

本文引用:黄锦,张雪儿,李苑硕,等.轻度认知障碍与肠道微生物群的相关性研究进展[J].新乡医学院学报,2024,41(4):383-387. DOI:10.7683/xyxyxb.2024.04.016.

【综述】

## 轻度认知障碍与肠道微生物群的相关性研究进展

黄锦<sup>1,2</sup>, 张雪儿<sup>1,2</sup>, 李苑硕<sup>1,2</sup>, 顿玲露<sup>2</sup>, 安红伟<sup>2</sup>, 卢昌均<sup>2</sup>

(1.广西中医药大学研究生院,广西 南宁 530000;2.柳州市中医医院神经内科,广西 柳州 545000)

**摘要:** 轻度认知障碍(MCI)是正常衰老至痴呆发展中的一种认知损伤症候群。近几年老年人认知损伤发病率越来越高,已成为当今社会老年人的严重问题。肠道微生物群(GM)在MCI的发展中起重要作用,可影响大脑的行动及认知能力,促进MCI的发生发展过程;此外,GM还与不同类型的MCI具有相关性。本文从认知功能下降与GM失调的相关性、不同类型MCI与GM失调的关系、GM影响MCI的相关机制、中医药干预GM改善认知障碍等方面综述GM在MCI发生发展中的作用,分析GM是否可成为MCI预防、治疗的新靶点,以期临床防治MCI提供参考。

**关键词:** 轻度认知障碍;肠道微生物群;脑肠轴;中医;作用机制

**中图分类号:** R74 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2024)04-0383-05

### Research progress on the correlation between mild cognitive impairment and gut microbiota

HUANG Jin<sup>1,2</sup>, ZHANG Xueer<sup>1,2</sup>, LI Yuanshuo<sup>1,2</sup>, DUN Linglu<sup>2</sup>, AN Hongwei<sup>2</sup>, LU Changjun<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; 2. Neurology Department, Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

**Abstract:** Mild cognitive impairment (MCI) is a cognitive impairment syndrome that occurs from normal aging to dementia. In recent years, the incidence of cognitive impairment in the elderly has become higher and higher, which has become a serious problem for the elderly in today's society. Studies suggest that gut microbiota (GM) plays an important role in the development of MCI, which can affect the brain's action and cognitive ability, and then promote the occurrence and development of MCI. In addition, gut microbiota is also associated with different types of MCI. Therefore, this paper reviews the influence of gut microbiota in the occurrence and development of MCI from four aspects: the correlation between cognitive decline and intestinal dysbacteriosis, the relationship between different types of mild cognitive impairment and intestinal dysbacteriosis, the relevant mechanism of gut microbiota affecting mild cognitive impairment, and the intervention of traditional Chinese medicine in improving cognitive impairment of gut microbiota, and analyzes whether gut microbiota can become a new target for the prevention and treatment of MCI, in order to bring inspiration for the clinical prevention and treatment of mild cognitive impairment.

**Key words:** mild cognitive impairment; gut microbiota; brain-gut axis; Chinese medicine; mechanisms of action

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于健康衰老和痴呆之间的一种状态<sup>[1-2]</sup>,经有效治疗后可得到控制、延缓甚至康复。MCI具有多个亚型:遗忘型MCI单域、遗忘型MCI多域、非遗忘型MCI单域、非遗忘型MCI多域。近年来,老年人的认知损伤发病率逐年升高,世界卫生组织在2021年发表的《公共卫生领域应对痴呆症全球现状报告》中指出,预计到2030年全球约有7 800万痴呆症患者,到2050年约有1.39亿痴呆症患者,这将加剧社

会和家庭问题<sup>[3]</sup>。肠道微生物群(gut microbiota, GM)存在于人体中,其与中枢神经系统之间存在着动态双向相互作用,目前已有大量研究证实,GM会在MCI患者发生变化。本文就GM在MCI发生发展中的作用进行综述,旨在分析GM对MCI的影响以及中医药干预GM对认知障碍的影响,从而寻找治疗MCI的新靶点。

### 1 认知功能与GM

GM由多种不同种类的微生物组成,包括细菌、真菌、病毒和寄生虫等<sup>[4]</sup>。其中,细菌是GM中数量最多、种类最丰富的群体,占据主导地位。肠道中的细菌包括有益菌和有害菌两类。有益菌可以帮助维持GM的平衡,促进食物的消化吸收,同时还可以产生一些有益的代谢产物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等;有害菌则可能引发肠道疾病,

DOI:10.7683/xyxyxb.2024.04.016

收稿日期:2023-01-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81760413);广西中医药大学适宜技术开发与推广项目(编号:GZSY21-64);广西中医药大学2021年研究生创新教育计划项目(编号:YCXJ2021131)。

作者简介:黄锦(1993-),女,湖北孝感人,硕士研究生在读,研究方向:内科疾病的中西医结合防治研究。

通信作者:卢昌均(1963-),男,湖南常德人,博士,主任医师,研究方向:脑血管病的基础与临床;E-mail:lcj477@tom.com。

如腹泻、炎症性肠病等。有研究发现,植物乳杆菌 OLL2712 对 65 岁以上老年人记忆功能下降具有改善作用;长双歧杆菌 BB68S 可改善健康老年人的认知功能,同时对 GM 具有有益的调节作用;短双歧杆菌有改善疑似 MCI 老年患者认知功能和预防脑萎缩作用<sup>[5-7]</sup>。中枢神经系统和肠道之间的相互作用通过各种神经免疫内分泌介质来实现,这些介质将肠道功能和大脑联系起来,GM 的组成决定了释放到循环中的神经递质或神经调节剂(包括微生物衍生代谢产物)水平,这些菌群在成分上的广泛偏差通常被称为“生物失调”,而生物失调可能导致认知能力下降<sup>[8]</sup>。认知功能和 GM 之间存在密切的关系,动物研究表明,认知障碍可通过移植认知受损小鼠的粪便传播给正常的小鼠<sup>[9]</sup>。另有研究发现,与认知功能得分低的老年人相比,认知功能得分高的老年人拥有更加丰富的 GM<sup>[10]</sup>。D'AMATO 等<sup>[11]</sup>研究证明,衰老大鼠空间记忆的下降与 GM 中几种细菌的分布减少有关,在空间学习和记忆能力下降的大鼠中,某些细菌(如钩藤科、瘤球菌科和普雷沃菌科)的数量明显减少,这些细菌的分布不足可能导致了肠道屏障的破坏,使得海马中参与突触可塑性和神经传递的蛋白质表达改变,从而导致空间学习能力和记忆受损。综上所述,GM 与认知功能密切相关,GM 越丰富,有益菌越多,认知能力可能越好。

## 2 MCI 与 GM

目前,MCI 的诊断标准尚未完全统一,《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五)》<sup>[12]</sup>指出,MCI 的特征主要包括以下 4 点:(1)认知功能减退;(2)认知测试中存在 1 个或多个认知功能域损害的客观证据;(3)复杂的工具性日常能力有轻微损害,但保持独立的日常生活能力;(4)不符合痴呆的标准。SAJI 等<sup>[13]</sup>研究发现,MCI 患者粪便样本中的拟杆菌数量较高。而 HUANG 等<sup>[14]</sup>研究发现,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)和 MCI 患者的粪便中大肠杆菌和乳酸菌增多,拟杆菌减少,且淀粉样蛋白沉积与乳酸杆菌的相对丰度呈显著负相关,在 MCI 患者体内 GM 会发生失调,且 MCI 患者微生物群与 AD 患者体内的微生物群种类相似。此外,研究发现,帕金森病继发 MCI 患者粪便中的 GM 发生显著变化,尤其是卟啉单胞菌属丰度增加,而劳特菌属和瘤胃球菌属丰度降低<sup>[15]</sup>。由此看来,MCI 与 GM 具有一定相关性。然而 GM 种类繁多,MCI 与 GM 不同菌落、不同菌属之间的相关性仍需进一步研究。

### 2.1 遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment,aMCI)与 GM

aMCI 主要是指记忆消除方面出现认知功能下降。aMCI 单域亚型表现为相对选择性的情景记忆障碍。研究发现,aMCI 多域亚型患者进展为 AD 的概率超过 aMCI 单域患者,在 2 a 的随访中,6% 的 aMCI 单域患者进展为 AD,而 48% 的 aMCI 多域患者已发展为 AD;在 4 a 随访中发现,24% 的单域 aMCI 患者进展为 AD,而 77% 的 aMCI 多域患者进展为 AD<sup>[16]</sup>。史延昊等<sup>[17]</sup>研究发现,高脂饮食诱导的 aMCI 大鼠存在 GM 失衡,拟杆菌属相对丰度降低,布劳特菌属和梭状芽孢杆菌属相对丰度升高;高剂量益生菌可能通过改善 GM 失衡状态,提高大鼠海马组织中脑内环磷酸腺苷反应元件结合蛋白与脑源性神经营养因子水平,进而改善 MCI 大鼠的记忆能力。有研究通过功能性核磁共振成像探讨 aMCI 患者 GM 与局部脑自发活动之间的潜在关系,结果显示,与对照组相比,同年龄和性别的 aMCI 患者粪便中的拟杆菌门数量有所增加,且其相对丰度与患者小脑蚓部的低频波动幅度分数呈负相关,这有助于判断是否存在局部脑自发活动;相关分析显示,梭状芽孢杆菌属中的毛螺菌门与患者的认知测验结果呈正相关,拟杆菌属与计算力和注意力呈正相关,而韦荣菌属与认知测验结果呈负相关<sup>[18]</sup>。由此可以推测,GM 与认知能力有关,且 aMCI 患者的 GM 会发生一些改变,GM 的改变可能与其认知功能下降有关。

### 2.2 非遗忘型轻度认知障碍(nonamnestic mild cognitive impairment,naMCI)与 GM

naMCI 患者主要在记忆以外的其他认知领域(如执行、语言或视觉空间)有损伤。aMCI 患者极有可能发展为 AD 型痴呆,而 naMCI 患者则极有可能发展为非 AD 型痴呆,如路易小体痴呆等<sup>[19]</sup>。一项对 121 例 naMCI 患者的认知轨迹评估发现,基线人口统计学和临床特征(年龄、语言认知领域和额叶/执行功能障碍)可预测 naMCI 患者认知衰退情况<sup>[20]</sup>。KU 等<sup>[21]</sup>将 104 例 MCI 患者分为 aMCI 组和 naMCI 组,结果发现,naMCI 组患者尿液中的 AD 相关神经丝蛋白平均水平显著低于 aMCI 组。目前,关于 GM 对 naMCI 患者各个认知领域的影响尚未得到充分研究,只能推测 naMCI 可能与 GM 有关,然而二者之间的相关性尚不明确,因此,未来可以重点探讨 naMCI 与 GM 的相关性。

### 2.3 GM 影响认知功能的相关机制

#### 2.3.1 GM 通过肠-脑轴向交互作用影响认知功能

GM 可以通过肠-脑轴向交互作用调节神经递质

水平,从而影响认知功能。GM 可以影响 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)等多种神经递质水平,从而影响学习、情绪等认知功能。有研究使用单细胞转录组技术分析小鼠肠道中的细胞类型和基因表达谱发现,芽孢杆菌属和肠球菌属的细菌可以通过合成色氨酸脱羧酶(tryptophan decarboxylase, Tdc)直接合成 5-HT,且肠道中的多种细胞可以合成 GABA、乙酰胆碱等神经递质<sup>[22]</sup>。有学者研究了 5-HT 对慢性不可预见的轻度应激刺激(chronic unforeseeable mild stress stimulation, CUMS)诱导的雌性小鼠认知功能、学习和记忆的影响,结果发现,乳酸乳球菌 E001-B-8 能够通过促进 5-HT 合成来改善 CUMS 雌鼠认知功能障碍<sup>[23]</sup>。YANG 等<sup>[24]</sup>通过宏基因组学和靶向神经递质代谢组学分析了人类 GM 的代谢能力,发现肠球菌属中的某些菌株能够合成 5-HT。有些乳酸杆菌如乳酸菌属和嗜酸乳杆菌属等可以通过代谢谷氨酸来产生 GABA,进而影响中枢神经系统功能,其中短乳杆菌和植物乳杆菌是 GABA 的主要生产者之一<sup>[25]</sup>。

### 2.3.2 GM 通过调节免疫系统功能影响认知功能

GM 可以调节免疫系统功能,从而影响认知功能;GM 还可以影响肠道黏膜屏障的完整性,从而影响身体对外界环境的反应和对身体内部的调节。一些免疫细胞可以分泌白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 等多种促炎症细胞因子、神经递质以及 GABA、DA、去甲肾上腺素等神经调节因子,这些物质直接或间接地影响神经元的合成、释放和代谢,从而影响脑功能。肠道黏膜屏障是肠道内环境与外部环境之间的一个重要屏障,能够防止有害物质和微生物进入人体内部,同时也是营养物质和水分的吸收通道。GM 通过产生一系列代谢产物和细胞外囊泡等途径来影响肠道黏膜屏障的完整性和功能,进而影响人体内部的调节和对外界环境的反应。GM 可以产生 SCFAs, SCFAs 可以被肠道上皮细胞吸收并用作能量来源,同时也可以通过激活 G 蛋白偶联受体来促进黏膜屏障的完整性。GM 可以通过分泌多种物质来影响肠道黏膜屏障的稳定性和功能。有研究发现,双侧颈总动脉闭塞大鼠可以通过移植健康粪便抑制海马神经元凋亡,促进肠道运动和肠道屏障功能,改善其认知衰退和抑郁样行为<sup>[26]</sup>。目前研究发现,乳杆菌属和双歧杆菌属等一些益生菌也可以分泌类似于角质素的物质,如表皮生长因子、角蛋白样物质等,这些物质能够促进肠道上皮细胞的增殖,增强细胞黏附和紧密连接的稳定

性,从而增强肠道黏膜屏障的防御功能<sup>[27-29]</sup>。此外,乳酸杆菌属和嗜酸乳杆菌属等益生菌也可以分泌黏多糖,从而增强肠道上皮细胞的生存能力和黏附性,进一步维护肠道黏膜屏障的完整性<sup>[30]</sup>。

### 2.3.3 GM 通过调节炎症反应影响认知功能

GM 可以通过产生炎症相关分子如细菌内毒素、细胞外囊泡、菌丝等,刺激肠道上皮细胞和免疫细胞的炎症反应,从而引起全身性炎症反应,这种全身性炎症反应可以通过血-脑屏障向中枢神经系统传递,影响神经元的活性和认知功能。同时,炎症反应还可以刺激大脑产生神经递质和神经营养因子的免疫细胞,影响神经元的合成和释放,从而影响认知功能。研究表明,GM 可以产生一些细胞因子和代谢产物,如脂多糖、细胞外囊泡等,这些物质能够激活或抑制免疫细胞,从而引发或抑制炎症反应<sup>[31]</sup>。当炎症反应过度或长期存在时,可能会导致神经元的损伤和死亡,从而影响大脑的发育和认知功能。例如,GM 可以通过产生 SCFAs 来调节炎症反应,减少免疫细胞的激活和细胞因子的释放,从而发挥神经保护作用。此外,GM 还可以通过分泌乳酸等物质来降低肠道 pH 值,抑制有害菌生长,减少炎症反应的发生<sup>[32]</sup>。

### 2.3.4 GM 通过代谢活性物质的合成和释放影响认知功能

研究发现,GM 可以通过调节胆固醇、脂肪和糖代谢等途径直接或者间接地影响认知功能<sup>[33]</sup>。GM 可以调节脂肪组织中的脂肪合成和分解,进而影响脂肪酸和胰岛素水平,从而影响大脑的能量代谢和认知功能<sup>[34]</sup>。GM 也可以通过代谢谷氨酰胺、支链氨基酸和其他营养物质来影响大脑中神经递质的合成和释放,从而调节认知功能<sup>[22]</sup>。

## 3 中医药干预 GM 在改善认知障碍中的作用

认知障碍在祖国医学中隶属“痴呆”,基本病理机制是“髓减脑消、神机失用”,病位主要在脑,与肝、心、脾、肾相关,其证候特征以气血、肾精亏虚为本,以痰浊、瘀血之实邪为标,临床多见虚实夹杂之证。目前虽然有研究表明中医药可以通过调节 GM 来改善认知障碍,但关于中医药调节 GM 对认知功能影响的研究还比较有限,需要进一步的研究来验证其有效性和可行性。GUO 等<sup>[35]</sup>研究发现,灯盏生脉方可显著改变脑缺血模型大鼠 GM 的组成,并显著促进 SCFAs 的分泌,促进肠 SCFAs 向大脑的运输,肠道 SCFAs 水平的增加也有助于修复双侧颈总动脉持久性结扎大鼠的肠道屏障完整性破坏,并抑

制脂多糖从肠道向大脑的转运,减轻神经炎症,从而改善脑缺血诱导的认知功能障碍。LI 等<sup>[36]</sup>研究发现,黄芪中的黄酮类化合物可通过调节脑-肠轴改善糖尿病小鼠的认知障碍,体外研究也发现,黄芪黄酮类化合物可增加 HT22 细胞的活力,并保持了CaCO2 单细胞层中肠道屏障的完整性。LIU 等<sup>[37]</sup>研究发现,淫羊藿对 AD 小鼠认知障碍的改善作用与改善 GM 和代谢紊乱有关。有研究发现,通过低温蒸汽加热工艺制备的黑参低聚糖可通过调节 GM 来改善 AD 小鼠的认知障碍<sup>[38]</sup>。针灸治疗具有多靶点、多层次的优点,多项研究表明针灸可以改善认知障碍<sup>[4,39]</sup>。景亚丽等<sup>[40]</sup>研究发现,通督调神针刺法联合认知功能训练能有效增加卒中后认知障碍患者双歧杆菌、乳杆菌的数量,降低可能致病菌的数量,改善卒中后认知障碍。中医通过干预 GM 从而改善认知障碍仍然是当前中医治疗痴呆的一个热点。

4 结论

GM 是肠道中不可或缺的一部分,GM 失衡往往伴随着各种疾病的发展,脑肠可通过双向交流进而影响认知功能。GM 可能通过调节神经递质水平、免疫功能、炎症反应和代谢水平对 MCI 产生影响。但是,关于 GM 对 MCI 的具体作用机制仍需更多研究。目前,西医对 MCI 的治疗以胆碱酯酶抑制剂为主,但价格较高;中医对 MCI 的治疗有针灸疗法或汤剂疗法,但用药无统一标准<sup>[41]</sup>。有研究总结阐述了潜在的肠道靶向治疗策略预防/治疗认知障碍症状的可能<sup>[42]</sup>,说明 GM 有望成为 MCI 预防和治疗的新靶点,但其具体可预防、治疗的 GM 种类及其机制还需进一步研究。

参考文献:

[1] 李永娜,卞京华. 轻度认知障碍对老年人面孔信任知觉的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2023,32(4):327-333.  
LI Y N, BIAN J H. Effects of mild cognitive impairment on perceived facial trustworthiness for older adults[J]. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2023, 32(4): 327-333.

[2] 李洁,王岚,赵丰雪,等. 社区老年人运动障碍综合征与轻度认知障碍发生现状及其相关性[J]. 新乡医学院学报,2022,39(7):617-621.  
LI J, WANG L, ZHAO F X. Occurrence and correlation of locomotive syndrome and mild cognitive impairment in community elderly[J]. *J Xingxiang Med Univ*, 2022, 39(7): 617-621.

[3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia[R/OL]. (2021-09-01). <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>.

[4] 孙孟艳,秦合伟,王梦楠,等. 基于肠道微生物群探讨阿尔茨海

默病认知障碍的中医辨治[J]. 中医学报,2022,37(11):2337-2342.

SUN M Y, QIN H W, WANG M N, et al. Exploring of TCM differentiation and treatment of cognitive impairment of Alzheimer's disease based on gut microbiota[J]. *Acta Chin Med*, 2022, 37(11): 2337-2342.

[5] SAKURAI K, TOSHIMITSU T, OKADA E, et al. Effects of Lactiplantibacillus plantarum OLL2712 on memory function in older adults with declining memory: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4300.

[6] SHI S, ZHANG Q, SANG Y, et al. Probiotic bifidobacterium longum BB68S improves cognitive functions in healthy older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 51.

[7] 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.

[8] LIU S, GAO J, ZHU M, et al. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5026-5043.

[9] SUN T, DU H, LI Z, et al. Decoding the contributions of gut microbiota and cerebral metabolism in acute liver injury mice with and without cognitive dysfunction[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(Suppl 1): 31-42.

[10] ALJUMAHAH M R, BHATIA U, ROACH J, et al. The gut microbiome, mild cognitive impairment, and probiotics: a randomized clinical trial in middle-aged and older adults[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(11): 2565-2576.

[11] D'AMATO A, DI CESARE MANNELLI L, LUCARINI E, et al. Faecal microbiota transplant from aged donor mice affects spatial learning and memory via modulating hippocampal synaptic plasticity and neurotransmission-related proteins in young recipients[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 140.

[12] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志,2018,98(17):1294-1301.  
CHINESE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DEMENTIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT WRITING GROUP, THE COGNITIVE IMPAIRMENT DISEASE PROFESSIONAL COMMITTEE OF THE NEUROLOGIST BRANCH OF THE CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China in 2018 (V): diagnosis and treatment of mild cognitive impairment[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(17): 1294-1301.

[13] 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.

[14] HUANG Y L, LIN C H, TSAI T H, et al. Discovery of a metabolic signature predisposing high risk patients with mild cognitive im-

pairment to converting to Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):10903.

[15] REN T,GAO Y,QU Y,*et al.* Gut microbiota altered in mild cognitive impairment compared with normal cognition in sporadic Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*,2020,11:137.

[16] OLTRA-CUCARELLA J, FERRER-CASCALES R, ALEGRET M,*et al.* Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological mild cognitive impairment subtypes; a hierarchical meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Psychol Aging*, 2018,33(7):1007-1021.

[17] 史延昊,张宁,黄俊伟,等. 益生菌对高脂饮食诱导的遗忘型轻度认知障碍大鼠记忆力和肠道菌群的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(4):477-482.

SHI Y H,ZHANG N,HUANG J W,*et al.* Effect of probiotics on memory and intestinal flora in high-fat diet-induced amnesic mild cognitive impairment rats[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*,2023,32(4):477-482.

[18] LIU P,JIA X Z,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.

[19] HANYU H. Concept and clinical presentation of mild cognitive impairment[J]. *Brain Nerve*,2010,62(7):719-25.

[20] LEE J S,CHO S K,KIM H J,*et al.* Prediction models of cognitive trajectories in patients with nonamnesic mild cognitive impairment[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):10468.

[21] KU B D,KIM H,KIM Y K,*et al.* Comparison of urinary alzheimer-associated neural thread protein (AD7c-NTP) levels between patients with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2020, 35: 1533317519880369.

[22] DICKS L M T. Our mental health is determined by an intrinsic interplay between the central nervous system, enteric nerves, and gut microbiota[J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(1):38.

[23] MA J,WANG R,CHEN Y,*et al.* 5-HT attenuates chronic stress-induced cognitive impairment in mice through intestinal flora disruption[J]. *J Neuroinflammation*,2023,20(1):23.

[24] YANG C,HU T,XUE X,*et al.* Multi-omics analysis of fecal microbiota transplantation's impact on functional constipation and comorbid depression and anxiety[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1):389.

[25] YUNES R A, POLUEKTOVA E U, VASILEVA E V, *et al.* A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing lactobacillus plantarum 90sk and bifidobacterium adolescentis 150 with antidepressant effects[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2020,12(3):973-979.

[26] XIAO W,SU J,GAO X,*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.

[27] MARRAS L, CAPUTO M, BISICCHIA S, *et al.* The role of bifidobacteria in predictive and preventive medicine; a focus on eczema and hypercholesterolemia[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(4):836.

[28] GAO T,LI Y,WANG X,*et al.* Bifidobacterium longum 68S mediated gut-skin axis homeostasis improved skin barrier damage in aging mice[J]. *Phytomedicine*,2023,120:155051.

[29] HUANG R,WU F,ZHOU Q,*et al.* Lactobacillus and intestinal diseases; mechanisms of action and clinical applications[J]. *Microbiol Res*,2022,260:127019.

[30] GIERYNSKA M,SZULC-DABROWSKA L,STRUZIK J,*et al.* Integrity of the intestinal barrier; the involvement of epithelial cells and microbiota; a mutual relationship[J]. *Animals( Basel)*, 2022, 12(2):145.

[31] DE CIUCIS C G,FRUSCIONE F,DE PAOLIS L,*et al.* Toll-like receptors and cytokine modulation by goat milk extracellular vesicles in a model of intestinal inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(13):11096.

[32] WANG S P,RUBIO L A,DUNCAN S H,*et al.* Pivotal roles for pH,lactate, and lactate-utilizing bacteria in the stability of a human colonic microbial ecosystem[J]. *mSystems*, 2020, 5(5): e00645-20.

[33] GUO Y,ZHU X,ZENG M,*et al.* A diet high in sugar and fat influences neurotransmitter metabolism and then affects brain function by altering the gut microbiota[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1):328.

[34] KELLY J R,MINUTO C,CRYAN J F,*et al.* Cross talk: the microbiota and neurodevelopmental disorders[J]. *Front Neurosci*, 2017,11:490.

[35] GUO H H,SHEN H R,TANG M Z,*et al.* Microbiota-derived short-chain fatty acids mediate the effects of Dengzhan Shengmai in ameliorating cerebral ischemia via the gut-brain axis[J]. *J Ethnopharmacol*,2023,306:116158.

[36] LI X,ZHAO T,GU J,*et al.* Intake of flavonoids from Astragalus membranaceus ameliorated brain impairment in diabetic mice via modulating brain-gut axis[J]. *Chin Med*,2022,17(1):22.

[37] LIU Y,LI H,WANG X,*et al.* Anti-Alzheimers molecular mechanism of icariin: insights from gut microbiota, metabolomics, and network pharmacology[J]. *J Transl Med*,2023,21(1):277.

[38] XU W,YU P,SHAO S,*et al.* Oligosaccharides from black ginseng innovatively prepared by low-temperature steam-heating process ameliorate cognitive impairment in Alzheimer's disease mice via the Keap-1/Nrf2 pathway[J]. *J Sci Food Agric*, 2024, Epub ahead of print.

[39] JIN Y,HU F,ZHU J. Exploration of acupuncture therapy in the treatment of mild cognitive impairment based on the brain-gut axis theory[J]. *Front Hum Neurosci*,2022,16:891411.

[40] 景亚丽,顾晨丛,魏凯,等. 通督调神针刺法联合认知功能训练对卒中后认知障碍患者肠道菌群和神经递质的影响[J]. 现代生物医学进展,2024,24(1):167-170.

JING Y L,GU C C,WEI K,*et al.* Effect of Tongdu Tiaoshen acupuncture combined with cognitive function training on intestinal flora and neurotransmitters in patients with post stroke cognitive impairment[J]. *Prog Mod Biom*,2024,24(1):167-170.

[41] 高梦菲,王朝霞. 益肾健脑汤联合针刺对脑梗死后轻度认知障碍患者血清 miR-27-3p、miR-409-3p 表达的影响[J]. 陕西中医,2022,43(3):371-375.

GAO M F,WANG Z X. Effect of Yishen Jiannao decoction combined with acupuncture on the expression of serum miR-27-3p and miR-409-3p in patients with mild cognitive impairment after cerebral infarction[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2022, 43(3):371-375.

[42] SNIGDHA S, HA K, TSAI P, *et al.* Probiotics: potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan[J]. *Pharmacol Ther*,2022,231:107978.

( 本文编辑:李胜利)