

基于脑 - 肠轴理论探析聚焦超声调节肠道菌群防治阿尔茨海默症思路

郭羽沐, 李小翠, 裴安奇, 乔熙栋, 周小焕, 段张淼

新乡医学院组织再生重点实验室, 河南 新乡

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)属于一种神经退行性病变, 其核心表现涵盖记忆及认知能力的衰退, 进而干扰到患者的日常活动功能。该疾病的病理标志涉及 β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)斑块的积聚、神经纤维缠结的出现以及神经元的显著丢失。近年来, 人们日益关注微生物 - 肠 - 脑轴对神经系统可能存在的深远影响。作为一种安全且无创伤的治疗手段, 聚焦超声技术作为一种新兴的非侵入性疗法备受瞩目。本综述旨在深入探讨肠道微生物经由神经通路、免疫系统、代谢过程及内分泌机制等多维度对大脑功能的调节作用, 并开创性地提出利用聚焦超声技术调节肠道菌群, 经由脑肠轴途径为AD治疗提供的新策略。

关键词

阿尔茨海默症, 脑 - 肠轴, 肠道菌群, 聚焦超声

Exploring Focused Ultrasound Modulation of Gut Microbes via the Gut-Brain Axis for Alzheimer's Disease Prevention and Treatment

Yumu Guo, Xiaocui Li, Anqi Pei, Xidong Qiao, Xiaohuan Zhou, Zhangmiao Duan

Key Laboratory of Tissue Regeneration, Xinxiang Medical University, Xinxiang Henan

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

文章引用: 郭羽沐, 李小翠, 裴安奇, 乔熙栋, 周小焕, 段张淼. 基于脑-肠轴理论探析聚焦超声调节肠道菌群防治阿尔茨海默症思路[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1061-1069. DOI: [10.12677/acm.2025.1541029](https://doi.org/10.12677/acm.2025.1541029)

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a demonstrativeness disorder characterized by progressive memory and cognitive decline that significantly impairs daily functioning. The pathological hallmarks include the accumulation of Amyloid- β ($A\beta$) plaques, defibrillation tangles, and substantial neuronal loss. In recent years, the macrobiotic-gut-brain axis has garnered increasing attention for its potential role in modulating neurological functions. Focused ultrasound (FUS), a non-invasive and safe therapeutic modality, has emerged as a promising technology in this field. This review aims to comprehensively investigate the regulatory effects of gut microbes on brain function through neural pathways, immune responses, metabolic interactions, and endocrine signaling. Furthermore, we indicatively propose a novel strategy utilizing FUS to modulate gut microbes composition, thereby targeting the gut-brain axis for AD intervention.

Keywords

Alzheimer's Disease, Gut-Brain Axis, Gut Microbes, Focused Ultrasound

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

AD 是一种认知功能持续下降的神经退行性疾病,主要病理机制为 tau 蛋白过度磷酸化和 β -淀粉样蛋白($A\beta$)异常沉积导致神经元缠结和氧化应激等[1]。随着全球人口老龄化,该病的发病率有所增加,对老年人的生活质量产生了严重影响。研究揭示了胃肠道与大脑之间通过微生物-肠-脑轴进行双向交流的机制,这种交流方式被认为可能影响大脑功能,并且是 AD 潜在病理过程的一部分[2]。聚焦超声是一种非侵入性物理治疗方法,在肿瘤治疗和神经调节等医学治疗方面具有一定应用[3]。然而,现阶段聚焦超声调节肠道菌群应用于治疗 AD 症状的研究缺乏有力的依据。因此,本文基于微生物-肠-脑轴理论,探讨了聚焦超声在治疗阿尔茨海默病中的潜在价值。

2. 微生物-肠道-脑轴(MGBA)与 AD 发病机制的基本联系

微生物-肠-脑轴(MGBA)是一个双向的交互系统,它连接了大脑与胃肠道,通过血脑屏障、炎症途径以及迷走神经系统等进行相互作用[4]。近年来,越来越多的研究表明肠道菌群可能通过脑肠轴直接或间接影响大脑功能和行为,其中涉及神经内分泌系统和免疫系统[5]。

肠道菌群被视为一种无形的器官,于微生物-肠-脑轴(MGBA)的双向信号传导过程中发挥着至关重要的中介作用。肠道作为人体最大的微生态系统,寄居着约 10¹⁴ 种细菌。这些细菌源自 2000 多个已知物种,其基因组 DNA 总量是人类基因组的 100 余倍。在正常生理条件下,肠道菌群保持着一种相对平衡的状态[6]。但是,当特定因素干扰了这种微生态的平衡时,便可能诱发多种疾病。在诸如孤独症谱系障碍以及帕金森病(PD)等神经系统疾病中,肠道菌群失调现象均有发生[7]。

近期众多研究揭示,肠道微生态失衡可能在 AD 的发病机制或疾病进展中扮演着关键角色[8]。Haran 等研究者发现,AD 患者肠道菌群的物种多样性呈下降趋势。其中,抗炎细菌的相对丰度下降,促炎细菌的相对丰度上升[9]。Cattaneo 等研究者发现 AD 患者大肠埃希菌属的相对丰度减少,而志贺菌属的相对

丰度增加,且这一变化与血液中炎症因子水平的升高存在相关性[10]; Araos 等研究者分析微生物组成发现,AD 患者肠道菌群整体多样性显著低于健康人群,并且与艰难梭菌的定植存在关联[11]。

总之,AD 患者肠道微生物群落组成与其较低的记忆和整体认知功能相关,其作用机制涉及促进 $A\beta$ 沉积、神经炎症和氧化应激等,这表明肠道微生物变化可能是 AD 的潜在病理。因此,MGBA 能够通过调节肠道菌群的丰度和结构来影响 AD。

3. 肠道微生物群对 AD 患者疾病发生及进展的作用机制

微生物-肠-脑轴(MGBA)是大脑与肠道之间进行双向交流的通路。一方面,大脑通过调节肠道的通透性来改变肠道微生物的结构和丰度;另一方面,肠道微生物群能通过激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴以及介导炎症因子信号通路等机制,调节免疫和神经等系统,作用于肠上皮屏障与血脑屏障,进而影响大脑的功能[12]。

3.1. 肠上皮屏障

肠道上皮屏障构成了机体防御环境病原体侵袭的核心机制,其结构由上皮细胞间的紧密连接、分泌性免疫球蛋白 A (IgA)的黏液层、抗菌肽以及共生微生物共同构筑,形成了一个坚不可摧的消化系统防御网络[13]。该屏障不仅在维护肠道微环境的稳态平衡、有效阻隔病原体入侵方面发挥着关键作用,而且为有益菌群的生存提供了支持[14]。

肠道菌群失衡会导致肠道上皮屏障脆弱,增加其渗透性,使得内毒素和有害物质(如脂多糖)易于穿透并进入血液循环。这些物质的侵入不仅触发全身性炎症反应,还可能通过血脑屏障影响大脑,导致神经炎症和神经元损伤[15]。研究显示,肠道毒素可能通过激活微胶质细胞和神经元上的 toll 样受体,加剧 AD 的病程[16]。

此外,肠道黏液层和屏障的渗透性会受微生物群落结构的影响。例如,大肠杆菌和幽门螺杆菌能够改变紧密连接蛋白的表达,从而影响屏障的完整性[17]。此外,微生物群落通过调节免疫系统和免疫介质的释放,间接作用于肠道屏障功能,进而提高对疾病的易感性[18]。因此,研究微生物群与肠道屏障相互作用对开发新预防和治疗策略至关重要。

3.2. 血脑屏障

血脑屏障(BBB)在中枢神经系统中发挥着至关重要的作用。BBB 的功能对于维护大脑环境的稳定性、保障脑组织的正常生理活动以及维持神经系统的正常功能具有决定性意义[19]。

作为连接血液循环系统与中枢神经系统的重要结构,BBB 主要成分包括脑血管内皮细胞、紧密连接、基膜、周细胞以及星形胶质细胞。BBB 的作用在于调节循环系统与脑组织之间的物质交换,同时维持中枢神经系统的稳定状态。近年来的研究表明,肠道微生物可能对 BBB 的完整性具有调节作用。例如,无菌小鼠模型显示,BBB 的通透性较高,这可能与紧密连接蛋白表达量的减少有关[20]。

研究发现,微生物代谢产物对血脑屏障的通透性具有显著影响,其中脂多糖(LPS)可能通过激活全身免疫系统对血脑屏障造成损伤。在实验动物模型中,LPS 常被用于诱导炎症反应。Zhao 等人首次在阿尔茨海默病(AD)患者的海马区和颞叶新皮质的溶解液中存在细菌来源的 LPS [21]。研究结果表明,新皮质区域的 LPS 水平是海马区域的两倍,而在某些晚期 AD 患者的海马样本中,LPS 水平甚至高达年龄匹配的对照组的 26 倍。近期研究也表明,在体外环境中,LPS 能够促进 $A\beta$ 纤维的形成。经过多次腹腔注射 LPS 的小鼠,其海马区域显示出高水平的 $A\beta_{42}$ 沉积,并伴有认知功能障碍[22]。小胶质细胞表面的 Toll 样受体 4 (TLR4)能够识别 LPS,其功能的实现需要共受体 CD14 的辅助[23]。因此,LPS 受体 TLR4/CD14 可能在 AD 的病理生理过程中发挥着关键作用。

从病理学角度来看, AD 患者的大脑呈现出两个主要特点: 细胞外 $A\beta$ 的沉积以及神经元内神经纤维缠结(NFTs)。 $A\beta$ 的累积源于其生产过程的过度活跃或清除机制的失效, 被认为是 AD 进展中的关键病理过程之一。 研究指出, 特定肠道细菌具备合成淀粉样蛋白的能力。 这些细菌产生的淀粉样蛋白可破坏肠道屏障的完整性, 导致细菌代谢产物的跨膜转移[24]。 微生物来源的淀粉样蛋白透过受损的肠道黏膜进入血液循环, 进而到达中枢神经系统, 推动 $A\beta$ 聚集物的成核过程, 并引发一系列炎症反应。

因此, 细菌来源的 LPS 和淀粉样蛋白等物质能够加剧肠道的通透性, 同时提升细胞因子和促炎分子(例如 IL-1)的含量, 在神经退行性变化中发挥着关键作用。

3.3. 免疫系统

免疫系统, 作为生物体内执行免疫应答和功能的核心机制, 由免疫器官、细胞和分子构成。 它能够识别并排除外来抗原, 与生物体其他系统协同作用, 确保生物体内部环境的稳定和生理平衡。

AD 患者在代谢、信号传导、免疫调节等方面显示出异常, 涉及短链脂肪酸(SCFA)、色氨酸、脑源性神经营养因子(BDNF)的合成障碍, 以及氧化应激抵抗能力减弱和炎症因子异常释放等问题[25]。 神经系统退化疾病常伴有炎症损伤, 小胶质细胞(MG)的激活在其中扮演核心角色[26]。 小胶质细胞(MG)是中枢神经系统中固有的免疫细胞, 负责清除受损神经元、沉积斑块和感染物质, 并在神经可塑性和突触重建中发挥重要作用。 研究发现, AD 患者脑内淀粉样斑块周围聚集了大量 MG。 过度活化的 MG 可以通过直接的神经毒性作用, 或者间接地促进 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的沉积, 导致神经元的损伤, 并最终诱发 AD [27]。 Sul OJ 等人指出, 肠道微生物所产生的脂多糖(LPS)与 NADPH 氧化酶 2 (NOX2)的激活之间存在着紧密的关联, 这可能成为神经系统退化性疾病患者出现神经炎症的一个潜在诱因[28]。 因此, 神经免疫功能失调可能是 AD 的触发因素, 并且氧化应激和神经炎症在 AD 发病中也扮演了关键角色。

肠道菌群能通过直接或间接方式与免疫系统建立联系。 间接通信依赖于肠道微生物产生的免疫活性化合物。 研究显示, 有益菌群减少、有害菌群增多时, 肠道微生物与宿主免疫细胞间的平衡被破坏, 可能激活巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞, 导致炎症介质如细胞因子和趋化因子、Th1/Th17 细胞介导的炎症过量产生[29]。

肠道菌群代谢产物 SCFA 在调节 AD (AD)的中枢和外周炎症反应中起着至关重要的作用。 SCFA 对维持肠上皮屏障的完整性至关重要, 其主要成分包括丁酸盐等。 丁酸盐在肠道发挥重要作用, 因为它能够作为结肠细胞增殖和分化所需的主要代谢底物。 丁酸盐能诱导小胶质细胞功能转变, 促使其向稳态(M0)表型表达, 并通过阻断核因子 κB 信号通路在体外抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞活化[30]。 SCFA 还能通过单羧酸盐和钠偶联单羧酸盐转运蛋白穿越 BBB, 影响小胶质细胞的炎症反应[31]。 此外, 肠道微生物代谢产物如兴奋性氨基酸和神经递质等, 可以通过损伤线粒体使大量活性氧产生, 触发线粒体氧化应激。 而氧化应激被认为是导致神经元细胞死亡的主要因素, 能够导致认知功能障碍[32]。

因此, 肠道菌群失衡可引发免疫系统功能的异常, 进而引起神经炎症和氧化应激, 进而影响 AD 的发生和发展。

3.4. 神经系统

神经递质是神经系统中至关重要的组成部分, 它们在神经元间传递信息、促进神经元生长和存活方面扮演着核心角色, 对大脑的结构和功能产生促进或抑制的影响。 最近的研究表明, 肠道菌群的改变通过脑-肠轴影响神经递质和代谢物的合成与释放, 从而导致认知、情绪和行为上的改变[33]。

肠道微生物群落对多种神经递质(如 5-HT、多巴胺等)的合成和释放具有显著影响[34]。 在胃肠道内, 5-HT 主要是由肠嗜铬细胞将摄取的食物色氨酸转化为 5-HT 而生成, 人体中超过 90%的 5-HT 来自此

[35]。肠道微生物通过与宿主结肠上皮细胞的交互作用来调节结肠和血清中的 5-HT 浓度，并通过对肠嗜铬细胞中关键酶色胺羟化酶 1 (TPH1)的基因表达产生影响，来控制 5-HT 的合成过程[36]。植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*)具有缓解压力和焦虑、提升记忆与认知能力的效果，其作用机理之一是提升大脑中负责将色氨酸转化为 5-HT 的色胺羟化酶 2 (TPH2)的表达[37]。5-HT 对 AD 患者的认知功能具有积极影响[38]。此外，人体内的谷氨酸可被乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)和双歧杆菌(*Bifidobacterium*)等微生物代谢，进而转化为抑制性神经递质 GABA [39]。有研究显示，AD 患者脑部的 GABA 水平显著降低，这进一步为肠道微生物与 AD 发病机理之间可能存在的关联提供了证据[40]。

迷走神经是腹部内脏和大脑之间传递代谢信号的关键通道。研究表明，肠道迷走神经的刺激能够通过提升海马体的代谢活跃度来影响人类的海马体。迷走神经传递的信号，特别是源自胃肠道的信号，对于增强学习与记忆能力具有积极作用，这一功能主要通过海马体依赖的记忆系统实现[41]。此外，有学者提出，在 AD 中， β -淀粉样蛋白(A β)能够通过调控中枢胆碱能神经元的表达与存活，进而影响迷走神经胆碱能抗炎通路的功能，这一变化会扰乱肠道稳态，导致肠黏膜屏障受损，肠道菌群发生改变并出现移位，最终加速了 AD 病程的发展[42]。

因此，肠道菌群的失衡可能导致神经递质水平的异常，加剧神经系统受损，并对迷走神经的功能造成影响，进而影响 AD 的发病和进展。

4. 聚焦超声

4.1. 聚焦超声技术的发展

1927 年，美国科学家 Wood 与 Loomis 首次发表了关于超声生物效应的学术论文[43]。1942 年，来自哥伦比亚大学的 Lynn 等人，首次报道了超声消融组织的实验装置及其结果[44]。自 1946 年起，以伊利诺伊大学的 Bill 为代表的国内外研究人员在聚焦超声(FUS)治疗领域进行了大量的工程和生物实验研究，对帕金森病、中风后遗症、截肢后疼痛等多种疾病进行了临床前研究，使 FUS 治疗技术得到了医学界的广泛认同[45]。

4.2. 聚焦超声技术的应用

FUS 是一种新兴的非侵入性治疗技术，它能够利用超声能量对人体内目标组织进行处理，实现无手术切口、无离子辐射、舒适程度高、并发症少且康复快等治疗目标。FUS 通过调节超声输出功率，改变超声脉冲工作模式及作用时间等实现不同的超声治疗应用目的。FUS 的效应与超声参数紧密相关，因此美国食品药品监督管理局对超声波在人类中的安全应用设定了规范，特别是在诊断领域[46]。目前，已应用于临床和正处于研究中的 FUS 作用机制包括热消融、增强免疫治疗药效、开放血脑屏障、替代电离辐射等。在脑炎消融方面，美国食品药品监督管理局已经批准 FUS 用于治疗原发性震颤和帕金森病[47]。

5. 讨论

针对微生物 - 脑 - 肠轴与 AD 相关性的研究，为 AD 的病理机制、临床诊断及治疗策略提供了新的视角，并为 AD 治疗药物的开发提供了创新的研究途径。随着微生物 - 脑 - 肠轴理论的日趋完善，粪便微生物移植(FMT)、抗菌药物等通过调节肠道菌群结构治疗 AD 的方法逐渐被运用[48]。然而，这些方法存在一定的不良反应。如 FMT 常会引起腹泻、便秘、腹部不适等不良反应[49]。

FUS 作为一种安全的新型治疗方式，不良反应少。研究证明，FUS 能够影响肠道微生物结构和丰度和减轻大脑中 A β 斑块的沉积等，因此是治疗 AD 的潜在方法。

首先，FUS 能改变肠道微生物分布，调节肠道微生态平衡。聚焦超声(FUS)调控肠道菌群的机制可能

与物理效应和宿主-微生物互作相关。研究表明,低频超声(1~3 MHz)产生的空化效应可破坏致病菌(如大肠杆菌)的生物膜结构,而对乳酸杆菌等有益菌影响较小,提示参数依赖性调控的可能性[50]。此外,超声可通过增强肠道上皮紧密连接蛋白(如 ZO-1)表达,改善肠道屏障功能[51],从而间接影响菌群定植环境。值得注意的是,超声对菌群的直接作用可能与细菌细胞壁特性相关。革兰氏阴性菌因外膜富含脂多糖,对超声机械应力更敏感[52]。基于这些发现,未来研究需系统解析 FUS 参数(频率、强度、脉冲模式)与特定菌群变化的量效关系,进而通过微生物-肠-脑轴探索其对 AD 病理的干预潜力。此外, FUS 可降低有害菌群的数量,促进有益菌的繁殖,减少肠道问题,提升肠道的防御能力。例如,超声能够提升 5-氟尿嘧啶相关脾虚湿阻性腹泻患者大肠杆菌、双歧杆菌的水平,同时减少肠球菌的数量[53]。关于超声波如何调节肠道菌群,已有初步研究。研究表明,超声波可能通过改变肠道环境如温度和压力,影响微生物生长和代谢,调整微生物群落结构,实现对肠道菌群的调节[54]。因此,超声技术能够通过特定的频率、强度和作用时长,实现对特定菌种的消除或引入,如增加有益菌群的数量或减少有害菌群的数量。因此,我们认为可以运用微生物-肠-脑轴,研究超声通过调节肠道菌群对 AD 病理进程的影响,揭示其潜在的因果关系。

其次, FUS 能减轻 AD 患者的 A β 蛋白沉积和 tau 蛋白过度磷酸化,促进海马神经发生、神经生长因子含量增加等,改善 AD 患者的认知功能。FUS 的作用方式包括单独作用、联合微泡和联合药物。在单独作用方面,韩国 Korea University Anam Hospital 神经外科等团队报道,借助 FUS 多次、大面积打开双侧额叶血脑屏障,能够促进 β -淀粉样蛋白(A β)斑块的清除[55];在联合微泡方面, FUS 结合微泡造影剂有助于促进 A β 从脑组织转移至脑脊液,并通过淋巴管排出,同时提升小胶质细胞对 A β 的吸收能力,从而减缓病情发展;在联合药物方面,洛克菲勒神经科学研究所人员提出 FUS 联合抗 A β 单抗,可显著降低大脑 A β 斑块负荷,且安全性较高[56]。因此, FUS 对 AD 的治疗有着巨大的潜力。

然而, FUS 在 AD 治疗中仍面临挑战。首先,肠道菌群调控大脑的分子机制尚未完全阐明;其次, FUS 参数(如:频率、强度、作用时间等)需通过实验优化以避免肠道组织损伤;最后, FUS 治疗 AD 的临床转化需要大规模多中心的研究与支持。

随着国内外学者对脑肠轴与 AD 相关性研究的深入,对 AD 的早期诊断与治疗具有深远意义。综上所述,基于微生物-肠-脑轴的 FUS 疗法未来可能成为临床防治 AD 的新方案。相信在不久的将来, FUS 疗法在影响脑肠轴以及治疗 AD 方面将展现出更显著的优势和活力。

参考文献

- [1] He, C., Huang, Z.S., Yu, C.C., et al. (2021) Preventive Electro-Acupuncture Ameliorates D-Galactose-Induced Alzheimer's Disease-Like Inflammation and Memory Deficits, Probably via Modulating the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **24**, 341-348.
- [2] Kesika, P., Suganthi, N., Sivamaruthi, B.S. and Chaiyasut, C. (2021) Role of Gut-Brain Axis, Gut Microbial Composition, and Probiotic Intervention in Alzheimer's Disease. *Life Sciences*, **264**, Article ID: 118627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>
- [3] 吴明松, 梁莉莉. 高强度聚焦超声热消融在腹部恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 生命科学仪器, 2024, 22(6): 118-120.
- [4] Zhou, F., Liu, C., Yang, S. and Wang, L. (2022) The Gut Microbiome: Implications for Neurogenesis and Neurological Diseases. *Neural Regeneration Research*, **17**, 53-58. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.315227>
- [5] Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2016) Gut Instincts: Microbiota as a Key Regulator of Brain Development, Ageing and Neurodegeneration. *The Journal of Physiology*, **595**, 489-503. <https://doi.org/10.1113/jp273106>
- [6] Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W. and Knight, R. (2012) The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, **148**, 1258-1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>
- [7] Perez-Pardo, P., de Jong, E.M., Broersen, L.M., van Wijk, N., Attali, A., Garssen, J., et al. (2017) Promising Effects of Neurorestorative Diets on Motor, Cognitive, and Gastrointestinal Dysfunction after Symptom Development in a Mouse

- Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, Article No. 57. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00057>
- [8] Saji, N., Niida, S., Murotani, K., Hisada, T., Tsuduki, T., Sugimoto, T., *et al.* (2019) Analysis of the Relationship between the Gut Microbiome and Dementia: A Cross-Sectional Study Conducted in Japan. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1008. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38218-7>
 - [9] Haran, J.P., Bhattarai, S.K., Foley, S.E., Dutta, P., Ward, D.V., Bucci, V., *et al.* (2019) Alzheimer's Disease Microbiome Is Associated with Dysregulation of the Anti-Inflammatory P-Glycoprotein Pathway. *mBio*, **10**, e00632. <https://doi.org/10.1128/mbio.00632-19>
 - [10] Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., *et al.* (2017) Association of Brain Amyloidosis with Pro-Inflammatory Gut Bacterial Taxa and Peripheral Inflammation Markers in Cognitively Impaired Elderly. *Neurobiology of Aging*, **49**, 60-68.
 - [11] Padhi, P., Worth, C., Zenitsky, G., Jin, H., Sambamurti, K., Anantharam, V., *et al.* (2022) Mechanistic Insights into Gut Microbiome Dysbiosis-Mediated Neuroimmune Dysregulation and Protein Misfolding and Clearance in the Pathogenesis of Chronic Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article ID: 836605. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.836605>
 - [12] Jenkins, T., Nguyen, J., Polglaze, K. and Bertrand, P. (2016) Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, **8**, Article No. 56. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>
 - [13] 张萌萌, 姜宁, 张爱忠. 肠道微生物对肠道屏障功能完整性的维护机制研究概况[J]. 微生物学通报, 2020, 47(3): 933-940.
 - [14] Yao, Y., Shang, W., Bao, L., Peng, Z. and Wu, C. (2024) Epithelial-Immune Cell Crosstalk for Intestinal Barrier Homeostasis. *European Journal of Immunology*, **54**, e2350631. <https://doi.org/10.1002/eji.202350631>
 - [15] Pontarollo, G., Kollar, B., Mann, A., Khuu, M.P., Kiouptsi, K., Bayer, F., *et al.* (2023) Commensal Bacteria Weaken the Intestinal Barrier by Suppressing Epithelial Neuropilin-1 and Hedgehog Signaling. *Nature Metabolism*, **5**, 1174-1187. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00828-5>
 - [16] Liu, S., Gao, J.G., Liu, K.D. and Zhang, H.L. (2021) Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Implications of the Blood-Brain Barrier as an Intervention Target. *Mechanisms of Ageing and Development*, **199**, Article ID: 111560.
 - [17] König, J., Wells, J., Cani, P.D., García-Ródenas, C.L., MacDonald, T., Mercenier, A., *et al.* (2016) Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **7**, e196. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.54>
 - [18] Mou, Y., Du, Y., Zhou, L., Yue, J., Hu, X., Liu, Y., *et al.* (2022) Gut Microbiota Interact with the Brain through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 796288. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.796288>
 - [19] Lacoste, B., Prat, A., Freitas-Andrade, M. and Gu, C. (2024) The Blood-Brain Barrier: Composition, Properties, and Roles in Brain Health. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, a041422. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041422>
 - [20] Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L.G., *et al.* (2014) The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Science Translational Medicine*, **6**, 263ra158.
 - [21] Zhao, Y., Jaber, V. and Lukiw, W.J. (2017) Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **7**, Article No. 318. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318>
 - [22] Wang, L.M., Wu, Q., Kirk, R.A., *et al.* (2018) Lipopolysaccharide Endotoxemia Induces Amyloid- β and p-Tau Formation in the Rat Brain. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **8**, 86-99.
 - [23] Cao, L., Tanga, F.Y. and DeLeo, J.A. (2009) The Contributing Role of CD14 in Toll-Like Receptor 4 Dependent Neuropathic Pain. *Neuroscience*, **158**, 896-903. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.10.004>
 - [24] Fernández-Calvet, A., Matilla-Cuenca, L., Izco, M., Navarro, S., Serrano, M., Ventura, S., *et al.* (2024) Gut Microbiota Produces Biofilm-Associated Amyloids with Potential for Neurodegeneration. *Nature Communications*, **15**, Article No. 4150. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48309-x>
 - [25] Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
 - [26] Fornari Laurindo, L., Aparecido Dias, J., Cressoni Araújo, A., Torres Pomini, K., Machado Galhardi, C., Rucco Penteadó Detregiachi, C., *et al.* (2024) Immunological Dimensions of Neuroinflammation and Microglial Activation: Exploring Innovative Immunomodulatory Approaches to Mitigate Neuroinflammatory Progression. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1305933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1305933>
 - [27] 吕浪漫, 陈绍祥. 小胶质细胞在阿尔茨海默病发病机制中的作用[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(12): 1746-1750.

- [28] Sul, O. and Ra, S.W. (2021) Quercetin Prevents Lps-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Modulating Nox2/Ros/NF- κ B in Lung Epithelial Cells. *Molecules*, **26**, Article No. 6949. <https://doi.org/10.3390/molecules26226949>
- [29] Hang, Z., Lei, T., Zeng, Z., Cai, S., Bi, W. and Du, H. (2022) Composition of Intestinal Flora Affects the Risk Relationship between Alzheimer's Disease/Parkinson's Disease and Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article ID: 112343. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112343>
- [30] Sun, Y., Zhang, H., Zhang, X., Wang, W., Chen, Y., Cai, Z., et al. (2023) Promotion of Astrocyte-Neuron Glutamate-Glutamine Shuttle by SCFA Contributes to the Alleviation of Alzheimer's Disease. *Redox Biology*, **62**, Article ID: 102690. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102690>
- [31] Li, N., Tan, S., Wang, Y., Deng, J., Wang, N., Zhu, S., et al. (2023) *Akkermansia muciniphila* Supplementation Prevents Cognitive Impairment in Sleep-Deprived Mice by Modulating Microglial Engulfment of Synapses. *Gut Microbes*, **15**, Article ID: 2252764. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2252764>
- [32] 付世青, 王纯尧, 王芳. 线粒体: 帕金森病潜在的精准诊疗靶点[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, 1-11.
- [33] Wang, H. and Wang, S.X. (2020) Discussion of Correlation between Chronic Psychological Stress Induced Liver Depression and Spleen Deficiency Syndrome and Microbiota-gut-Brain Axis and Study on Intervention Mechanism of Xiaoyaosan. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, **26**, 193-200.
- [34] Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Sandhu, K., Peterson, V. and Dinan, T.G. (2020) The Gut Microbiome in Neurological Disorders. *The Lancet Neurology*, **19**, 179-194. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30356-4)
- [35] Liu, N., Sun, S., Wang, P., Sun, Y., Hu, Q. and Wang, X. (2021) The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7931. <https://doi.org/10.3390/ijms22157931>
- [36] 王琳. 基于 5-HT 信号通路探讨夏连通痞方干预 FD 的“脑肠”效应机制[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [37] Liu, G., Chong, H., Chung, F.Y., Li, Y. and Liong, M. (2020) *Lactobacillus plantarum* DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4608. <https://doi.org/10.3390/ijms21134608>
- [38] Aaldijk, E. and Vermeiren, Y. (2022) The Role of Serotonin within the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Ageing Research Reviews*, **75**, Article ID: 101556. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101556>
- [39] Petroff, O.A.C. (2002) Book Review: GABA and Glutamate in the Human Brain. *The Neuroscientist*, **8**, 562-573. <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
- [40] Yunes, R.A., Poluektova, E.U., Dyachkova, M.S., Klimina, K.M., Kovtun, A.S., Averina, O.V., Orlova, V.S. and Danilenko, V.N. (2016) GABA Production and Structure of gadB/gadC Genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Strains from Human Microbiota. *Anaerobe*, **42**, 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011>
- [41] Luo, W., Yun, D., Hu, Y., Tian, M., Yang, J., Xu, Y., et al. (2022) Acquiring New Memories in Neocortex of Hippocampal-Lesioned Mice. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1601. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29208-5>
- [42] Chen, C., Zhou, Y., Wang, H., Alam, A., Kang, S.S., Ahn, E.H., et al. (2021) Gut Inflammation Triggers C/EBP β / δ -Secretase-Dependent Gut-to-Brain Propagation of A β and Tau Fibrils in Alzheimer's Disease. *The EMBO Journal*, **40**, e106320. <https://doi.org/10.15252/embj.2020106320>
- [43] ter Haar, G. (2021) The History of Focused Ultrasound. <https://www.fusfoundation.org/posts/the-history-of-focused-ultrasound/>
- [44] Bachu, V.S., Kedda, J., Suk, I., Green, J.J. and Tyler, B. (2021) High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. *Annals of Biomedical Engineering*, **49**, 1975-1991. <https://doi.org/10.1007/s10439-021-02833-9>
- [45] Zhang, M., Rodrigues, A., Zhou, Q. and Li, G. (2021) Focused Ultrasound: Growth Potential and Future Directions in Neurosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, **156**, 23-32. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03820-9>
- [46] (2017) Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers; Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Availability. The Federal Register/FIND, 82(189).
- [47] F.U. Foundation (2022) 2022 State of the Field. <https://www.fusfoundation.org/newsletters/august-3-2022-state-of-the-field-report-2022/>
- [48] Shen, X. and Sun, Z. (2021) Microbe-Gut-Brain Axis and Neurological Disorders: A Review. *Chinese Journal of Biotechnology*, **37**, 3781-3788.
- [49] 张雪莹, 陈启仪, 李宁, 等. 菌群移植适应证的选择和临床应用策略[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(5): 509-515.
- [50] Mormino, R. and Bungay, H. (2003) Composites of Bacterial Cellulose and Paper Made with a Rotating Disk Bioreactor.

-
- Applied Microbiology and Biotechnology*, **62**, 503-506. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1377-5>
- [51] Singh, G., Mullany, S., Moorthy, S.D., Zhang, R., Mehdi, T., Tian, R., *et al.* (2021) A Flexible Repertoire of Transcription Factor Binding Sites and a Diversity Threshold Determines Enhancer Activity in Embryonic Stem Cells. *Genome Research*, **31**, 564-575. <https://doi.org/10.1101/gr.272468.120>
- [52] Chen, G.N., *et al.* (2020) A Surfactant-Mediated Sol-Gel Method for the Preparation of Molecularly Imprinted Polymers and Its Application in a Biomimetic Immunoassay for the Detection of Protein. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **190**, Article ID: 113511. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113511>
- [53] 林友燕, 陈欣怡, 俞新燕, 等. 超声介导下中药经穴渗透疗法与 5-氟尿嘧啶相关脾虚湿阻型腹泻肠道菌群结构的相关性研究[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(8): 572-574.
- [54] Jin, X., Li, H., Pan, S., Song, B., Jiang, Y., Shi, H., *et al.* (2024) DNA Nanopatch-Specific Modification of Probiotics for Ultrasound-Triggered Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 33817-33831. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c12139>
- [55] Ye, B.S., Chang, K.W., Kang, S., Jeon, S. and Chang, J.W. (2025) Repetitive and Extensive Focused Ultrasound-Mediated Bilateral Frontal Blood-Brain Barrier Opening for Alzheimer's Disease. *Journal of Neurosurgery*, 1-8. <https://doi.org/10.3171/2024.8.jns24989>
- [56] Rezai, A.R., D'Haese, P., Finomore, V., Carpenter, J., Ranjan, M., Wilhelmsen, K., *et al.* (2024) Ultrasound Blood-Brain Barrier Opening and Aducanumab in Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **390**, 55-62. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2308719>