 1-like kinase 1)蛋白激酶复合体发挥关键作用<sup>[45]</sup>。这个复合体包括ULK1、Atg13、RB1CC1、FIP200和Atg101<sup>[46-47]</sup>。在营养充足时,ULK1复合体

被mTOR抑制,而当营养缺乏时,mTOR活性下降,ULK1复合体被激活<sup>[47]</sup>。激活的ULK1复合体可以磷酸化mAtg13和其他底物,促进自噬的发生。其次,激活的ULK1复合体进一步招募PI3K(磷脂酰肌醇3激酶)复合体,包括Vps34、Vps15、Atg6/Beclin1、Atg14和UVRAG(Vps38)<sup>[48-49]</sup>。这个复合体在自噬泡的形成中起着核心作用,可与膜结合,负责产生磷脂酰肌醇3-磷酸(PIP3),这是一个关键的信号分子,用于自噬泡膜的募集和扩展<sup>[45]</sup>。一旦诱导自噬,激活的ULK1会磷酸化AMBRA1,导致PIK3C3复合物从微管网络易位至内质网,内质网被认为是自噬体形成的最重要来源。Beclin1通过与多种调节剂相互作用来调节PIK3C3激酶活性。PI3K复合体的激活导致自噬泡膜的成核和扩张。在这个过程中,通过两套泛素样(Ubiquitin-like,UBL)蛋白的偶联系统,Atg9和Atg12-Atg5-Atg16连接系统<sup>[50-51]</sup>、Atg8/LC3(包括Atg4、Atg3、Atg7)系统<sup>[52]</sup>参与自噬泡膜的运输和加工<sup>[45]</sup>。自噬泡逐渐包裹细胞内的受损蛋白质和细胞器,形成双层膜结构的自噬体。最后,自噬体与溶酶体融合,形成一个自噬溶酶体<sup>[53]</sup>,其中包含的底物被溶酶体酶降解,确保细胞内废物的有效清除<sup>[45]</sup>。此外,自噬过程受到精细的调控,包括基础自噬和诱导自噬两种状态。基础自噬是细胞在正常条件下持续进行的低水平自噬活动,而诱导自噬是在特定刺激下自噬活动的增强。AMP激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)在能量水平低时激活,通过磷酸化TSC2和直接磷酸化ULK1来促进自噬<sup>[45]</sup>。

研究发现,ASD患儿的肠道菌群发生失调,这种失调可能通过影响肠道屏障功能和免疫系统,间接影响大脑功能和神经发育<sup>[54]</sup>。此外,肠道菌群失调可能导致的毒素积累,可能需要通过增强细胞自噬来清除。肠道菌群通过以下几个方面激活细胞自噬。首先是通过短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids,SCFAs):肠道菌群的代谢产物,特别是短链脂肪酸(如丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐),已被证明可以影响宿主的细胞自噬过程<sup>[55]</sup>。此外,这些代谢产物还可以通过与G蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors,GPCRs)结合,激活下游信号通路,如AMPK信号通路,从而促进细胞自噬的激活<sup>[56]</sup>。其次是调节免疫反应:肠道菌群失调可能导致免疫系统的异常激活,这可能通过影响细胞因子的产生和免疫细胞的功能来调节细胞自噬<sup>[57]</sup>。肠道菌群失调可能增加促炎细胞因子的产生,这些细胞因子可以激活自噬相关信号通路,如mTOR信号通路,进而影响自噬过程<sup>[57]</sup>。最后影响肠道屏障功能:肠道菌群失调可能导致肠道屏障功能障碍,增加肠道通透性,使得细菌和内毒素等微生物相关分子模式(Microbe-Associated Molecular Patterns,MAMPs)进入血液循环<sup>[58]</sup>。这些MAMPs可通过与模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)结合,激活免疫细胞<sup>[59]</sup>,如巨噬细胞和小胶质细胞,从而促进自噬的激活。

## 4 小结

肠道菌群通过短链脂肪酸激活G蛋白偶联受体、AMPK影响细胞自噬过程,并且调节肠道免疫功能,通过肠-脑轴影响中

枢神经系统以及丁酸增强肠道屏障的完整性,减少肠道通透性,从而减少有害物质进入血液循环等以缓解ASD行为异常等症状。其次,肠道菌群还可通过SCFAs等代谢物影响小胶质细胞的功能,进而可能影响自噬过程。小胶质细胞的激活可以影响突触的结构和功能以及神经发育过程。通过调节小胶质细胞的活动或抑制其引发的炎症反应,可能有助于改善ASD患儿的症状。小胶质细胞的这些作用可能为ASD的治疗提供了潜在的靶点。最后,肠道菌群失调可能增加促炎细胞因子的产生,这些细胞因子可以激活自噬相关信号通路,如mTOR信号通路,进而影响自噬过程。mTOR信号通路通过调节自噬过程影响细胞内蛋白和细胞器的清除,自噬缺陷可能导致神经元功能障碍,它还影响突触功能、与遗传性疾病相关以及可能与环境因素交互作用,这些都与ASD的发展有关。总的来说,肠道菌群、细胞自噬和ASD之间的关系是一个多因素、多层次的复杂网络,涉及遗传、免疫、代谢和神经系统的相互作用。这些相互作用为理解ASD的发病机制提供了新的视角,并为开发新的治疗方法提供了可能的靶点。然而,这一领域的研究仍在进行中,后续需要更多的研究来阐明这些关系的详细机制。

迄今为止,众多研究均支持肠道菌群失衡影响ASD,细胞自噬与ASD也有着密切的联系,但还未有人研究三者之间的关系,而本文开创性地从肠道菌群与细胞自噬的关系探讨治疗ASD,这为研究ASD的发病机制提供了新角度。

**【利益冲突】**所有作者声明无利益冲突。

**【作者贡献】**伊晨曦负责文献检索、资料整理、论文初稿撰写、论文修改;高峰负责提供论文修改意见及操作规范指导;赵宁侠负责指导理论分析、审定学术内容并承担通讯作者职责。

## 参考文献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M]. Arlington: American Psychiatric Association, 2013: 55-59.
- [2] Matthew MJ, Zachary W, Ashley WR, et al. Prevalence and characteristics of Autism spectrum disorder among Children aged 8 years-Autism and developmental disabilities monitoring network, 11sites, United States, 2020[J]. MMWR Surveill Summ, 2023, 72(2): 1-14.
- [3] Wang L, Wang B, Wu C, et al. Autism spectrum disorder: neuro developmental risk factors, biological mechanism, and precision therapy [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 1819.
- [4] Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(8): 469-486.
- [5] Beales DL. Biome depletion in conjunction with evolutionary mismatches could play a role in the etiology of neurofibromatosis 1. Med [J]. Hypotheses, 2015, 84: 305-314.
- [6] Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior[J]. Psychiatr Res, 2015, 63: 1-9.
- [7] Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease[J]. Microb Ecol Health Dis, 2015, 26: 26191.
- [8] Lagod PP, Naser SA. The Role of Short-Chain Fatty Acids and Altered Microbiota Composition in Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Literature Review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17432.
- [9] Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children[J]. Anaerobe, 2010, 16(4): 444-453.
- [10] 许云姣,蔡悦青,姜莉云,等.基于肠道菌群探讨四四固本颗粒对IBS-D(脾肾阳虚型)大鼠短链脂肪酸(SCFAs)含量影响[J].辽宁中医药大学学报,2023, 25(02): 18-23.
- [11] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (43): 16767-16772.
- [12] Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders[J]. Microb Ecol Health Dis, 2012: 23.
- [13] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 277.
- [14] Choi H, Kim IS, Mun JY. Propionic acid induces dendritic spine loss by MAPK/ERK signaling and dysregulation of autophagic flux[J]. Mol Brain, 2020, 13(1): 86.
- [15] Rose S, Bennuri SC, Davis JE, et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 42.
- [16] Wang Y, Zhang H. Regulation of Autophagy by mTOR Signaling Pathway[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 67-83.
- [17] Dossou AS, Basu A. The Emerging Roles of mTORC1 in Macromanaging Autophagy[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1422.
- [18] Wang Y, Zhang H. Regulation of Autophagy by mTOR Signaling Pathway[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206: 67-83.
- [19] Komatsu M, Waguri S, Chiba T, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice[J]. Nature, 2006, 441 (7095): 880-884.
- [20] Coupé B, Ishii Y, Dietrich MO, et al. Loss of autophagy in pro-opiomelanocortin neurons perturbs axon growth and causes metabolic dysregulation[J]. Cell Metab, 2012, 15(2): 247-55.
- [21] Shi SH, Jan LY, Jan YN. Hippocampal neuronal polarity specified by spatially localized mPar3/mPar6 and PI 3-kinase activity[J]. Cell, 2003, 112(1): 63-75.
- [22] Choi YJ, Di Nardo A, Kramvis I, et al. Tuberous sclerosis complex proteins control axon formation[J]. Genes Dev, 2008, 22(18): 2485-2495.
- [23] Tomoda T, Bhatt RS, Kuroyanagi H, et al. A mouse serine/threonine kinase homologous to *C. elegans* UNC51 functions in parallel fiber formation of cerebellar granule neurons[J]. Neuron, 1999, 24(4): 833-846.
- [24] Hui KK, Tanaka M. Autophagy links mTOR and GABA signaling in the brain[J]. Autophagy, 2019, 15: 1848-1849.
- [25] Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22: 1576-1584.
- [26] 罗瑜平,文敏,熊江福,等.自噬对孤独症大鼠海马组织兴奋性、抑制性突触相关蛋白表达的影响及机制[J].山东医药,2019,59(11): 34-39.
- [27] Shehata M, Matsumura H, Okubo-Suzuki R, et al. Neuronal stimulation induces autophagy in hippocampal neurons that is involved in AMPA receptor degradation after chemical long-term depression[J]. J Neurosci, 2012, 32(30): 10413-10422.
- [28] Huber KM, Klann E, Costa-Mattioli M, et al. Dysregulation of mammalian target of rapamycin signaling in mouse models of autism[J]. J Neurosci, 2015, 35: 13836-13842.
- [29] Liu GY, Sabatini DM. Author Correction: mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21 (4): 246.
- [30] Hoeffer CA, Klann E. mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease[J]. Trends Neurosci, 2010, 33(2): 67-75.
- [31] Sato A, Ikeda K. Genetic and Environmental Contributions to Autism Spectrum Disorder Through Mechanistic Target of Rapamycin[J]. Biol Psychiatry Glob Open Sci, 2021, 2(2): 95-105.
- [32] Fu J, Wang H, Gao J, et al. Rapamycin effectively impedes melamine-induced impairments of cognition and synaptic plasticity in Wistar rats[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 819-832.
- [33] Sato A, Kasai S, Kobayashi T, et al. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex[J]. Nat Commun, 2012, 3: 1292.

- Math Methods Med, 2022, 2022(5): 5728991.
- [26] Ouyang N, Shi C, Guo X, et al. Risk factor control after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Acta Neurol Scand, 2021, 143(4): 367-374.
- [27] 孙莹莹, 贾雯雯, 张婵那, 等. 打鼾与缺血性脑卒中及预后关系的研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(3): 3374-3377.
- [28] Kojic B, Dostovic Z, Ibrahimagic OC, et al. Acute stroke patients with sleep apnea according to the disability and incidence of relapse[J]. Acta Inform Med, 2021, 29(3): 187-192.
- [29] Wu Z, Li ZR, Dai YQ, et al. Relationship between risk perception and lifestyle in ischemic stroke patients with H-type hypertension[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(6): 3731-3741.
- [30] Zhuo Y, Wu J, Qu Y, et al. Clinical risk factors associated with recurrence of ischemic stroke within two years: a cohort study[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(26): e20830.
- [31] Zhang Y, Xia X, Zhang T, et al. Relationship between sleep disorders

- and the prognosis of neurological function after stroke[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1036980.
- [32] Huang YC, Lee JD, Weng HH, et al. Statin and dual antiplatelet therapy for the prevention of early neurological deterioration and recurrent stroke in branch atheromatous disease: a protocol for a prospective single-arm study using a historical control for comparison[J]. BMJ Open, 2021, 11(11): e054381.
- [33] Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 51.
- [34] Bhardwaj H, Swami M, Singh A, et al. Mineralizing angiopathy presenting with recurrence of basal ganglia stroke following minor head trauma[J]. J Postgrad Med, 2019, 65(2): 116-118.

(本文编辑:雷琪)

(上接第429页)

- [34] Ehninger D, Han S, Shlyansky C, et al. Reversal of learning deficits in a Tsc2<sup>+/−</sup> mouse model of tuberous sclerosis[J]. Nat Med, 2008, 14(8): 843-848.
- [35] Tsai PT, Hull C, Chu Y, et al. Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice[J]. Nature, 2012, 488(7413): 647-651.
- [36] Bjorklund G, Saad K, Chirumbolo S, et al. Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2016, 76(4): 257-268.
- [37] 刘泽慧, 邹明扬, 崔洪雨, 等. 独症谱系障碍中免疫系统功能失调的相关研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(08): 469-470, 475.
- [38] Koyama R, Ikegaya Y. Microglia in the pathogenesis of autism spectrum disorders[J]. Neurosci Res, 2015, 100: 1-5.
- [39] Heiss CN, Olofsson LE. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system[J]. Neuroendocrinol, 2019, 31: e12684.
- [40] Das UN. Autism as a disorder of deficiency of brain-derived neurotrophic factor and altered metabolism of polyunsaturated fatty acids [J]. Nutrition, 2013, 29: 1175-1185.
- [41] 严誉, 苏堂枫. 小胶质细胞参与自闭症谱系障碍的神经生物学机制[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(04): 426-429.
- [42] Toscano C, Barros L, Lima AB, et al. Neuroinflammation in autism spectrum disorders: exercise as a “pharmacological” tool[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 129: 63-74.
- [43] Miyanishi K, Sato A, Kihara N, et al. Synaptic elimination by microglia and disturbed higher brain functions [J]. Neurochem Int, 2021, 142: 104901.
- [44] Kim HJ, Cho MH, Shim WH, et al. Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22: 1576-1584.
- [45] 方梦蝶, 刘波, 刘伟. 自噬的分子细胞机制研究进展[J]. 中国细胞生物学报, 2012, 34(04): 382-390.
- [46] Ganley IG, Lam du H, Wang J, et al. ULK1.ATG13.FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy[J]. J Biol Chem, 2009, 284(18): 12297-12305.
- [47] Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy

- [J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(7): 1981-1991.
- [48] Furuya N, Yu J, Byfield M, et al. The evolutionarily conserved domain of Beclin 1 is required for Vps34 binding, autophagy and tumor suppressor function[J]. Autophagy, 2005, 1(1): 46-52.
- [49] Itakura E, Kishi C, Inoue K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAg[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(12): 5360-5372.
- [50] Mizushima N, Kuma A, Kobayashi Y, et al. Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate[J]. J Cell Sci, 2003, 116(Pt 9): 1679-1688.
- [51] Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(3): 211-216.
- [52] Fujita N, Itoh T, Omori H, et al. The Atg16L complex specifies the site of LC3 lipidation for membrane biogenesis in autophagy[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(5): 2092-2100.
- [53] Liang C, Lee JS, Inn KS, et al. Beclin1-binding UVRAg targets the class C Vps complex to coordinate autophagosome maturation and endocytic trafficking[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(7): 776-787.
- [54] Yu Y, Zhang B, Ji P, et al. Changes to gut amino acid transporters and microbiome associated with increased E/I ratio in Chd8<sup>+/−</sup> mouse model of ASD-like behavior[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1151.
- [55] Chidambaram SB, Essa MM, Rathipriya A, et al. Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle [J]. Pharmacol Ther, 2022, 231: 107988.
- [56] 张春雪, 王晨菲, 靳瑾. 短链脂肪酸通过激活GPR43上调AMPK信号通路抑制小鼠胰岛β细胞凋亡[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(9): 1110-1115.
- [57] Noureldeen MH, Eid AA. Gut microbiota and mTOR signaling: Insight on a new pathophysiological interaction[J]. Microb Pathog, 2018, 118: 98-104.
- [58] Wang Y, Xu E, Musich PR, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and the potential countermeasure[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(7): 816-824.
- [59] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature, 2012, 489(7415): 220-230.

(本文编辑:王晶)