

微生物—脑—肠轴在认知障碍中的研究进展

徐建超,安宇坤(综述),张雪彤,赵玉斌*(审校)

(河北省石家庄市人民医院康复医学二科,河北石家庄 050011)

[摘要] 认知障碍是记忆、计算、视空间、执行等多种高级大脑功能受损的疾病,临床上造成认知障碍的疾病多种多样,但是发病机制和治疗方法仍然是不确定的;微生物—脑—肠轴作为联系大脑与胃肠道之间的双向调控通道,为认知障碍的诊断和治疗提供了新的思路和治疗方法。本文就近年来微生物—脑—肠轴在认知障碍领域的实验和临床研究,从认知功能的发育、神经退行性疾病、代谢性疾病、脑血管疾病等方面对微生物—脑—肠轴与认知障碍的关系进行综述,为将来微生物—脑—肠轴诊治认知障碍提供参考。

[关键词] 认知障碍;微生物—脑—肠轴;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.015

[中图分类号] R741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0841-06

认知功能是大脑最复杂的高级功能,涉及学习、记忆力、定向力、理解力、计算力、视空间能力等多方面;痴呆则是以获得性认知功能损害为核心,并导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社会交往能力明显减退的综合征,目前临床上多种疾病可引起认知障碍或者痴呆,主要有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、路易体痴呆(Dementia with Lewy bodies, DLB)、脑卒中、2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)等。虽然罹患认知障碍或痴呆的人数众多,但是对其发病机制的了解仍然是不确定的,也缺乏特异性的治疗方法。微生物—脑—肠轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)作为大脑与胃肠道之间存在的一种双向影响的机制与通道,通过神经、内分泌、免疫等多种途径实现二者的上下交互和相互影响^[1]。肠道微生物群作为中枢神经系统和胃肠道之间相互作用的中介和中心环节,通过免疫通路、下丘脑—垂体—肾上腺素轴及脂肪酸代谢等多种机制参与中枢神经系统的调节过程,同时在 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱、短链脂肪酸(short chain

fatty acid, SCFA)、血清素等多种神经活性物质的合成和分泌过程中具有重要的作用^[2]。目前的研究已经证实, MGBA对机体的多种功能状态有重要影响,其中相关研究表明, MGBA与认知的生理功能和病理机制密切相关。以下将从几个方面进行综述。

1 MGBA与认知功能的发育密切相关

神经系统的发育是一个复杂的过程,通过从母体怀孕第3周开始,直到青春期晚期才会结束,其中肠道菌群在神经系统及认知功能的发育过程中具有重要的作用。研究表明,婴儿的肠道微生物群组成在3岁左右达到成年人状态,在此期间,肠道微生物群的组成与其认知功能的发育密切相关。这一点在动物和人体的研究中均得到了证实:在小鼠大脑发育的关键期使用抗生素会减少小鼠肠道中拟杆菌、臭气杆菌属(Odoribacter)等产生SCFA的细菌,引起了小鼠杏仁核中小角质细胞的形态改变^[3]。肠道菌群代谢产物4-乙基苯基硫酸盐的含量会影响小鼠模型大脑中胶质细胞和神经髓鞘的形成,与小鼠的焦虑样行为呈正相关^[4]。将认知功能评分不同的婴儿粪便移植到无菌小鼠体内,移植了认知评分高于中位数婴儿粪便的小鼠表现出更好的记忆功能,这些小鼠表现为肠道内拟杆菌属和双歧杆菌属含量的增多^[5]。早产儿的神经认知功能发育与肠道中双歧杆菌的含量密切相关,通过对早产儿肠道中双歧杆菌的管理,可以达到促进婴儿神经认知功能的发育^[6]。44例足月儿中,注意力功能的发育与其肠道中的放线菌门、双歧杆菌属增加和厚壁菌门、链

[收稿日期]2024-03-06

[基金项目]国家重大科技专项“公共安全风险防控与应急技术装备”重点专项(2021YFC0863200);河北省省级重点研发项目(20277709D)

[作者简介]徐建超(1992-),男,河北邢台人,河北省石家庄市人民医院主治医师,医学硕士,从事神经系统疾病及其后遗症诊治研究。

*通信作者。E-mail:drzhyubin@163.com

球菌属的减少相关^[7]。1岁婴儿肠道菌群中存在较多的拟杆菌门时,具有更好的认知和语言功能发育优势,并且与其在1~2岁时的认知和语言表现变化呈正相关性^[8]。3岁儿童的智力发育指数与精神运动发育指数均与肠道内的粪杆菌属、梭菌属、萨特菌属等丰度相关^[9],这些研究表明了MGBA贯穿了婴儿1~3岁认知发育的全过程。

2 MGBA与神经退行性疾病引起的认知障碍密切相关

2.1 MGBA与AD

AD为一种神经退行性疾病,是目前认知障碍和痴呆最常见的原因。目前临床上尚未有逆转的治疗方法,其病理机制主要包括 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)组成的老年斑、Tau蛋白聚集体,以及导致神经变性的神经炎症等^[10],除此之外,多项研究表明MGBA与AD的发生发展密切相关。

研究表明,发生AD的小鼠模型肠道菌群中的厚壁菌门明显减少,拟杆菌门、变形菌门明显增加, α 多样性下降^[11]。与健康小鼠相比,AD模型小鼠肠道中普雷沃菌属、乳酸杆菌属和Libanicoccus的丰度增加,而图里奇杆菌属和杜博菌属的丰度下降^[12]。研究表明,与年龄相匹配的野生小鼠相比,家族性AD(familial Alzheimer's Disease, 5xfAD)小鼠模型中图里希菌属(Turicibacter)的丰度较低,并且可以调节血清素的生成和代谢,表明Turicibacter丰度与AD之间的密切联系^[13]。大脑中的星形胶质细胞起源于神经上皮,负责去除神经毒性产物,包括 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白^[14],因此,星形胶质细胞与神经炎症密切相关,在5xfAD的小鼠模型中,肠道微生物群组成的变化与星形胶质细胞的增生存在一定的相关性^[15]。除此之外,将健康野生型小鼠的粪便移植到具有AD样病理学的转基因小鼠后,Tau蛋白病变和记忆障碍得到缓解^[16],尽管肠道菌群影响Tau蛋白介导的AD发病机制仍不清楚,但通过上述研究表明,调节肠道菌群可能是缓解AD治疗中Tau蛋白病的潜在策略。

在人体研究中,AD患者与健康对照者在肠道菌群的组成上具有显著的差异,表现为梭菌纲UCG-014类(Clostridia_UCG-014)丰度升高,莫里菌属(Moryell)和经黏液真杆菌属(Blautia)的丰度降低,并且与促炎因子(白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子),脑淀粉样蛋白,血浆磷酸化Tau的含量呈相关性,表明肠道菌群与AD患者发病相关^[17]。在血浆A β 阳性而认知正常的受试者中,其

个体表现出与AD相似的肠道菌群改变,表明肠道微生物多样性的改变发生在AD症状出现之前,并且将血浆A β 与肠道菌群的结合可以作为一种AD的早期筛查指标^[18]。除此之外,AD患者中的肠道菌群组成与AD患者的脑脊液淀粉样蛋白和磷酸化Tau之间具有一定的联系,产生SCFA的肠道菌群的丰度与AD发生率呈负相关,表明了通过肠道菌群可以通过调节肠道中SCFA的分泌,来影响神经元细胞的炎症反应,最终干预AD发病过程^[19]。

2.2 MGBA与帕金森病痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)

PD为继AD之后的第二大常见的神经退行性疾病,其病理学特征为黑质神经元的丢失,导致纹状体多巴胺能缺乏, α 突触核蛋白在神经元内积聚^[20]。除了运动障碍之外,PD患者会出现全方位的认知障碍,从主观认知能力下降、轻度认知障碍到PDD。研究表明PDD患者多个认知领域受到影响,包括记忆、注意力、视空间能力,尤其是执行功能明显减退^[21]。PDD的发病机制复杂,其中肠道微生物与PDD的发生与发展具有一定的关系。

一项孟德尔随机化研究了肠道微生物群与5种痴呆亚型之间关系,结果表明共有9种肠道微生物群与PDD相关,其中梭菌属与罗斯菌属与PDD的风险呈正相关,丹毒毛菌纲、毛梭菌属(Lachnoclostridium)菌属、黏胶球形菌属、丹毒丝菌科、丹毒丝菌目、食物谷菌目、黏胶球形菌科与PDD的风险呈负相关,表明某种特异性的肠道微生物群与PDD的发生发展具有密切的关系^[22]。在PD患者中,发生PDD的患者中肠道菌群中双歧杆菌的含量较低,并且与反映认知功能的简明精神状态量表评分呈正相关,其机制可能为双歧杆菌的缺失减少了脑源性神经营养因子的表达降低,从而影响认知功能^[23]。同时,肠道微生物群会影响PD患者的疾病进程,一项为期3年的前瞻性随访研究观察了新发PD患者肠道微生物群的特点,研究结果表明,基线时期肠道厚壁菌门丰度降低与随访过程中患者运动及认知功能的退化程度相关,基线时期瘤胃球菌科与放线菌丰度较低会加速PD患者的整体认知功能^[24]。肠道微生物群中,产生丁酸盐的协同产丁酸菌(Butyricimonas synergistica)丰度与PD患者的认知等非运动症状具有正相关性,蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)分数反映了Butyricimonas synergistica丰度降低会加重PD患者的认知障碍^[25]。

2.3 MGBA与DLB

DLB属于路易体病(lewy

body disease, LBD) 的一种, LBD 包括 PD、PDD 和 DLB, 其中 DLB 为临床上第二常见的神经退行性痴呆, 会导致进行性认知功能下降, 其病理学特征是 α 突触核蛋白在路易体和路易神经突中的积累, 其主要临床症状为认知障碍, 反复出现的复杂幻视, 快速眼动的睡眠障碍等, 其核心症状为认知功能下降^[26]。因为与 AD、PD、PDD 有很多共同的认知与非认知功能症状, 故常常被忽视或误诊, 现有的诊断很大程度上依赖于临床观察, 没有可靠的生物标记物^[27]。目前关于 MGBA 与 DLB 之间关系的研究较少, 但仍可以观察到肠道微生物群在 DLB 发病之间的重要作用; 在 DLB 患者的肠道微生物群中, 丁酸球菌属、粪球菌属、粪杆菌属、嗜血杆菌属等 7 个属的丰度显著减少, 而柯林斯菌属, 伊格尔兹菌属, 瘤胃球菌属的丰度增多, 而瘤胃球菌属的增加与痴呆相关, 同时, 瘤胃球菌属和柯林斯菌属的增加, 双歧杆菌属的降低为区分 DLB 和 PD 的预测因素, 为临床诊断的准确性提供了思路和方法^[23]。一项孟德尔随机化分析表明 α 变形菌纲、芽孢杆菌目与 DLB 风险增加相关, 瘤胃球菌属与 DLB 的风险降低相关^[28]。另一项研究结果表明, α 变形菌目、双歧杆菌属、毛螺菌科、毛螺菌属、瘤胃球菌属、芽孢杆菌属、蓝藻菌门等 9 种肠道微生物群与 DLB 密切相关, 其中 α 变形菌纲、双歧杆菌属、毛螺菌科和芽孢杆菌属的基因表达与 DLB 的风险呈正相关, 毛螺菌属、瘤胃球菌属和蓝藻菌门的基因表达与 DLB 的风险呈负相关, 表明了肠道微生物群在 DLB 疾病过程中的重要作用^[22]。

2.4 MGBA 与额颞叶痴呆 (Frontotemporal dementia, FTD) FTD 是一组异质性临床综合征的总称, 它是继 AD 和 LBD 之后的第 3 种最常见的痴呆形式, 主要是因为发生在额叶和前颞叶、岛叶皮质的神经变性引起的, 主要的临床症状为认知、行为、语言和执行功能的改变, 目前其诊断依据和标记物主要集中于神经影像学领域和脑脊液及血清中的 TDP-43 蛋白、胶质纤维酸性蛋白、神经丝等^[29], 也有小部分研究开始探索肠道微生物群与 FTD 之间的关系。已经有研究分析出肠道微生物群中黑色杆菌纲、红螺菌科、棕霉菌属、脱硫弧菌属和红螺菌目与 FTD 之间存在相关性, 其中黑色杆菌纲, 红螺菌目与 FTD 之间的风险呈正相关, 而脱硫弧菌属与 FTD 的风险呈负相关^[22]。C9orf72 基因是与 FTD 密切相关的基因, C9orf72 基因表达减少可导致小胶质细胞转录特征的改变和神经炎症的增强, 诱导神经元变性^[30], 在 C9orf72 基因突变的小鼠模型

中, 利用抗生素降低小鼠模型肠道中的菌群种类, 可以减轻神经炎症, 调节小胶质细胞的活化, 而益生菌的肠道菌群移植则可以改善小鼠模型的神经炎症, 表明肠道微生物群在 FTD 发病过程中起到了一定的调节作用^[31]。但是目前尚未有关于 FTD 患者肠道微生物组学的临床研究报告。

3 MGBA 与代谢疾病相关性认知障碍密切相关

3.1 MGBA 与 T2DM 引起的认知障碍 T2DM 作为临床上常见的一种代谢性疾病, 认知障碍和痴呆越来越被认为是 T2DM 的并发症和合并症。研究表明 T2DM 患者的注意力、执行功能和记忆力等方面受到了很大的影响, T2DM 患者中罹患痴呆的风险增加 2.85 倍^[32], 45% 的 T2DM 患者存在轻度认知障碍^[33]。随着 T2DM 患病率的上升, 引起糖尿病相关性认知障碍 (diabetes-associated cognitive dysfunction, DACD) 的例数也有所增加, 然而目前对 DACD 的特定生物标志物的研究数量有限且结论不一致, MGBA 为 DACD 的诊断及治疗提供了新思路。

相较于野生小鼠, DACD 小鼠中的肠道菌群物种的多样性显著增加, 可检测出包括丁酸单胞菌属、脱硫弧菌属等 23 个显著改变的肠道菌属^[34]。抗生素会破坏糖尿病小鼠模型的肠道微生物组, 加速认知功能的障碍^[35]。认知障碍的 T2DM 患者与认知正常的 T2DM 患者的肠道微生物群在多样性上存在明显的差异, 认知障碍者肠道中毛螺菌科、双歧杆菌科、肠杆菌科和拟杆菌科的丰度下降, 瘤胃球菌科、乳酸杆菌科的丰度上升, 并且差异菌群与患者认知功能明显相关^[36]。双歧杆菌属在 DACD 肠道中的丰度下降, 肠道微生物群通过钙信号传导和肾素-血管紧张素系统调节 T2DM 患者的认知功能^[37]。二甲双胍广泛除了用于控制 T2DM 的血糖, 也可降低痴呆的风险, 改善认知功能, 而其机制可能为通过调节肠道菌群来实现^[38]。中药在通过调节肠道微生物群来改善 DACD 的优势更为明显, 冬凌草乙素 (Ponicidin, 一种中药提取物) 有效地恢复了大鼠模型肠道中乳杆菌属、瘤胃球菌属的相对丰度, 改善其认知功能^[39]; 复方丹参滴丸可以重组自发性 T2DM 小鼠模型的肠道微生物组成, 增加肠道中 SCFA 的含量, 抑止神经炎症反应, 改善了 T2DM 小鼠的认知功能^[40]。

3.2 MGBA 与肥胖引起的认知障碍 肥胖已经成为全球流行的疾病, 已经证明肥胖与痴呆症之间存在密切关系, 但是两者之间的机制联系仍不清楚。

MGBA 作为联系大脑与胃肠道之间的通路,在肥胖引起的认知障碍中具有重要的作用。肥胖患者与非肥胖患者在肠道菌群、海马体积和大脑额叶体积上存在差异,肥胖患者中,梭状芽孢杆菌、瘤胃球菌和真杆菌与记忆评分呈正相关,拟杆菌门和变形菌门与记忆评分呈负相关^[41]。非酒精性脂肪肝的肥胖大鼠模型中,乳酸菌的缺乏,肠杆菌科、拟杆菌科丰度的增加表现为认知缺陷^[42]。

除此之外,在肥胖引起的认知障碍的治疗中,MGBA 为改善肥胖引起认知功能的途径和治疗方法,在饮食诱导的肥胖小鼠中,口服丁酸梭菌可显著减轻认知障碍,改善海马突触和树突的相关转录组^[43]。衣康酸二甲酯可以改善高脂饮食小鼠中肠道的菌群多样性,增加了产生丁酸、乙酸的细菌,改善了小鼠的认知功能^[44]。限制亮氨酸的摄入可以下调厚壁菌门/拟杆菌门的比例,减少了螺杆菌等炎症相关细菌的丰度,恢复因高脂饮食造成的 SCFA 减少和肠道屏障损伤,有效改善肥胖引起的认知障碍^[45]。嗜黏蛋白阿克曼菌(Akkermansia muciniphila,AKK)为人类肠道中的代表性微生物,可以通过调节高脂饮食诱导肥胖大鼠模型肠道菌群中组成和结构变化,改善认知功能^[42]。

4 MGBA 与血管性认知障碍(vascular cognitive impairment,VCI)密切相关

VCI 为仅次于 AD 的第二大认知障碍的原因,其定义为由脑血管疾病引起的认知障碍。卒中后认知障碍或卒中后痴呆为血管性痴呆的主要类型,其发病机制可能由多种机制和代谢途径引起,涵盖从氧化应激到有毒物(如 β 淀粉样蛋白)的沉积,从神经炎症到小胶质细胞、星形胶质细胞和血管内皮细胞的功能受损等^[46]。其中,关于 MGBA 作为调节大脑及肠道功能的重要通路,已经成为了 VCI 发生发展的重要参与者,对脑血管疾病的病理过程具有重要的作用,同时为 VCI 的诊断及治疗提供了新的思路和方法。有研究表明,相较于脑卒中患者,卒中后认知障碍者(post stroke cognitive impairment,PSCI)的肠道微生物群组成发生了显著的改变,其肠道中的肠球菌、拟杆菌、志贺菌和巨单胞菌的含量明显升高,其中拟杆菌与 MoCA 评分呈负相关,表明了肠道微生物群与 PSCI 之间的密切关系^[47]。关于肠道微生物群在 VCI 中的作用机制,有研究认为,肠道微生物群可以通过调整三甲胺-N-氧化物水平,从而影响神经炎症反应,最终影响脑卒中者的认知功能^[48];也有研究表明,大脑局

部血流量则可能为肠道微生物影响卒中后认知功能的因素,其在肠道微生物和认知功能之间的中介效应值可以达到 36.51%~63.96%^[49]。除此之外,SCFA 相关细菌的减少与 PSCI 的发病密切相关,将 PSCI 患者的粪便移植到中风小鼠模型后,其肠道菌群表现出更高的肠杆菌丰度和更低的丁酸盐水平,并出现海马凋亡和认知功能减退,表明调节丁酸盐为 MGBA 影响卒中后认知障碍的发病机制^[50]。表明,肠道微生态失衡为 VCI 的危险因素和发病机制之一。截止到目前,虽然尚未有通过调节肠道微生物群来改善 VCI 的研究报道,但是通过前面肠道微生物在 VCI 发病过程中的重要作用,笔者认为调节肠道微生物,实现肠道菌群平衡为 VCI 治疗的新靶点之一。

5 总结与展望

综上所述,MGBA 在认知功能的发育中具有重要的作用,同时在神经系统退行性疾病、代谢性疾病及血管性疾病等引起的认知障碍中发挥重要作用。MGBA 在认知障碍的诊断和治疗方面已经被证实发挥着重要的作用,但是对其作用机制的研究仍然处于探索阶段。目前已经了解到的是,各种原因引起的认知障碍均可以在肠道微生物群中体现,而肠道微生物群可以通过 MGBA 调节宿主的免疫反应,调节相关神经元细胞的活性,从而影响认知障碍或痴呆患者的认知功能;但是目前的研究仍处于初步阶段,无法将某一种具体的疾病和关键性的菌群联系起来,对认知障碍相关的菌群变化机制仍不明确。

尽管目前 MGBA 在认知障碍中作用的研究存在一些不足,但是随着生物学领域的进步,MGBA 影响认知功能的机制会进一步被明确,有望通过肠道菌群的组成来早期发现和识别认知功能障碍。同时,特定细菌靶向治疗各种原因引起的认知障碍的研究会进一步被探索,各种益生菌、粪菌移植方法以及基因工程菌将会被研究出来,同时,靶向细菌制剂结合西药、中药等多种治疗方法的组合将会在认知障碍的防治过程中发挥着重要的作用。

[参考文献]

- [1] Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 37.
- [2] Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders [J]. Protein Cell, 2023, 14(10): 762-775.
- [3] Lynch CMK, Cowan CSM, Bastiaanssen TFS, et al. Critical

- windows of early-life microbiota disruption on behaviour, neuroimmune function, and neurodevelopment [J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 108:309-327.
- [4] Needham BD, Funabashi M, Adame MD, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice [J]. *Nature*, 2022, 602(7898):647-653.
- [5] Cerdó T, Ruiz-rodríguez A, Acuña I, et al. Infant gut microbiota contributes to cognitive performance in mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(12):1974-1988, e4.
- [6] Beghetti I, Barone M, Turroni S, et al. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: Any role for *Bifidobacterium*? [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(4):1773-1777.
- [7] Hunter S, Flaten E, Petersen C, et al. Babies, bugs and brains: How the early microbiome associates with infant brain and behavior development [J]. *PLoS One*, 2023, 18(8):e0288689.
- [8] Tamana SK, Tun HM, Konya T, et al. *Bacteroides*-dominant gut microbiome of late infancy is associated with enhanced neurodevelopment [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-17.
- [9] Rothenberg SE, Chen Q, Shen J, et al. Neurodevelopment correlates with gut microbiota in a cross-sectional analysis of children at 3 years of age in rural China [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7384.
- [10] Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Interplay mechanisms and clinical translation [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):165.
- [11] Chen C, Ahn EH, Kang SS, et al. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(31):eaba0466.
- [12] Sun P, Zhu H, Li X, et al. Comparative metagenomics and metabolomes reveals abnormal metabolism activity is associated with gut microbiota in Alzheimer's disease mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11560.
- [13] Dunham SJB, Mcnair KA, Adams ED, et al. Longitudinal analysis of the microbiome and metabolome in the 5xfAD mouse model of Alzheimer's disease [J]. *mBio*, 2022, 13(6):e0179422.
- [14] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3):157-172.
- [15] Shukla PK, Delotterie DF, Xiao J, et al. Alterations in the gut-microbial-inflammasome-brain axis in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2021, 10(4):779.
- [16] Kim MS, Kim Y, Choi H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model [J]. *Gut*, 2020, 69(2):283-294.
- [17] Marizzoni M, Mirabelli P, Mombelli E, et al. A peripheral signature of Alzheimer's disease featuring microbiota-gut-brain axis markers [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1):101.
- [18] Sheng C, Yang K, He B, et al. Combination of gut microbiota and plasma amyloid- β as a potential index for identifying preclinical Alzheimer's disease: A cross-sectional analysis from the SILCODE study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):35.
- [19] Verhaar BJH, Hendriksen HMA, De Leeuw FA, et al. Gut microbiota composition is related to AD pathology [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:794519.
- [20] Zaman V, Shields DC, Shams R, et al. Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(5):815-827.
- [21] Degirmenci Y, Angelopoulou E, Georgakopoulou VE, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: An updated overview focusing on emerging pharmaceutical treatment approaches [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(10):1756.
- [22] Ji D, Chen WZ, Zhang L, et al. Gut microbiota, circulating cytokines and dementia: A Mendelian randomization study [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):2.
- [23] Nishiwaki H, Ueyama J, Kashihara K, et al. Gut microbiota in dementia with Lewy bodies [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1):169.
- [24] Cilia R, Piatti M, Cereda E, et al. Does gut microbiota influence the course of Parkinson's Disease? A 3-year prospective exploratory study in de novo patients [J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(1):159-170.
- [25] Nuzum ND, Szymlek-Gay EA, Loke S, et al. Differences in the gut microbiome across typical ageing and in Parkinson's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 235:109566.
- [26] Toledo JB, Abdelnour C, Weil RS, et al. Dementia with Lewy bodies: Impact of co-pathologies and implications for clinical trial design [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(1):318-332.
- [27] Goddard TR, Brookes KJ, Sharma R, et al. Dementia with lewy bodies: Genomics, transcriptomics, and its future with data science [J]. *Cells*, 2024, 13(3):223.
- [28] Fu J, Qin Y, Xiao L, et al. Causal relationship between gut microflora and dementia: A Mendelian randomization study [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1306048.
- [29] Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, et al. Frontotemporal dementia, where do we stand? A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14):11732.
- [30] Lall D, Lorenzini I, Mota TA, et al. C9orf72 deficiency promotes microglial-mediated synaptic loss in aging and amyloid accumulation [J]. *Neuron*, 2021, 109(14):2275-2291. e8.
- [31] Burberry A, Wells MF, Limone F, et al. C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria [J]. *Nature*, 2020, 582(7810):89-94.
- [32] Zhou C, Dong C, Xie Z, et al. Sex-specific associations between diabetes and dementia: The role of age at onset of disease, insulin use and complications [J]. *Biol Sex Differ*, 2023, 14(1):9.
- [33] You Y, Liu Z, Chen Y, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic

- review and meta-analysis[J]. *Acta Diabetol*,2021,58(6):671-685.
- [34] Song X,Zhu Z,Qian X, et al. Multi-omics characterization of type 2 diabetes mellitus-induced cognitive impairment in the db/db mouse model[J]. *Molecules*,2022,27(6):1904.
- [35] Zheng H,Xu P,Jiang Q, et al. Depletion of acetate-producing bacteria from the gut microbiota facilitates cognitive impairment through the gut-brain neural mechanism in diabetic mice[J]. *Microbiome*,2021,9(1):145.
- [36] Huang H,Zhao T,Li J, et al. Gut microbiota regulation of inflammatory cytokines and microRNAs in diabetes-associated cognitive dysfunction [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*,2023,107(23):7251-7267.
- [37] Zhang Y,Lu S,Yang Y, et al. The diversity of gut microbiota in type 2 diabetes with or without cognitive impairment[J]. *Aging Clin Exp Res*,2021,33(3):589-601.
- [38] Rosell-Díaz M, Fernández-Real JM. Metformin, cognitive function, and changes in the gut microbiome[J]. *Endocr Rev*, 2023,45(2):210-226.
- [39] Zhang X, Guo F, Cao D, et al. Neuroprotective effect of ponidicin alleviating the diabetic cognitive impairment: Regulation of gut microbiota[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023,195(2):735-752.
- [40] Fan X,Zhang Y,Song Y, et al. Compound danshen dripping pills moderate intestinal flora and the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in alleviating cognitive dysfunction in type 2 diabetic KK-Ay mice[J]. *Phytomedicine*,2023,111:154656.
- [41] Arnoriaga-Rodríguez M, Mayneris-Perxachs J, Burokas A, et al. Obesity impairs short-term and working memory through gut microbial metabolism of aromatic amino acids[J]. *Cell Metab*,2020,32(4):548-560.e7.
- [42] Higarza SG, Arboleya S, Arias JL, et al. *Akkermansia muciniphila* and environmental enrichment reverse cognitive impairment associated with high-fat high-cholesterol consumption in rats[J]. *Gut Microbes*,2021,13(1):1-20.
- [43] Zheng M, Ye H, Yang X, et al. Probiotic *Clostridium butyricum* ameliorates cognitive impairment in obesity via the microbiota-gut-brain axis[J]. *Brain Behav Immun*,2024,115:565-587.
- [44] Pan W, Zhao J, Wu J, et al. Dimethyl itaconate ameliorates cognitive impairment induced by a high-fat diet via the gut-brain axis in mice[J]. *Microbiome*,2023,11(1):30.
- [45] Wang D, Wang L, Han L, et al. Leucine-restricted diet ameliorates obesity-linked cognitive deficits: Involvement of the microbiota-gut-brain axis[J]. *J Agric Food Chem*,2023,71(24):9404-9418.
- [46] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circ Res*,2022,130(8):1252-1271.
- [47] Huang Y, Shen Z, He W. Identification of gut microbiome signatures in patients with post-stroke cognitive impairment and affective disorder[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:706765.
- [48] Kaur N, Laforce G, Mallela DP, et al. Exploratory transcriptomic profiling reveals the role of gut microbiota in vascular dementia[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(9):8091.
- [49] Li W, Jiang J, Yin X, et al. Mediation of regional cerebral blood flow in the relationship between specific gut microbiota and cognition in vascular cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*,2024,97(1):435-445.
- [50] Wang H, Zhang M, Li J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate[J]. *J Neuroinflammation*, 2022,19(1):76.

(本文编辑:赵丽洁)