

## 肠道菌群与神经精神疾病的研究进展

包成政<sup>1)</sup> 李雪斌<sup>2)</sup>

1)右江民族医学院,广西 百色 533000 2)右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000

通信作者:李雪斌

**【摘要】** 人类肠道菌群是由成千上万不同微生物组成的巨大菌落群体,可与大脑间形成相互交流、调节的双向通讯通道。现有研究表明肠道菌群与多种神经精神疾病间存在密切联系。肠道菌群可通过相关代谢产物影响神经系统,中枢神经系统也在调节胃肠道反应中发挥关键作用,通过调节肠道菌群及其代谢产物参与神经精神疾病的治疗成为现阶段研究热点。本文围绕现行肠道菌群在多种神经精神疾病中的最新研究成果展开综述,旨在归纳总结抑郁症、帕金森病、多发性硬化、阿尔茨海默病等多种神经精神疾病与肠道菌群间的联系,以期发现肠道菌群在神经精神疾病治疗方面的潜在价值,为现有神经精神疾病治疗方案予以补充、扩展。

**【关键词】** 帕金森病;多发性硬化;阿尔茨海默病;抑郁症;肠道菌群;短链脂肪酸

**【中图分类号】** R74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)05-0652-05

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(编号:81860226);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2018073)

### Research progress of intestinal flora and neuropsychiatric diseases

BAO Chengzheng<sup>1)</sup>, LI Xuebin<sup>2)</sup>

1) Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, China; 2) Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, China

Corresponding author: LI Xuebin

**【Abstract】** The human intestinal flora is a huge colony that composed of thousands of different microorganisms, which can form a two-way communication channel with the brain. Existing studies have shown that there is a close relationship between intestinal flora and various neuropsychiatric diseases. Intestinal flora can affect the nervous system through related metabolites, and the central nervous system also plays a key role in regulating gastrointestinal reactions. Regulating intestinal flora and its metabolites to participate in the treatment of neuropsychiatric diseases has become a research hotspot at present. This paper reviews the latest research results of intestinal flora in various neuropsychiatric diseases, aiming to summarize the relationship between intestinal flora and various neuropsychiatric diseases such as depression disorder, Parkinson's disease, multiple sclerosis and Alzheimer's disease, in order to discover the potential value of intestinal flora in the treatment of neuropsychiatric diseases. This paper helps to supplement and expand the existing treatment schemes for neuropsychiatric diseases.

**【Key words】** Parkinson's disease; Multiple sclerosis; Alzheimer's disease; Depressive disorder; Intestinal flora; Short-chain fatty acids

近年来许多研究发现神经精神疾病(neuropsychiatric diseases)与肠道菌群(intestinal

flora)有着千丝万缕的联系。肠道菌群可通过调节相关代谢产物干预机体神经系统,不仅如此,中枢神经

DOI:10.12083/SYSJ.220280

收稿日期 2022-02-17 本文编辑 夏保军

本文引用信息:包成政,李雪斌. 肠道菌群与神经精神疾病的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志,2022,25(5):652-656. DOI:10.12083/SYSJ.220280

**Reference information:** BAO Chengzheng, LI Xuebin. Research progress of intestinal flora and neuropsychiatric diseases [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 652-656. DOI: 10.12083/SYSJ.220280

系统也可通过调节周围神经系统干扰胃肠道反应,这是一个双向的调节机制,即微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis)<sup>[1]</sup>。肠道菌群有着成千上万不同的微生物,其代谢产物参与机体各种生理反应,肠道菌群在抑郁症、帕金森病、多发性硬化、阿尔茨海默病等神经精神疾病的疾病演变过程中发挥巨大作用。本文将从目前研究较为热门的几类神经精神疾病与肠道菌群间联系进行综述。

## 1 肠道菌群与抑郁症

抑郁症(depressive disorder)是全球常见的精神类疾病,其治疗费用在全球疾病治疗支出费用中占据巨大的比例,成为各国公共卫生的巨大负担<sup>[2]</sup>。抑郁症主要表现为对日常生活许多东西失去了兴趣,无法跟正常人一样享受日常快乐,甚至出现自残、自杀念头。现有研究表明,抑郁症患者肠道菌群组成与正常人群间存在明显差异<sup>[3]</sup>。抑郁症患者中巴恩斯菌占据优势地位<sup>[4]</sup>。肠道中的有益菌群可降低炎症和皮质醇水平,减轻抑郁和焦虑症状<sup>[5]</sup>。MASON等<sup>[6]</sup>开展的一项随机试验发现,梭菌菌群数量在抑郁症患者中出现下降或缺失。在另一项研究中,将分段丝状细菌(segmented filamentous bacteria, SFB)引入SFB缺陷的小鼠中时,SFB可产生群体感应的AI-2,并促进宿主产生SAA1和SAA2,从而增加辅助性T细胞17(Th17)的产量,Th17细胞需要通过AI-2促进抑郁样行为,从而使SFB缺陷的小鼠出现抑郁样症状<sup>[7]</sup>。抑郁症的发生常有慢性生活应激源,被慢性反常剥脱睡眠的小鼠中肠道微生物常出现改变,并表现出抑郁样行为,被剥脱睡眠的小鼠肠道 Akkermansia 丰度下降, Oscillospira、Parabacteroides 等菌群显著富集<sup>[8]</sup>。重度抑郁症患者中双歧杆菌及乳酸菌计数较正常对照组下降,但其中也有可能受到饮食的影响<sup>[9]</sup>。这些研究结果提示,肠道菌群在抑郁症中的重要作用及相互关系。使用益生菌或粪移植似乎可成为抑郁症治疗的另一种手段<sup>[10]</sup>。

目前5-羟色胺(5-HT)缺乏学说在抑郁症发病机制中占据重要地位,使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)可以提高体内5-HT含量,从而有效治疗抑郁症,SSRI成为现行最常见的一线治疗方案<sup>[11]</sup>。体内约95%的5-HT是由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)合成和分泌,肠道微生物在调节肠嗜铬细胞分泌5-HT的途径中发挥重要的作用<sup>[12]</sup>。在一项使用罗伊氏乳

杆菌治疗抑郁症的研究发现,患者体内5-HT浓度得到明显的改善,此外,乳酸杆菌和同种异黄杆菌、萨特菌的菌群丰度也得到提高,双歧杆菌的比例显著增加,表明肠道菌群在调节抑郁症患者5-HT的分泌及代谢中起着不可忽视的作用<sup>[13]</sup>。肠道菌群在抑郁症患者中主要通过改变其代谢产物影响机体炎症发挥作用,进而调节中枢神经系统,尤其是小胶质细胞,表明益生菌在抑郁症患者中主要通过参与机体炎症反应发挥抗抑郁的作用<sup>[14]</sup>。研究显示通过口服益生菌可以观察到患者的抑郁症状得到明显改善<sup>[15]</sup>。值得一提的是,CHAHWAN等<sup>[16]</sup>研究却发现服用益生菌并未明显改善抑郁患者微生物种群,这或许受实验条件的影响所致。

## 2 肠道菌群与帕金森病

相对于抑郁症,帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者较为少见,但全球仍有着巨大的帕金森病患者群体。帕金森病是65岁以上人群常见的神经退行性病变,在疾病后期可导致严重卧床不起,给患者及所在家庭造成巨大负担<sup>[17]</sup>。帕金森病常存在便秘、流涎等胃肠道症状,这些症状甚至在运动症状之前数年出现<sup>[18]</sup>。随着研究的深入,发现帕金森病最先可能起始于肠道<sup>[19]</sup>。在帕金森病患者的肠道神经和迷走神经背侧可发现早期聚集的 $\alpha$ -突触核蛋白,帕金森病病理过程可能是从肠道开始通过肠道神经及迷走神经向中枢神经系统发展<sup>[20-21]</sup>。肠道菌群的失衡可有助于肠道局部炎症发生从而促进 $\alpha$ -突触核蛋白的形成<sup>[22]</sup>。正常肠道菌群的营养不良可导致肠道和中枢神经系统发生生理病理变化,使多巴胺能神经元丧失,触发炎症和自身免疫反应,导致疾病发生<sup>[23]</sup>。肠道菌群对PD的影响不单表现在非运动症状上,亦明显影响运动症状。帕金森病患者粪便中较低水平的毛螺旋菌科和较高水平的肠杆菌科与运动损伤增加相关<sup>[24]</sup>。普雷沃菌(Prevotella)是一种擅长从膳食纤维中产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的菌群<sup>[25]</sup>。原发性帕金森病患者中普雷沃菌种群丰度下降,而PD患者中肠杆菌种群丰度与步态困难、姿势不稳相关<sup>[26]</sup>。不仅如此,NISHIWAKI等<sup>[27]</sup>亦发现PD患者中阿克曼菌增多,而生产短链脂肪酸的玫瑰菌和费氏杆菌减少。

短链脂肪酸在帕金森病和肠道菌群间似乎起到桥梁的作用,丁酸盐可通过依赖Atg 5的PI3K/Akt/mTOR相关自噬途径引起 $\alpha$ -突触核蛋白降解,进而延缓帕金森病发展,起到保护中枢神经系统的作用<sup>[28]</sup>。

丁酸盐可抑制神经纤维脱髓鞘并增强髓鞘再生,同时有助于少突胶质细胞分化,进而保护中枢神经系统<sup>[29]</sup>。在有关肠道微生物及粪便代谢组学的一项研究中发现帕金森病患者的肠道微生物、粪便成分组成与对照组有明显差异,短链脂肪酸的下降不仅与步态不稳相关,亦与低体重指数(BMI)及低认知能力有密切的联系<sup>[30]</sup>。随着肠道菌群 16S rRNA 测序技术及多组学代谢测量技术的应用,肠道菌群与中枢神经系统间的联系正日益被科学家挖掘出来。SUN 等<sup>[31]</sup>发现使用 MPTP 急性损伤的 PD 模型小鼠中短链脂肪酸含量出现上升,通过粪便移植可改善肠道微生物生态失调,减少 PD 小鼠粪便短链脂肪酸含量,使黑质中小胶质细胞及星型胶质细胞活化减少,降低了肠和脑中 TLR4/TNF- $\alpha$  通路相关成分的表达,从而延缓帕金森病发展,实现保护中枢神经系统的作用。这与现行较多文献结果出现差异,其中的机制有待深入研究,为肠道菌群与帕金森病间的联系提供更多有说服力的理论依据。

### 3 肠道菌群与多发性硬化

作为常见的脱髓鞘性疾病,多发性硬化(multiple sclerosis, MS)不单表现为中枢神经系统多发脱髓鞘性的改变,肠道菌群也在发生变化。多发性硬化患者与正常对照组患者在厚壁菌门、放线菌门、慢菌门等菌群比例存在显著差异,使用干扰素治疗可使这些差异消失,而未经治疗的 MS 患者普雷沃菌显著下降<sup>[32]</sup>。QIN 等<sup>[33]</sup>研究发现,MS 患者中链球菌增多,而 Prevotella-9 数量出现减少,MS 与视神经脊髓炎患者相比,视神经脊髓炎患者中的 Prevotella-9 丰度更低;相对于健康对照组,MS 组患者粪便中乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐含量较低;Th17 与 Prevotella-9 丰度呈负相关,与链球菌丰度呈正相关,揭示肠道菌群可能通过影响机体免疫系统参与多发性硬化的发生、发展。实验性自身免疫性脑脊髓炎模型(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是研究多发性硬化的常用模型之一,通过移植 MS 患者和健康正常人群粪便到无菌小鼠 EAE 模型身上,并实验性评估 EAE 的疾病进展,发现 MS 患者粪便移植到小鼠身上后可加重 EAE 的疾病进展,表明 MS 患者粪便中存在有促进 MS 疾病发展的成分,有助于支持 MS 与肠道菌群存在相应联系这一理论<sup>[34]</sup>。

多发性硬化患者粪便短链脂肪酸含量常出现下降<sup>[33]</sup>。而普雷沃菌、拟杆菌等有提高短链脂肪酸作

用,肠道菌群似乎可通过短链脂肪酸影响机体<sup>[25,35]</sup>。向脱髓鞘的小鼠使用非吸收性抗生素或短链脂肪酸混合物,并评估短链脂肪酸对脱髓鞘现象的作用,发现丁酸盐可明显抑制脱髓鞘作用和增强髓鞘再生<sup>[29]</sup>。短链脂肪酸或可延缓多发性硬化疾病进展,并在肠道菌群与多发性硬化间起到重要的作用。肠道菌群参与多发性硬化、帕金森病等多种疾病的演变过程,而不同优势菌可在疾病的演变过程中扮演不同的角色。

### 4 肠道菌群与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是 65 岁以上人群重要的退行性病。阿尔茨海默病与肠道菌群亦有紧密的联系,在阿尔茨海默病患者肠道菌群中双歧杆菌属显著减少<sup>[36]</sup>。移植 AD 患者粪便的年幼动物可出现认知行为改变、类似 AD 的病理损伤等表现<sup>[37]</sup>。ZHUANG 等<sup>[38]</sup>研究发现, Bacteroides、Actinomyces、Ruminococcus、Lachnospiraceae、Selenomonadales 等菌群在 AD 患者和正常人群组间存在差别。除上述菌群,被大家所熟知的幽门螺杆菌也与阿尔茨海默病有较为密切的联系<sup>[39]</sup>。针对 AD 患者肠道平衡, CHEN 等<sup>[40]</sup>学者使用光生物调节来干预 AD 模型小鼠,用莫里斯水迷宫进行行为学评分发现小鼠的学习记忆能力得到明显提高,幽门螺杆菌和拟杆菌丰度上升, Rikenella 丰度出现下降。相对于正常人群,主观认知能力下降的病人 Faecalibacterium 丰度显著下降<sup>[41]</sup>,表明肠道菌群改变可能与阿尔茨海默病的疾病发展存在某种联系。

肠道菌群可能通过影响短链脂肪酸来参与阿尔茨海默病的疾病演变过程。通过分析肠道菌群及短链脂肪酸来评估短链脂肪酸及肠道菌群的变化情况与认知功能水平间的关系,发现丁酸盐水平与野生型雌性小鼠的工作和物体识别记忆能力呈正相关,而阿尔茨海默病转基因雌性小鼠的认知缺陷与瘤胃球菌科丰度的减少存在相应联系<sup>[42]</sup>。另外一项研究中使用果蝇 AD 模型分析 SCFAs 与 AD 的联系发现, AD 模型组内醋酸杆菌和乳酸杆菌比例急剧下降,乙酸显著减少<sup>[43]</sup>。不仅如此,短链脂肪酸还参与阿尔茨海默病中小胶质细胞介导的微生物群-肠道-大脑相互作用通路,短链脂肪酸含量在有可能参与 AD 发病的微生物代谢物中排在首位<sup>[44]</sup>。常见的几种盛产丁酸盐的 Prevotellaceae 和 Ruminococcaceae 等菌属在不同载脂蛋白 E(APOE)基因型间菌群丰度存在差异,而载脂蛋白 E 作为阿尔茨海默病的遗传风险因

子,与阿尔茨海默病的发病有密切关系,肠道菌群或可通过载脂蛋白 E 影响 AD<sup>[45]</sup>。通过补充 AD 小鼠模型的短链脂肪酸发现小鼠行为障碍、A $\beta$  积累得到改善<sup>[46]</sup>。这些发现提示肠道菌群有可能通过 SCFAs 影响 AD 的疾病进程。

## 5 总结及展望

肠道菌群在调节中枢神经系统过程中发挥举足轻重的作用,不仅表现在上述疾病,在癫痫患者中,肠道菌群亦发挥显著作用,肠道菌群可通过影响 SCFAs 和  $\gamma$ -氨基丁酸等代谢产物参与癫痫的发生<sup>[47]</sup>。普雷沃菌作为重要的肠道菌群之一,擅长从膳食纤维中产生短链脂肪酸,可提高肠道中短链脂肪酸含量<sup>[25]</sup>,在帕金森病及多发性硬化中其丰度显著下降。而作为肠道菌群的重要产物,短链脂肪酸在帕金森病、多发性硬化、阿尔茨海默病中含量也出现下降。拟杆菌是乙酸、丙酸等短链脂肪酸的主要生产者,使用光生物调节干预 AD 模型,可发现肠道中拟杆菌丰度上升,同时 AD 模型小鼠的学习记忆能力有明显的提高<sup>[35,40]</sup>。或许可通过普雷沃菌、拟杆菌等短链脂肪酸相关菌群去干预体内短链脂肪酸含量,延缓帕金森病、多发性硬化、阿尔茨海默病等神经精神疾病的发展,进而为现有治疗方案予以补充、扩展,但这一设想仍有待更多的实验室结果及临床证据来支撑。相信随着科学技术的快速发展及研究工作的不断推进,未来通过干预肠道菌群治疗神经精神疾病的证据将会越来越充分,也将为患者带来更多的福音。

## 6 参考文献

- MARGOLIS K G, CRYAN J F, MAYER E A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (5) : 1486-1501. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
- LIU Q, HE H, YANG J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134-140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002.
- No authors listed. Links between gut microbes and depression strengthened [J]. *Nature*, 2019, 566 (7742) : 7. DOI: 10.1038/d41586-019-00483-5.
- ZHENG S, ZHU Y, WU W, et al. A correlation study of intestinal microflora and first-episode depression in Chinese patients and healthy volunteers [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (8) : e2036. DOI: 10.1002/brb3.2036.
- MISRA S, MOHANTY D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(8): 1230-1236. DOI: 10.1080/10408398.2017.1399860.
- MASON B L, LI Q, MINHAJUDDIN A, et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia [J]. *J Affect Disord*, 2020, 266: 394-401. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.137.
- MEDINA-RODRIGUEZ E M, MADORMA D, O'CONNOR G, et al. Identification of a Signaling Mechanism by Which the Microbiome Regulates Th17 Cell-Mediated Depressive-Like Behaviors in Mice [J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177 (10) : 974-990. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19090960.
- MA W, SONG J, WANG H, et al. Chronic paradoxical sleep deprivation-induced depression-like behavior, energy metabolism and microbial changes in rats [J]. *Life Sci*, 2019, 225: 88-97. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.006.
- AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2016, 202: 254-257. DOI: 10.1016/j.jad.2016.05.038.
- 黄小群, 廖小平. 肠道菌群与抑郁的相关性研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(1) : 112-116. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.023.
- KERN D M, CEPEDA M S, DEFALCO F, et al. Treatment patterns and sequences of pharmacotherapy for patients diagnosed with depression in the United States: 2014 through 2019 [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20 (1) : 4. DOI: 10.1186/s12888-019-2418-7.
- LIU N, SUN S, WANG P, et al. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15) : 7931. DOI: 10.3390/ijms22157931.
- XIE R, JIANG P, LIN L, et al. Oral treatment with Lactobacillus reuteri attenuates depressive-like behaviors and serotonin metabolism alterations induced by chronic social defeat stress [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 122: 70-78. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.12.013.
- CARLESSI A S, BORBA L A, ZUGNO A I, et al. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53 (1) : 222-235. DOI: 10.1111/ejn.14631.
- 李楠, 张续, 顾志强, 等. 卒中后抑郁的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (2) : 172-177. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2021.11.003.
- CHAHWAN B, KWAN S, ISIK A, et al. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms [J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 317-326. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.097.
- 胡佳, 唐凌雯, 李晓霞, 等. 家庭因素对帕金森病患者预后的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23 (9) : 781-784. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.09.123.
- ALFONSETTI M, CASTELLI V, D'ANGELO M. Are We What We Eat? Impact of Diet on the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (2) : 380. DOI: 10.3390/nu14020380.
- MERCADO G, BRUNDIN P. Lots of Movement in Gut and Parkinson's Research [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(10) : 687-689. DOI: 10.1016/j.tem.2019.08.001.
- BRAAK H, DEL T K, RUB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2) : 197-211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- YATES D. A route for pathology? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(4) : 179. DOI: 10.1038/s41583-020-0288-0.
- BAIZABAL-CARVALLO J F, ALONSO-JUAREZ M. The Link between Gut Dysbiosis and Neuroinflammation in Parkinson's Disease [J]. *Neuroscience*, 2020, 432: 160-173. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.02.030.
- ELFIL M, KAMEL S, KANDIL M, et al. Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(6) : 921-933. DOI: 10.1002/mds.28004.
- DANIELE P, ROCCO C, VALERIA U, et al. Dysbiosis of gut

- microbiota in a selected population of Parkinson's patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65: 124–130. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.003.
- [25] GALVEZ E, ILJAZOVIC A, AMEND L, et al. Distinct Polysaccharide Utilization Determines Interspecies Competition between Intestinal *Prevotella* spp[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(6): 838–852. DOI: 10.1016/j.chom.2020.09.012.
- [26] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (3) : 350–358. DOI: 10.1002/mds.26069.
- [27] NISHIWAKI H, ITO M, ISHIDA T, et al. Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(9): 1626–1635. DOI: 10.1002/mds.28119.
- [28] QIAO C M, SUN M F, JIA X B, et al. Sodium butyrate causes alpha-synuclein degradation by an Atg5-dependent and PI3K/Akt/mTOR-related autophagy pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 387(1): 111772. DOI: 10.1016/j.yexer.2019.111772.
- [29] CHEN T, NOTO D, HOSHINO Y, et al. Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 165. DOI: 10.1186/s12974-019-1552-y.
- [30] TAN A H, CHONG C W, LIM S Y, et al. Gut Microbial Ecosystem in Parkinson Disease: New Clinicobiological Insights from Multi-Omics[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(3): 546–559. DOI: 10.1002/ana.25982.
- [31] SUN M F, ZHU Y L, ZHOU Z L, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 48–60. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.005.
- [32] CASTILLO-ALVAREZ F, PEREZ-MATUTE P, OTEO J A, et al. The influence of interferon beta-1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis[J]. *Neurologia*, 2021, 36(7): 495–503. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.04.006.
- [33] QIN Z, JUNLI G, XIYUAN L, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis[J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104468. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104468.
- [34] HINDSON J. Multiple sclerosis: A possible link between multiple sclerosis and gut microbiota [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 705. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.142.
- [35] PORTER N T, LARSBRINK J. Investigation and Alteration of Organic Acid Synthesis Pathways in the Mammalian Gut Symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron* [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1): e231221. DOI: 10.1128/spectrum.02312-21.
- [36] IVAKHNIUK T, IVAKHNIUK Y. Intestinal microbiota in Alzheimer's disease[J]. *Georgian Med News*, 2021(313): 94–98.
- [37] TANG W, MENG Z, LI N, et al. Roles of Gut Microbiota in the Regulation of Hippocampal Plasticity, Inflammation, and Hippocampus-Dependent Behaviors [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 611014. DOI: 10.3389/fcimb.2020.611014.
- [38] ZHUANG Z Q, SHEN L L, LI W W, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337–1346. DOI: 10.3233/JAD-180176.
- [39] DOULBERIS M, KOTRONIS G, GIALAMPRINO D, et al. Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131 (3) : 289–301. DOI: 10.1080/00207454.2020.1738432.
- [40] CHEN Q, WU J, DONG X, et al. Gut flora-targeted photobiomodulation therapy improves senile dementia in an Aβ-induced Alzheimer's disease animal model[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 216: 112152. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112152.
- [41] SHENG C, LIN L, LIN H, et al. Altered Gut Microbiota in Adults with Subjective Cognitive Decline: The SILCODE Study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82 (2) : 513–526. DOI: 10.3233/JAD-210259.
- [42] CUERVOZANATTA D, GARCIA-MENEA J, PEREZCRUZ C. Gut Microbiota Alterations and Cognitive Impairment Are Sexually Dissociated in a Transgenic Mice Model of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(s1): S195–S214. DOI: 10.3233/JAD-201367.
- [43] KONG Y, JIANG B, LUO X. Gut microbiota influences Alzheimer's disease pathogenesis by regulating acetate in *Drosophila* model [J]. *Future Microbiol*, 2018, 13: 1117–1128. DOI: 10.2217/fmb-2018-0185.
- [44] WANG Q, DAVIS P B, QI X, et al. Gut-microbiota-microglia-brain interactions in Alzheimer's disease: knowledge-based, multi-dimensional characterization [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 177. DOI: 10.1186/s13195-021-00917-1.
- [45] TRAN T, CORSINI S, KELLINGRAY L, et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology [J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8221–8231. DOI: 10.1096/fj.201900071R.
- [46] LIU Q, XI Y, WANG Q, et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model via regulating the gut microbiota-brain axis [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95: 330–343. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.04.005.
- [47] AMLEROVA J, SROUBEK J, ANGELUCCI F, et al. Evidences for a Role of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Epilepsy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11) : 5576. DOI: 10.3390/ijms22115576.