·综述·

老年人认知功能障碍与“肠道菌群-肠-脑”轴关系的研究进展

刘枫洁[1],刘健萍[2*]

([1]广西中医药大学瑞康临床医学院,南宁 530200;[2]广西中医药大学附属瑞康医院麻醉科,南宁 530011)

【摘 要】 肠道微生物组成变化会影响老年人的认知功能。在肠道与大脑之间存在着紧密的信息交流,这些菌群通过“肠道菌群-肠-脑”轴在大脑认知功能、代谢和免疫等方面产生重要影响。阐明肠道菌群在认知功能障碍发生发展中的影响,有助于针对性地防治老年人认知功能障碍疾病。本文综述了近年来相关研究进展,详细分析了“肠道菌群-肠-脑”轴与老年人认知疾病的关系以及肠道菌群在调节过程中的影响途径,并对当前临床治疗认知功能障碍的方案进行评估,以期为老年认知功能障碍相关疾病的防治提供参考。

【关键词】 老年人;认知功能障碍;肠道菌群;肠-脑轴

【中图分类号】 R749.1; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.120

Research progress on relationship between cognitive dysfunction and "gut microbiota-gut-brain" axis in elderly individuals

Liu Fengjie[1], Liu Jianping[2*]

([1]Ruikang Clinical Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China; [2]Department of Anesthesiology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

【Abstract】 Changes in gut microbiota composition can affect the cognitive function of older adults. These microbial communities play an important role in influencing brain cognition, metabolism, and immunity. Clarifying the impact of gut microbiota on the occurrence and development of cognitive impairment can contribute to targeted prevention and treatment of cognitive disorders in older adults. This article reviews recent research progress, analyzes in detail the relationship between "gut microbiota-gut-brain" and cognitive diseases in older adults as well as the pathways through which gut microbiota influences cognition. It summarizes current clinical treatment protocols for cognitive impairment with the aim of providing reference for preventing and treating age-related cognitive dysfunction.

【Key words】 aged; intestinal flora; entero-brainaxi; cognitive dysfunction

This work was supported by the Guangxi Higher Education Institutions Basic Research Capacity Enhancement Project for Mid-career and Young Teachers (2018KY0276) *and the Self-funded Medical Research Project* (2023)(Z-A20230953).

Corresponding author: Liu Jianping, E-mail: 3897688@qq.com

近年来,随着全球人口老龄化进程的加剧,老年性疾病逐步在社会和公共卫生问题方面占据重要地位。老年认知功能障碍是老年人在自然老化与痴呆间存在着的一种神经退行性病变,轻度的认知功能障碍常不伴明显症状,但伴有向痴呆发展的趋势,严重影响老年人的日常生活和后期生存质量,需要及早发现并干预[1]。引起老年认知功能障碍的因素众多,其中,肠道菌群作为十分活跃的一部分,在维持宿主的健康稳态中发挥着重要的作用[2]。近年来,"微生物-肠-脑轴"理论引发广泛关注,研究发现肠道菌群与大脑之间存在着双向信息交流,肠道微生物及其代谢产物进入中枢神经系统,调节脑细胞功能并介导神经生理过程,进而对老年人的认知产生影响[3]。本文分析肠道菌群与大脑认知功能间的关系并探讨其在老年认知功能障碍发展过程中的可能机制,以期为老年患者临床防治认知功能障碍提供相关理论依据。

1 肠道菌群概念

人体是一个复杂而精密的整体,其中微生物作为不可或缺的一个环节在调节肠道乃至全身的稳态中发挥着重要作用。人体的肠道菌群种类繁多、数量庞大,因包含的菌属和菌种数目众多,虽然只有人

收稿日期:2024-09-09;**接受日期**:2024-11-11

基金项目:广西高校中青年教师基础能力提升项目(2018KY0276);2023年度西医类自筹经费科研课题(Z-A20230953)

通信作者:刘健萍,E-mail:3897688@qq.com

体细胞大小的 1/10 甚至 1/50,但在人体中的重量约能占到 1~2 kg[4]。不同类型菌群间相互依附又互相制约维持着动态平衡,由于受环境、饮食、生长发育等各种因素的影响,人体不同年龄阶段的肠道菌群组成也有所不同,在稳定的内环境情况下,这些菌群为宿主提供营养物质、创造保护屏障并保护机体免受病原体入侵,保持着相互依存的平衡。而老年患者抵抗力下降,肠道菌种组成改变,有益菌群丰度减少,短链脂肪酸生物利用度降低,更易被外界因素扰乱肠道微生物代谢及自身免疫[5],同时肠道微生物代谢产生的神经活性物质对大脑产生影响,导致认知障碍及行为改变[6]。

2 肠道菌群与老年人疾病

人类肠道菌群种类繁多,其微生物细胞数量多达 100 万亿,且编码基因数达到人类基因组的 150~200 倍左右[7]。正常人的肠道中有两类菌群与人体共生,即拟杆菌门和厚壁菌门[8]。大量研究发现,肠道微生物的多样性及菌种占比都随着年龄增长有所改变,因此不同的老年性疾病在肠道菌群的组成上也存在个体差异。在一项研究中发现,丹麦丝菌和毛螺菌是出现在糖代谢受损老年人体内的特征性微生物,其相对丰度要高于糖耐量正常的受试者[9]。与健康老年人相比,老年Ⅱ型糖尿病(diabetes mellitus type 2,T2DM)患者的肠道菌群发生严重失调,随着病程延长,肠道菌群中拟杆菌和肠杆菌的丰度会有所升高,而乳杆菌、双歧杆菌、普雷沃菌的丰度相对于健康老年人来说有所下降[10]。在一项关于慢性疾病患者的肠道菌群研究中发现,大多数患者存在致病性肠道菌群过度生长,中重度患者肠道通透性增加高达 78%,这些微生物的增加可引起慢性肠壁炎症和全身炎症[11]。

菌群紊乱和各种老年性疾病密切相关,因此,调节菌群平衡可能会在一定程度上影响疾病的发生发展。

3 肠道菌群与老年认知疾病

在不同老年疾病中,菌群占比有所不同。肠道菌群受到年龄、环境、药物使用等因素影响,可能占比会发生变化[12]。在一些神经退行性疾病中,肠道微生物群的改变会触发代谢性疾病,从而引发老年人认知障碍相关的各种疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)、T2DM、高血压及中风等。该研究领域作为目前学术界的研究热点,其治疗应用得到大量关注及研究。

3.1 肠道菌群与帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是多发于老年人群的中枢神经系统退行性病变,其病因尚不明确,多认为与环境、遗传、免疫和年龄等因素相关。PD 患者的血脑屏障功能减弱,大脑也容易受到神经毒素的影响。该病的特征性标志物为 α-突触核蛋白(α-synuclein,α-syn)异常折叠形成的路易小体,其聚集在黑质致密部,导致多巴胺能神经元进行性丢失,表现出相应的运动症状[13]。有针对寻找帕金森治疗靶点的研究指出,肠道微生物可通过肠-脑轴调节神经递质的分泌与代谢[14]。有研究发现 PD 患者肠道菌群组成改变,肠黏膜增生重塑,肠道炎症水平升高[15]。近年有研究发现小肠细菌过度增殖(small intestinal bacterial overgrowth,SIBO)与 PD 关系密切,小肠中菌群组成与数量发生变化,引发一系列气体积聚的胃肠道症状,同时伴有腹泻、腹痛、便秘及粪便性征改变,与 54% 的 PD 患者的消化道症状相似[16]。Bhattacharyya 等[17]认为 SIBO 可能破坏了肠道屏障功能,细菌内毒素穿透肠黏膜引起炎症反应。因此,经抗生素治疗 SIBO 后的 PD 患者,其运动症状波动得到改善[18]。临床仍在寻求更有效的治疗 PD 的方法,目前发现其与肠道菌群关系密切,故 SIBO 作为 PD 的潜在治疗靶点值得深入研究。

3.2 肠道菌群与 AD

随着社会人口老龄化加剧,患 AD 的老年人不断增加,人们对 AD 的发生发展机制愈发重视。关于老年人群的研究调查得出,中国 60 岁及以上老年人痴呆患病率为 6%,其中 AD 患病率为 3.9%,约有 1 000 万人[19]。AD 患者精神状态、日常独立生活能力下降,给家庭及社会带来了巨大压力。在 AD 发生中,β 淀粉样蛋白(amyloid β-protein,Aβ)沉积和神经纤维缠结占据重要地位,AD 患者肠道中拟杆菌属和经黏液真杆菌属的相对丰度与脑脊液 p-tau/Aβ42 呈正相关[20]。AD 患者肠道微生物菌群失调,肠黏膜通透性增加,导致肠道内毒素和淀粉样蛋白以及代谢产物等物质进入中枢神经系统,从而引发大脑认知功能障碍[21]。因此,清除脑内的淀粉样物质是改善 AD 症状的关键。Elangovan 等[22]将年轻野生型小鼠粪便和老年小鼠粪便分别移植给老年 AD 小鼠,连续干预 1 周后发现,移植了年轻野生型小鼠粪便的老年 AD 小鼠认知功能改善,并且大脑中淀粉样斑块数量和大小降低了 2~3 倍,提示肠道菌群的稳态与 AD 患者的认知功能密不可分。

3.3 肠道菌群与术后认知功能障碍

术后认知功能障碍(postoperative cognitive

dysfunction, POCD)是指麻醉及术后导致的学习和认知能力下降,常见于老年患者术后1~12个月[23-25]。如今POCD的发病率随着老年患者手术数量的增加而升高,一项临床研究对出现POCD的吸入麻醉患者肠道菌群进行分析,发现术前肠道菌群分布情况在POCD患者身上有显著差别,通过对POCD组与正常对照组患者的菌群分布比较分析,发现存在认知障碍的患者肠道菌群改变,其中类芽孢杆菌属、毛螺菌属等丰度增加,变形菌门、普氏菌等富集[26]。

基于此,进一步探究肠道微生物与大脑之间的联系,分析其与认知障碍发生的相关性,对有关老年POCD的发病机制研究有推动作用,并为临床挖掘有效干预和治疗措施提供了重要参考。

4 认知功能障碍与菌群-肠-脑轴

传统观点认为,大脑疾病的发生与其他器官并无关联,忽视了胃肠道与中枢神经之间存在着复杂的信息交流。肠道菌群是信息传递的重要环节,于是"肠-脑轴"理论应运而生。临床研究指出,当人体在产生某些负面情绪如紧张、抑郁、焦虑时,会同时引发某些肠道反应[27]。说明存在于肠道的微生物在中枢神经系统和肠神经系统之间进行双向的信息调节,其中牵涉到神经、免疫、内分泌等多个系统,肠道微生物与大脑间的信息交流由菌群-肠-脑轴作为桥梁连接起来。这个神经-内分泌环路由中枢神经系统、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal, HPA)、肠神经系统四部分组成[28]。HPA轴与各种递质及因子的释放息息相关,激活该轴后促肾上腺皮质激素释放增加,促进皮质醇的释放,从而调节肠道黏膜并增加其通透性[29]。肠黏膜屏障被破坏,胃肠道的代谢产物及炎性介质进入循环,进一步触发脑内神经炎症反应,破坏中枢神经系统,干扰认知形成过程,影响大脑发育,导致认知和行为能力改变,导致系列年龄相关的神经退行性病变[30]。

关于微生物-肠-脑轴的研究表明,这种双向调节在神经系统疾病中至关重要,多项研究正通过调节肠道微生物来防治临床认知功能障碍。

5 调节肠道菌群对老年认知功能障碍的防治

5.1 益生菌

益生菌是存在于宿主体内对人体有益的活性微生物,因其能改变宿主体内肠道菌群的组成和结构,常用于治疗胃肠道疾病,其抗炎特性使之在治疗多种认知疾病中得到应用[31]。鼠李糖乳杆菌作为常用的一种益生菌用于多种研究,已被证实可以显著提高老年人的认知能力[32]。一项研究指出,短双歧杆菌可以通过提高脑源性神经营养因子和5-羟色胺水平,改善大脑的抑郁和焦虑症状[33]。在动物实验中,AD小鼠使用植物乳杆菌后,中枢神经系统中5-羟色胺、γ-氨基丁酸和多巴胺水平增加,一定程度上修复了神经元的损伤[34]。临床试验中,给予体健受试者双歧杆菌和螺旋乳杆菌口服后,参与人员自述使用后抑郁及焦虑情绪得到改善[35]。以上研究提示,益生菌可能从调节肠道菌群、改善神经元损伤以及抗炎等方面改善认知和记忆功能障碍。

5.2 中药与针灸

从中医角度,脾胃为气血生化之源,老年人脾胃虚弱,气血生化无源,清阳之气不能上营于脑,脑失濡养,以致认知能力下降,柴胡疏肝散主治肝气郁滞,一定程度调节了肠道菌群组成,有益菌群增加,γ-变形菌群减少,对治疗抑郁症有显著成效[36]。针灸是中医领域极具特色的疗法,具有调畅气机、调和阴阳的作用。一项研究给予血管性痴呆大鼠百会、大椎、肾俞、足三里穴电针治疗,行为学结果显示其认知功能显著改善,同时伴随炎症反应减轻、肠黏膜萎缩逆转及有益菌群丰度增加,表明针灸疗法可能通过抑制炎症级联反应调节肠道菌群稳态,进而改善大脑认知功能[37]。因此,脑与肠在中医理论上与经络循行有密不可分的联系,中医学的"脑肠共治"、"脑肠学说"理念为中医疗法提供了治疗依据,使用针灸或中药调节肠道菌群或能为临床防治老年认知功能障碍提供新思路。

5.3 粪菌移植

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是近年兴起的一种微生态治疗手段,通过将健康供体肠道中的功能菌群提取出来,转移给微生物生态系统失调的受体,重建新的肠道菌群,对疾病进行治疗。有研究将健康小鼠粪便移植给AD小鼠后,发现AD小鼠的炎症水平得到抑制,其大脑认知能力同样得到改善[38]。一项动物研究将抑郁症患者的粪菌移植给大鼠,发现接种后大鼠产生了系列行为异常,表现出缺乏快感和焦虑状态,提示肠道菌群改变可能导致相应的抑郁、焦虑样症状[39]。但FMT在临床上的应用仍存在多种问题需要解决,菌群筛选、移植条件以及受试者健康状况等都会影响移植后效果。因疾病导致免疫力低下患者在接受粪菌移植后,血清中肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-6水平较前有升高[40],因此临床进行FMT需要对移植

条件更加重视。

综上,随着分析技术的进步,人们对肠道微生物的认识和理解进一步加深,肠道菌群及其代谢产物在老年认知障碍进程中十分重要,微生物-肠-脑轴的研究日益得到重视。围绕微生物群、肠道和中枢神经系统的研究涉及多条相互影响的途径,如肠道微生物紊乱可使肠黏膜通透性增加,机体炎症反应被激活,促使多种递质释放入血,进而通过循环影响大脑的认知功能及行为。因此,肠道微生物可作为治疗神经系统认知功能障碍的调节靶点,通过药物或食疗等方式调整肠道菌群的种群数量及类型,有望为老年认知功能障碍的防治提供新思路。

【参考文献】

[1] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al*. The diagnosis of mild cognitive impairment due to 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): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

[2] Sun J, Xu J, Ling Y, *et al*. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 189. DOI: 10.1038/s41398-019-0525-3.

[3] Logsdon AF, Erickson MA, Rhea EM, *et al*. Gut reactions: how the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(2): 159-165. DOI: 10.1177/1535370217743766.

[4] Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2018, 110(1): 51-56. DOI:10.17235/reed.2017.4947/2017.

[5] Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, *et al*. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105314. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105314.

[6] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, *et al*. The central nervous system and the gut microbiome[J]. Cell, 2016, 167(4): 915-932. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.027.

[7] Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 144. DOI: 10.3390/nu13010144.

[8] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(2): 145-155. DOI: 10.1038/nn.4476.

[9] Lippert K, Kedenko L, Antonielli L, *et al*. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults[J]. Benef Microbes, 2017, 8(4): 545-556. DOI: 10.3920/BM2016.0184.

[10] 李雷, 杨云梅, 吴月. 老年 2 型糖尿病患者肠道菌群多样性及其炎症因子与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2018, 11(5): 316-321.

[11] Pasini E, Aquilani R, Testa C, *et al*. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(3): 220-227. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009.

[12] Białecka-Dębek A, Granda D, Szmidt MK, *et al*. Gut microbiota, probiotic interventions, and cognitive function in the elderly: a review of current knowledge[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2514. DOI: 10.3390/nu13082514.

[13] La Rosa F, Clerici M, Ratto D, *et al*. The gut-brain axis in Alzheimer's disease and omega-3. A critical overview of clinical trials[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1267. DOI: 10.3390/nu10091267.

[14] Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, *et al*. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats[J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 42: 207-217. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.014.

[15] 王玫懿, Bellini G. 帕金森病患者的肠道改变研究[J]. 中国康复, 2024, 39(7): 415.

[16] Niu XL, Liu L, Song ZX, *et al*. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(12): 1381-1386. DOI: 10.1007/s00702-016-1612-8.

[17] Bhattacharyya D, Bhunia A. Gut-brain axis in Parkinson's disease etiology: the role of lipopolysaccharide[J]. Chem Phys Lipids, 2021, 235: 105029. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2020.105029.

[18] Fasano A, Bove F, Gabrielli M, *et al*. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(9): 1241-1249. DOI: 10.1002/mds.25522.

[19] 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. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.

[20] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, *et al*. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y.

[21] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.

[22] Elangovan S, Borody TJ, Holsinger R. Fecal microbiota transplantation reduces pathology and improves cognition in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Cells, 2022, 12(1): 119. DOI: 10.3390/cells12010119.

[23] Wang CM, Chen WC, Zhang Y, *et al*. Update on the mechanism and treatment of sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 702231. DOI: 10.3389/fnagi.2021.702231.

[24] VanDusen KW, Li YJ, Cai V, *et al*. Cerebrospinal fluid proteome changes in older non-cardiac surgical patients with postoperative cognitive dysfunction[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(3): 1281-

1297. DOI: 10.3233/JAD-201544.

[25] Huang JM, Lv ZT, Zhang B, *et al*. Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(4): 451-460. DOI: 10.1080/17512433.2020.1732815.

[26] 陈健, 兰宇, 吴勇, 等. 肠道菌群紊乱对吸入麻醉患者术后认知功能障碍的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(6): 639-644. DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2022.06.006.

[27] Li Y, Peng Y, Ma P, *et al*. Antidepressant-like effects of cistanche tubulosa extract on chronic unpredictable stress rats through restoration of gut microbiota homeostasis[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 967. DOI: 10.3389/fphar.2018.00967.

[28] Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, *et al*. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience[J]. J Neurosci, 2014, 34(46): 15490-15496. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.

[29] O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, *et al*. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(3): 263-267. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.06.026.

[30] Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, *et al*. The microbiota-gut-brain axis and Alzheimer's disease: neuroinflammation is to blame?[J]. Nutrients, 2020, 13(1): 37. DOI: 10.3390/nu13010037.

[31] Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, *et al*. Using probiotics in clinical practice: where are we now? A review of existing meta-analyses[J]. Gut Microbes, 2017, 8(6): 521-543. DOI: 10.1080/19490976.2017.1345414.

[32] Sanborn V, Azcarate-Peril MA, Updegraff J, *et al*. Randomized clinical trial examining the impact of lactobacillus rhamnosus GG probiotic supplementation on cognitive functioning in middle-aged and older adults[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 2765-2777. DOI: 10.2147/NDT.S270035.

[33] Tian P, O'Riordan KJ, Lee YK, *et al*. Towards a psychobiotic therapy for depression: bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice[J]. Neurobiol Stress, 2020, 12: 100216. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100216.

[34] Song X, Zhao Z, Zhao Y, *et al*. Lactobacillus plantarum DP189 prevents cognitive dysfunction in D-galactose/AlCl(3) induced mouse model of Alzheimer's disease *via* modulating gut microbiota and PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway[J]. Nutr Neurosci, 2022, 25(12): 2588-2600. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1991556.

[35] Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, *et al*. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers[J]. Gut Microbes, 2011, 2(4): 256-261. DOI: 10.4161/gmic.2.4.16108.

[36] 于猛, 贾红梅, 张宏武, 等. 柴胡疏肝散对抑郁模型大鼠粪便代谢物组和肠道菌群的调控作用[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(3): 229-235. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2020.03.009.

[37] 陈丹凤, 张泓, 谢菊英, 等. 从"脑病治肠"探讨电针对血管性痴呆大鼠肠道菌群及血清IL-1β及IL-18的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(3): 216-223. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20210766.

[38] Wang WY, Tan MS, Yu JT, *et al*. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(10): 136. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49.

[39] Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, *et al*. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 109-118. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019.

[40] 赵恩春, 李克亚. 粪菌移植对慢性肠炎患者预后的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(8): 939-943, 948. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202108015.

(编辑: 温玲玲)