

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.05.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 05-0044-07

综述

肠道菌群及代谢物在神经认知恢复延迟中作用的研究进展*

唐璐¹, 王春爱²

(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃省中医院 麻醉疼痛医学中心, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 随着手术和全身麻醉患者数的增加, 神经认知恢复延迟的发生率也相应增加, 这对患者的生活质量产生了严重影响。微生物-脑-肠轴作为中枢神经系统与肠神经系统的双向通道, 越来越引起人们的关注。肠道微生物及其代谢产物不仅在维持肠道内环境稳定方面起着至关重要的作用, 而且与神经认知恢复延迟密切相关。目前, 对神经认知恢复延迟的治疗尚没有确切的方法, 明确肠道菌群及其代谢产物与神经认知恢复延迟的关系可为该疾病的治疗和诊断提供思路和参考。因此, 该文针对肠道微生物及其代谢物, 分析研究神经认知恢复延迟可能发生和发展的过程。通过深入了解肠道微生物与神经认知恢复延迟的关联, 探索其潜在的机制, 并为寻找预防和治疗神经认知恢复延迟的方法提供参考。

关键词: 神经认知恢复延迟; 认知功能障碍; 肠道菌群; 肠道微生物; 菌群代谢产物; 微生物-肠-脑轴
中图分类号: R37 **文献标识码:** A

Research progress on role of intestinal flora and metabolites in delayed neurocognitive recovery*

Tang Lu¹, Wang Chun-ai²

(1. The First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730030 China; 2. Anesthesiology and Pain Medicine Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730050 China)

Abstract: With the increasing number of surgeries and general anesthesia procedures, the incidence of delayed neurocognitive recovery (DNCR) has also risen, significantly impacting patients' quality of life. The microbiota-gut-brain axis, serving as a bidirectional pathway between the central nervous system and the gut nervous system, has garnered increasing attention. Gut microbiota and their metabolites play crucial roles not only in maintaining intestinal homeostasis but also in closely associating with DNCR. Currently, there is no definitive treatment for DNCR. Clarifying the relationship between gut microbiota and their metabolites with DNCR may provide insights and references for the diagnosis and treatment of this condition. Therefore, this paper analyzes the potential processes underlying the occurrence and development of DNCR concerning gut microbiota and their metabolites. By comprehensively understanding the association between gut microbiota and DNCR, exploring its potential mechanisms, and providing references for finding preventive and therapeutic approaches for DNCR.

Keywords: delayed neurocognitive recovery; cognitive dysfunction; gut microbiota; gastrointestinal microbiome; microbial metabolites; microbial-brain-gut axis

收稿日期: 2023-07-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:8226150830); 兰州市科技计划项目(No:2022-3-31)

[通信作者] 王春爱, E-mail: chunaixx@163.com; Tel: 15002561282

随着每年接受全身麻醉和手术的患者数逐年递增,围手术期引起的神经认知损害也越来越受到学者的关注。研究显示大约有25.5%的接受麻醉和非心脏手术的患者在手术1周内会出现认知功能损害相关的临床症状,而这些患者以老年人为主^[1]。围手术期神经认知功能障碍是由术后认知功能障碍更名而来,包括术前已有诊断的认知功能下降、术后30 d内发生的谵妄和认知障碍,以及术后12个月内持续存在的任何形式的认知障碍^[2]。这种在麻醉或手术后30 d内出现的急性谵妄或认知功能的下降被称为神经认知恢复延迟。其主要表现为术后认知、注意力、记忆力、定向力、执行力的下降,严重者可能会持续数月、数年,甚至更久。神经认知恢复延迟的发生不仅增加了患者的医疗费用,而且持续的认知功能下降会延缓康复,严重影响患者的生活质量。因此,加快对其发病机制的研究具有重大意义。

神经认知恢复延迟是一个复杂的病理过程,受多种因素的影响。除神经炎症、氧化应激、自噬障碍、突触功能受损、外周循环改变、中枢神经系统病理通路等因素外,菌群失调也参与其中^[3]。这为神经认知恢复延迟的治疗提供了一个新的研究方向。

肠道微生物群在维持肠道内环境稳态方面十分重要。有关神经认知恢复延迟和肠道微生物群的研究表明,在接受麻醉或手术后,与对照组相比,神经认知恢复延迟患者中某些菌属的相对丰度出现了变化,而这种改变程度与术后认知功能障碍的严重程度有相关性^[4]。此外,肠道微生物的代谢产物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),可以通过保护肠道黏膜屏障来调节免疫功能。肠道与大脑之间建立的微生物-肠-脑轴可能通过改变微生物菌群及其代谢产物组成来影响认知功能,从而对神经认知恢复延迟的发生、发展起作用。所以,肠道微生物群及其代谢产物可能是神经认知恢复延迟的关键靶点^[5]。本文系统综述了肠道微生物群及代谢物在神经认知恢复延迟中的作用,以期为未来的科学探索提供参考和启示。

1 微生物-肠-脑轴概述

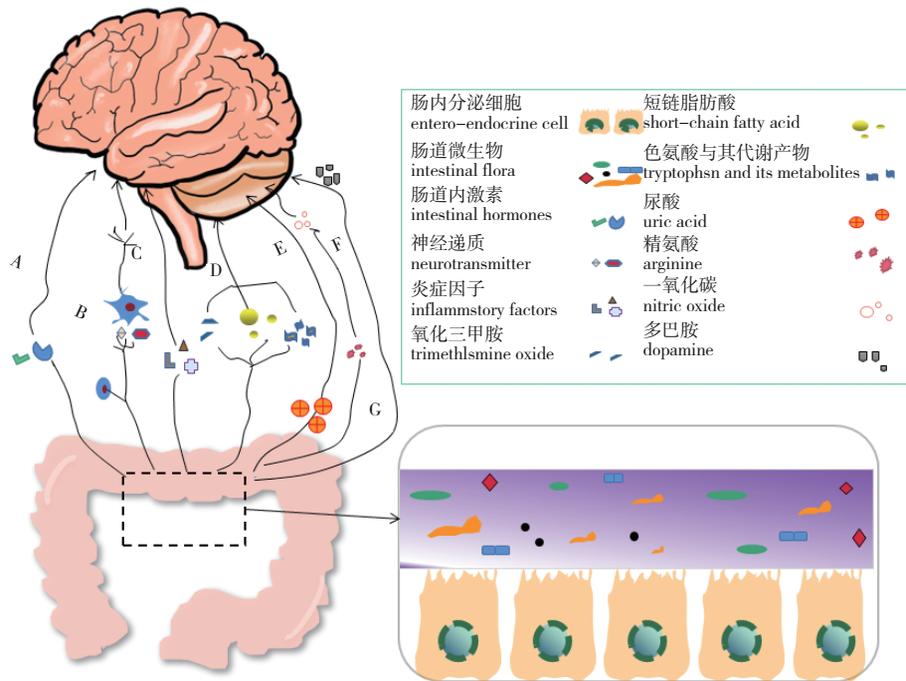
微生物-肠-脑轴是指中枢神经系统与肠神经系统的双向通道。该通道对神经系统的作用非常

广泛,从早期脑的发育到老年神经系统疾病等方面都起着重要作用,因此成为多种神经精神疾病治疗的关键靶点。曾秀丽等^[5]研究发现神经认知恢复延迟患者的肠道菌群与正常人群存在明显的差异,表明肠道微生物群与认知功能障碍之间可能存在某种联系。作为肠道和大脑交流的关键,肠道微生物群主要涉及神经、免疫和代谢等机制。当人体内肠道微生物平衡被打破时,肠道微生物菌群和其代谢产物可能通过影响肠神经的结构或功能,进而直接或间接地影响大脑。微生物-肠-脑轴的发现揭示了胃肠道、肠神经系统与中枢神经系统的相互作用。其作为神经认知恢复延迟发病的重要参与者,当肠道微生物菌群与机体之间的平衡被打破时,会导致认知障碍的发生。

2 肠道微生物菌群及代谢产物调节神经认知恢复延迟损伤的机制

肠道微生物是存在于人体肠道中的微生物的总称,包括细菌、真菌、病毒及其他微生物。主要菌门包括了拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门及放线菌门,这些菌门构成了肠道菌群的主要成分,约占总量的98%。肠道微生物在人体的肠道生态系统中扮演着非常重要的角色。一方面,其参与物质的吸收和消化,并产生多种维生素。例如,双歧杆菌和芽孢杆菌可以产生维生素B1、B2、B6等,双歧杆菌还可以产生维生素K。另一方面,肠道微生物对免疫系统的调节起着重要作用,维持人体的健康^[6]。如毛螺杆菌可以通过促进Treg细胞的活性和白细胞介素-10的产生来增强肠黏膜免疫屏障^[7],在免疫调节中发挥重要作用。此外,肠道微生物及其代谢产物也可以通过肠脑轴调节大脑的功能(见图1)。这一调节机制可能与内分泌系统、神经系统和免疫系统等因素密切相关。

肠道菌群可通过影响内分泌系统从而影响认知功能,微生物-肠-脑轴在其中发挥了重要作用^[8]。微生物-肠-脑轴可以通过肠内分泌途经来控制肠道功能,进而激活免疫应答,从而影响中枢神经系统的功能。胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)是含有30个氨基酸的肽类物质,衍生于人前胰高血糖素原。GLP-1的分泌几乎完全由肠道微生物激活。在肠道中,肠道菌群可以通过



A: 肠道微生物影响内分泌系统; B: 肠道微生物影响神经系统与神经系统相关物质; C: 肠道微生物影响免疫系统; D: 肠道微生物影响代谢产物; E: 肠道微生物影响尿酸水平; F: 肠道微生物影响精氨酸产生; G: 肠道微生物影响多巴胺水平。

图 1 肠道微生物及代谢物调节认知相关机制

未消化的纤维和胆汁酸等物质生成某些代谢产物，如 SCFAs、丁酸和吲哚。这些代谢物可以刺激远端肠道中的肠内分泌细胞分泌 GLP-1。研究发现，认知功能的紊乱与 GLP-1 水平下降有关^[9]。作为刺激肠道胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌的激素，GLP-1 及其类似物可以通过增强 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路来抑制神经炎症和神经细胞凋亡。此外，GLP-1 及其类似物还可以通过抗淀粉样诱导，增加海马区的突触数量，以及加强海马区突触的可塑性来改善认知功能^[9-10]。酪酪肽 (peptide tyrosine-tyrosine, PYY) 是由肠内内分泌 L 细胞分泌的肠衍生肽。PYY 的变化与肠道菌群的变化密切相关^[11]。PYY 的水平 and 代谢产物可能改善认知功能障碍，其机制与抑制 G 蛋白偶联受体，减少 cAMP 分泌和抑制细胞内钙的激活有关^[12]。因此，认知功能障碍可能是通过内分泌系统调节肠道菌群，进而进一步影响中枢神经系统的功能。

2.1 神经系统与神经系统相关物质

迷走神经是副交感神经系统的主要组成部分，是一种混合神经，具有传入纤维和传出纤维。作为腹腔到大脑的主要传入通路，迷走神经可以将肝脏、胃和肠道的信息传递到大脑。研究表明，切断

迷走神经后，小鼠肠道和大脑之间的连接也会中断^[13]，因此迷走神经可能是胃肠道和脑神经交流的主要途径。由于其独特的位置及其存在多种受体，迷走神经既可以通过电信号传递信息，也受到肠道细菌、代谢产物和肠道激素等肠内信息的影响，从而干扰中枢神经系统的功能和结构。迷走神经可以感知肠道微生物菌群的代谢产物，并将肠道信息传递到中枢神经系统。同时，肠道微生物也可以激活迷走神经，对大脑和行为起关键作用。肠道微生物通过直接激活迷走神经的方式影响其功能，当迷走神经被切除时，在一定程度上阻断了肠道菌群的移位，从而避免了小鼠的认知功能损伤^[13]。另一方面，肠道微生物也可以通过间接激活方式影响迷走神经。 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 是中枢神经系统的主要抑制性神经递质，对认知功能有影响。与此同时，肠道微生物的变化也会影响 GABA 的表达，而肠道微生物也可以通过迷走神经降低 GABA 的表达。BRAVO 等^[14]实验发现，肠道中的鼠李糖乳杆菌生成的鼠李糖脂可以依赖于迷走神经来诱导 GABA 的 mRNA 发生改变，从而减轻应激反应，改善脑功能。针对神经认知恢复延迟患者的研究表明，大脑和行为的异常可能与 GABA 系统

的破坏及P38-MAPK途径的上调有关^[15]。

2.2 免疫系统

引起神经认知恢复延迟的另一关键因素是免疫系统功能变化。这个过程涉及到几种关键的调节因子,如肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)和靶基因血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。IFABP作为肠损伤的标志物,可以提示肠道菌群的变化,研究还观察到麻醉后或术后的神经认知恢复延迟患者的IFABP水平升高^[16]。肠道菌群的失调会影响VEGF,而VEGF作为促进脑内血管生长的因子,其降低引起炎症因子如白细胞介素-6和白细胞介素-1 β 等在血脑屏障的扩散,进而引起血脑屏障破坏^[16-18],最终导致神经认知恢复延迟的发生。肠道菌群失调不仅可以引起亚临床神经炎症,导致淀粉样蛋白沉积,还可以通过产生丁酸和促使T细胞分化为Foxp3⁺Treg细胞来介导神经炎症。而麻醉或手术引起的肠道菌群失调还会损害血脑屏障的通透性,从而加重神经炎症。在神经认知恢复延迟神经炎症的发病机制中,小胶质细胞显得尤为重要,其作为中枢神经系统的免疫细胞,在防御宿主病原体和中枢神经系统疾病方面起着关键作用,麻醉和手术能激活海马中的小胶质细胞,引起炎症反应,并导致老年大鼠认知功能障碍^[19]。

2.3 代谢产物与神经认知恢复延迟

2.3.1 氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)

三甲胺是磷脂酰胆碱和左旋肉碱在肠道菌群代谢下的产物,其进一步氧化为TMAO。研究发现,在麻醉和手术后,小鼠肠道菌群中志贺菌、放线菌、瘤胃球菌和毛螺菌的相对丰度增加,而拟杆菌、黏液菌和梭菌的相对丰度下降;这些肠道菌群变化导致了TMAO在脑脊液的浓度增加,加剧脑老化和神经退化,影响认知功能;通过调整肠道菌群组成,可以

恢复神经认知恢复延迟小鼠的认知功能^[17,20-21]。海马CA3区在调控空间学习记忆方面起关键作用。研究发现,在麻醉和手术后,神经认知恢复延迟大鼠海马CA3区的神经元受损^[22];TMAO可以加速海马CA3区的衰老,进一步影响认知功能,并诱导神经认知恢复延迟的发生。其中,导致神经认知恢复延迟的机制主要与突触囊泡减少、内质网和线粒体肿胀,以及氧化应激的增加等有关^[23]。

2.3.2 SCFAs SCFAs是由肠道中膳食纤维发酵产生的主要代谢产物,如丙酸和丁酸、丁酸钠等。SCFAs能够增强肠黏膜屏障和肠上皮完整性,防止细菌和细菌产物易位。SCFAs与神经认知恢复延迟患者的认知功能损害程度相关,其可能的机制为:一方面SCFAs可调节内分泌功能,刺激肠壁中的GLP-1和PYY分泌,从而增加瘦素分泌,而瘦素对神经系统和认知功能有重要影响^[24-25];其次,SCFAs通过抑制核因子 κ B的活性,促进调节性T细胞发挥抗神经炎症的作用^[26];此外,SCFAs可提高如海马源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)的受体水平,促进小胶质细胞进行修复,保护神经系统,并增加突触可塑性^[27]。BALLIN等^[28]研究表明,停止给予SCFAs 3 d后,小鼠的海马功能损伤,在重新进食后,海马的结构和功能得到恢复。此外,SCFAs还可以影响单胺的浓度,直接影响脑内单胺通路,导致神经递质系统和神经元细胞黏附分子发生变化^[29]。SCFAs还可以调节基因的表达,降低染色体组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)的活性,促进DNA修复,从而改善认知功能^[30]。SCFAs的代谢产物丁酸钠可以上调血脑屏障内皮细胞间紧密连接蛋白的表达,从而增强血脑屏障的完整性,保护神经,预防神经认知恢复延迟^[18,31](见表1)。

2.3.3 色氨酸及其代谢产物 与肠道菌群有关的

表1 肠道菌群产生SCFAs调节神经认知恢复延迟的机制

SCFAs的机制	具体作用
调节内分泌功能	刺激GLP-1和PYY分泌,进一步促进瘦素分泌
抑制核因子 κ B活性	促进调节性T细胞抗神经炎症
提高如海马BDNF和NMDA的受体水平	增加突触可塑性
调节基因表达	降低染色体HDAC的活性,从而促进DNA修复
上调血脑屏障内皮细胞间紧密连接蛋白	增强血脑屏障的完整性

色氨酸(Tryptophan, Trp)代谢产物包括多种芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AHR)的配体、犬尿氨酸、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、吲哚丙酸(indolepropionic acid, IPA)等。AHR作为宿主和肠道微生物群之间的通信介体,在肠道微生物菌群作用下,Trp可转化多种AHR内源配体,而这些配体可穿过血脑屏障影响认知功能^[32]。另外,IPA可以增强肠道屏障的完整性,并通过肠道微生物与星形胶质细胞的相互作用减轻中枢神经系统的炎症,从而改善认知障碍^[33]。在犬尿氨酸代谢途径中,通过激活NDMA受体和促进谷氨酰胺神经传递,可以对神经功能进行保护^[34]。作为肠道菌群的代谢产物,犬尿氨酸的变化程度与认知功能的严重程度相关。此外,5-HT作为胃肠道运动和分泌的关键调节因子,被认为是中枢神经系统发育的关键调节物质,可通过微生物-肠-脑轴发挥作用^[35]。

2.3.4 尿酸 高尿酸血症是由嘌呤代谢紊乱引起的一种代谢综合征。饮食结构是高尿酸血症的重要影响因素,高糖、高脂和高嘌呤的饮食同样会引起肠道菌群的变化。研究表明,持续升高的尿酸水平会刺激氧化应激,导致多巴胺神经元减少和线粒体损害,从而引起认知功能损害^[36]。高尿酸还会导致脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)水平增高,引起免疫反应,导致中枢神经系统的炎症反应,进而影响认知功能^[37]。

2.3.5 精氨酸与一氧化氮 精氨酸作为一种必需氨基酸,不仅可以通过外部摄取获得,也可以由如大肠杆菌、乳酸杆菌等肠道菌群产生。有研究表明精氨酸可以通过一氧化氮合酶转换为一氧化氮(nitric oxide, NO)^[38],继而影响中枢神经系统。NO一方面作为重要的神经递质,可能通过影响神经元信号传递和突触结构,调节神经系统,从而对学习、记忆等认知功能产生影响。另一方面,NO也可以作为血管舒张剂,影响脑血流。然而,目前精氨酸和NO与认知之间的具体机制还需要进一步确认。

2.3.6 多巴胺(dopamine, DA) DA是中枢神经系统主要的儿茶酚胺神经递质,与情绪、注意力、自主活动和神经内分泌调节等有关。有研究表明,在抗生素清除肠道内细菌后,杏仁核和纹状体中的DA水平下降^[39]。肠道菌群产生的DA信号可以通过迷走神经传递到孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)。

作为一个重要的中转站,NTS将信号传递给延髓头部腹外侧区、杏仁核、下丘脑室旁核、内侧前额皮质和海马等脑区^[40],从而调节多巴胺的生成并影响大脑功能。

3 治疗启示

神经认知恢复延迟严重地影响患者的生活质量和预后,然而目前缺乏有效的方法来治疗神经认知恢复延迟。维持肠道微生物的稳态被认为是一种有希望的治疗策略,因此可以针对微生物-肠-脑轴通路探讨可能的治疗方案,以期望为神经认知恢复延迟患者提供新的治疗选择。

3.1 针灸治疗

针灸作为我国传统医学的瑰宝,因其有效性和安全性,现已广泛用于各种疾病。针灸不依赖药理学基础进行治疗,因此不会引起依赖、成瘾、耐受性和神经毒性的担忧。同时针灸也不会增加肝脏和肾脏的负担,使其近年来成为治疗神经认知恢复延迟的一种备受关注的疗法。如上所述,神经认知恢复延迟会引发肠道微生物及其代谢物的变化,而这种改变与迷走神经密不可分。而针灸治疗可以激活迷走神经介导的外周神经抗炎效应,降低了肠道通透性,从而改善肠道微生物及代谢产物的组成^[41]。这为神经认知恢复延迟的治疗提供了一个新思路。

3.2 粪便菌群移植

粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康供体的粪移植入患者肠道,以恢复正常的肠道菌群。肠道菌群失调后会引发肠道黏膜受损以及菌群移位,同时也可能改变T细胞功能以影响免疫系统。在神经认知恢复延迟的发生发展中,免疫系统是重要的参与者。维持稳定的肠道菌群有助于T细胞的正常分化。相关研究表明,FMT对中风小鼠有神经保护作用,这种作用是T细胞介导的^[42]。此外,一些研究还发现FMT可以改变抑郁和焦虑,同时能改善帕金森小鼠的运动功能^[43],这表明FMT可能成为一种有效的治疗方法。然而,目前关于FMT治疗神经认知恢复延迟的文献资料非常有限,因此需要进一步验证其疗效。

3.3 益生菌

与FMT不同,益生菌是通过恢复肠道菌群^[44]、减少有害代谢产物并调节免疫系统来恢复健康状

态。临床研究表明,使用益生菌后可,患者的抑郁和焦虑症状有所改善,并增加了BDNF的表达,有助于保护神经系统。相关研究在给麻醉/手术引起神经认知恢复延迟的小鼠喂养益生菌后发现,如瘤胃球菌科、毛螺菌科、拟杆菌属和普雷沃菌属等与认知功能有关的菌群发生变化,并朝着改善认知功能的方向发展^[44]。益生菌可减少肠道中的炎症因子,并且通过削弱下丘脑-垂体-肠轴的活动来防止肠道内LPS的移位^[45]。益生菌在神经认知恢复延迟的具体机制方面仍需要进一步研究,但可以肯定的是益生菌对神经认知恢复延迟具有积极的影响。

4 总结与展望

神经认知恢复延迟因其高致残率以及高死亡率,给社会带来了巨大的负担。综上所述,在神经认知恢复延迟的发生和发展过程中,肠道菌群及其代谢产物起着至关重要的作用,涉及免疫系统、神经系统等多个方面。神经认知恢复延迟可以改变肠道微生物群及其代谢产物,而肠道微生物及其产物也能够影响神经认知恢复延迟患者的预后和生存质量。研究微生物-肠-脑轴通路有助于理解神经认知恢复延迟的发病机制,为神经认知恢复延迟的预防和治疗提供了指导方向。目前的研究已经提出了几种潜在的治疗方案,包括电针干预、粪便菌群移植和益生菌的使用,这些方案为神经认知恢复延迟的治疗提供了一些可能的思路。虽然有研究表明神经认知恢复延迟与肠脑轴有关,但两者之间的因果关系和具体的机制尚不清楚,需要进一步的研究来揭示。

参 考 文 献 :

[1] 蒋瑞, 赵楠, 张乃心, 等. 金钗石斛对衰老模型大鼠术后认知功能的影响及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(5): 29-36.

[2] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(5): 1005-1012.

[3] LIN X, CHEN Y, ZHANG P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110791.

[4] ZHAN G, HUA D, HUANG N, et al. Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly male mice: the role of gut microbiota[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(6): 1778-1790.

[5] 曾秀丽, 谭楚红, 吴齐恒, 等. 轻度认知功能障碍患者的肠道菌

群特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(3): 129-134.

[6] LIM H J, SHIN H S. Antimicrobial and immunomodulatory effects of bifidobacterium strains: a review[J]. J Microbiol Biotechnol, 2020, 30(12): 1793-1800.

[7] NAGASHIMA K, ZHAO A S, ATABAKHSH K, et al. Mapping the T cell repertoire to a complex gut bacterial community[J]. Nature, 2023, 621(7977): 162-170.

[8] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.

[9] YU Z W, LIU R, LI X, et al. Potential roles of glucagon-like peptide-1 and its analogues in cognitive impairment associated with type 2 diabetes mellitus[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 190: 111294.

[10] JIA X T, YE Y T, YUAN Y L, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects against amyloid- β peptide-induced impairment of spatial learning and memory in rats[J]. Physiol Behav, 2016, 159: 72-79.

[11] 丁元清, 曾洁, 储玮, 等. 肠道菌群与糖尿病认知功能障碍的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(10): 790-795.

[12] STADLBAUER U, WOODS S C, LANGHANS W, et al. PYY3-36: beyond food intake[J]. Front Neuroendocrinol, 2015, 38: 1-11.

[13] LEE K E, KIM J K, HAN S K, et al. The extracellular vesicle of gut microbial *Paenicaligenes hominis* is a risk factor for vagus nerve-mediated cognitive impairment[J]. Microbiome, 2020, 8(1): 107.

[14] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(38): 16050-16055.

[15] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(5): 1005-1012.

[16] OBERMAN K, HOVENS I, de HAAN J, et al. Acute pre-operative ibuprofen improves cognition in a rat model for postoperative cognitive dysfunction[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 156.

[17] LIAN X, ZHU Q, SUN L, et al. Effect of anesthesia/surgery on gut microbiota and fecal metabolites and their relationship with cognitive dysfunction[J]. Front Syst Neurosci, 2021, 15: 655695.

[18] WEN J, DING Y, WANG L, et al. Gut microbiome improves postoperative cognitive function by decreasing permeability of the blood-brain barrier in aged mice[J]. Brain Res Bull, 2020, 164: 249-256.

[19] YAN J, LUO A L, GAO J, et al. The role of SIRT1 in neuroinflammation and cognitive dysfunction in aged rats after anesthesia and surgery[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3): 1555-1568.

[20] 周传彬, 顾美娟. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺与认知功能障碍疾病关系的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(3):

- 339-344.
- [21] GAO Q, WANG Y, WANG X, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(19): 8642-8663.
- [22] SONG S Y, PENG K, MENG X W, et al. Single-nucleus Atlas of sevoflurane-induced hippocampal cell type- and sex-specific effects during development in mice[J]. *Anesthesiology*, 2023, 138(5): 477-495.
- [23] LI D, KE Y L, ZHAN R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12768.
- [24] CHRISTIANSEN C B, GABE M, SVENDSEN B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(1): G53-G65.
- [25] LI C, LIU W, LI X, et al. The novel GLP-1/GIP analogue DA5-CH reduces tau phosphorylation and normalizes thearhythm in the icv. STZ rat model of AD[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(3): e1505.
- [26] CHANG P V, HAO L, OFFERMANN S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(6): 2247-2252.
- [27] ERNY D, HRABÉ de ANGELIS A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [28] BALLIN A, ANDREW M, LING E, et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia[J]. *J Pediatr*, 1988, 112(5): 789-792.
- [29] NANKOVA B B, AGARWAL R, MACFABE D F, et al. Enteric bacterial metabolites propionic and butyric acid modulate gene expression, including CREB-dependent catecholaminergic neurotransmission, in PC12 cells--possible relevance to autism spectrum disorders[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103740.
- [30] el AIDY S, STILLING R, DINAN T G, et al. Microbiome to brain: unravelling the multidirectional axes of communication[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 874: 301-336.
- [31] LIU J M, WANG F Y, LIU S Z, et al. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice via stimulation of glucagon like peptide-1[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 176-181.
- [32] HORNEDO-ORTEGA R, DA COSTA G, CERESO A B, et al. *In vitro* effects of serotonin, melatonin, and other related indole compounds on amyloid- β kinetics and neuroprotection[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(3): 1700383.
- [33] LEE H U, MCPHERSON Z E, TAN B, et al. Host-microbiome interactions: the aryl hydrocarbon receptor and the central nervous system[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(1): 29-39.
- [34] HEILMAN P L, WANG E W, LEWIS M M, et al. Tryptophan metabolites are associated with symptoms and nigral pathology in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(11): 2028-2037.
- [35] ISRAELYAN N, MARGOLIS K G. Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 132: 1-6.
- [36] 穆卡然·艾买江, 吴美薇, 李娜, 等. 高尿酸血症轻度认知功能障碍模型大鼠肠道菌群变化[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(11): 1599-1606.
- [37] GAREAU M G, WINE E, RODRIGUES D M, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. *Gut*, 2011, 60(3): 307-317.
- [38] PALMER R M, ASHTON D S, MONCADA S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine[J]. *Nature*, 1988, 333(6174): 664-666.
- [39] HOBAN A E, MOLONEY R D, GOLUBEVA A V, et al. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat[J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 463-477.
- [40] GONZÁLEZ-ARANCIBIA C, URRUTIA-PIÑONES J, ILLANES-GONZÁLEZ J, et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(5): 1611-1622.
- [41] YANG L Y, DING W H, DONG Y L, et al. Electroacupuncture attenuates surgical pain-induced delirium-like behavior in mice via remodeling gut microbiota and dendritic spine[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 955581.
- [42] SINGH V, ROTH S, LLOVERA G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [43] JANG J H, YEOM M J, AHN S, et al. Acupuncture inhibits neuroinflammation and gut microbial dysbiosis in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 641-655.
- [44] JIANG X L, GU X Y, ZHOU X X, et al. Intestinal dysbacteriosis mediates the reference memory deficit induced by anaesthesia/surgery in aged mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 605-615.
- [45] 贺育华, 杨婕, 李卡. 创伤性脑损伤与肠道菌群关系研究进展[J]. *微生物学杂志*, 2023, 43(3): 108-112.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 唐璐, 王春爱. 肠道菌群及代谢物在神经认知恢复延迟中作用的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(5): 44-50.

Cite this article as: TANG L, WANG C A. Research progress on role of intestinal flora and metabolites in delayed neurocognitive recovery[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(5): 44-50.