

微生物-肠-脑轴多器官芯片构建 及其在药物评价中的应用

唐悦^{1,2}, 陈鹤文^{1,2}, 赵子玥^{1,2}, 康雪嵩^{1,2}, 王文鑫³,
戴琨⁴, 郭宇飞⁵, 梁阿新^{1*}, 罗爱芹^{1*}, 郝梓凯^{1,2*}

¹ 北京理工大学, 生命学院,
工业和信息化部分子医学与生物诊疗重点实验室

² 北京理工大学, 前沿技术研究院

³ 北京航空航天大学, 生物与医学工程学院,
环境生物学与生命保障技术研究所

⁴ 山东省食品药品检验研究院

⁵ 乔治华盛顿大学, 统计学院



Yue Tang, Hewen Chen, Ziyue Zhao, Xuesong Kang, Wenxin Wang, Kun Dai, Yufei Guo, et al. 2025.
Microbiota-gut-brain axis multi-organ chip construction and applications in drug evaluation.

iMetaOmics 2: e70065. <https://doi.org/10.1002/imo2.70065>



简介

微生物-肠-脑轴

(Microbiota-Gut-Brain Axis, MGBA)

- ◇ 人体肠道内存在数万亿微生物，与宿主形成共生关系，微生物群失调与多种疾病相关，如炎症性肠病、代谢性疾病、心血管疾病等。
- ◇ 肠道微生物群通过**神经、内分泌、免疫和代谢**等途径与大脑实现双向调节，进而影响中枢神经系统功能。
- ◇ MGBA理论为治疗神经疾病提供了新的微生物组靶向方法。



微流控器官芯片

- ◇ 受限于伦理规范和实验条件，传统体内和体外模型**难以复制**复杂的人体生理环境和细胞相互作用，限制了研究结果的准确性和可靠性。
- ◇ 器官芯片基于微流控技术可**动态模拟人体器官微观环境特性**，具有高仿生、高通量、低样本消耗等优势。
- ◇ 通过多器官模块集成，构建MGBA芯片系统，可研究复杂病理机制，探索肠道微生物群对中枢神经系统的多重影响，推动创新药物发现。

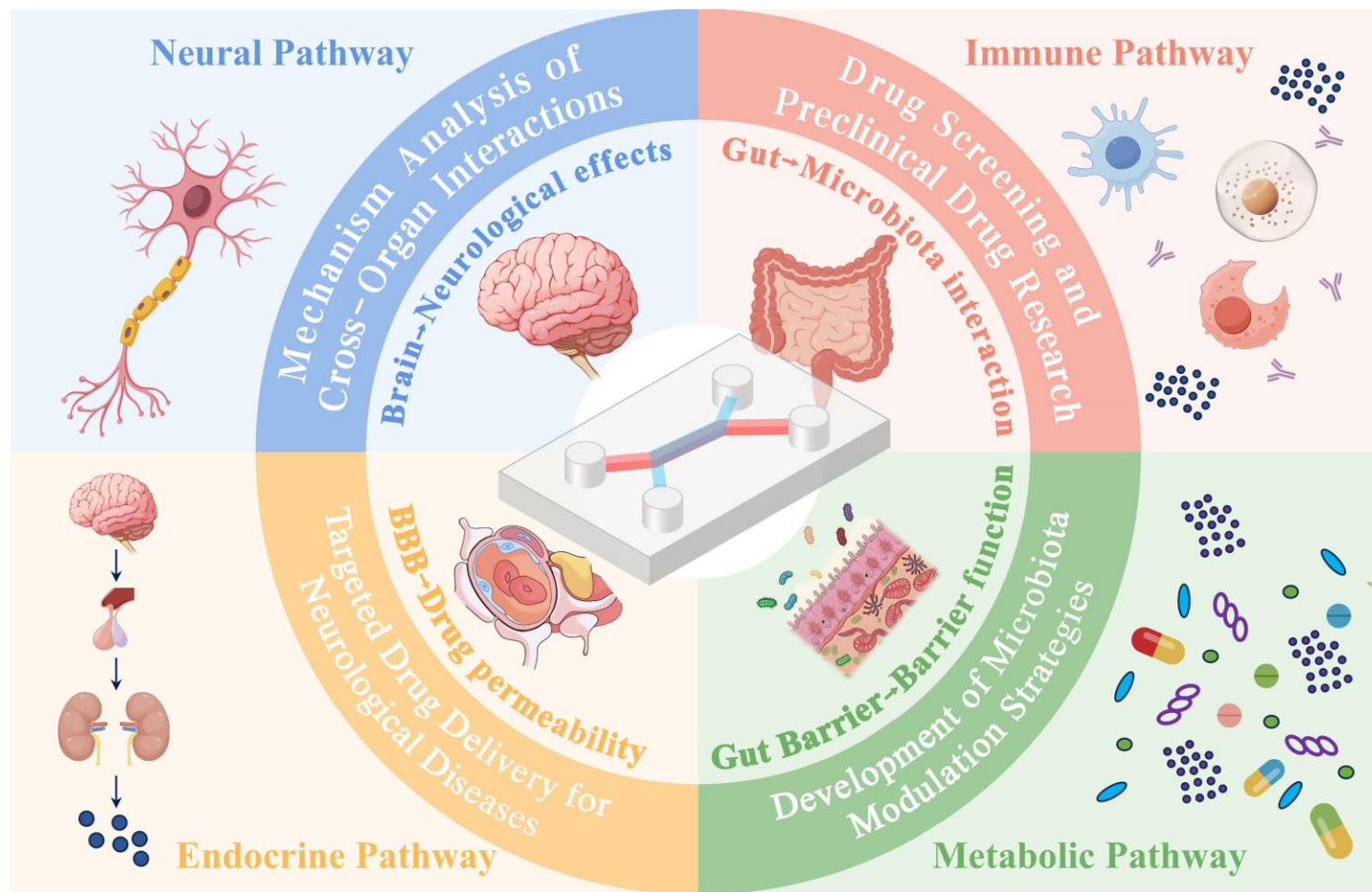
文章核心

基于从基础生理结构模拟到复杂生理过程重建，再到临床转化的研究路径，阐述**MGBA作用机制**，及**肠道芯片、血脑屏障芯片、脑芯片和多器官芯片集成**的研究进展与实际应用。

系统性**整合MGBA与多器官芯片技术**，剖析肠道-血脑屏障-脑级联式MGBA芯片的设计创新与应用范围。



亮点



- ◆ 系统整合微生物-肠-脑轴与多器官芯片技术，构建解析跨器官互作机制的研究范式。
- ◆ 对肠芯片、血脑屏障芯片、脑芯片等核心模块及多器官级联技术的发展迭代与研究现状进行综合阐述。
- ◆ 讨论微生物群-肠-脑轴器官芯片在药物筛选和药代动力学研究、药效学分析和毒性评估等临床前药物研究中的关键应用价值。



微生物-肠-脑轴机制概述

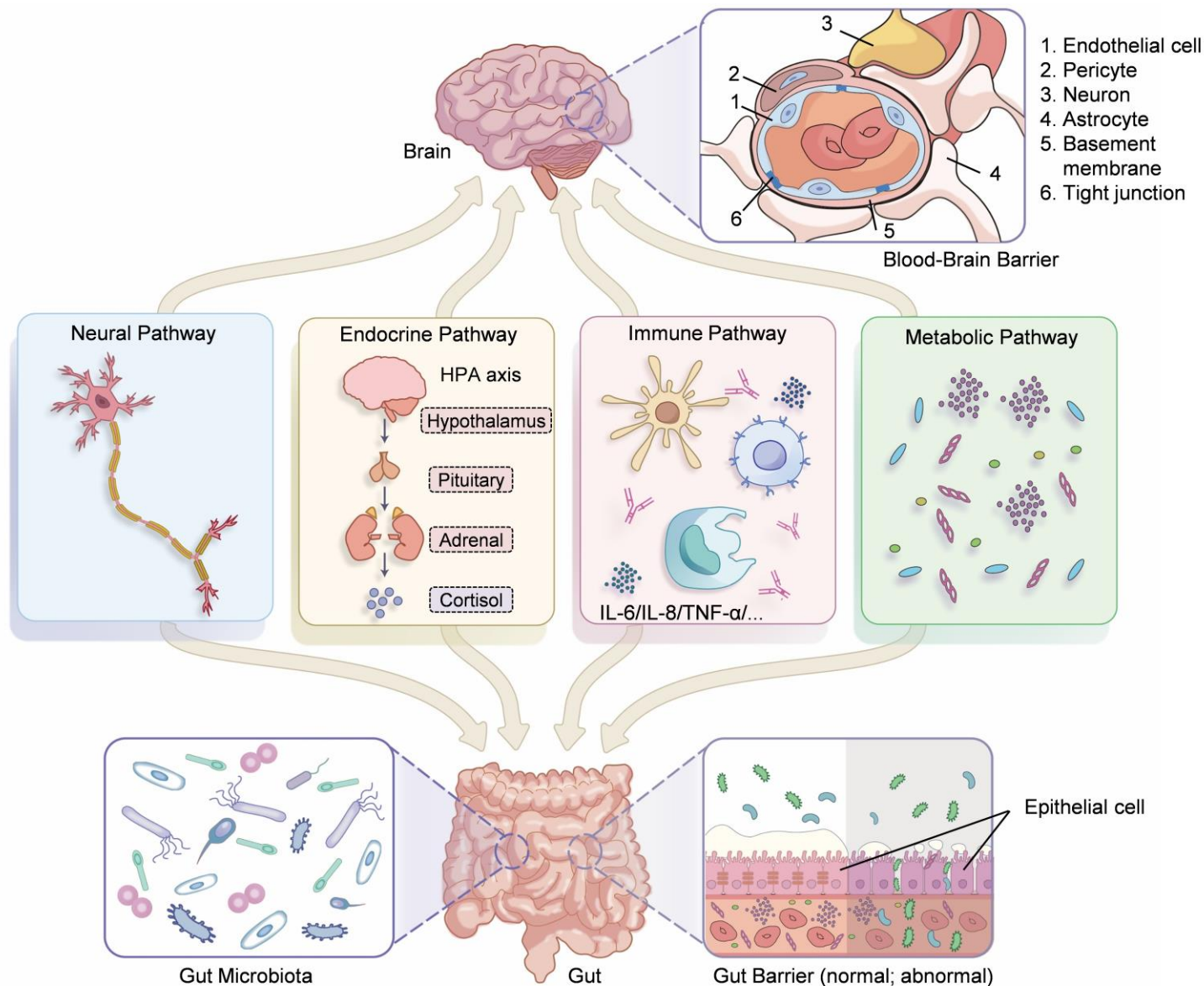


图1. 微生物-肠-脑轴的通讯途径

主要组成

四大系统

神经；内分泌；免疫；代谢系统

两道屏障

肠道屏障；血脑屏障

主要途径

➤ 迷走神经传递

传入纤维传递外周信号至中枢，副交感神经调控肠道等器官。

➤ 内分泌调控

环境刺激激活HPA轴，释放皮质醇，改变肠道菌群组成与代谢活性。

➤ 免疫交互

菌群失调产生促炎物质，触发炎症通路，增加肠道或血脑屏障通透性，诱发神经炎症。

➤ 菌群代谢物

产生短链脂肪酸及各种生物活性物质，参与神经、内分泌和免疫调控。



肠道芯片

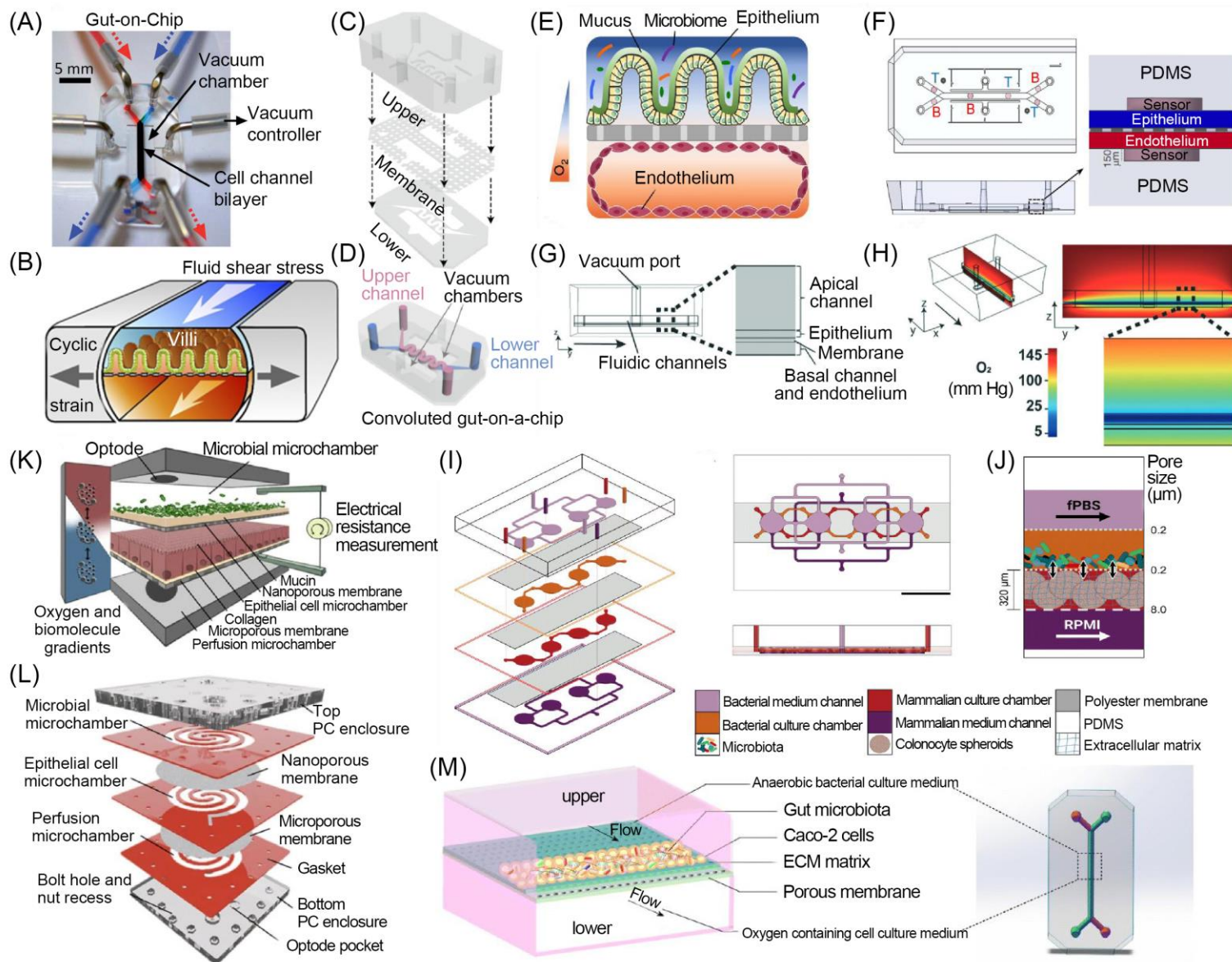


图2. 肠道芯片相关结构示意图

模型要素

结构与功能基础

- ⊙ 小肠绒毛和微绒毛扩大吸收表面积;
- ⊙ 肠道菌群在肠壁上驻留;
- ⊙ 黏液层保护上皮并维持菌群平衡。

机械刺激模拟

- ⊙ 层流和周期性机械变形模拟肠道蠕动。

厌氧环境构建

- ⊙ 氮气冲洗建立腔内缺氧梯度;
- ⊙ 计算机模拟和不透气膜调控氧渗透性;
- ⊙ 以时间差分阶段调控氧;
- ⊙ 集成氧气传感器实时监测氧浓度。

实际应用

- ⊙ 肠病模型构建;
- ⊙ 药动学 (ADME) 研究;
- ⊙ 益生菌筛选。

技术挑战

- ⊙ 模型简化限制;
- ⊙ 材料局限性。



血脑屏障芯片

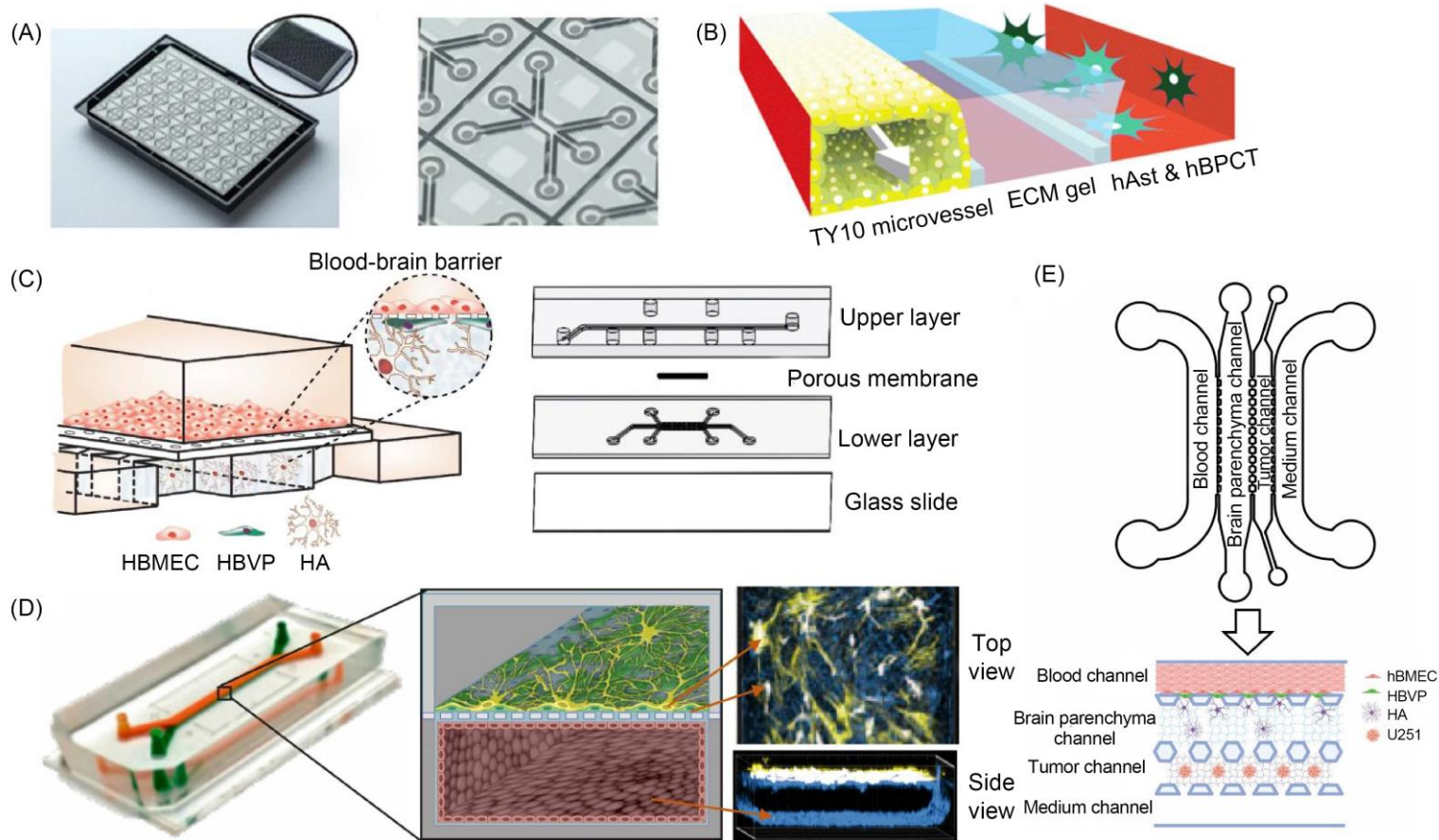


图3. 血脑屏障芯片相关结构示意图

模型要素

血脑屏障组成及功能

- 包含脑微血管内皮细胞及胞间紧密连接、星形胶质细胞、周细胞、基底膜；
- 具有选择渗透性，可隔离外周血液与脑实质，维持神经微环境稳定。

芯片结构

- 血管腔和神经腔室由多孔膜分隔；
- 流体剪切应力模拟体内血流动力学，促进3D血管样结构形成。

实际应用

- 靶向中枢神经系统的药物设计；
- 药物活性成分跨屏障转运效率及疗效评估；
- 构建疾病特异性模型，推动个性化用药。

技术挑战

- 传统芯片流量限制；
- 细胞共培养复杂性；
- 结构集成化设计。



脑芯片

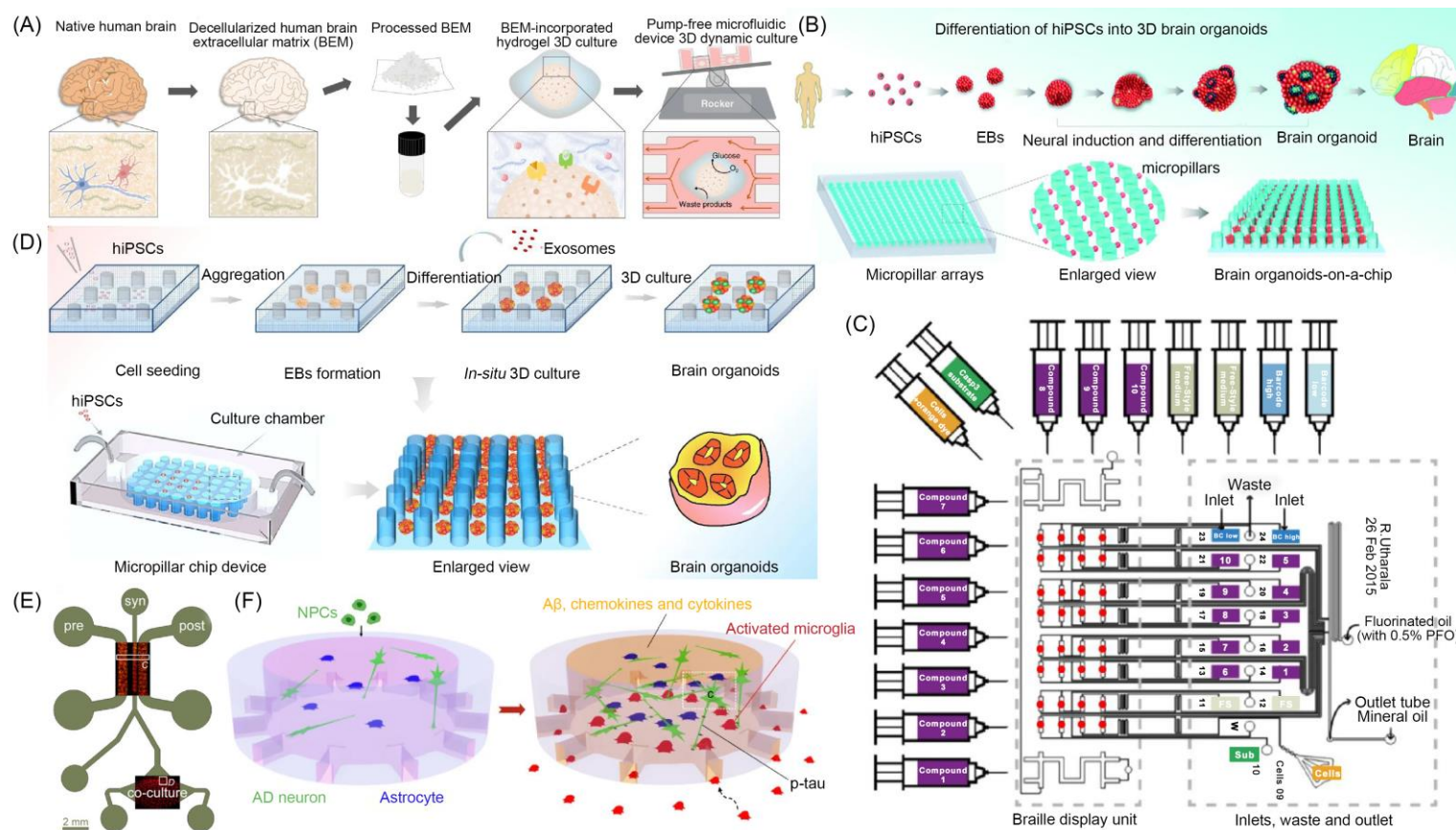


图4. 脑芯片相关结构示意图

模型要素

结构与功能基础

● 神经元（信息整合、传递）与神经胶质细胞（支持、营养、保护）协同作用，主导机体协调与外界交互。

芯片构建

- 包含神经元-胶质细胞共培养、突触形成、细胞-细胞通讯、免疫模拟等模块；
- 3D水凝胶基质结合双向流体灌注，促进脑神经网络和形态结构特征的形成；
- hiPSC原位诱导分化，简化功能性人脑类器官的形成过程；
- 神经元与星形胶质细胞共培养促进脑突触形成及自发神经活动。

实际应用

- 多种神经系统疾病模拟及病理研究；
- 环境因素对脑发育损伤的神经毒性研究。

技术挑战

- 脑组织代谢实时监测；
- 脑疾病复杂病理的精确模拟。



多器官级联技术

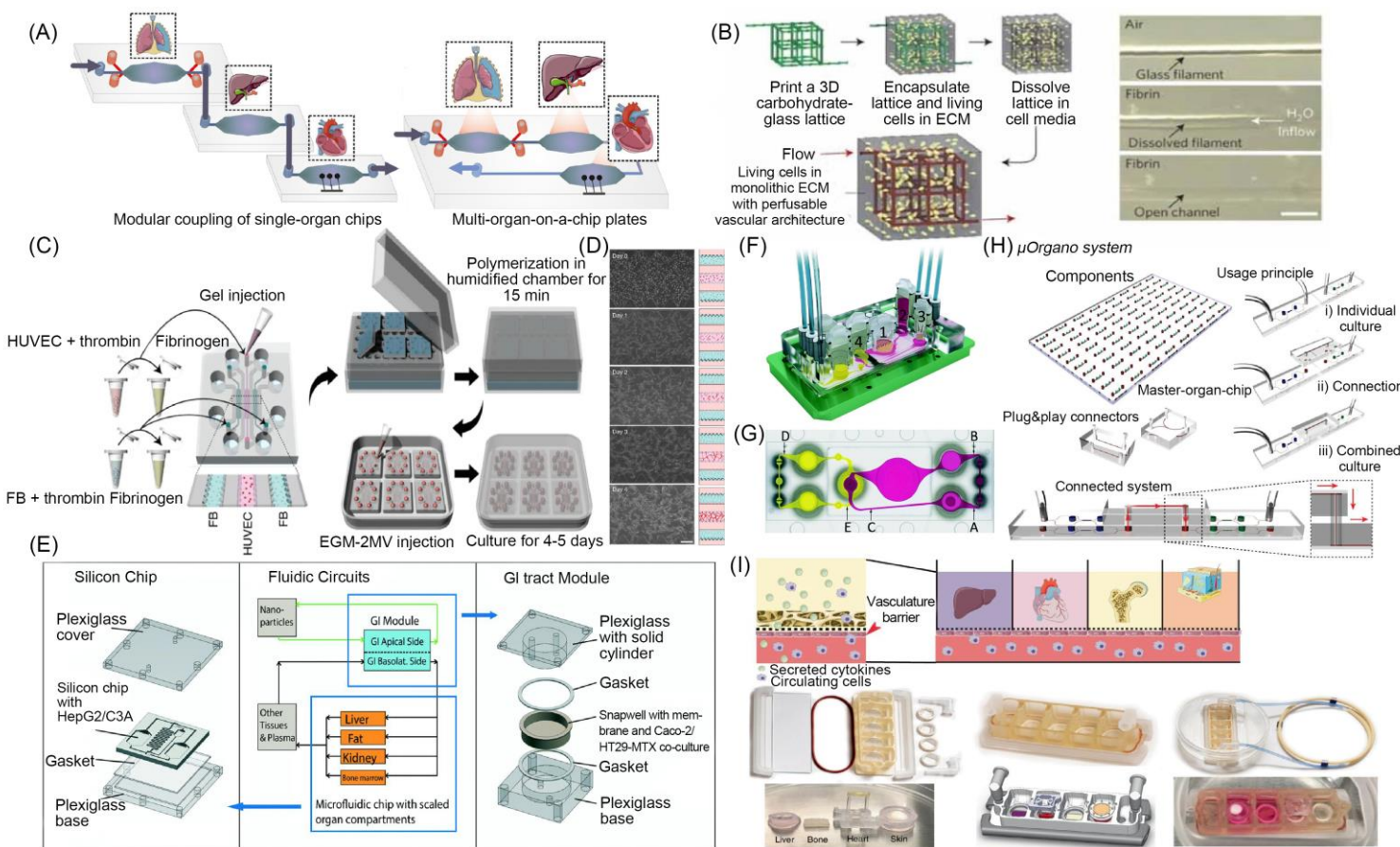


图5. 多器官级联芯片相关结构示意图

系统分类

单器官芯片耦合系统

- 灵活重组配置，适用于动态研究。

多器官集成式平台

- 紧凑结构减少泄漏风险，模拟最小化体循环。

芯片级联与血管化技术

- 3D打印构建大尺度血管($>100\mu\text{m}$);
- 内皮细胞生成微血管($<100\mu\text{m}$).

多器官芯片的级联类型

- 静态级联：特定器官固定于单芯片腔室；
- 半静态级联：预先培养各器官后进行整合；
- 柔性级联：即插即用模块化设计。

实际应用

- 器官间质芯片：集成心脏、肝脏、骨骼、皮肤组织，通过循环血管流连接，可模拟阿霉素的药代动力学。

技术挑战

- 器官缩放比例；
- 信息整合与实时多模态分析；
- 实现“芯片上的人体”。



微生物-肠-脑轴多器官芯片集成及药物评估应用

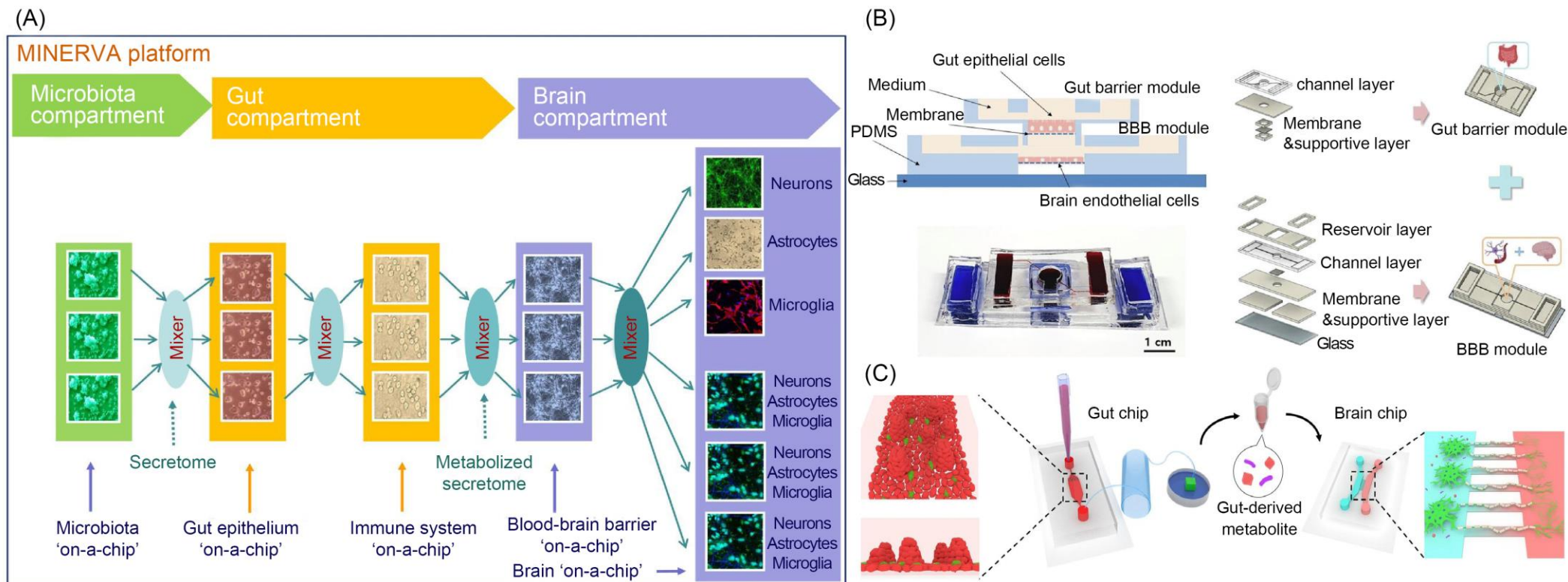


图6. 微生物-肠-脑轴多器官芯片系统相关示意图

技术挑战

材料与加工：多材料集成需满足不同细胞类型的微环境需求。

细胞生长：细胞长期共培养的活性与功能稳定性难以保障。

流体控制：微尺度下流速、压力的均衡调控需与多器官模块的流体动力学匹配。

信号分析：多通道动态信号的实时监测与分析技术尚不成熟。

应用研究

MINERVA平台 (ERC资助) ；
Gut-Brain Axis-on-a-Chip分体式芯片。

机制研究：揭示肠道菌群代谢物与外泌体对神经发育、退行性病变的影响。

药物筛选：评估精神类药物、益生菌对MGB轴的调控作用，探索微生物辅助治疗神经疾病的潜力。



总结与展望

□ 研究意义与技术应用

模型构建价值：揭示肠道与大脑相互作用机制，推动肠道科学前沿发展；
技术支撑—微流控与微机械加工：构建动态细胞培养系统，模拟人体生理环境；
应用领域与医药研发潜力：脑疾病基础研究、药物毒性预测与ADME优化。

□ 未来挑战与发展方向

技术挑战

生理环境模拟精度：需更精准复现肠道/大脑的复杂微环境；
细胞长期活性维持：共培养中不同细胞类型的代谢需求平衡。

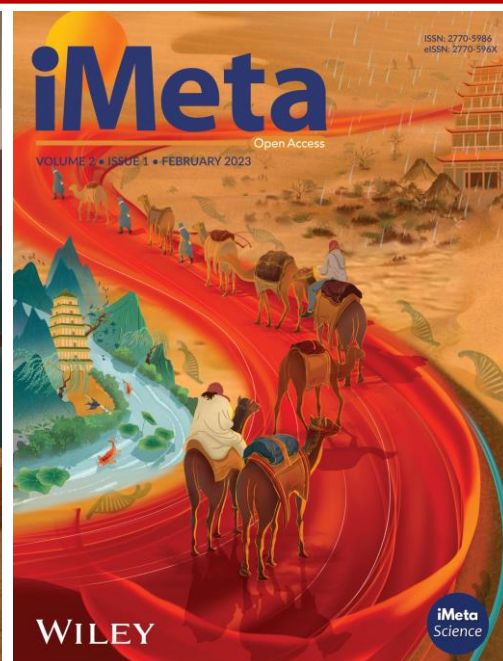
创新策略

技术整合：微流控芯片+ 组织工程+ 干细胞培养+ 生物传感+ 先进制造。
聚焦方向：类器官功能化、实时监测系统开发及标准化平台建设。

预期影响

推动个性化医疗和精准药物研发；
改写复杂疾病的治疗范式。

Yue Tang, Hewen Chen, Ziyue Zhao, Xuesong Kang, Wenxin Wang, Kun Dai, Yufei Guo, et al. 2025.
Microbiota-gut-brain axis multi-organ chip construction and applications in drug evaluation.
iMetaOmics 2: e70065. <https://doi.org/10.1002/imo2.70065>



iMeta(宏)期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

子刊**iMetaOmics** (宏组学)、**iMetaMed** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



iMeta



更新日期
2025/7/6