·综述·

肠道菌群与老年人群认知功能障碍相关性的研究进展

高炜棋,汤雯*
(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科,北京 100050)

【摘 要】 认知功能障碍是由多种原因导致的认知功能损害,其患病率呈逐年上升趋势,相关发病机制有待阐明。肠道菌群作为一个复杂的微生物系统,与认知功能障碍的相关性已逐渐成为近年的研究热点。本文综述了老年人群肠道菌群的特点及其与认知功能障碍的相关性,并梳理了肠道菌群影响老年人群认知功能的可能机制,旨在为老年认知功能障碍的干预治疗提供新的靶点。

【关键词】 老年人;肠道菌群;认知功能障碍
【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.11.184

Research progress on correlation between gut microbiota and cognitive impairment in the elderly

Gao Weiqi, Tang Wen*
(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Cognitive impairment, characterized by the deterioration of cognitive functions due to various causes, has seen a rising prevalence year by year, and its underlying mechanisms remain yet to be fully elucidated. In recent years, the gut microbiota, as a complex microbial system, has increasingly become a much sought-after research focus due to its potential correlation with cognitive impairment. This article reviews the characteristics of the gut microbiota in the elderly population and its correlation with cognitive impairment and outlines the potential mechanisms by which the gut microbiota may influence cognitive. The aim is to provide new targets for the intervention and treatment of cognitive impairment in the elderly.

【Key words】 aged; gut microbiota; cognitive impairment
This work was supported by Major National Science and Technology Project (2021ZD0111000).
Corresponding author: Tang Wen, E-mail: twybzx@163.com

认知功能障碍是指大脑学习和记忆、语言、执行功能、感知运动功能、复杂注意力和社会认知功能中的一项或多项受损,主要包括轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆两个阶段。预计到2050年全球痴呆患者将达到1.39亿,其中60%~70%为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者[1]。认知功能障碍明显影响老年人日常功能状态和生活质量,造成极大的医疗负担,其发病机制与治疗靶点已成为近年来的研究热点。越来越多的证据表明,肠道菌群在认知功能障碍的发生发展中扮演着重要角色[2,3]。本文对近年来肠道菌群与老年人群认知功能障碍相关性的研究进展进行综述,旨在为疾病的防治提供新的策略和方向。

1 老年人肠道菌群的特点

人类肠道被大量微生物(10^{13}~10^{14})所定居,其主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门4大门类组成。随着年龄增长,人体肠道菌群也随之发生变化[4]。健康成年人的肠道微生物主要由厚壁菌门和拟杆菌门组成,占比超过90%,其中厚壁菌门通常更为丰富。老年人群肠道微生物中拟杆菌门和变形菌门的丰度增加,厚壁菌门和放线菌门的丰度减少,导致老年人群中拟杆菌门的含量往往会超过厚壁菌门。此外,老年人肠道菌群中部分有益菌的数量明显减少,如双歧杆菌、乳杆菌和嗜黏蛋白阿克曼菌等;而潜在致病菌如产气荚膜梭菌、大肠

收稿日期:2025-01-06;接受日期:2025-03-05
基金项目:国家科技重大专项(2021ZD0111000)
通信作者:汤雯,E-mail:twybzx@163.com

杆菌、志贺氏菌和肠球菌的数量则明显增加[5]。此外,肠道菌群的组成还受种族、血型、膳食结构、药物使用和生活方式等多种因素的影响。

2 认知功能障碍与肠道菌群的相关性

认知功能障碍的发病机制具有多因素性和复杂性,主要涉及神经炎症反应、氧化应激损伤、线粒体功能障碍、蛋白质稳态失衡、血脑屏障通透性改变等病理生理过程。近年来,随着微生物-肠-脑轴研究的深入,多项研究表明肠道菌群失调与老年认知功能障碍之间存在显著相关性。有研究发现 AD 患者粪便中拟杆菌的丰度明显降低[6],提示肠道菌群的多样性及特定菌群的丰度与认知功能密切相关。此外,一项荟萃分析发现,补充益生菌可以改善老年 MCI 患者认知功能[7]。还有研究表明,饮食模式可通过调节肠道菌群影响认知功能,采用地中海饮食者不仅肠道菌群多样性更高,且认知测试表现更优[8]。上述研究结果均证实肠道菌群和老年人群认知功能障碍的关系密不可分。

3 肠道菌群影响老年人群认知功能的可能机制

3.1 神经炎症反应

神经炎症是导致老年人群认知功能下降的重要因素之一,而肠道菌群失衡可通过多种途径诱发和加剧神经炎症。研究表明 AD 模型小鼠肠道菌群失衡可使血液中脂多糖水平升高,其通过血脑屏障后可上调脑组织炎症因子白细胞介素-1β、肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-6 表达。这些炎症因子不仅直接损伤神经元,还可促进 β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)的沉积,加速认知功能衰退[6]。一项为期 12 周,纳入 60 例 MCI 患者的随机双盲对照试验发现,补充乳酸杆菌和双歧杆菌复合益生菌制剂可显著降低血清炎症因子(超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子-α)水平,益生菌组患者的简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分提升 27.90%,而对照组下降了 5.03%,进一步提示肠道菌群可能通过调节神经炎症反应影响认知功能[9]。

3.2 加剧氧化应激

氧化应激是机体自由基生成与清除失衡导致的细胞损伤过程。研究表明,肠道菌群可通过多种机制影响机体氧化应激水平,进而影响认知功能。一方面,有益菌群如乳酸杆菌和双歧杆菌可产生抗氧化酶(如谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶),其有助于清除自由基从而改善认知。Averina 等[10]发现补充乳酸杆菌后可显著降低 AD 小鼠脑组织丙二醛水平,并提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,从而有效改善认知功能。另一方面,某些有害菌群可产生过量活性氧,加重氧化应激。有研究通过 16S rRNA 测序分析发现,AD 患者肠道中拟杆菌属等产氧菌群丰度显著增加,且与脑组织氧化应激标志物 8-羟基-2′-脱氧鸟苷水平呈正相关[11]。

3.3 短链脂肪酸失衡

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群发酵膳食纤维产生的重要代谢产物,主要包括乙酸、丙酸和丁酸等。其中丁酸盐作为重要的能量底物和表观遗传调节因子,可通过多种途径影响认知功能。研究者对健康人、MCI 患者、AD 患者分别进行粪便代谢组学分析发现,MCI 患者粪便中 SCFAs 水平(尤其是丁酸盐)显著低于健康对照组;而 AD 患者粪便中 SCFAs 水平(尤其是戊酸)降低更为明显[12,13]。进一步研究发现丁酸盐可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性,上调关键神经营养因子——脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达。BDNF 主要分布于海马、皮质层等学习记忆相关脑区,对维持记忆和认知功能至关重要。Maqsood 等[14]发现补充丁酸钠可显著提高老年小鼠海马区 BDNF 表达水平,改善其空间记忆能力。此外,丁酸盐还可以通过激活 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPR)中的 GPR41 和 GPR43,调节肠道屏障功能和免疫反应,间接影响认知功能[15]。

3.4 神经递质合成及调节

肠道菌群在一些影响认知功能的神经递质的合成和调节中也发挥重要作用。γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,与记忆和学习密切相关[16]。研究发现,补充乳酸杆菌可促进老年小鼠体内谷氨酸向 GABA 转化,提升外周组织及海马区 GABA 水平,从而改善老年小鼠空间记忆能力[17]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是调节情绪和认知功能的重要神经递质,90%~95%存在于肠道,其合成依赖色氨酸代谢并受肠道菌群调控。O′Mahony 等[18]研究发现,无菌小鼠血浆色氨酸水平显著高于普通小鼠,可能与肠道微生物群缺失有关。补充双歧杆菌可提升小鼠血浆色氨酸水平,进而增加中枢神经系统 5-HT 含量,影响认知功能[19]。另有研究发现,给予 AD 大鼠低聚果糖可增加其肠道菌群中乳酸

菌、抗炎双歧杆菌等一些产生神经递质的细菌的丰度,同时上调大脑中乙酰胆碱、多巴胺、5-HT和去甲肾上腺素等神经递质水平,从而改善AD大鼠的认知障碍[20]。因此,维持健康的肠道菌群对于保持神经递质平衡,维护认知功能具有重要意义。

3.5 下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)功能异常与认知功能下降密切相关,肠道菌群可通过多种途径影响HPA功能。研究发现,补充乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌制剂,可显著降低应激性老年大鼠血浆皮质醇水平,并改善其认知功能[21]。此外,一项基于17项随机对照试验、总样本量大于1 000例的荟萃分析显示,应用益生菌补充剂与皮质醇水平降低存在显著关联[22]。这些研究提示,调节肠道菌群可能有助于维持HPA的正常功能,从而延缓老年人群的认知功能下降。

3.6 血脑屏障通透性改变

肠道菌群可通过多种机制影响血脑屏障的完整性,而血脑屏障通透性增加与多种神经退行性疾病相关。研究发现,无菌小鼠的血脑屏障通透性显著增加,而移植正常小鼠的肠道菌群后,可恢复其血脑屏障的完整性[23]。另有Stadlbauer等[24]研究发现,认知功能障碍老年人肠道中拟杆菌属和梭菌属丰度增加,这些菌群与血脑屏障通透性标志物(如可溶性CD14、脂多糖结合蛋白)水平呈正相关。因此,通过调节肠道菌群来维持血脑屏障的完整性可能是预防和延缓老年人群认知功能下降的有效策略。

4 调节肠道菌群改善老年人群认知功能障碍的治疗策略

4.1 补充益生菌或其代谢产物

在动物实验中,前述研究已提到补充卵形拟杆菌或其代谢物溶血磷脂酰胆碱可显著减少AD模型小鼠的Aβ斑块负担,并改善认知障碍[6]。另外,有研究对169例中老年MCI患者补充特定的益生菌鼠李糖乳杆菌GG后,发现与认知功能障碍相关的肠道菌群的相对丰度明显下降,而认知评分得到明显改善[25]。同时Akbari等[9]研究证实MCI患者补充乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌制剂可降低炎症因子水平,从而改善认知功能。

4.2 饮食模式调节

健康饮食模式有望协助改善认知功能。在一项名为“老年人营养与长寿——一项地理多样性队列研究(Nutrition and Longevity in the Elderly — A Geographically Diverse Cohort Study, NU-AGE)”的饮食干预研究项目中,研究者对来自5个国家的612名受试者进行研究发现,为期1年的地中海饮食干预可有效改变其肠道微生物群并有效改善认知功能[26]。另一项基于34 168名参与者的荟萃分析显示,参与者的地中海饮食评分与其认知障碍发生率呈明显负相关[27]。

4.3 粪菌移植技术

粪菌移植也在改善认知功能方面展现出了一定的潜力。Park等[28]对接受粪菌移植的AD患者进行移植前后粪便样本的分析发现,粪菌移植改变了患者粪便中的微生物群组成,患者认知功能较移植前改善。另有一项研究纳入了10例AD并接受粪菌移植的老年患者,并同时与10例未接受粪菌移植的同类患者作为对照。结果显示,接受粪菌移植的患者在认知功能方面均有显著改善,且其肠道微生物群组成发生了显著变化[29]。

5 小结

综上所述,肠道菌群在老年认知功能障碍的发生发展中发挥重要作用,其通过神经炎症反应、加剧氧化应激、SCFAs失衡、神经递质合成及调节、HPA轴功能异常、血脑屏障通透性改变等多种机制影响老年人群的认知功能,这为认知功能障碍的防治提供了新思路。目前,对于老年认知功能障碍患者尚缺乏成熟的个性化治疗方案,且未能明确治疗的长期有效性及安全性,但随着对肠道菌群与老年人群认知功能障碍相关性的不断探索,今后有望为预防和治疗认知功能障碍、提高老年人群生活质量提供更可行的基于肠道菌群的治疗策略和解决方案。

【参考文献】

[1] 戎猛, 袁满琼, 方亚. 阿尔茨海默病发病年龄影响因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(7): 1068-1072. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221007-00861.

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

[3] Kolobaric A, Andreescu C, Jašarević E, *et al*. Gut microbiome predicts cognitive function and depressive symptoms in late life[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(10): 3064-3075. DOI: 10.1038/s41380-024-02551-3.

[4] Noor Eddin A, Alfuwais M, Noor Eddin R, *et al*. Gut-modulating agents and amyotrophic lateral sclerosis: current evidence and future perspectives[J]. Nutrients, 2024, 16(5): 590. DOI: 10.

3390/nu16050590.

[5] 陈卫, 邵薇, 何国庆, 等.人体肠道菌群主要特征的专家共识[J]. 中国食品学报, 2024, 24(7): 460-470. DOI:10.16429/j.1009-7848.2024.07.044.

[6] Zha X, Liu X, Wei M, *et al*. Microbiota-derived lysophosphatidylcholine alleviates Alzheimer's disease pathology *via* suppressing ferroptosis[J]. Cell Metab, 2025, 37(1): 169-186.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.10.006.

[7] Zhu G, Zhao J, Zhang H, *et al*. Probiotics for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J].Foods, 2021, 10(7): 1672. DOI: 10.3390/foods10071672.

[8] Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, *et al*. The role of diet in shaping human gut microbiota[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2023 (62-63): 101828. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101828.

[9] Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, *et al*. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256.

[10] Averina OV, Poluektova EU, Marsova MV, *et al*. Biomarkers and utility of the antioxidant potential of probiotic lactobacilli and bifidobacteria as representatives of the human gut microbiota[J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1340. DOI: 10.3390/biomedicines9101340.

[11] Li H, Cui X, Lin Y, *et al*. Gut microbiota changes in patients with Alzheimer's disease spectrum based on 16S rRNA sequencing: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1422350. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1422350.

[12] Gao C, Li B, He Y, *et al*. Early changes of fecal short-chain fatty acid levels in patients with mild cognitive impairments[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(11): 3657-3666. DOI: 10.1111/cns.14252.

[13] Wu L, Han Y, Zheng Z, *et al*. Altered gut microbial metabolites in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: signals in host-microbe interplay[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 228. DOI: 10.3390/nu13010228.

[14] Maqsood R, Stone TW. The gut-brain axis, BDNF, NMDA and CNS disorders[J]. Neurochem Res, 2016, 41(11): 2819-2835. DOI: 10.1007/s11064-016-2039-1.

[15] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.

[16] Koh W, Kwak H, Cheong E, *et al*. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2023, 24(9): 523-539. DOI: 10.1038/s41583-023-00724-7.

[17] Braga JD, Thongngam M, Kumrungsee T. Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut-brain axis[J]. NPJ Sci Food, 2024, 8(1): 16. DOI: 10.1038/s41538-024-00253-2.

[18] O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, *et al*. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. Behav Brain Res, 2015, 277: 32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.

[19] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, *et al*. Effects of the probiotic bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression[J]. Neuroscience, 2010, 170(4): 1179-1188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.005.

[20] Chen D, Yang X, Yang J, *et al*. Prebiotic effect of fructooligosaccharides from Morinda officinalis on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 403. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00403.

[21] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, *et al*. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (lactobacillus helveticus R0052 and bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects[J]. Br J Nutr, 2011, 105(5): 755-764. DOI: 10.1017/S0007114510004319.

[22] Jain M, Anand A, Sharma N, *et al*. Effect of probiotics supplementation on cortisol levels:a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2024, 16(20): 3564. DOI: 10.3390/nu16203564.

[23] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, *et al*. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.

[24] Stadlbauer V, Engertsberger L, Komarova I, *et al*. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study[J]. BMC Geriatrics, 2020, 20(1): 248. DOI: 10.1186/s12877-020-01644-2.

[25] Aljumaah MR, 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. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.09.012.

[26] van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, *et al*. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease — a review[J]. Adv Nutr, 2019, 10(6): 1040-1065. DOI: 10.1093/advances/nmz054.

[27] Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, *et al*. The immunopathogenesis of Alzheimer's disease is related to the composition of gut microbiota[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 361. DOI: 10.3390/nu13020361.

[28] Park SH, Lee JH, Shin J, *et al*. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(10): 1739-1744. DOI: 10.1080/03007995.2021.1957807

[29] Park SH, Lee JH, Kim JS, *et al*. Fecal microbiota transplantation can improve cognition in patients with cognitive decline and Clostridioides difficile infection[J]. Aging, 2022, 14(16): 6449-6466. DOI: 10.18632/aging.204230.

(编辑: 郑真真)