

肠道菌群与老年认知障碍的研究进展

温娜娜¹, 郑国华^{*1,2}

1 上海中医药大学研究生院, 上海 201203

2 上海健康医学院护理与健康管理学院, 上海 201318

温娜娜, 郑国华. 肠道菌群与老年认知障碍的研究进展[J]. 微生物学通报, 2023, 50(2): 697-708.

WEN Nana, ZHENG Guohua. Research progress on gut microbiota and cognitive impairment in the elderly[J]. Microbiology China, 2023, 50(2): 697-708.

摘要: 认知减退是脑老化的一个重要特征, 随着年龄的增长, 炎症反应增加、抗氧化能力下降、血脑屏障损伤及海马结构变化都与老年人认知功能减退有关。近年来, 越来越多的研究发现伴随年龄增长而发生的肠道微生物组成变化也是影响老年认知功能的重要原因, 并逐渐成为老年认知障碍的重要研究靶点。大量研究发现, 肠道菌群可经肠脑轴对老年认知功能产生影响, 不仅可以通过神经递质、迷走神经、神经内分泌、免疫调节等途径影响大脑记忆、情感及其他认知领域的功能, 还可以通过影响 β -淀粉样蛋白沉积、脂多糖水平及小胶质细胞的发育与成熟影响认知功能。本文综述了近年来有关肠道菌群和老年认知功能障碍的相关进展, 以期对老年认知障碍相关疾病的防治与康复提供新的思路。

关键词: 肠道菌群; 脑肠轴; 认知障碍; β -淀粉样蛋白; 脂多糖; 小胶质细胞

Research progress on gut microbiota and cognitive impairment in the elderly

WEN Nana¹, ZHENG Guohua^{*1,2}

1 Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2 School of Nursing and Health Management, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: Cognitive decline, a major characteristic of brain aging in the elderly, is associated with the increasing inflammatory reaction, decreasing antioxidant capacity, the impairment of blood-brain barrier, and the structural change of hippocampus. Increasing studies have demonstrated that the changes of gut microbiota in the aging people are an important factor of

资助项目: 国家自然科学基金(82074510)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82074510).

*Corresponding author. E-mail: zhenggh@sumhs.edu.cn

Received: 2022-05-07; Accepted: 2022-08-08; Published online: 2022-10-17

cognitive impairment, which have gradually become a research hotspot. Gut microbiota can regulate the cognitive function of the elderly through gut-brain axis. They can affect the memory, emotion, and other cognitive domains of the elderly through the neurotransmitters, vagus nerve, nerve endocrine, and immunomodulation. Moreover, they can influence the cognitive function by regulating the beta-amyloid deposition, lipopolysaccharide levels, and the development and maturation of microglia. We reviewed the recent advances in research on gut microbiota and cognitive functions of the elderly, aiming to provide new ideas for the prevention and rehabilitation of cognitive impairment-related diseases in the elderly.

Keywords: gut microbiota; brain-gut axis; cognitive impairment; β -amyloid; lipopolysaccharide; microglia

老年认知障碍是介于正常衰老和痴呆之间的一种神经退行性病变,表现为不同程度的语言、记忆、视空间能力等方面的损害。随着全球人口老龄化的加剧,由认知障碍引起的老年性疾病已成为影响老年人群健康的公共卫生问题。遗传、年龄增加、不健康的生活方式、神经功能退化,以及脑血管疾病、糖尿病等慢性病都被认为是引起老年认知障碍的常见因素^[1-2]。肠道菌群是细菌、真菌及病毒等众多微生物的总称,其数量远远超过了我们人体细胞的数量,被认为是人体重要的“微生物器官”,与人体消化、免疫、营养、代谢及认知等生理功能紧密相关^[3]。研究已经证实机体内的肠道菌群可与宿主共同进化,保持动态变化,其在维持宿主的健康稳态中发挥着重要的作用^[4]。现有证据表明,肠道菌群可能会通过微生物-肠道-大脑(microbiota-gut-brain, MGB)轴影响宿主的大脑活动和行为,在老年认知障碍的发生发展进程中扮演着重要角色^[5]。本文就肠道菌群在老年认知障碍发生发展中的作用进行综述。

1 肠道菌群与老年性疾病

1.1 人体肠道菌群

肠道菌群是定殖于人体肠道内并长期与人体相互依存的微生物群,可通过新陈代谢活动与

宿主相互作用,共同进化,包括40多个菌属,1000个菌种,有大约100万亿个细胞,其编码基因数是人类基因组的150-200倍左右,约占我们人体重量的1kg左右^[6]。其中,厚壁菌门与拟杆菌门是人体内的优势菌群^[7]。肠道微生物不仅可以合成人体所需要的营养物质,而且还可以抵御病原体感染,同时有助于免疫功能的正常发挥^[8]。有研究表明,婴儿本身处在一个无菌的环境中,但从刚出生就开始了微生物的定殖,剖腹产出生的婴儿微生物菌群与母亲的皮肤及出生的周围环境相似,而经阴道顺产出生的婴儿微生物菌群与母亲阴道微生物种类相似,不仅出生方式,喂养方式和生长环境也都会对婴幼儿肠道菌群产生影响^[9]。在刚出生的最初几周,婴儿会逐渐形成以厌氧菌为主的复杂的微生物群落,而在出生后3-4年肠道菌群会逐渐趋于稳定并向成人的菌群组成进化,在成年期达到稳定状态,随着年龄的增加,老年人肠道菌群多样性和数量出现了显著的降低^[10]。一项随机对照试验发现,高脂肪饮食会降低人体中厚壁菌的丰度,增加类杆菌丰度^[11]。然而经常服用广谱抗生素会影响肠道微生物构成,减少生物多样性^[12]。不同的应激反应也可改变微生物的群落组成,表现为促炎细菌数量显著增加^[13],如有文献报道称炎症性肠病患者中大肠杆菌数量高于正常人^[14]。因此,

肠道菌群构成与数量受内外环境共同影响, 饮食结构、服用药物种类、生活环境、压力及感染等均可引起人体肠道菌群失调。

1.2 老年人肠道菌群特点

大量研究发现, 老年人肠道微生物种类与数量都发生了一定的改变, 表现为微生物种类和数量显著降低, 厚壁菌门/拟杆菌门比值出现下降。Claesson 等^[15]发现随着年龄的增加, 肠道菌群丰度及多样性出现减少, 逐渐形成肠道菌群VI型菌群为主的群落, 拟杆菌门增加、厚壁菌门减少。最近一项研究收集了30例健康老年人和10例健康青年人的粪便样本, 采用高通量测序技术分析发现, 与青年人相比, 老年人产丁酸细菌显著减少, 但具有差异性的粪芽孢菌属数量增多^[16]。然而, 由于各种原因, 菌群数量在不同的研究结果中可能存在区别, 通过16S rRNA基因测序检测老年大鼠与年轻大鼠肠道菌群, 发现拟杆菌数量减少, 厚壁菌门与放线菌门数量也均减少^[17]。

1.3 肠道菌群失调对老年性疾病的影响

正常情况下, 肠道菌群能够长期保持相对稳定的状态, 但受年龄增加、饮食、抗生素的使用、低体力活动等因素影响, 可能会使肠道菌群多样性发生改变, 导致肠道菌群失调, 诱发多种与认知障碍相关联的老年性疾病, 比如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、遗忘型轻度认知损害(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)、II型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)、高血压、脑卒中等。 β 淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结为阿尔茨海默病的主要病理表现, 肠道菌群失调导致阿尔茨海默病患者肠道菌群中有害菌群增加, 而有益菌群减少, 同时伴有血脑屏障通透性增加, 使更多的内毒素和淀粉样蛋白进入中枢神经系统, 最终导致认知障碍^[18]。王旭等^[19]发现, 与对照组相比, 厚壁菌门水平在aMCI和AD患者肠道菌群中下降, 而拟杆菌门在AD患者肠道

菌群中显著升高。炎症反应在II型糖尿病中起着关键作用, 肠道菌群及其代谢产物通过引发免疫系统的促炎反应, 影响 β 细胞功能和胰岛素敏感性, 造成糖代谢紊乱, 推动II型糖尿病的发展^[20]。另有研究发现, 与非糖尿病患者相比, 丁酸产生菌在糖尿病患者肠道菌群中降低, 而梭状芽孢菌和加氏乳杆菌及变形链球菌反而升高^[21]。中风患者伴有肠道微生物群失调, 肠道菌群可通过介导细菌成分、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和三甲胺 N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)、免疫细胞或细菌易位, 导致慢性全身炎症, 影响中风的预后^[22]。Stanley 等^[23]发现中风会引起肠道黏膜微生物组成发生变化, 导致嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)和梭菌种类相对增加。肠道菌群的代谢产物 SCFAs 可通过调节 G 蛋白耦联受体(G protein coupled receptor, GPR) 41 和嗅觉受体 78 (olfactory receptor 78, OLF78)影响血压^[24]。高血压患者肠道菌群紊乱不仅通过影响脂质代谢而影响血压变化, 还可导致炎症因子增加而影响血压^[25]。研究发现, 高血压患者的肠道菌群丰度及种类均发生改变, 产丁酸的厌氧菌和普雷沃菌相对丰度显著降低^[26]。

2 肠脑轴与认知功能

肠道微生物在肠道和大脑交流中的双向连接被称为 MGB 轴。MGB 轴主要是由大脑与栖息在肠道内的微生物形成的双向联系, 共同调控机体, 并为肠道菌群及其代谢产物进入大脑提供潜在途径, 包括神经递质、迷走神经、神经内分泌及免疫调节等途径, 肠道微生物可通过这些途径对大脑行为、记忆及认知功能产生影响。

2.1 神经递质途径

肠道菌群某些特定的菌株可以产生 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色

胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素等神经递质,可能通过肠神经直接或间接影响大脑的认知功能。GABA 是人类中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,参与机体认知相关活动。有研究发现,使用鼠李糖杆菌(JB-1)可以降低海马和杏仁核中 GABA B1b 受体的表达,导致中枢神经系统中可利用的 GABA 减少,进而影响中枢神经系统的兴奋性和认知功能^[27]。中枢神经系统少量的 5-HT 可直接参与情绪、记忆及认知的调节,而肠道菌群可通过调节嗜铬细胞影响 5-HT 的释放^[28]。另有研究显示,肠道菌群产生的代谢产物 SCFAs 与神经递质去甲肾上腺素的增加可能通过激活肠脑轴,增加下丘脑与海马体中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的释放,进一步影响学习、记忆及抗焦虑行为^[29]。

2.2 迷走神经途径

迷走神经是副交感神经的重要组成部分,主要包括 80%的传入纤维和 20%的传出纤维,也是肠道微生物群对大脑产生影响的主要途径。肠内分泌细胞会与迷走神经的神经元形成突触,可通过感知神经递质、肠道激素及细菌代谢产物将肠道信息传给中枢神经系统,进而影响大脑行为和认知功能。早期有实验表明口服空肠弯曲菌会使 nTS (孤束核)中 c-Fos (神经元激活标记物)表达增加,激活迷走神经感觉神经元,进一步向大脑传递信息^[30]。Liu 等^[31]发现长期使用鼠李糖乳杆菌可以增加小鼠的探索行为,但切断迷走神经却未发现同样的效果,证实了迷走神经在大脑与胃肠道双向交流中发挥着非常重要的作用。

2.3 神经内分泌途径

肠道菌群在下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的发育和调节中起着重要作用,可以通过 HPA 轴调节大脑和肠道功能。HPA 轴是神经内分泌系统的重要

组成部分,参与应激反应,而慢性应激会破坏肠道屏障,导致细菌泄露和部分免疫系统激活,使梭状芽孢杆菌水平增加,同时增加了炎症细胞因子白介素-6 (IL-6)和白介素-1 β (IL-1 β)水平,导致 HPA 轴过度激活、皮质类固醇水平上升,影响海马和杏仁核结构,进一步影响认知功能^[29,32]。有文献报道,与无特定性病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠相比,无菌(germ-free, GF 小鼠)HPA 轴对应激反应更加敏感,并表现出焦虑和认知障碍^[33]。实验研究也发现,服用益生菌可以影响 HPA 轴的活性^[34]。另外, Sudo 等^[35]在研究中发现双歧杆菌的定殖可逆转无菌小鼠中 HPA 过度的应激反应,而早期的肠道菌群是 HPA 轴发育和应激反应的关键。

2.4 免疫调节途径

免疫系统作为 MGB 轴的重要组成部分,在胃肠道和大脑的双向交流方面起着重要的作用,肠道菌群可通过免疫系统影响大脑的功能和行为。一方面,肠道微生物可能会影响外周免疫细胞的激活,包括细胞免疫和体液免疫,导致炎症细胞因子 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)等的增加,通过血液循环影响中枢神经系统,进而损害认知功能^[36];另一方面,SCFAs 作为肠道微生物的代谢产物可调节小胶质细胞的发育与成熟,而小胶质细胞是人体的一种免疫细胞,参与吞噬作用,调节炎症和抗原呈递,活化的小胶质细胞释放促炎细胞因子和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)间接激活星型胶质细胞,诱发炎症反应,导致突触功能障碍和神经元死亡,从而加剧认知功能的损害^[37]。血脑屏障是 MGB 轴中重要的免疫屏障,肠道菌群减少可能导致血脑屏障完整性被破坏,直接影响大脑的行为、记忆、认知等功能^[38]。微生物早期定殖影响免疫系统的发展。有研究发现,与 SPF 小鼠相比,GF 小鼠免疫系统缺陷,同时将正常菌

群定殖 GF 小鼠后免疫功能会恢复正常状态^[35]。在另一项研究中, Klüber 等^[39]将节段丝状细菌与无菌小鼠单关联, 发现免疫系统恢复正常。

3 肠道菌群与认知障碍

3.1 老年认知障碍的产生机制

大量研究表明, 认知障碍的发生机制可能与氧化应激损伤、炎症因子标志物增加、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)功能障碍及海马结构变化有关。此外, 认知障碍的发生也与淀粉样蛋白沉积^[40]、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平的升高^[41]及小胶质细胞的过度激活等^[42]有密切关系。

3.1.1 氧化应激损伤与认知障碍

正常情况下, 机体处于一种氧化和抗氧化的平衡状态, 随着年龄增长, 抗氧化能力出现下降及氧化应激损伤增加, 造成脂质过氧化物产物升高, 促进认知障碍的发生^[17]。首先, 氧化应激损伤会破坏线粒体功能, 使活性氧自由基水平增加, 损伤脂质和蛋白质等生物大分子, 破坏大脑组织结构, 最终影响认知功能^[43]。其次, 海马和内侧前额叶中脂质过氧化物增加, 抑制海马神经前体细胞增殖, 对记忆和认知产生影响^[17]。

3.1.2 炎症因子与认知障碍

Kim 等^[44]发现 AD 患者血清中炎症因子标志物 TNF- α 与 IL-6 水平增加。炎症因子水平增加可能会延长神经炎症的过程, 而神经炎症是认知障碍发生的主要因素。一方面, 神经炎症产生的炎性细胞因子, 如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 这些细胞因子可通过血液循环到达中枢神经系统, 影响认知障碍的发生^[45]; 另一方面, 神经炎症反应可以抑制神经干细胞的增殖, 促进其凋亡, 降低分化成神经元和胆碱能神经元的比例, 从而引起认知障碍^[46]。

3.1.3 血脑屏障与认知障碍

血脑屏障是大脑功能发育的关键, 主要是由

紧密连接蛋白和微血管内皮细胞组成, 可维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)和大脑稳态, 防止病原体和毒素侵害^[47]。首先, 紧密蛋白的改变破坏血脑屏障的完整性, 使神经毒性物质、细胞和微生物等从循环系统进入中枢神经系统, 引发一系列的免疫和炎症反应, 导致认知障碍^[47]。其次, 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)作为血脑屏障中清除 β 淀粉样蛋白的主要受体, BBB 完整性损伤, 导致内皮 LRP1 表达减少, 促使 A β 在大脑中积累^[48]。

3.1.4 海马区结构变化与认知障碍

海马区作为大脑边缘系统的组成部分, 主要与学习、记忆及认知能力的下降有关^[49]。研究发现, 认知衰弱老年人的海马(hippocampus, HPC)亚区萎缩, 证实了海马部分亚区显著萎缩可能是认知功能障碍的潜在机制^[50]。在记忆形成的过程中, 突触可塑性对信息储存是必要的, 海马 CA1 区突触结构发生改变, 使得神经介质的传递速度和神经传导速度降低, 认知能力的下降也就随之发生^[51]。同时, 在太极拳练习之后, 发现海马-mpfc (内侧前额皮质)连接的耦合增加, 促进了记忆的改善^[52]。

3.1.5 β -淀粉样蛋白与认知障碍

β -淀粉样蛋白(一种含有 39–43 个氨基酸的多肽)的过度沉积可能通过激活小胶质细胞引起神经炎症反应, 促进神经元的丢失或凋亡, 导致认知障碍的发生^[53]。研究发现在 AD 小鼠模型中, 淀粉前体样蛋白(amyloid precursor protein, APP)产生的 A β 与 RCTF 肽增加, 会逐渐损害参与记忆和认知的溶酶体^[54]。

3.1.6 LPS 与认知障碍

LPS 通过识别小胶质细胞与星形胶质细胞上表达的 CD14/TLR4 受体复合物, 然后激活 NF- κ B 信号通路, 诱导神经炎症及神经变性的产

生, 使促炎因子标志物增加, 从而导致认知障碍^[55]。此外, LPS 还可增加神经元 LRP1 的表达, 导致 A β 沉积, 进一步损害认知障碍^[56]。

3.1.7 小胶质细胞与认知障碍

过度激活的小胶质细胞可促进炎症细胞因子[TNF- α 、IL-1、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)等]的释放, 加重神经炎症, 损伤神经元和突触, 进一步加重认知功能的损害^[42,57]。另外, 还可以增加 β -分泌酶和 γ -分泌酶的活性, 促使 β -淀粉样蛋白积累, 形成一个破坏性的反馈循环, 导致认知功能障碍的发生^[58]。

3.2 肠道菌群与 β 淀粉样蛋白

肠道菌群可能通过多种途径影响 β -淀粉样蛋白。一方面, 可能通过 MAPK 信号通路降低双特异性磷酸酶 6 (dual specificity phosphatase 6, DUSP 6) 的表达, 增加 A β 沉积^[59]; 另一方面, 可能通过大脑中的 C/EBP β /AEP 信号传导影响斑块沉积^[60]。Lee 等^[61]发现长双歧杆菌, 尤其是变形杆菌群可以通过抑制 A β 斑块积累和 NF- κ B 激活, 增加 BDNF 的表达, 从而减缓老年小鼠的认知障碍。有实验通过粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)对 Tg 小鼠进行干预, 可有效减少 Tg 小鼠淀粉样沉积及 A β 40 和 A β 42, 同时减缓了认知障碍进程^[4]。通过采用 16S rRNA 基因序列检测小鼠肠道菌群组成, 发现与无菌转基因小鼠相比, 无特异性病原体转基因小鼠在 5 个月龄时肠道菌群组成发生了变化, 酸性拟杆菌数量增加, 同时出现了淀粉样蛋白沉积和认知功能减退; 并且发现在 5 月龄时肠道菌群紊乱比其他月龄更严重, 可能肠道菌群对斑块积累有一定的影响作用^[62]。此外, 可能还存在一种潜在的信号机制, 肠道微生物群可作为一个中间介质降低 MAPK 通路来抑制因子 DUSP 6 的表达, 而 DUSP 6 作为细胞外调节蛋白激酶

(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 激活的抑制剂, ERK1/2 可被双亮氨酸拉链激酶 (double leucine zipper kinase, DLK) 激活, 并继续诱导 cFos 磷酸化, 刺激转录因子 AP-1, 从而增加淀粉样蛋白- β 水平^[59]。

3.3 肠道菌群与脂多糖

神经炎症可诱导神经元丢失并激活髓鞘损伤, 导致认知功能损伤, 被认为是一种引起老年人认知功能障碍的主要因素。研究已经证明, 脂多糖(LPS)与神经炎症关系密切, LPS 蛋白复合物可与 Toll 样受体 4 (TLR-4) 结合, 激活 NF- κ B 信号通路, 然后通过髓化样分子 88 (MyD88) 依赖性通路产生促炎细胞因子诱导神经炎症, 而肠道微生物可调节机体内 LPS 的产生, 并影响神经炎症发生与发展^[63]。有研究发现高脂肪饮食可导致革兰氏阳性菌的双歧杆菌水平降低, 增加了小鼠体内 LPS, 证实了双歧杆菌与 LPS 存在一定的负相关关系^[64]。同时, 与 HF 高脂肪喂养小鼠相比, HF FOS (低聚果糖) 喂养小鼠炎症水平与 LPS 水平都恢复正常, 表明 HF 喂养小鼠体内的炎症反应机制很可能依赖于肠道革兰氏阴性衍生化合物——LPS^[64]。有研究发现, 将老年菌群定殖给年轻大鼠, 血浆中 LPS 浓度会随着年龄的增加而升高^[65]。对 LPS 诱导的认知障碍小鼠给予 SR79 (一种厌氧产丁酸细菌) 治疗, 不仅改善认知功能, 还降低了小胶质细胞的活化^[66]。另有研究也证实喂养外阴双歧杆菌和多雷双歧杆菌的小鼠可抑制细菌 LPS 的产生^[67]。

3.4 肠道菌群与小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统中的一种固有免疫细胞, 早期可通过程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)机制控制神经细胞发生与凋亡的相对比例, 而成熟后的小胶质细胞具有调节免

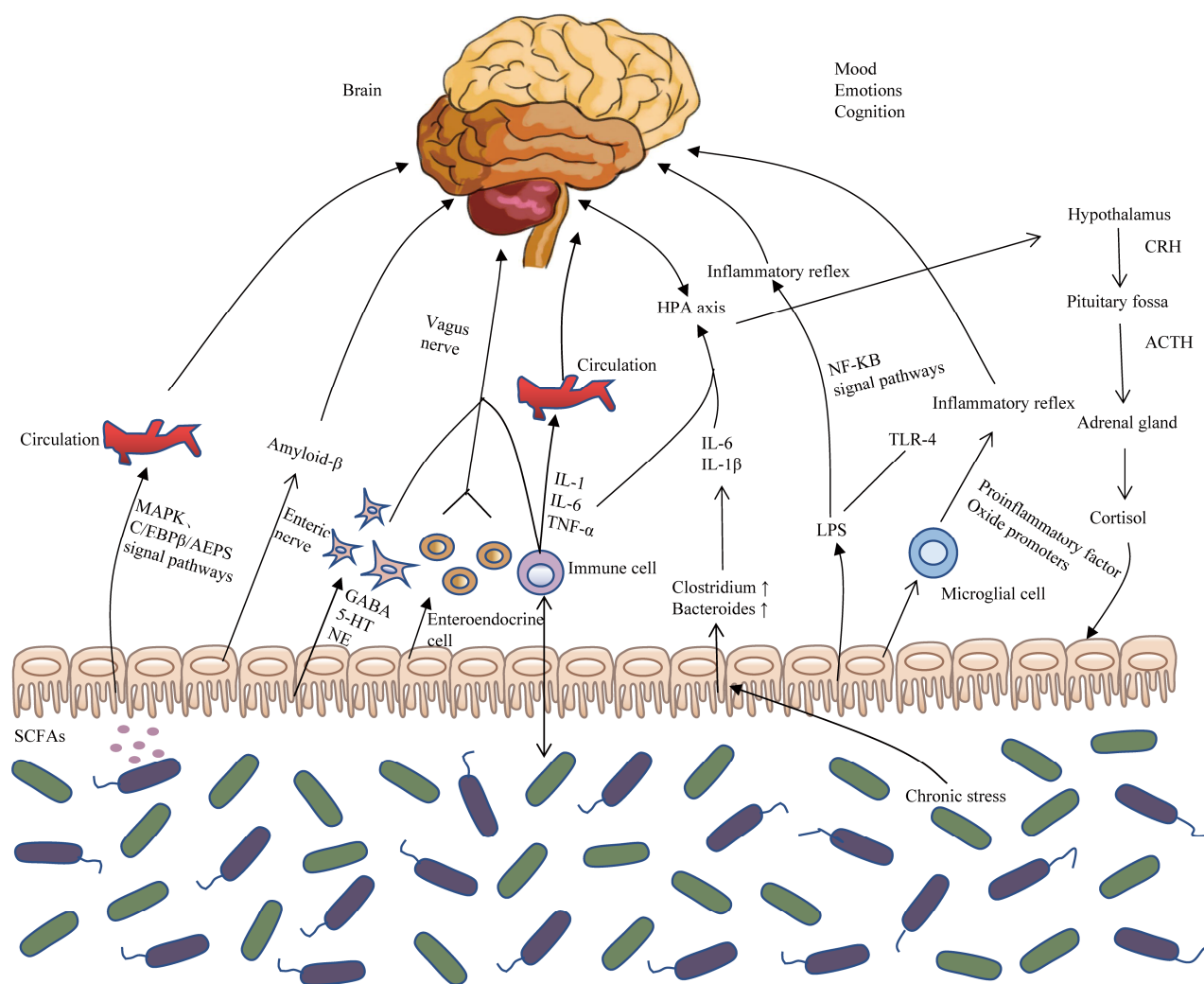


图1 肠道菌群与老年认知障碍的关系 GABA: γ -氨基丁酸; 5-HT: 5-羟色胺; NE: 去甲肾上腺素; IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; HPA 轴: 下丘脑-垂体-肾上腺轴; LPS: 脂多糖; TLR-4: Toll 样受体 4; CRH: 促肾上腺皮质激素释放激素; ACTH: 促肾上腺皮质激素; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; NF- κ B: 核因子- κ B; SCFAs: 短链脂肪酸

Figure 1 Relationship between gut microbiota and cognitive impairment in the elderly. GABA: Gamma-aminobutyric acid; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; NE: Norepinephrine; IL: Interleukin; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; HPA axis: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; LPS: Lipopolysaccharide; TLR-4: Toll-like receptor 4; CRH: Corticotropin releasing hormone; ACTH: Adreno-cortico-tropic-hormone; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; SCFAs: Short chain fatty acids.

疫反应和炎症等功能^[68]。研究证实,小胶质细胞可以通过清除 β -淀粉样蛋白毒性积累和吞噬细胞碎片对认知功能起保护作用,但是随着疾病的发展,激活的小胶质细胞吞噬和清除毒性物质的作

用减弱,导致海马区 β 淀粉样蛋白堆积,加重了认知功能的损害^[69]。同时,激活的小胶质细胞会分泌大量的促炎性因子和促氧化物,持续影响炎症过程,从而损害认知功能^[58]。在小胶质细胞

中高表达的髓性细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2), 也可通过 PI3K/AKT/FoxO3a 信号通路促进机体促炎因子水平升高, 而加重认知功能损伤^[70]。研究表明, 肠道菌群可能通过影响细胞增殖激活的相关基因而影响小胶质细胞的发育与成熟, 尤其是 DNA 损伤诱导转录因子 4 样蛋白(DNA damage inducible transcript 4, DDIT 4), DDIT 4 是 GF 小鼠小胶质细胞中扩增最多的基因, 可通过抑制雷帕霉素复合物(mTORC) 1 和激活 mTORC2 调节小胶质细胞的生长、增殖和存活^[71-72]。GF 小鼠中小胶质细胞成熟、分化及功能表现出一定的缺陷, 导致免疫反应降低, 证实肠道微生物参与小胶质细胞介导的免疫应答^[73]。有研究报道 GF 小鼠或喂抗生素都会损害小胶质细胞的成熟和细胞形态, 同时发现微生物群的代谢产物 SCFA 可恢复小胶质细胞的不成熟与畸形, 说明复杂的肠道微生物群可维持小胶质细胞的稳态^[72]。

4 小结

综上所述, 肠道菌群及其代谢产物在老年认知障碍的发生发展过程中起着重要的作用, 不仅可以通过肠脑轴中的多种交流途径影响认知功能, 还可通过影响 β -淀粉样蛋白沉积、LPS 水平及小胶质细胞的发育与成熟导致认知障碍见图 1。然而, 此前关于肠道菌群的研究多用动物实验, 与人体有一定的差别, 需要更多的临床数据来证实。同时, 肠道菌群影响淀粉样蛋白、LPS 水平及调控小胶质细胞的发育与成熟之间的机制尚未完全明确, 需要进一步探索。

REFERENCES

- [1] 曹江翎, 王焯, 钱东福, 杨帆. 老年人群认知障碍影响因素及作用机制[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2019, 19(2): 119-123.
CAO JL, WANG Y, QIAN DF, YANG F. Analysis of influencing factors and mechanism of cognitive impairment in elderly population[J]. Journal of Nanjing Medical University (Social Sciences), 2019, 19(2): 119-123 (in Chinese).
- [2] 蔡俊, 张忠兴. 功能性锻炼结合认知训练对老年轻度认知障碍患者认知功能影响研究[J]. 牡丹江师范学院学报(自然科学版), 2019(2): 43-47.
CAI J, ZHANG ZX. Effect of functional exercise combined with cognitive training on cognitive function in young and young patients with cognitive impairment[J]. Journal of Mudanjiang Normal University (Natural Sciences Edition), 2019(2): 43-47 (in Chinese).
- [3] INTEGRATIVE HMP (IHMP) RESEARCH NETWORK CONSORTIUM. The integrative human microbiome project[J]. Nature, 2019, 569(7758): 641-648.
- [4] SUN J, XU JX, LING Y, WANG FY, GONG TY, YANG CW, YE SQ, YE KY, WEI DH, SONG ZQ, CHEN DN, LIU JM. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. Translational Psychiatry, 2019, 9: 189.
- [5] PUSHPANATHAN P, MATHEW GS, SELVARAJAN S, SESHADRI KG, SRIKANTH P. Gut microbiota and its mysteries[J]. Indian Journal of Medical Microbiology, 2019, 37(2): 268-277.
- [6] SEBASTIÁN DOMINGO JJ, SÁNCHEZ SÁNCHEZ C. From the intestinal flora to the microbiome[J]. Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva, 2018, 110(1): 51-56.
- [7] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, FRANCESCHI F, MIGGIANO GAD, GASBARRINI A, MELE MC. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases[J]. Microorganisms, 2019, 7(1): 14.
- [8] KATAOKA K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease[J]. The Journal of Medical Investigation: JMI, 2016, 63(1/2): 27-37.
- [9] SAKWINSKA O, FOATA F, BERGER B, BRÜSSOW H, COMBREMONT S, MERCENIER A, DOGRA S, SOH SE, YEN JK, HEONG GS, LEE YS, YAP F, MEANEY MJ, CHONG YS, GODFREY KM, HOLBROOK JD. Does the maternal vaginal microbiota play a role in seeding the microbiota of neonatal gut and nose?[J]. Beneficial Microbes, 2017, 8(5): 763-778.
- [10] ODAMAKI T, KATO K, SUGAHARA H, HASHIKURA N, TAKAHASHI S, XIAO JZ, ABE F, OSAWA R. Age-related changes in gut microbiota composition from

- newborn to centenarian: a cross-sectional study[J]. *BMC Microbiology*, 2016, 16: 90.
- [11] WAN Y, WANG FL, YUAN JH, LI J, JIANG DD, ZHANG JJ, LI H, WANG RY, TANG J, HUANG T, ZHENG JS, SINCLAIR AJ, MANN J, LI D. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial[J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1417-1429.
- [12] ANGELUCCI F, CECHOVA K, AMLEROVA J, HORT J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 108.
- [13] GAO XH, CAO QH, CHENG Y, ZHAO DD, WANG Z, YANG HB, WU QJ, YOU LJ, WANG Y, LIN YT, LI XJ, WANG Y, BIAN JS, SUN DD, KONG LY, BIRNBAUMER L, YANG Y. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(13): E2960-E2969.
- [14] NI J, WU GD, ALBENBERG L, TOMOV VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation?[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(10): 573-584.
- [15] CLAESSEON MJ, CUSACK S, O'SULLIVAN O, GREENE-DINIZ R, de WEERD H, FLANNERY E, MARCHESI JR, FALUSH D, DINAN T, FITZGERALD G, STANTON C, van SINDEREN D, O'CONNOR M, HARNEDY N, O'CONNOR K, HENRY C, O'MAHONY D, FITZGERALD AP, SHANAHAN F, TWOMEY C, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4586-4591.
- [16] 余莉, 李红, 王思平. 基于高通量测序技术研究老年人肠道菌群结构变化[J]. *胃肠病学*, 2019, 24(9): 517-523.
- YU L, LI H, WANG SP. Changes of gut microbiota composition in elderly people based on high-throughput sequencing[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2019, 24(9): 517-523 (in Chinese).
- [17] 李艳丽. 肠道微生态在脑老化认知功能减退中的作用及机制研究[D]. 太原: 山西医科大学博士学位论文, 2019.
- LI YL. Study on the role and mechanism of gut microbiome in cognitive decline in normal brain aging[D]. Taiyuan: Doctoral Dissertation of Shanxi Medical University, 2019 (in Chinese).
- [18] La ROSA F, CLERICI M, RATTO D, OCCHINEGRO A, LICITO A, ROMEO M, IORIO CD, ROSSI P. The gut-brain axis in alzheimer's disease and *Omega-3*. A critical overview of clinical trials[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1267.
- [19] 王旭, 马素亚, 周梦玲, 李晨萌, 魏明清, 倪敬年, 李婷, 田金洲, 时晶. 阿尔茨海默病肠道菌群相对丰度与认知功能的关系[J]. *医学综述*, 2021, 27(17): 3498-3503.
- WANG X, MA SY, ZHOU ML, LI CM, WEI MQ, NI JN, LI T, TIAN JZ, SHI J. Correlation between relative abundance of gut microbiome and cognitive function in alzheimer's disease[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(17): 3498-3503 (in Chinese).
- [20] SCHEITHAUER TPM, RAMPANELLI E, NIEUWDORP M, VALLANCE BA, VERCHERE CB, van RAALTE DH, HERREMA H. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 571731.
- [21] MUÑOZ-GARACH A, DIAZ-PERDIGONES C, TINAHONES FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrinología y Nutrición: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinología y Nutrición*, 2016, 63(10): 560-568.
- [22] YAMASHIRO K, KURITA N, URABE T, HATTORI N. Role of the gut microbiota in stroke pathogenesis and potential therapeutic implications[J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2021, 77(Suppl 2): 36-44.
- [23] STANLEY D, MOORE RJ, WONG CHY. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 568.
- [24] 胡娟, 汪星辉, 高杉, 孟祥云. 肠道菌群在心血管疾病中的作用及其机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(11): 1496-1500.
- HU J, WANG XH, GAO S, MENG XY. Research progress on role and mechanism of gut microbiota in cardiovascular diseases[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(11): 1496-1500 (in Chinese).
- [25] 魏康, 姜宁宁, 申意伟, 康国彬. 肠道菌群与高血压的机制探讨及相关治疗[J]. *重庆医学*, 2022, 51(11): 1963-1967.
- WEI K, JIANG NN, SHEN YW, KANG GB. Mechanism of gut microbiota and hypertension and its related treatment[J]. *Chongqing Medicine*, 2022, 51(11): 1963-1967 (in Chinese).
- [26] XIE D, ZHANG MS, WANG BL, LIN H, WU EQ, ZHAO HH, LI SC. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2019, 16(6): 872-881.
- [27] BRAVO JA, FORSYTHE P, CHEW MV, ESCARAVAGE E, SAVIGNAC HM, DINAN TG,

- BIENENSTOCK J, CRYAN JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [28] BACQUÉ-CAZENAVE J, BHARATIYA R, BARRIÈRE G, DELBECQUE JP, BOUGUIYOUN N, Di GIOVANNI G, CATTART D, de DEURWAERDÈRE P. Serotonin in animal cognition and behavior[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1649.
- [29] BERMÚDEZ-HUMARÁN LG, SALINAS E, ORTIZ GG, RAMIREZ-JIRANO LJ, MORALES JA, BITZER-QUINTERO OK. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 890.
- [30] GOEHLER LE, GAYKEMA RPA, OPITZ N, REDDAWAY R, BADR N, LYTE M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2005, 19(4): 334-344.
- [31] LIU YP, SANDERSON D, MIAN MF, MCVEY NEUFELD KA, FORSYTHE P. Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of *Lactobacillus rhamnosus* on behavior and the corticosterone stress response[J]. Neuropharmacology, 2021, 195: 108682.
- [32] van BODEGOM M, HOMBERG JR, HENCKENS MJAG. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2017, 11: 87.
- [33] 詹红丽, 王雯. 肠道菌群影响大脑途径的研究进展[J]. 胃肠病学, 2017, 22(9): 572-574.
ZHAN HL, WANG W. Advances in study on affecting pathway of intestinal flora on brain[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2017, 22(9): 572-574 (in Chinese).
- [34] HUO R, ZENG BH, ZENG L, CHENG K, LI B, LUO YY, WANG HY, ZHOU CJ, FANG L, LI WX, NIU R, WEI H, XIE P. Microbiota modulate anxiety-like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2017, 7: 489.
- [35] SUDO N, CHIDA Y, AIBA YJ, SONODA J, OYAMA N, YU XN, KUBO C, KOGA Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. The Journal of Physiology, 2004, 558(Pt 1): 263-275.
- [36] 王逸云. 肠道微生物与脑—肠轴的相互作用机制研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学硕士学位论文, 2018.
WANG YY. Advances in the research of interaction mechanism between intestinal microbiota and brain-gut axis[D]. Chongqing: Master's Thesis of Chongqing Medical University, 2018 (in Chinese).
- [37] CARTER SF, HERHOLZ K, ROSA-NETO P, PELLERIN L, NORDBERG A, ZIMMER ER. Astrocyte biomarkers in alzheimer's disease[J]. Trends in Molecular Medicine, 2019, 25(2): 77-95.
- [38] PARKER A, FONSECA S, CARDING SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health[J]. Gut Microbes, 2020, 11(2): 135-157.
- [39] KLÜBER P, MEURER SK, LAMBERTZ J, SCHWARZ R, ZECHEL-GRAN S, BRAUNSCHWEIG T, HURKA S, DOMANN E, WEISKIRCHEN R. Depletion of lipocalin 2 (LCN₂) in mice leads to dysbiosis and persistent colonization with segmented filamentous bacteria[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(23): 13156.
- [40] KIM MS, KIM Y, CHOI H, KIM W, PARK S, LEE D, KIM DK, KIM HJ, CHOI H, HYUN DW, LEE JY, CHOI EY, LEE DS, BAE JW, MOOK-JUNG I. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model[J]. Gut, 2020, 69(2): 283-294.
- [41] ZHAO JY, BI W, XIAO S, LAN X, CHENG XF, ZHANG JW, LU DX, WEI W, WANG YP, LI HM, FU YM, ZHU LH. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 5790.
- [42] 费尔立, 顾耘, 黄凯, 潘露茜. 小胶质细胞功用在认知功能障碍中的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(2): 199-202.
FEI EL, GU Y, HUANG K, PAN LX. Advances in microglia function in cognitive dysfunction[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2021, 19(2): 199-202 (in Chinese).
- [43] DESBONNET L, CLARKE G, TRAPLIN A, O'SULLIVAN O, CRISPIE F, MOLONEY RD, COTTER PD, DINAN TG, CRYAN JF. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2015, 48: 165-173.
- [44] KIM YS, LEE KJ, KIM H. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Psychogeriatrics: the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society, 2017, 17(4): 224-230.
- [45] PAOURI E, TZARA O, ZENELAK S,

- GEORGOPOULOS S. Genetic deletion of tumor necrosis factor- α attenuates amyloid- β production and decreases amyloid plaque formation and glial response in the 5XFAD model of alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2017, 60(1): 165-181.
- [46] 韦美丹, 林继宗, 朱宁, 王克万, 王勇. A β 1-42 作用的小胶质细胞对体外培养的神经干细胞生存的影响[A]//2013年广东省药师周大会论文集[C]. 广州, 2013: 266.
- WEI MD, LIN JZ, ZHU N, WANG KW, WANG Y. Effects of A β 1 - 42 - induced microglial cells on survival of neural stem cells *in vitro*[A]//Selected Papers of Guangdong Pharmacists' Weekly Conference in 2013[C]. Guangzhou, 2013: 266 (in Chinese).
- [47] SWEENEY MD, SAGARE AP, ZLOKOVIC BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2018, 14(3): 133-150.
- [48] DEANE R, WU ZH, SAGARE A, DAVIS J, YAN SD, HAMM K, XU F, PARISI M, LaRUE B, HU HW, SPIJKERS P, GUO H, SONG XM, LENTING PJ, van NOSTRAND WE, ZLOKOVIC BV. LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of A β isoforms[J]. *Neuron*, 2004, 43(3): 333-344.
- [49] LEE GW, KIM JH, KIM MS. Reduction of long-term potentiation at Schaffer collateral-CA1 synapses in the rat hippocampus at the acute stage of vestibular compensation[J]. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 2017, 21(4): 423-428.
- [50] WAN MY, YE Y, LIN HY, XU Y, LIANG SX, XIA R, HE JQ, QIU PT, HUANG CW, TAO J, CHEN LD, ZHENG GH. Deviations in hippocampal subregion in older adults with cognitive frailty[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 12: 615852.
- [51] 黎帅, 黄桂兰, 张泓, 邹莹洁, 郭奎奎, 邓多喜, 赵东风, 谭洁. 穴位埋线疗法对缺血性认知障碍模型大鼠的学习记忆力及海马 CA1 区突触超微结构的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(11): 1267-1272.
- LI S, HUANG GL, ZHANG H, ZOU YJ, GUO KK, DENG DX, ZHAO DF, TAN J. Effect of acupoint catgut embedding therapy on learning, memory, and synaptic ultrastructure in the hippocampal CA1 region in rats with ischemic cognitive impairment[J]. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*, 2018, 38(11): 1267-1272 (in Chinese).
- [52] 王治国, 战莹, 张国旭, 武晓丹, 霍花. β -淀粉样蛋白沉积与轻度认知障碍患者认知功能的相关性[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(5): 331-335.
- WANG ZG, ZHAN Y, ZHANG GX, WU XD, HUO H. Correlation of β -amyloid deposition with cognitive function in mild cognitive impairment patients[J]. *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly*, 2020, 19(5): 331-335 (in Chinese).
- [53] 王治国, 战莹, 张国旭, 武晓丹, 霍花. β -淀粉样蛋白沉积与轻度认知障碍患者认知功能的相关性[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(5): 331-335.
- WANG ZG, ZHAN Y, ZHANG GX, WU XD, HUO H. Correlation of β -amyloid deposition with cognitive function in mild cognitive impairment patients[J]. *Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly*, 2020, 19(5): 331-335 (in Chinese).
- [54] KNOPMAN DS, AMIEVA H, PETERSEN RC, CHÉTELAT G, HOLTZMAN DM, HYMAN BT, NIXON RA, JONES DT. Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021, 7(1): 33.
- [55] 董晓辉. Arctigen 对 LPS 诱导的神经炎症和认知障碍的保护作用及机制研究[D]. 洛阳: 河南科技大学硕士学位论文, 2020.
- DONG XH. The protective effects and underlying mechanisms of arctigen on lipopolysaccharide induced neuroinflammation and cognitive impairment[D]. Luoyang: Master's Thesis of Henan University of Science and Technology, 2020 (in Chinese).
- [56] JAEGER LB, DOHGU S, SULTANA R, LYNCH JL, OWEN JB, ERICKSON MA, SHAH GN, PRICE TO, FLEEGAL-DEMOTTA MA, ALLAN BUTTERFILED D, BANKS WA. Lipopolysaccharide alters the blood-brain barrier transport of amyloid β protein: a mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009, 23(4): 507-517.
- [57] HANSEN DV, HANSON JE, SHENG M. Microglia in alzheimer's disease[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2018, 217(2): 459-472.
- [58] QIN Q, TENG ZQ, LIU CM, LI Q, YIN YS, TANG Y. TREM2, microglia, and alzheimer's disease[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021, 195: 111438.
- [59] HUANG YW A, ZHOU B, WERNIG M, SÜDHOF TC. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 differentially stimulate APP transcription and a β secretion[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 427-441.e21.
- [60] CHEN C, AHN EH, KANG SS, LIU X, ALAM A, YE KQ. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model[J]. *Science Advances*, 2020, 6(31): eaba0466.
- [61] LEE HJ, LEE KE, KIM JK, KIM DH. Suppression of gut dysbiosis by *Bifidobacterium longum* alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice[J].

- Scientific Reports, 2019, 9: 11814.
- [62] LI Z, ZHU H, GUO YX, DU XP, QIN C. Gut microbiota regulate cognitive deficits and amyloid deposition in a model of Alzheimer's disease[J]. Journal of Neurochemistry, 2020, 155(4): 448-461.
- [63] BATISTA CRA, GOMES GF, CANDELARIO-JALIL E, FIEBICH BL, de OLIVEIRA ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(9): 2293.
- [64] CANI PD, NEYRINCK AM, FAVA F, KNAUF C, BURCELIN RG, TUOHY KM, GIBSON GR, DELZENNE NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [65] ZHANG Y, ZHANG S, LI BL, LUO YC, GONG YT, JIN XX, ZHANG JW, ZHOU Y, ZHUO XZ, WANG ZX, ZHAO XB, HAN XJ, GAO YL, YU H, LIANG DS, ZHAO SQ, SUN DH, WANG DY, XU W, QU GJ, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome[J]. Cardiovascular Research, 2022, 118(3): 785-797.
- [66] GO J, CHANG DH, RYU YK, PARK HY, LEE IB, NOH JR, HWANG DY, KIM BC, KIM KS, LEE CH. Human gut microbiota *Agathobaculum butyriciproducens* improves cognitive impairment in LPS-induced and APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease[J]. Nutrition Research, 2021, 86: 96-108.
- [67] YOSHIDA N, EMOTO T, YAMASHITA T, WATANABE H, HAYASHI T, TABATA T, HOSHI N, HATANO N, OZAWA G, SASAKI N, MIZOGUCHI T, AMIN HZ, HIROTA Y, OGAWA W, YAMADA T, HIRATA KI. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis[J]. Circulation, 2018, 138(22): 2486-2498.
- [68] NAYAK D, ROTH TL, MCGAVERN DB. Microglia development and function[J]. Annual Review of Immunology, 2014, 32: 367-402.
- [69] ABDEL-HAQ R, SCHLACHETZKI JCM, GLASS CK, MAZMANIAN SK. Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2019, 216(1): 41-59.
- [70] WANG YP, LIN Y, WANG LH, ZHAN HR, LUO XT, ZENG YY, WU W, ZHANG XM, WANG F. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice[J]. Aging, 2020, 12(20): 20862-20879.
- [71] MIAO ZF, SUN JX, ADKINS-THREATS M, PANG MJ, ZHAO JH, WANG X, TANG KW, WANG ZN, MILLS JC. DDIT4 licenses only healthy cells to proliferate during injury-induced *Metaplasia*[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 260-271.e10.
- [72] ERNY D, LENA HRABĚ de ANGELIS A, JAITIN D, WIEGHOFER P, STASZEWSKI O, DAVID E, KEREN-SHAUL H, MAHLAKOIV T, JAKOBSHAGEN K, BUCH T, SCHWIERZECK V, UTERMÖHLEN O, CHUN E, GARRETT WS, McCOY KD, DIEFENBACH A, STAEHELI P, STECHER B, AMIT I, PRINZ M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nature Neuroscience, 2015, 18(7): 965-977.
- [73] CASTILLO-RUIZ A, MOSLEY M, GEORGE AJ, MUSSAJI LF, FULLERTON EF, RUSZKOWSKI EM, JACOBS AJ, GEWIRTZ AT, CHASSAING B, FORGER NG. The microbiota influences cell death and microglial colonization in the perinatal mouse brain[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2018, 67: 218-229.