

- [40]Neal A, Moffat BA, Stein JM, et al. Glutamate weighted imaging contrast in gliomas with 7 Tesla magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101694.
- [41]Lucas A, Nanga RPR, Hadar P, et al. Mapping hippocampal glutamate in mesial temporal lobe epilepsy with glutamate weighted CEST (GluCEST) imaging [J]. Hum Brain Mapp, 2023, 44(2): 549–558.
- [42]O'Grady KP, Dula AN, Lytle BD, et al. Glutamate Sensitive Imaging and Evaluation of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis[J]. Mult Scler, 2019, 25(12): 1580–1592.
- [43]Lin Q, Chen L, Zheng H, et al. Imaging of nerve injury in neonatal acute bilirubin encephalopathy using ¹H-MRS and Glu-CEST techniques[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1110349.
- [44]Lee DW, Kwon JI, Heo H, et al. Cerebral Glutamate Alterations Using Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Sepsis [J]. Metabolites, 2023, 13(5): 636.
- [45]Cember ATJ, Nanga RPR, Reddy R. Glutamate-weighted CEST (gluCEST) imaging for mapping neurometabolism: An update on the state of the art and emerging findings from in vivo applications[J]. NMR Biomed, 2023, 36(6): e4780.
- [46]Dou W, Lin CYE, Ding H, et al. Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging and its main and potential applications in pre-clinical and clinical studies[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(10): 1747–1766.
- [47]Cember ATJ, Hariharan H, Kumar D, et al. Improved method for post-processing correction of B1 inhomogeneity in glutamate-weighted CEST images of the human brain [J]. NMR Biomed, 2021, 34(6): e4503.
- [48]Li Y, Xie D, Cember A, et al. Accelerating GluCEST imaging using deep learning for B0 correction [J]. Magn Res Med, 2020, 84(4): 1724–1733.
- [49]Kogan F, Singh A, Debrosse C, et al. Imaging of glutamate in the spinal cord using GluCEST [J]. NeuroImage, 2013, 77: 262–267.

阿尔茨海默病的影像微生物组学研究进展

刘聪聪¹, 王 琰¹, 宋 莉¹, 宋氏芳¹, 李红芳¹, 丁贝贝², 盛 灿¹

(1. 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272000; 2. 梁山县中医院脑病科, 山东 济宁 272699)

【摘要】 肠道菌群失调与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病密切相关。研究发现, AD 连续疾病谱的肠道微生物组成及多样性已发生特征性的改变。然而, 有关肠道微生物调控 AD 患者高级皮层功能的机制仍不清楚。近年来, 随着神经影像技术的迅速发展, 联合肠道微生物组学与多模态神经影像技术可为深入探索“肠-脑轴”的互动机制提供有效途径。本文就 AD 的影像微生物组学研究进行综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 胃肠道微生物组; 磁共振成像

【中图分类号】 R749.16; R445.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1008-1062(2024)07-0512-04

DOI:10.12117/jccmi.2024.07.013

Progress of research on Alzheimer's disease based on radiomicrobiomics

LIU Cong-cong¹, WANG Yan¹, SONG Li¹, SONG Min-fang¹, LI Hong-fang¹, DING Bei-bei², SHENG Can¹

(1. The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong 272000, China;

2. Department of Neurology, the Hospital of Liangshan Traditional Chinese Medicine, Jining Shandong 272699, China)

Abstract: Gut dysbiosis is closely associated with the development of Alzheimer's disease (AD). Accumulating evidence has revealed the specific changes of the gut microbial compositions and diversity in the whole spectrum of AD. However, the regulatory mechanisms of the gut microbiota on cognitive function remain unclear. Recently, with the rapid advances of neuroimaging techniques, the combination of the gut microbiota and multi-modal neuroimaging techniques may provide an effective approach for substantially exploring the interactions of the “gut-brain axis”. In this review, we aim to summarize the progress of radiomicrobiomics in AD.

Key words: Alzheimer Disease; Gastrointestinal Microbiome; Magnetic Resonance Imaging

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是引起老年痴呆的最常见病因, 主要表现为进行性的认知功能下降。流行

病学调查显示, 中国 60 岁及以上的 AD 痴呆患者约为 983 万^[1]。AD 严重危害老年人的身体健康, 造成了沉重的社会经济负

【收稿日期】 2024-03-20

【作者简介】 刘聪聪(1999-), 男, 山东聊城人, 医师。E-mail: Lcc000902@163.com

【通信作者】 盛灿, 济宁医学院附属医院神经内科, 272000。E-mail: canyeweiwu2013@163.com

【基金项目】 国家自然科学基金(81801052); 山东省自然科学基金(ZR2023MH170); 泰山学者青年专家项目资助; 山东省医药卫生科技发展计划(202203070774); 济宁重点研发计划(2022YXNS051)。

担。因此,要重视 AD 的早期防治。

研究表明,AD 是一个连续的病理生理学过程,包括 AD 临床前期、轻度认知功能障碍 (Mild cognitive impairment, MCI)阶段和 AD 痴呆阶段^[2-3]。目前,确诊 AD 的“金标准”为正电子发射计算机断层显像或脑脊液检测。然而,上述方法具有昂贵、有创及辐射性等缺点,不利于在临床实践中大规模推广。因此,寻找简便、经济的 AD 生物标记物是当前研究的热点。

近年来,大量研究证实肠道菌群失调与 AD 的发病密切相关^[4]。研究者认为,中枢神经系统与肠道之间建立了双向沟通的路径,如迷走神经、肠神经系统、神经免疫、神经递质、肠源性代谢产物等,肠道微生物可通过这些“肠-脑轴”实现对认知、行为的调节^[5-6]。肠道菌群失调可能诱发 AD 特征性的病理改变,而通过调节肠道菌群的组成和多样性可能会减轻大脑淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)的沉积^[7]。此外,肠道菌群还是宿主免疫功能和代谢反应的调节器,肠道菌群失调影响肠上皮的渗透性和诱发系统免疫^[8],进而诱发 AD。因此,肠道微生物很可能是一种潜在的 AD 外周生物学标志物。

当前研究主要集中在探索 AD 疾病谱的肠道微生物变化特征,而有关肠道微生物对高级皮层功能的调控机制尚不清楚。神经影像技术的快速发展对于深入阐释“肠-脑轴”的相互作用提供了一种有效途径。De Santis 等^[9]首次提出了影像微生物组学的概念,建议通过联合肠道微生物与神经影像技术进行目标人群的特征挖掘。Sheng 等^[10]也提出了一种整合的影像-多组学分析方法,联合肠道微生物组学、代谢组学以及多模态影像学技术,如结构 MRI(Structural MRI, sMRI)、弥散张量成像、功能 MRI(Functional MRI, fMRI)、氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)等,深入挖掘特定疾病的多组学特征,并通过机器学习策略融合多组学特征以构建疾病的诊断模型。此外,影像微生物组学能够更直观地揭示肠道微生物对人脑结构及功能的调控效应。本文就 AD 的影像微生物组学研究进展进行综述。

1 AD 的肠道微生物特征

肠道微生物指的是定植在宿主肠道内的微生物群落,包括细菌、古细菌、病毒和真菌。研究显示,人类肠道内定植的微生物约为 100 万亿,其中细菌占主导地位,主要包括拟杆菌门和厚壁菌门,还有变形菌门、疣微菌门、放线菌门等^[11]。越来越多的证据表明,肠道微生物具有与宿主沟通的能力,可以消耗、储存和重新分配能量并介导宿主的生理活动^[6]。基于动物模型的研究发现,AD 小鼠较野生小鼠的肠道微生物组成和多样性发生了显著改变^[12-13],且 AD 小鼠的肠道菌群呈现年龄依赖的动态变化,表现为随着月龄增长,抗炎性的厚壁菌门下降,而促炎性的变形菌门、拟杆菌门、脱铁杆菌门丰度增加,同时 alpha-多样性下降^[13]。

研究者进一步发现,与健康对照组相比,AD 患者的肠道微生物种类及多样性发生了改变,如厚壁菌门及放线菌门丰度降低,而拟杆菌门丰度增加^[14]。MCI 患者的肠道微生物群落也发生了较为显著的变化,部分肠道菌群如 γ -变形菌纲、肠杆菌目、肠杆菌科的相对丰度介于认知正常对照和 AD 患者

之间^[15]。针对 AD 临床前期的研究发现,与健康对照组相比,AD 临床前期主观认知下降人群中具有抗炎属性的粪杆菌属水平显著下降,并且厚壁菌门、梭菌纲、梭菌目、瘤胃球菌科和粪杆菌属的丰度呈现出从认知正常对照到主观认知下降再到 AD 的渐进性下降趋势^[16],揭示了在 AD 临床前期阶段肠道菌群可能已发生改变。此外,Sheng 等^[17]发现,A β 阳性的无症状临床前期个体也表现出特异性的肠道菌群变化,这些变化的肠道菌群与脑内 A β 沉积的严重程度具有显著相关性,证实了肠道菌群失调与 AD 病理相关。近期一项研究系统总结了 AD 连续疾病谱的肠道微生物特征,发现 AD 和 MCI 患者厚壁菌门的相对丰度显著低于健康对照组,而 MCI 患者拟杆菌门的相对丰度显著高于对照组。随着疾病进展,肠杆菌科的相对丰度逐渐增加,而瘤胃球菌科、毛螺菌科和乳杆菌的丰度逐渐降低^[18]。

然而,部分研究发现 AD 患者拟杆菌门的相对丰度减少^[19-21]。Zhuang 等^[19]研究发现 AD 患者与健康对照组的厚壁菌门丰度没有显著的组间差异。此外,与健康对照组相比,MCI 患者的拟杆菌门相对丰度降低,而中间葡萄球菌及梭杆菌数量增多^[22]。这种差异可能是由于种族、生活习惯、诊断标准、疾病的严重程度、共病、用药史等不同因素造成的。

2 基于影像微生物组学的 AD 生物标志物

2.1 肠道微生物与 sMRI

当前,许多研究探索了肠道微生物与大脑形态学的相关性。Yu 等^[23]分析了 157 位健康年轻人的肠道菌群与 sMRI 参数的相关性,研究发现,肠道微生物的多样性与前额叶、顶叶、颞叶、枕叶、扣带回及岛叶的灰质体积呈负相关。一项纳入了 1 430 位志愿者的大型社区队列研究发现,Odoribacter 属的相对丰度与右侧海马体积呈正相关^[24]。然而,另一项研究却发现,在认知正常的老年人中,肠道微生物的相对丰度与海马体积之间没有显著的相关性^[25]。上述结果的不一致性可能与年龄、种族和认知功能的严重程度有关。此外,研究还发现肠道微生物的多样性和肠菌分型可通过调节大脑结构网络的拓扑属性(如“小世界”属性)间接影响认知功能^[26]。

He 等^[27]首次报道了 AD 连续疾病谱,包括认知正常对照、主观认知下降、MCI 和 AD 痴呆患者的肠道微生物种类与脑结构参数的相关性。研究发现,Mediterraneibacter 属的相对丰度与脑灰质体积、内嗅皮层、海马旁回的皮层厚度显著相关。另一项针对 AD 临床前期的研究纳入了 A β 阴性的认知正常受试者 34 名、A β 阳性的认知正常受试者 32 名以及认知障碍患者 12 名,评估组间差异的肠道菌群与全脑 A β 沉积、双侧海马体积、内嗅皮层厚度以及认知功能的内在逻辑关系。研究显示,厚壁菌门、 δ -变形菌纲、脱硫弧菌目、脱硫弧菌科的相对丰度与双侧海马体积呈正相关。进一步基于中介效应分析发现,厚壁菌门、毛螺旋菌科可通过调节右侧海马体积对记忆和执行功能产生影响;而梭菌纲、梭菌目又可通过介导全脑 A β 沉积对右侧海马体积进行调节^[28]。此外,一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照试验结果表明服用短双歧杆菌能够改善老年 MCI 患者的认知功能并预防脑萎缩^[29],这表明肠道菌群对调节大脑结构有一定影响。

2.2 肠道微生物与 fMRI

基于血氧水平依赖的 fMRI 可间接地反映出大脑神经元活动的位置及强度,目前已广泛应用于对 AD 等神经精神疾病的研究中。基于静息态 fMRI 技术,有研究发现健康成年人的肠道微生物多样性与额顶叶、默认网络及视觉网络的局部一致性和功能连接密度有关^[23]。一项研究将 36 名健康女性志愿者随机分配到添加益生菌的发酵牛奶组、无添加益生菌的普通牛奶组和非干预组,干预 4 周后,发现益生菌可影响与控制情绪和感知能力加工过程有关的脑区功能活动,此外,益生菌还可调节前额叶皮层、楔前叶、基底节、海马旁回等脑区的功能活动^[20],提示我们调节肠道菌群可改变执行情绪任务时的脑区功能活动和功能连接。Liu 等^[21]利用静息态 fMRI 技术,首次探索了 aMCI 患者的肠道微生物变化与脑功能活动的相关性。研究发现,aMCI 患者表现出特定的“肠道微生物-固有脑活动-认知功能”的互动机制,比如,在经典的频段(0.01~0.08 Hz),拟杆菌门及其所属菌群的相对丰度与小脑蚓部的低频振幅分数值呈显著的负相关,瘤胃菌科的相对丰度与左侧豆状核、苍白球的低频振幅分数值呈负相关。然而,目前针对 AD 疾病谱的肠道微生物对局部脑区功能活动及脑功能网络影响的研究仍较少。

2.3 肠道微生物与 DTI

基于 DTI 技术,研究者发现健康年轻人的肠道微生物多样性与近皮层白质区域的各向异性分数相关^[23],而在健康老年人中,伊格兹氏菌科的相对丰度与白质高信号显著相关^[23],提示肠道微生物可影响白质微观结构的完整性。进一步研究发现,肠道微生物与白质结构的完整性可能受到性别因素的影响。Zhang 等^[23]发现在男性中,肠道微生物的多样性增高与白质区域的弥散率降低有关,但这种相关性在女性中却不存在。针对 MCI 患者的研究发现,拟杆菌属相对丰度较高的 MCI 患者表现出更高的白质高信号^[24],提示拟杆菌属可能是加重白质损害的潜在因素。

2.4 肠道微生物与 FDG-PET

研究证实,脑葡萄糖代谢水平减低是 AD 的一种生物标记物^[25]。FDG-PET 是一种无创地量化静息状态下皮层葡萄糖代谢水平的技术,已用于刻画 AD 患者异常的脑葡萄糖摄取情况及预测认知障碍的进展。越来越多的证据表明肠道微生物也在调节糖代谢的过程中发挥着重要作用^[26-27]。肠道微生物主要通过调节宿主肠道-大脑的信号通路及肠源性代谢产物的介导来影响糖代谢和能量的稳态^[27]。因此,FDG-PET 可潜在地反映肠道微生物对大脑皮层糖代谢的影响。目前一项基于 2-脱氧-2-[¹⁸F]FDG-PET 的研究发现,采用 27-羟基胆固醇喂养小鼠可以改变其肠道微生物群落的组成并降低小鼠脑葡萄糖的摄取率,进而损害小鼠的学习记忆功能^[28],提示我们肠道微生物的改变对脑葡萄糖代谢具有潜在的调节作用。然而,当前研究主要是基于动物模型,尚缺少联合肠道微生物与 FDG-PET 技术阐释 AD 疾病谱中肠道菌群调节皮层糖代谢的机制研究。

3 展望

肠道菌群失调被认为是 AD 潜在的致病因素。许多研究证实,AD 疾病谱的肠道微生物种类及多样性发生了特征性的改变。联合多模态神经影像技术,可从微观层面解析肠道

微生物调节大脑结构、功能、代谢水平的潜在机制,刻画肠道微生物对大脑形态及功能表征的影响,并从“肠-脑轴”的角度阐释 AD 可能的发病机制。此外,通过联合肠道微生物和多模态神经影像技术,可深入挖掘影响疾病进展的多组学(微生物组学和影像组学)特征,探索新的多组学生物标记物,用于早期精准诊断 AD。

然而,当前研究仍有以下不足:首先,大多数研究是横断面研究,尚不清楚肠道微生物的动态变化,因此,需要通过纵向研究探索 AD 肠道菌群和神经退行性变之间的动态相关性。其次,目前研究的样本量较少,且研究结果没有多个队列中进行反复验证,在今后的研究中需要增加样本量,并基于多中心进一步证实研究结论。最后,现有的研究结果显示 AD 肠道微生物的改变具有较大的异质性,这种差异可能是由样本量、生活方式、遗传因素、药物及 AD 诊断标准不同造成的,因此,需要建立一个标准化的有关肠道微生物研究的方案设计 & 数据分析标准。此外,比较不同痴呆类型患者的肠道微生物改变也是今后需要关注的研究点。未来针对肠道微生物进行干预可能为 AD 的防治提供新的治疗策略,联合神经影像组学对 AD 的早期诊断与评估更有发展前景。

[参考文献]

- [1]Jia L, Du Y, 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]Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [3]Sperting RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292.
- [4]Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 179-194.
- [5]Tarawneh R, Penhos E. The gut microbiome and Alzheimer's disease: Complex and bidirectional interactions [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 141: 104814.
- [6]Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [7]Chen C, Liao J, Xia Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation[J]. *Gut*, 2022, 71(11): 2233-2252.
- [8]Qian XH, Song XX, Liu XL, et al. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101317.
- [9]De Santis S, Moratal D, Canals S. Radiomicrobiomics: Advancing Along the Gut-brain Axis Through Big Data Analysis [J]. *Neuroscience*, 2019, 403: 145-149.
- [10]Sheng C, Du W, Liang Y, et al. An integrated neuroimaging-omics approach for the gut-brain communication pathways in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1211979.

- [11]Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158: 52-62.
- [12]Zhang L, Wang Y, Xiayu X, et al. Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(4): 1241-1257.
- [13]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.
- [14]Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537.
- [15]Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643.
- [16]Sheng C, Lin L, Lin H, et al. Altered Gut Microbiota in Adults with Subjective Cognitive Decline: The SILCODE Study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(2): 513-526.
- [17]Sheng C, Yang K, He B, et al. Combination of gut microbiota and plasma amyloid- β as a potential index for identifying pre-clinical Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis from the SILCODE study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 35.
- [18]Chen G, Zhou X, Zhu Y, et al. Gut microbiome characteristics in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3568-3580.
- [19]Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337-1346.
- [20]Guo M, Peng J, Huang X, et al. Gut Microbiome Features of Chinese Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease or Mild Cognitive Impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(1): 299-310.
- [21]Saji N, Niida S, Murotani K, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1008.
- [22]Pan Q, Li YQ, Guo K, et al. Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment Exhibit Altered Gut Microbiota Profiles [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 5578958.
- [23]Zhu J, Wang C, Qian Y, et al. Multimodal neuroimaging fusion biomarkers mediate the association between gut microbiota and cognition [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 113: 110468.
- [24]Liang X, Fu Y, Cao WT, et al. Gut microbiome, cognitive function and brain structure: a multi-omics integration analysis[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11: 49.
- [25]Ferreiro AL, Choi J, Ryou J, et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eabo2984.
- [26]Zhang S, Xu X, Li Q, et al. Brain Network Topology and Structural-Functional Connectivity Coupling Mediate the Association Between Gut Microbiota and Cognition [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 814477.
- [27]He B, Sheng C, Yu X, et al. Alterations of gut microbiota are associated with brain structural changes in the spectrum of Alzheimer's disease: the SILCODE study in Hainan cohort [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1216509.
- [28]李红艳, 闫少珍, 卢洁, 等. 肠道菌群介导海马体积萎缩引起 AD 谱系认知功能下降的探索性研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(10): 685-690.
- [29]Asaoka D, Xiao J, Takeda T, et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(1): 75-95.
- [30]Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1394-1401, 1401.e1-4.
- [31]Liu P, Jia XZ, Chen Y, et al. Gut microbiota interacts with intrinsic brain activity of patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(2): 163-173.
- [32]Hammond TC, Green SJ, Jacobs Y, et al. Gut microbiome association with brain imaging markers, APOE genotype, calcium and vegetable intakes, and obesity in healthy aging adults [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1227203.
- [33]Zhang S, Cai H, Wang C, et al. Sex-dependent gut microbiota-brain-cognition associations: a multimodal MRI study [J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 169.
- [34]Saji N, Murotani K, Hisada T, et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19227.
- [35]乔真, 王桂红, 王凯, 等. 阿尔茨海默病患者的葡萄糖代谢及 tau 蛋白沉积特点分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2021, 32(10): 692-695.
- [36]Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1105.
- [37]Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism [J]. *Exp Mol Med* 2022, 54: 377-392.
- [38]Hao L, Wang L, Ju M, et al. 27-Hydroxycholesterol impairs learning and memory ability via decreasing brain glucose uptake mediated by the gut microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115649.