

T07-0031

咖啡因所致宫内发育迟缓子代高脂饮食后通过肠道菌群-IL-17A-脑轴诱导自闭症行为

王婷婷, 徐 丹

(武汉大学药学院, 武汉 430071)

摘要: 咖啡因是一种广泛存在的精神活性药物, 现已成为一种与人类活动密切相关的环境污染物。目前, 孕期咖啡因暴露(pregnant caffeine exposure, PCE)现象普遍, 是引起子代宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)的重要诱因。据报道, IUGR患儿出生后自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)易感, 且高脂饮食与ASD行为恶化之间存在直接联系。然而, 其发生机制并不清楚。我们通过“PCE+出生后高脂饮食诱导”建立了胎源性ASD大鼠模型, 证实雄性和雌性PCE子代在高脂饮食下均出现典型ASD样行为。我们研究发现, PCE+高脂饮食子代肠道黏蛋白和Muc2表达显著降低, 提示肠道粘液屏障发生损伤。同时, PCE+高脂饮食子代肠道菌群组成改变, 其中Escherichia coli丰度增加, 且Escherichia coli水平与社交能力和刻板重复行为这些ASD核心症状密切相关。进一步机制研究发现, Escherichia coli丰度增加可诱导结肠Th17细胞分化及其分泌的IL-17A增多, 这使得通过外周循环进入海马组织的IL-17A增多, 继而引起海马神经元突触受损和ASD发生。菌株移植实验揭示Escherichia coli介导的IL-17A增加可能是胎源性ASD的核心机制。进一步的相关性分析发现外周血IL-17A或可作为胎源性ASD的预警标志物。总之, PCE和高脂饮食均是ASD的潜在危险因素, Escherichia coli介导的IL-17A可能通过肠-脑轴在胎源性ASD中发挥重要作用。

T07-0032

金属联合暴露诱导HT22细胞氧化应激和损伤突触可塑性

施 伟, 张 颖, 卢 璐, 周 倩, 张 虎, 浦跃朴, 尹立红

(东南大学公共卫生学院 环境医学工程教育部重点实验室, 江苏 南京 210009)

摘要: **目的** 脑中锌、铜和铁等必需微量金属的代谢平衡对正常生理功能发挥至关重要的作用。近年来, 越来越多的研究表明锌、铜和铁的稳态失衡与神经退行性疾病密切相关。然而, 很少有研究表明这三种金属的联合效应。本研究旨在研究金属联合暴露对小鼠海马神经元(HT22细胞)突触可塑性的影响。**材料与方法** 本研究以HT22细胞作为靶细胞, 设立对照组(予以同等体积完全培养基处理)、Fe₂(SO₄)₃ (0.3 mg/L Fe)、ZnSO₄ (1 mg/L Zn)、CuSO₄ (1 mg/L Cu)和金属混合物处理组(0.3 mg/L Fe+1 mg/L Zn+1 mg/L Cu)。采用CCK-8法检测染毒6、12、24、48 h后HT22细胞增殖活性, 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)检测染毒48 h后细胞中Cu、Fe、Zn含量, 配制标准溶液的浓度为0.0、5.0、10.0、50.0、100.0、500.0、1000.0 μg/L。染毒48 h后, 采用ROS、MDA、GSH-Px检测试剂盒检测HT22细胞内活性氧(ROS)水平、脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的抗氧化酶活性, Western Blot法检测突触相关蛋白的表达水平。**结果** 染毒24、48 h后, 金属混合物处理组细胞增殖活性的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。锌、铜和铁共暴露可诱导HT22细胞的氧化应激。具体而言, 金属混合物诱导活性氧(ROS), 促进脂质过氧化物丙二醛(MDA)的表达水平, 降低谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的抗氧化酶活性。此外, 突触泡膜素(SYP)、脑源性神经营养因子(BDNF)和突触后致密蛋白-95(PSD-95)的表达水平降低。从机制上讲, 金属混合物诱导的活性氧(ROS)可能导致突触功能障碍。此外, 金属的联合暴露具有协同的神经毒性作用, 比金属单独染毒诱导的神经毒性更严重。**结论** 综上, 金属联合暴露可显著促进氧化应激, 并导致突触可塑性降低。锌、铜和铁共暴露可能诱导神经毒性, 具体机制尚待进一步研究。