

肠道菌群调节认知功能障碍的研究进展

郑晋伟^{1*}, 刘逸凡², 张宝州², 陈骏萍¹

¹宁波市第二医院麻醉科, 浙江 宁波

²绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月11日

摘要

肠道菌群不仅能维持宿主正常生理功能、参与机体衰老进程, 而且可以改善大脑健康、调节认知行为。肠道菌群调节认知功能障碍, 其潜在机制可能是通过肠道粘膜屏障、肠道菌群代谢产物、免疫系统, 以及微生物神经递质等途径, 进而影响微生物群-肠-脑轴功能。本文对肠道菌群调节认知功能障碍及潜在机制进行综述, 拟为寻找预测和防治认知功能障碍的方法提出新的思路。

关键词

认知功能障碍, 肠道菌群, 微生物-肠-脑轴

Research Advances on the Regulation of Cognitive Dysfunction by Intestinal Microflora

Jinwei Zheng^{1*}, Yifan Liu², Baozhou Zhang², Junping Chen¹

¹Department of Anesthesiology, The Second Hospital of Ningbo, Ningbo Zhejiang

²School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 11th, 2025

Abstract

A healthy intestinal flora can play a significant role in maintaining physiological function and slowing down the aging process, as well as regulating brain health and enhancing cognitive function. Cognitive dysfunction may be regulated by intestinal flora through the intestinal mucosal barrier, the metabolites of intestinal flora, the immune system or microbial neurotransmitters, thus affecting

*通讯作者。

文章引用: 郑晋伟, 刘逸凡, 张宝州, 陈骏萍. 肠道菌群调节认知功能障碍的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1308-1314. DOI: 10.12677/acm.2025.1541059

the function of the microbiota-gut-brain axis. We review the regulation of intestinal flora on cognitive dysfunction and its potential mechanisms, aiming to provide new ideas for the prediction and prevention of cognitive dysfunction.

Keywords

Cognitive Impairment, Intestinal Microflora, Microbiota-Gut-Brain Axis

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

随着全球人口老龄化的不断加剧,认知功能障碍的患病率也逐年增加,给家庭和社会带来沉重负担,寻找早期筛查、早期干预、早期治疗的可行方法,已成为公共卫生以及医疗机构面临的严峻问题。认知功能障碍的临床表现可以从主观认知功能下降(SCD)和轻度认知功能损害(MCI)的轻微症状到伴有痴呆或阿尔兹海默症(AD)晚期的严重症状不等,而在围手术期主要表现为术后谵妄(POD)和术后认知功能障碍(POCD)[1]。肠道菌群研究是近年热点,其不仅能维持宿主正常生理功能、参与机体衰老进程,而且可以改善大脑健康、调节认知行为[2]-[4]。同时,肠道菌群与认知功能障碍之间存在一定相关性。因此,肠道菌群的研究可能为认知功能障碍的预防和治疗提供新的思路。

2. 肠道菌群维持宿主正常生理功能

肠道内包含微生物菌群的数量约 10^{14} 个,其总数约为人类细胞的 10 倍。肠道菌群从人体出生就开始建立,其菌群丰富度主要取决于宿主基因组、营养和生活方式等。随着时间的推移,健康人群的肠道微生物结构趋于稳定,以拟杆菌门和厚壁菌门为主,也包括变形杆菌、梭菌及放线菌等亚群。正常生理状态下,肠道微生物各种群之间保持着一种动态平衡,维持宿主的正常生理功能。现有文献已证实,肠道微生物菌落可调节肠道屏障、免疫反应、营养及代谢等功能,对维持宿主健康状态发挥重要作用[5]。近年来,肠道菌群对神经系统及免疫反应的调节作用亦备受关注[6]。

3. 肠道菌群调节大脑发育和行为活动

宿主正常肠道菌群结构可调节大脑发育和行为活动。肠道菌群对于海马和小胶质细胞形态的正常发育至关重要[7]。磁共振成像显示,放线菌水平与杏仁核、下丘脑和丘脑微结构的形成有关[8]。肠道微生物产生的代谢物,包括单胺、谷氨酸、蛋氨酸和同型半胱氨酸,可以影响神经元系统功能并调节机体行为活动[9]。也有研究提示,肠道菌群在大脑发育中的作用,可能与调节应激激素水平有关,例如促肾上腺皮质激素和皮质酮[10]。如果在生长发育期间遭受微生物病原体感染,则会导致行为异常和认知功能受损。

肠道菌群紊乱与认知功能障碍相关,肠道微生物群组成的改变可以导致宿主行为异常。研究发现,拟杆菌属占优势的婴儿具有更好的认知测试结果,而肠道菌群 Alpha 多样性较高的婴儿在认知综合得分、视觉信息量表和语言表达量表上的得分较低[11]。通过 16S rRNA 基因测序技术检测 AD 患者死后大脑中的细菌数量,与正常受试者相比,AD 患者脑组织的细菌数量增加[12]。此外,肠道菌群紊乱也可介导麻醉手术诱发的记忆缺陷和行为异常,并与年龄依赖相关[13]。

4. 肠道菌群调节认知功能障碍及其潜在机制

据报道,大多数与认知功能障碍相关的疾病,包括抑郁症、心血管疾病、血脂异常、胰岛素抵抗和营养不良,都与肠道菌群组成的改变有关。生理上,肠道菌群组成面临着个体间变异性增加和老年人群物种丰富度下降的问题[14]。SCD 作为 AD 临床前的早期症状,肠道菌群组成已发生改变。此外,MCI 与 AD 患者在肠道菌群方面有相似的特征,肠道微生物差异可以将健康人、MCI 和 AD 患者区分开来[15]。临床研究结果显示,围手术期益生菌治疗可以降低非心脏手术后老年患者 POCD 的发生率[16]。基础研究提示,老龄小鼠 POCD 的发生可能与肠道菌群组成改变有关[17]。肠道菌群还能够调节睡眠剥夺引起的炎症反应和认知功能损害,这可能归因于肠道菌群代谢物短链脂肪酸(SCFAs)在调节炎症反应中发挥作用。

肠道菌群与大脑之间存在相互关联,被描述为“微生物群-肠-脑轴”[18],将肠道微生物-免疫系统-内分泌系统-神经系统联系起来,形成双向通讯系统[19],这可能是肠道菌群调节认知功能障碍的潜在机制,并通过相互联系的多种途径共同介导。

4.1. 肠道粘膜屏障

肠道粘膜是保护宿主免受外源微生物侵害的关键屏障,对于维持宿主体内平衡至关重要。大量肠道微生物群的存在为肠道粘膜提供了难以穿透的物理屏障,以应对条件致病菌以及外来致病菌的入侵。但当疾病或肠道微生物组成改变时,会引起肠道通透性的改变,导致细菌和有害物质不受控制地转移到肠上皮固有层和血液中,进而诱导炎症反应。肠道通透性改变与多种神经系统疾病有关[20],例如 AD、帕金森氏病(PD)、抑郁症和自闭症等。

肠道菌群及其代谢产物可以调节肠道屏障功能,影响其通透性。无菌(GF)小鼠肠道通透性明显改变,与正常小鼠相比,其肠道杯状细胞更少且更小,粘液层也相对较薄,当 GF 小鼠暴露于细菌产物(肽聚糖或 LPS)时,粘液层的厚度有所恢复。此外,异常产生的粘蛋白和粘液层的改变与神经系统疾病有关,例如 AD 和 PD。研究已证实,产生 SCFAs 的细菌、SCFAs 和色氨酸代谢物可调节肠道通透性。SCFAs 可以通过上调紧密连接蛋白表达和促进紧密连接组装来增强肠道屏障[21]。肠道菌群及其代谢产物也可能调节血脑屏障(BBB)通透性,因为在肠道屏障与 BBB 之间有几种相似的紧密连接蛋白[22]。

4.2. 肠道菌群代谢产物

SCFAs 是机体特定结肠厌氧菌发酵膳食纤维产生的主要细菌代谢产物,主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,占总量的 90%~95%。生成的 SCFAs 可经多途径代谢,其中一部分通过单羧酸转运蛋白被结肠细胞快速吸收,再经过一系列氧化反应,最终以 ATP 的形式为细胞供能。而在结肠细胞中未被代谢的 SCFAs,可进入肝门静脉循环,通过氧化为肝细胞提供能量底物。SCFAs 也参与肝细胞中葡萄糖、脂肪酸和胆固醇的生物合成。经过以上代谢,仅剩小部分的 SCFAs 通过血液循环到达全身[23]。

SCFAs 在微生物群-肠-脑轴中起关键作用[23] [24]。SCFAs 不仅可以作为肠道上皮细胞的能量来源,还能维持肠上皮屏障功能、保护粘膜免疫以及影响肠道调节性 T 细胞(Treg)生物学功能,进而维持肠道屏障功能完整性。SCFAs 可以发挥“信号分子”作用,主要通过激活 G 蛋白偶联受体(GPCRs)和抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs),调节宿主的生理功能。SCFAs 还与神经免疫和神经内分泌功能的调节有关,肠道转运的 SCFAs 可能通过迷走神经传入神经对神经元的活动产生直接作用[25]。外周血中的 SCFAs 也可以通过血脑屏障(BBB)转运到大脑和脑脊液中,这可能直接影响调节中枢神经元、突触生长和分化的神经营养因子水平。通过饮用水口服补充乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐混合溶液 1 周后,小鼠可以免受慢性社会心理压力的影响。但也有研究发现,高剂量的丙酸盐会诱导与神经发育障碍相关的神经炎症反应和行

为改变,例如自闭症[26]。故推测 SCFAs 在宿主中发挥作用可能存在剂量依赖性,后续还需要更多的研究证实。

4.3. 免疫系统

免疫系统在微生物群-肠-脑轴中发挥重要协调作用。肠道菌群不仅可以调节肠道内的免疫细胞,还可以调节大脑中的免疫细胞[27]。肠道和大脑中免疫系统的激活与神经炎症反应有关,这进一步促进神经系统疾病的病理过程。肠道粘膜除了形成肠道物理屏障外,肠粘膜上皮层和固有层还是体内最大的免疫细胞库。上皮层中的免疫细胞主要由 CD8⁺淋巴细胞组成,而固有层包括巨噬细胞、浆细胞、抗原呈递细胞(APC)和肥大细胞。肠道微生物相关分子模式(MAMP)通常被免疫细胞上表达的 Toll 样受体(TLR)识别,导致免疫细胞激活,活化的免疫细胞可产生促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、IL17A 和 TNF- α ,它们通过 BBB 进入脑循环,可能导致多种神经系统疾病的发生和发展[28]。

肠道菌群也可以直接影响中枢神经系统(CNS)的免疫细胞功能。肠道微生物群的衍生分子可以穿过 BBB,影响小胶质细胞和星形胶质细胞等脑免疫细胞的成熟和活化[27]。CNS 中的小胶质细胞有助于大脑发育、内稳态和病理过程。与其他组织驻留巨噬细胞一样,小胶质细胞通过细胞因子释放、补体激活和吞噬作用,在 CNS 中发挥作用。无菌小鼠可表现出小胶质细胞的整体缺陷,而 SCFAs 可以调控小胶质细胞的成熟和功能[29]。给予外源性 SCFAs 可抑制手术创伤引起的神经炎症反应和小胶质细胞的过度活化[30][31]。

麻醉和手术引起的组织损伤、氧化应激可诱导局部或全身促炎因子的释放,以及相应炎症信号通路的激活,同时可诱发肠道菌群失调。相关研究显示,麻醉手术后可诱导年龄依赖性的 POD 样行为改变、肠道菌群失调、中枢和外周 IL-6 表达明显增加,用乳酸菌或益生菌治疗后各项指标均有缓解[13]。心脏手术可引起肠道菌群数量改变、肠道屏障受损、BBB 通透性增加,而益生菌诱导的肠道菌群改变可显著降低 IL-1 β 和 IL-6 水平,并能改善心脏手术后大鼠的空间记忆损伤[32]。围手术期使用抗生素头孢唑林可改善麻醉手术诱导的 POCD,这可能与直接抗炎作用有关,而单独使用头孢唑林可引起未手术小鼠学习和记忆障碍,其机制可能与肠道菌群短暂失调有关[33]。

4.4. 微生物神经递质

肠道微生物群可以合成和释放多种与认知功能相关的神经递质。乳酸菌可以产生 γ -氨基丁酸(GABA)和乙酰胆碱(ACh);双歧杆菌可产生 GABA;芽孢杆菌能产生多巴胺;大肠杆菌、芽孢杆菌和酵母菌具有产生去甲肾上腺素的潜力;念珠菌、链球菌、大肠杆菌和肠球菌可产生 5-羟色胺(5-HT)。

GABA 是一种重要的抑制性神经递质,可通过 GABA 受体调节神经元活动,并直接影响膜电位,使突触可塑性发生改变,进而影响学习、记忆和认知功能[34]。ACh 与 $\alpha 7$ 烟碱型 ACh 受体结合形成胆碱能抗炎通路,可抑制炎症细胞因子 TNF- α 生成,发挥抗炎的作用[35]。乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)的预处理可以通过缓解异氟醚引起的胆碱乙酰化酶下调来预防老年小鼠的空间记忆障碍[36]。多巴胺和去甲肾上腺素,可调节多种中枢和外周神经系统功能,包括认知能力、情绪和肠道运动[37]。5-HT 可在全身神经元之间传递信号,参与调节肠道运动和外周痛觉,并维持情绪和认知。5-HT 还可以减少巨噬细胞和淋巴细胞产生的促炎细胞因子,如 IL-6 和 TNF- α [38]。

5. 肠道菌群干预认知功能障碍的潜在策略及未来研究方向

5.1. 饮食-微生物群-肠-脑轴的协同调控

研究已证实,健康的饮食摄入有助于改善情绪和认知功能[39]。膳食模式(如地中海饮食、高纤维饮

食)可通过调节菌群代谢产物(如 SCFAs)间接影响认知功能。此外,富含多酚类物质的饮食(如蓝莓、绿茶)能增加产丁酸盐菌丰度,并降低 AD 患者脑内 β -淀粉样蛋白沉积。建议未来研究设计“饮食-益生菌联合干预”方案,例如将膳食纤维补充与产丁酸盐菌(如罗斯氏菌属)联用,通过协同作用增强肠道屏障功能及抗炎效应。

5.2. 微生物组移植临床应用的挑战与前景

粪便微生物移植(FMT)已在复发性艰难梭菌感染中取得显著疗效,但其在神经系统疾病中的应用仍处于探索阶段。最新临床研究显示,FMT 具有治疗帕金森病的可能性[40]。然而,FMT 的安全性和长期影响需进一步验证。未来可开展小规模临床试验,评估 FMT 对 MCI 患者的疗效,并探索冷冻干燥菌群胶囊等标准化制剂的应用潜力。

5.3. 跨学科技术整合的创新方向

结合合成生物学技术,构建工程化菌株(如可表达神经营养因子的益生菌),或开发靶向递送系统(如纳米载体包裹 SCFAs 穿透血脑屏障),可能为干预认知功能障碍提供新工具。此外,利用类器官模型模拟“肠道-脑”交互作用,可加速机制研究与药物筛选。这些跨学科策略虽处于概念阶段,但为未来研究提供了重要思路。

6. 小结

越来越多的研究显示,肠道菌群与大脑之间存在双向联系,其中微生物群-肠-脑轴发挥重要作用。本综述提示肠道菌群可以调节认知功能障碍,其潜在机制可能是通过肠道粘膜屏障、肠道菌群代谢产物、免疫系统,以及微生物神经递质等途径,影响微生物群-肠-脑轴功能。目前研究已经初步显露肠道菌群对认知功能障碍疾病预测和防治的潜力,未来还可以进行跨学科技术整合,为开展更深入的研究提供创新思路。

基金项目

浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1139);宁波市医疗卫生品牌学科(PPXK2024-05);宁波市第二医院朱绣山人才奖励基金(2023HMQJ18);宁波市第二医院华美研究基金(2023HMKY09)。

参考文献

- [1] Everedb, L., Silbert, B., Knopman, D.S., Scott, D.A., DeKosky, S.T., Rasmussen, L.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *Anesthesiology*, **129**, 872-879. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002334>
- [2] Chakrabarti, A., Geurts, L., Hoyles, L., Iozzo, P., Kraneveld, A.D., La Fata, G., *et al.* (2022) The Microbiota-Gut-Brain Axis: Pathways to Better Brain Health. Perspectives on What We Know, What We Need to Investigate and How to Put Knowledge into Practice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w>
- [3] Eastwood, J., Walton, G., Van Hemert, S., Williams, C. and Lampion, D. (2021) The Effect of Probiotics on Cognitive Function across the Human Lifespan: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **128**, 311-327. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.032>
- [4] Rashidah, N.H., Lim, S.M., Neoh, C.F., Majeed, A.B.A., Tan, M.P., Khor, H.M., *et al.* (2022) Differential Gut Microbiota and Intestinal Permeability between Frail and Healthy Older Adults: A Systematic Review. *Ageing Research Reviews*, **82**, Article ID: 101744. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101744>
- [5] Ejtahed, H., Angoorani, P., Hasani-Ranjbar, S., Siadat, S., Ghasemi, N., Larijani, B., *et al.* (2018) Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgeries in Morbidly Obese Patients: A Systematic Review. *Microbial Pathogenesis*, **116**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.12.074>

- [6] Angoorani, P., Ejtahed, H., Siadat, S.D., Sharifi, F. and Larijani, B. (2022) Is There Any Link between Cognitive Impairment and Gut Microbiota? A Systematic Review. *Gerontology*, **68**, 1201-1213. <https://doi.org/10.1159/000522381>
- [7] Luczynski, P., McVey Neufeld, K., Oriach, C.S., Clarke, G., Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2016) Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **19**, pyw020. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>
- [8] Fernandez-Real, J., Serino, M., Blasco, G., Puig, J., Daunis-i-Estadella, J., Ricart, W., et al. (2015) Gut Microbiota Interacts with Brain Microstructure and Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 4505-4513. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3076>
- [9] Briguglio, M., Dell'Osso, B., Panzica, G., Malgaroli, A., Banfi, G., Zanaboni Dina, C., et al. (2018) Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients*, **10**, Article No. 591. <https://doi.org/10.3390/nu10050591>
- [10] Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X., et al. (2004) Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic-pituitary-adrenal System for Stress Response in Mice. *The Journal of Physiology*, **558**, 263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- [11] Carlson, A.L., Xia, K., Azcarate-Peril, M.A., Goldman, B.D., Ahn, M., Styner, M.A., et al. (2018) Infant Gut Microbiome Associated with Cognitive Development. *Biological Psychiatry*, **83**, 148-159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021>
- [12] Emery, D.C., Shoemark, D.K., Batstone, T.E., Waterfall, C.M., Coghill, J.A., Cerajewska, T.L., et al. (2017) 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis Shows Bacteria in Alzheimer's Post-Mortem Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, Article No. 195. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00195>
- [13] Liufu, N., Liu, L., Shen, S., Jiang, Z., Dong, Y., Wang, Y., et al. (2020) Anesthesia and Surgery Induce Age-Dependent Changes in Behaviors and Microbiota. *Aging*, **12**, 1965-1986. <https://doi.org/10.18632/aging.102736>
- [14] 李娜丽, 闫俊卿, 魏锦, 等. 肠道菌群与衰老相关疾病关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(27): 3298-3301.
- [15] Liu, P., Wu, L., Peng, G., Han, Y., Tang, R., Ge, J., et al. (2019) Altered Microbiomes Distinguish Alzheimer's Disease from Amnesic Mild Cognitive Impairment and Health in a Chinese Cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*, **80**, 633-643. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.008>
- [16] Wang, P., Yin, X., Chen, G., Li, L., Le, Y., Xie, Z., et al. (2021) Perioperative Probiotic Treatment Decreased the Incidence of Postoperative Cognitive Impairment in Elderly Patients Following Non-Cardiac Surgery: A Randomised Double-Blind and Placebo-Controlled Trial. *Clinical Nutrition*, **40**, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.001>
- [17] Zhan, G., Hua, D., Huang, N., Wang, Y., Li, S., Zhou, Z., et al. (2019) Anesthesia and Surgery Induce Cognitive Dysfunction in Elderly Male Mice: The Role of Gut Microbiota. *Aging*, **11**, 1778-1790. <https://doi.org/10.18632/aging.101871>
- [18] Collins, S.M., Surette, M. and Bercik, P. (2012) The Interplay between the Intestinal Microbiota and the Brain. *Nature Reviews Microbiology*, **10**, 735-742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- [19] Hou, K., Wu, Z., Chen, X., Wang, J., Zhang, D., Xiao, C., et al. (2022) Microbiota in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- [20] Akdis, C.A. (2021) Does the Epithelial Barrier Hypothesis Explain the Increase in Allergy, Autoimmunity and Other Chronic Conditions? *Nature Reviews Immunology*, **21**, 739-751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>
- [21] Ghosh, S., Whitley, C.S., Haribabu, B. and Jala, V.R. (2021) Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 1463-1482. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>
- [22] Daneman, R. and Rescigno, M. (2009) The Gut Immune Barrier and the Blood-Brain Barrier: Are They So Different? *Immunity*, **31**, 722-735. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.012>
- [23] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. and Verbeke, K. (2019) The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota-Gut-Brain Communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- [24] van der Hee, B. and Wells, J.M. (2021) Microbial Regulation of Host Physiology by Short-Chain Fatty Acids. *Trends in Microbiology*, **29**, 700-712. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001>
- [25] Bonaz, B., Bazin, T. and Pellissier, S. (2018) The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article No. 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- [26] Foley, K.A., MacFabe, D.F., Vaz, A., Ossenkopp, K. and Kavaliers, M. (2014) Sexually Dimorphic Effects of Prenatal Exposure to Propionic Acid and Lipopolysaccharide on Social Behavior in Neonatal, Adolescent, and Adult Rats: Implications for Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **39**, 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.04.001>

-
- [27] Fung, T.C. (2020) The Microbiota-Immune Axis as a Central Mediator of Gut-Brain Communication. *Neurobiology of Disease*, **136**, Article ID: 104714. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104714>
- [28] Sampson, T.R. and Mazmanian, S.K. (2015) Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host & Microbe*, **17**, 565-576. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>
- [29] Erny, D., Hrabě de Angelis, A.L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., *et al.* (2015) Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, **18**, 965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- [30] 文岑. 乙酸盐对老年小鼠术后神经认知障碍的保护作用及初步机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [31] 徐晓涵. 肠道微生物代谢产物短链脂肪酸部分逆转手术和麻醉诱导的小鼠行为学损伤[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [32] Yu, W., Gao, D., Wang, Z., Jin, W., Peng, X., Zhao, A., *et al.* (2019) Probiotics Alleviate Cognitive Dysfunction Associated with Neuroinflammation in Cardiac Surgery. *American Journal of Translational Research*, **11**, 7614-7626.
- [33] Liang, P., Shan, W. and Zuo, Z. (2018) Perioperative Use of Cefazolin Ameliorates Postoperative Cognitive Dysfunction but Induces Gut Inflammation in Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1274-6>
- [34] Reuveni, I., Lin, L. and Barkai, E. (2018) Complex-Learning Induced Modifications in Synaptic Inhibition: Mechanisms and Functional Significance. *Neuroscience*, **381**, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.04.023>
- [35] Bonaz, B., Sinniger, V. and Pellissier, S. (2016) Anti-Inflammatory Properties of the Vagus Nerve: Potential Therapeutic Implications of Vagus Nerve Stimulation. *The Journal of Physiology*, **594**, 5781-5790. <https://doi.org/10.1113/jp271539>
- [36] Su, D., Zhao, Y., Wang, B., Xu, H., Li, W., Chen, J., *et al.* (2011) Isoflurane-Induced Spatial Memory Impairment in Mice Is Prevented by the Acetylcholinesterase Inhibitor Donepezil. *PLOS ONE*, **6**, e27632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027632>
- [37] Eisenhofer, G., Kopin, I.J. and Goldstein, D.S. (2004) Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacological Reviews*, **56**, 331-349. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>
- [38] McLean, P.G., Borman, R.A. and Lee, K. (2007) 5-HT in the Enteric Nervous System: Gut Function and Neuropharmacology. *Trends in Neurosciences*, **30**, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.11.002>
- [39] Schneider, E., O’Riordan, K.J., Clarke, G. and Cryan, J.F. (2024) Feeding Gut Microbes to Nourish the Brain: Unraveling the Diet-Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nature Metabolism*, **6**, 1454-1478. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01108-6>
- [40] Bruggeman, A., Vandendriessche, C., Hamerlinck, H., De Looze, D., Tate, D.J., Vuylsteke, M., *et al.* (2024) Safety and Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation in Patients with Mild to Moderate Parkinson’s Disease (Gut-Parfect): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Phase 2 Trial. *eClinicalMedicine*, **71**, Article ID: 102563. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102563>