



电子、语音版

·综述·

肠道微生物群与认知损害

陈杏雨^{1,2}, 李瑞娜^{1,2}, 谢少为^{2,3}, 吕佩源^{1,2,3,4}

1. 河北北方学院研究生学院, 河北 张家口 075000
2. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051
3. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017
4. 河北省脑网络与认知障碍疾病重点实验室, 河北 石家庄 050017

摘要:随着全球老龄化加剧,罹患认知损害的人数不断增加,其给患者、患者家属和社会带来了沉重的负担,但有关病因尚未完全明确。越来越多的研究显示,肠道微生物群与认知损害的发生密切相关。肠道菌群通过肠-脑轴与中枢神经系统进行双向通讯交流,而肠道生态系统的紊乱可能导致认知损害的发生和进展。其机制可能包括神经炎症、屏障功能破坏、菌群代谢产物及饮食结构改变等,通过调整肠道菌群可以改善认知功能。基于二者的关联可为认知损害的防治提供新的临床思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 90-94]

关键词:认知损害;肠道微生物群;神经炎症;压力

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.04.017

Gut microbiota and cognitive impairment

CHEN Xingyu^{1,2}, LI Ruina^{1,2}, XIE Shaowei^{2,3}, LYU Peiyuan^{1,2,3,4}

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China
2. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China
3. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China
4. Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Network and Cognitive Disorders, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

Corresponding author: LYU Peiyuan, Email: peiyuanlu@163.com

Abstract: With the acceleration of aging worldwide, the number of people living with cognitive impairment is rising, bringing a heavy burden on the patients, families, and society. However, the etiology has not been completely clarified. An increasing body of studies have shown that the gut microbiota is closely related to the occurrence of cognitive impairment. The gut microflora communicates with the central nervous system in a two-way manner through the gut-brain axis, and an imbalance in the gut ecosystem may lead to the occurrence and progression of cognitive impairment. The mechanisms may include neuroinflammation, barrier dysfunction, bacterial metabolite changes, and dietary changes. Cognitive function can be improved by adjusting the intestinal flora. The relationship between the gut microbiota and cognitive function can provide new insights into the prevention and treatment of cognitive impairment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(4): 90-94]

Keywords: cognitive impairment; gut microbiota; neuroinflammation; stress

基金项目:河北省高端人才资助项目(6833452、83587216);河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社:2019-139-5);河北省科技创新团队资助项目(冀政2020-9号5-2);河北省引智项目(冀科专函:2020-19-2)。

收稿日期:2022-10-24;修回日期:2023-05-20

作者简介:陈杏雨,女,硕士研究生。

通信作者:吕佩源,主任医师,博士生导师。Email:peiyuanlu@163.com。

衰老是一个不可避免的渐进性生物过程,会使整个机体发生不可逆转的生理和功能变化。认知功能下降就是神经系统和大脑老化的表现形式之一,临床特征是学习、记忆、注意力及因果推理能力等方面的降低。认知损害除了普遍存在于衰老和衰老相关的神经退行性疾病外,还与各种慢性代谢、免疫、睡眠障碍等有关。轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常认知老化和痴呆症之间的一种认知状态,与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)风险增加有关。研究发现,在我国60岁及以上人群中AD和MCI的发病率分别为6%和15.5%^[1],已成为迫切需要解决的健康问题之一。肠道微生物群在整个生命周期中会经历各种变化,通常其多样性、组成和功能会随年龄的增长而发生改变^[2]。随基因组学的发展和无菌模型的建立,研究人员发现肠道微生物区系的紊乱与认知功能减退的发病机制密切相关^[3]。Zhang等^[4]针对我国的老年群体研究发现,与健康受试者相比,MCI个体的微生物群落多样性以及菌落组成和丰度存在显著差异。韩国进行了一项随机、双盲和安慰剂对照的多中心试验发现,通过向老年人体内补充益生菌调节微生物菌群的变化,可以起到改善认知行为的作用^[5]。对于一些不可逆转,但可延缓其进展的认知损害,通过寻找新的治疗途径,改善认知功能已成为当前新的研究热点。因此,本文简述了肠道微生物群与认知损害之间的关系,为认知损害的临床干预提供参考。

1 肠道微生物群的概述

人类肠道是一个巨大且复杂的生态系统,肠道微生物群是生活在其中最大的群体,包括细菌、真菌、古生菌和病毒等。几千年来,这些微生物群与宿主共同进化,形成错综复杂且互利共生的关系。肠道微生物群受生活方式、年龄、饮食及抗生素等多种因素的影响,处于动态平衡的环境中,当这种平衡被打破,将导致菌落失调,对机体健康产生负面影响^[6]。近年来随着研究的深入,发现许多疾病的产生都可能起源于胃肠道,如心血管、呼吸、代谢以及神经系统等疾病均与肠道菌群之间存在重要联系^[7]。在神经系统方面,肠道微生物群通过肠-脑轴与大脑之间进行双向通信交流,主要包括迷走神经、肠神经、神经内分泌以及免疫等途径^[8]。研究表明,肠道微生物区系失调常伴有肠漏、促炎性细胞因子水平升高、细菌代谢产物改变和血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏,而这些变化往往是参与神经退行性疾病的发病机制^[9]。有研究向老年小鼠肠道内补充益生菌,结果发现益生菌可以显著减轻促炎性细胞因子、减弱BBB和肠屏障的破坏,并改善微生物群组成以及认知功能缺陷^[10]。

2 肠道微生物及其代谢物作为认知衰老的可能生物标志物

肠道微生物群的评估指标包括菌群丰度、细菌代谢

产物等,依据标志物的变化可及早识别潜在的认知损害群体,以促进临床进行前瞻性干预。研究发现,健康受试者和MCI患者相比,在微生物组多样性方面没有显著差异,但在门、科和属水平上丰度存在差异,MCI患者表现出变形杆菌的丰度增加,类杆菌的丰度降低^[11]。有研究显示,在MCI患者中,变形杆菌丰度与脑脊液AB42/AB40存在关联^[11]。胆汁酸是肠道菌群的代谢产物,研究发现MCI和AD胆汁酸谱的改变与神经影像和脑脊液生物标志物相关,如牛磺酸、甘氨酸、鹅脱氧胆酸、牛黄石胆酸等与脑脊液中磷酸化tau和总tau、脑葡萄糖代谢异常及脑萎缩等相关^[12]。然而,鉴于相关的研究样本量有限及标志物的临界值无法具体量化,故仍需进一步深入研究。

3 肠道微生物区系影响认知功能的可能机制

3.1 神经炎症

健康的肠道微生物群在调节神经功能、行为和大脑发育等方面发挥着至关重要的作用。当肠道微生物区系结构发生改变时可通过肠-脑轴启动一系列炎症反应,参与神经退行性疾病的发病过程^[13]。当使用抗生素诱导肠道生态系统失衡时,可以观察到促炎性细胞因子水平升高^[14]。Saiyasit等^[15]研究证实,肠道微生物菌群的失调会导致促炎性细胞因子水平增加、氧化应激、小胶质细胞过度激活及海马区发育障碍,而导致认知能力下降。在AD小鼠模型中发现,肠道微生物群组成的改变可引起外周苯丙氨酸和异亮氨酸的积累,刺激促炎性T辅助细胞的分化和增殖,继而诱导小胶质细胞激活,最终参与神经炎症反应,导致认知损害^[16]。Toll样受体(Toll-Like receptor, TLR)在识别损伤、启动炎症过程和激活免疫系统方面起着重要作用。当肠道菌群失衡时可诱导TLR激活,并促进促炎性细胞因子的产生,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6和IL-1 β),参与行为和认知的改变^[17-18]。综上,肠道微生物区系的紊乱可以通过影响神经炎症反应来介导认知损害的发生与发展。

3.2 BBB与肠屏障

BBB是由微血管内皮细胞通过紧密连接(tight junction, TJ)蛋白彼此相连,并与星形胶质细胞相互作用形成的特殊屏障系统。TJ蛋白表达异常可引起BBB完整性的破坏,导致有害物质进入中枢神经系统,进而参与行为和认知的改变。有研究表明,肠道微生物区系缺乏会降低TJ蛋白的表达,并引起BBB通透性改变^[19]。通过建立肠道菌群恢复模式,结果发现,经粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)BBB通透性的降低及TJ蛋白表达的上调^[19]。Wen等^[20]通过向菌群生态系统失衡的小鼠体内补充乳酸杆菌和丁酸盐,可以观察到内皮细胞之间TJ蛋白表达的增加,以及BBB通透性的降低,从而逆转衰老和肠道菌群失调所导致的认知损害。

一个完整而健康的肠壁对于保护宿主免受致病细菌的攻击至关重要。肠道微生物群发生改变时会引起肠屏障完整性的破坏,可导致细菌和细菌产物通过黏膜迁移,促进炎症反应,导致认知行为的改变。研究发现,紊乱的肠道菌群可引起抗炎因子水平的降低、炎症因子的增加及蛋白细菌丰度的增加,而这些变化参与了大脑的行为功能^[21]。有研究发现,肠道微生物区系改变会引起Claudin-2表达增加、封闭蛋白表达的减少,使得肠上皮更容易渗漏,同时观察到TLR介导的氧化应激以及神经炎症的增加^[22-23]。综上,无论是在大脑还是肠道水平上,加强屏障的功能可能是延缓认知损害的一种潜在途径。

3.3 肠道细菌代谢产物

肠道微生物区系是人体重要的一个内分泌器官,可产生多种对人体健康有益的物质,如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、5-羟色胺、叶酸、维生素等。

SCFA是细菌在胃肠道中发酵膳食纤维产生的代谢物,主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,其通过肠-脑轴与大脑之间产生联系。SCFA可通过抑制组蛋白脱乙酰酶或通过激活G蛋白偶联受体来调节细胞因子,以发挥抗炎作用。当肠道微生态系统紊乱时,SCFA表达水平降低,可导致肠道通透性及神经炎症反应的增加,继而影响大脑功能^[24]。SCFA可以通过介导慢性低灌注诱发认知行为改变。在动物试验中,脑灌注降低除了诱导大鼠认知损害和抑郁样行为外,还可观察到大鼠肠道屏障功能受损及微生物区系的紊乱。经过FMT恢复肠道菌群后发现,SCFA通过抑制神经炎症反应和细胞凋亡显著改善大鼠的认知能力及精神行为异常^[25]。有研究显示,帕金森病患者与健康对照组相比,前者粪便中SCFA水平明显降低,证实了较低水平的SCFA与较差的认知及疾病的严重程度呈显著相关^[26]。总之,肠道菌群的紊乱可通过影响代谢产物的水平来介导中枢神经系统疾病,但是关于其确切的分子机制仍需进一步的研究与剖析。

3.4 心理压力与老化

在人的一生中,可能会面临不同类型的心理压力,其持续时间和严重程度各不相同。研究发现,小鼠长期暴露于压力源会引起肠道菌群的紊乱,导致胃肠道炎症和通透性的增加,加速脂多糖的异位,从而导致神经炎症^[27]。同样,慢性压力可以加速免疫系统的衰老,促进慢性低度炎症,导致神经系统退行性疾病的发病^[28]。肠道微生物不会老化,但随着年龄的增长与肠道菌群相关的疾病会随之增加,这与机体的生活方式改变、活动能力下降、免疫力降低及肠道生态的改变有关^[29]。研究发现,与年轻人相比,老年人的微生物群落中产生SCFA的有益微生物减少^[30]。有研究证实衰老与粪便中SCFA浓度之间的关系,分别将年轻组小鼠与老年组小鼠肠道微生物群移植到无菌小鼠体内,结果发现,老年组小鼠粪便中

SCFA显著减少,并表现出抑郁样行为、短期记忆受损及空间记忆障碍^[31]。无论是长期处于压力源还是自然衰老,均会引起肠道微生物群的变化。肠道微生物区系的改变将会通过影响神经炎症、BBB通透性等病理机制来介导认知能力的调节。虽然,老化不可避免,但适量减轻可控的压力源可以起到延缓疾病进展的作用。

3.5 饮食结构

肠道微生物群落及其潜在的健康益处受到个人生活方式的高度影响,包括饮食结构和活动水平。研究发现,膳食纤维可以改变肠道微生物区系,参与认知功能的病理生理过程。Shi等^[32]采用膳食纤维缺乏(fiber deficiency, FD)的小鼠模型研究发现,FD小鼠会出现海马区突触超微结构的损伤、神经炎症、小胶质细胞的活化及肠道菌群的生态失调等改变,这些改变已被证实与认知衰退相关。为进一步阐明FD引起的肠道稳态失调和认知能力下降之间的因果关系,在认知损害发生前进行短期FD饮食的小鼠中,可以观察到短期FD会改变肠道内环境平衡,包括微生物区系和结肠黏膜屏障,而没有观察到认知功能发生改变,表明认知损害是肠道微生物区系组成改变的结果^[32]。研究表明,母亲肥胖与后代认知能力降低密切相关^[33]。进一步通过啮齿类动物模型研究二者的关系,结果发现母鼠肥胖改变了后代的认知行为及肠道微生物群,给予母体高纤维饮食可以重塑肠道菌群的组成,并保护子代免受神经突触损伤,继而改善认知行为缺陷^[33]。研究发现,限制碳水化合物摄入可增强间歇性缺氧并改变肠道微生物群,继而破坏海马突触可塑性,促进神经炎症,最终导致认知损害的发生^[34]。综上证实,饮食可以通过塑造肠道细菌来改善认知行为。

3.6 其他

肠道菌群与认知之间的关系,除了上述神经炎症、细菌代谢产物及饮食结构等相关机制外。研究表明,睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)也可影响肠道微生物区系的组成,继而参与认知功能的调节。Wang等^[35]对25例健康受试者模拟SD结果表明,SD可导致外周炎症反应增加、肠道菌群紊乱以及认知损害。为阐明肠道微生物群在SD与认知损害之间的关系,通过比较无菌小鼠和无特定病原体小鼠二者体内的促炎性细胞因子水平发现,肠道菌群缺失的无菌小鼠表现出较弱的SD诱导的炎症反应。进一步将SD患者的粪便移植到无菌小鼠体内,可引起TLR4/核因子- κ B信号通路的激活,继而损害受体小鼠的认知功能。最近一项关于啮齿类动物的研究表明,以鱼油为基础的饮食可通过肠-脑轴重塑肠道生态系统,并可逆转SD诱导的认知行为损害^[36]。总而言之,睡眠质量在肠道菌群与认知功能之间起着一定的中介作用,关注这一影响因素可为临床治疗提供新的思路。

4 肠道微生态治疗认知损害的临床应用及前景

益生菌是活的微生物,最常见的是乳酸杆菌和双歧杆菌。将益生菌引入人体可改变肠道微生物区系的组成并增加其丰富度,从而使宿主获益。许多研究已证实,通过补充益生菌可以改善认知损害。最近一项meta分析纳入了AD、MCI和PD患者的随机对照试验表明,益生菌显著改善了患者的认知功能^[37]。甘露聚糖是从酵母和植物中提取的一种新型益生元,具有改变肠道菌群、抗氧化及抗炎等作用^[38]。Liu等^[38]通过向雄性转基因AD小鼠体内补充甘露聚糖发现,其可以通过肠-脑轴重塑微生物组并增强SCFA在肠道中的形成,同时抑制神经炎症反应和氧化应激,从而改善AD小鼠的认知和行为障碍。同样,碳水化合物在塑造微生物生态系统及改善肠-脑轴等方面也扮演着重要角色^[39]。寡甘露酸钠GV-971是一种基于碳水化合物的抗AD药物。最近一项为期36周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验结果表明,GV-971通过抑制肠道生态失调和相关的苯丙氨酸/异亮氨酸积累,减轻脑内的神经炎症反应,从而逆转AD患者的认知功能^[16]。Shi等^[39]也证实,碳水化合物补充剂可阻止饮食引起的肠道菌群失调,减少全身和海马区炎症反应以及突触损伤,从而达到改善认知损害的作用。柳叶刀委员会报告指出,通过解决生活方式因素可预防全球超过三分之一的痴呆病例^[40]。地中海饮食被认为是世界上最健康的饮食之一。研究发现,地中海饮食可以调节肠道微生物群的组成和增加其多样性^[41]。近期一项meta分析表明,坚持地中海饮食可以降低患MCI和AD的风险^[42]。综上所述,不论是益生菌、益生元或是饮食结构的调整均可以通过改变肠道菌群来改善认知功能。但是,这些策略的疗效仍需要更多的临床数据来支撑。

5 小结与展望

随着对肠道微生物区系研究的深入,越来越多的证据表明,肠道菌群通过肠-脑轴影响大脑功能和认知行为。然而,关于肠道微生物组参与认知损害的潜在机制才刚刚开始显现。鉴于脑部疾病的微生物疗法的发展,未来针对改善认知功能的药物设计可依赖于肠道菌群的调节。另外,肠道微生物可能有助于验证个体对特定药物的代谢反应,从而实现精准的个体化治疗。

参 考 文 献

- [1] JIA LF, DU YF, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [2] BADAL VD, VACCARIELLO ED, MURRAY ER, et al. The gut microbiome, aging, and longevity: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3759.
- [3] KESIKA P, SUGANTHY N, SIVAMARUTHI BS, et al. Role of gut - brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118627.
- [4] ZHANG XN, WANG YS, LIU W, et al. Diet quality, gut microbiota, and microRNAs associated with mild cognitive impairment in middle-aged and elderly Chinese population[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(2): 429-440.
- [5] KIM CS, CHA L, SIM M, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(1): 32-40.
- [6] SANTORO A, OSTAN R, CANDELA M, et al. Gut microbiota changes in the extreme decades of human life: a focus on centenarians[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(1): 129-148.
- [7] ILLIANO P, BRAMBILLA R, PAROLINI C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease[J]. *FEBS J*, 2020, 287(5): 833-855.
- [8] ZENG CR, YANG P, CAO T, et al. Gut microbiota: an intermediary between metabolic syndrome and cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 106: 110097.
- [9] ROY SARKAR S, BANERJEE S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 328: 98-104.
- [10] YANG XQ, YU DK, XUE L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 475-487.
- [11] NAGPAL R, NETH BJ, WANG SH, et al. Modified Mediterranean - ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 529-542.
- [12] NHO K, KUEIDER-PAISLEY A, MAHMOUDIANDENHKORDI S, et al. Altered bile acid profile in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: relationship to neuroimaging and CSF biomarkers[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(2): 232-244.
- [13] GOYAL D, ALI SA, SINGH RK. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 106: 110112.
- [14] SHI Y, KELLINGRAY L, ZHAI QX, et al. Structural and functional alterations in the microbial community and immunological consequences in a mouse model of antibiotic-induced dysbiosis[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1948.
- [15] SAIYASIT N, CHUNCHAI T, PRUS D, et al. Gut dysbiosis develops before metabolic disturbance and cognitive decline in high-fat diet-induced obese condition[J]. *Nutrition*, 2020, 69: 110576.
- [16] WANG XY, SUN GQ, FENG T, et al. Sodium oligomannate

- therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids - shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.
- [17] LIN CX, ZHAO S, ZHU YL, et al. Microbiota-gut-brain axis and toll - like receptors in Alzheimer's disease[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 1309-1317.
- [18] WU LY, XIAN XH, XU GY, et al. Toll - like receptor 4: a promising therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 7924199.
- [19] SUN NN, HU HL, WANG F, et al. Antibiotic - induced microbiome depletion in adult mice disrupts blood-brain barrier and facilitates brain infiltration of monocytes after bone-marrow transplantation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 102-114.
- [20] WEN J, DING Y, WANG L, et al. Gut microbiome improves postoperative cognitive function by decreasing permeability of the blood-brain barrier in aged mice[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 249-256.
- [21] LECLERCQ S, MATAMOROS S, CANI PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol - dependence severity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(42): E4485-E4493.
- [22] ALHASSON F, DAS S, SETH R, et al. Altered gut microbiome in a mouse model of gulf war illness causes neuroinflammation and intestinal injury via leaky gut and TLR4 activation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172914.
- [23] WELCOME MO. Gut microbiota disorder, gut epithelial and blood - brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways[J]. *Neuromolecular Med*, 2019, 21(3): 205-226.
- [24] HIRAYAMA M, OHNO K. Parkinson's disease and gut microbiota[J]. *Ann Nutr Metab*, 2021, 77 Suppl 2: 28-35.
- [25] XIAO WP, SU JB, GAO XJ, et al. The microbiota-gut-brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short-chain fatty acids[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 62.
- [26] CHEN SJ, CHEN CC, LIAO HY, et al. Association of fecal and plasma levels of short-chain fatty acids with gut microbiota and clinical severity in patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2022, 98(8): e848-e858.
- [27] JANG HM, LEE KE, LEE HJ, et al. Immobilization stress - induced *Escherichia coli* causes anxiety by inducing NF - κ B activation through gut microbiota disturbance[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13897.
- [28] MADISON AA, KIECOLT-GLASER JK. The gut microbiota and nervous system: age-defined and age-defying[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 116: 98-107.
- [29] HAN B, SIVARAMAKRISHNAN P, LIN CCJ, et al. Microbial genetic composition tunes host longevity[J]. *Cell*, 2018, 173(4): 1058.
- [30] KIM BS, CHOI CW, SHIN H, et al. Comparison of the gut microbiota of centenarians in longevity villages of South Korea with those of other age groups[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(3): 429-440.
- [31] LEE J, VENNA VR, DURGAN DJ, et al. Young versus aged microbiota transplants to germ-free mice: increased short-chain fatty acids and improved cognitive performance[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1-14.
- [32] SHI HL, GE X, MA X, et al. A fiber - deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia - mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 223.
- [33] LIU XN, LI X, XIA B, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 923-938.e6.
- [34] OLSON CA, IÑIGUEZ AJ, YANG GE, et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(9): 1378-1392.e6.
- [35] WANG Z, CHEN WH, LI SX, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6277-6292.
- [36] LAI WD, TUNG TH, TENG CY, et al. Fish oil ameliorates neuropsychiatric behaviors and gut dysbiosis by elevating selected microbiota - derived metabolites and tissue tight junctions in rats under chronic sleep deprivation[J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2662-2680.
- [37] XIANG S, JI JL, LI S, et al. Efficacy and safety of probiotics for the treatment of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 730036.
- [38] LIU Q, XI YJ, WANG QX, et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model via regulating the gut microbiota - brain axis[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95: 330-343.
- [39] SHI HL, WANG Q, ZHENG MX, et al. Supplement of microbiota - accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet - induced obese mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 77.
- [40] LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [41] MERRA G, NOCE A, MARRONE G, et al. Influence of Mediterranean diet on human gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 7.
- [42] FU JL, TAN LJ, LEE JE, et al. Association between the mediterranean diet and cognitive health among healthy adults: a systematic review and meta - analysis[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 946361.

责任编辑:龚学民