

DOI:10.13350/j.cjpb.250108

• 论著 •

# 老年脑梗死患者肠道细菌分布与认知功能的相关性研究

张培华<sup>1\*</sup>, 赵森<sup>1</sup>, 梁莉莉<sup>1</sup>, 张小燕<sup>2</sup>

(1. 南阳理工学院张仲景国医国药学院, 河南南阳 473000; 2. 南阳医学高等专科学校第一附属医院神经外科)

**【摘要】** **目的** 探讨老年脑梗死患者肠道细菌分布与认知功能障碍之间的关系, 以期为脑梗死后认知功能障碍的预防和治疗提供新的思路。 **方法** 本研究共纳入 140 例接受溶栓治疗的老年脑梗死患者, 并对其进行为期 6 个月的随访。根据随访结果, 将患者分为认知障碍组(62 例)和认知正常组(78 例)。收集并分析两组患者的基本资料、实验室检测指标(包括 Hs-CRP 和 Hcy 等)及肠道常见细菌数量(如大肠埃希菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌)。通过多因素 logistic 回归分析确定影响认知功能障碍的相关因素, 并使用 ROC 曲线分析评估各指标对认知功能障碍的预测价值。

**结果** 认知障碍组患者的 Hs-CRP 水平( $25.82 \pm 4.77$  ng/L)和 Hcy 水平( $23.12 \pm 5.53$   $\mu$ mol/L)显著高于认知正常组( $21.36 \pm 4.51$  ng/L 和  $20.58 \pm 4.91$   $\mu$ mol/L,  $P < 0.05$ )。认知障碍组的大肠埃希菌和肠球菌数量显著高于认知正常组, 而乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌数量则显著低于认知正常组( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示, Hs-CRP(OR = 1.483)、Hcy(OR = 1.241)、大肠埃希菌(OR = 1.459)和肠球菌(OR = 1.776)数量高是发生认知功能障碍的危险因素, 而乳酸杆菌(OR = 0.493)、双歧杆菌(OR = 0.764)和消化球菌(OR = 0.548)数量高则是保护因素。ROC 曲线分析表明, 单独或联合使用 Hs-CRP、Hcy 及肠道细菌数量可有效预测认知功能障碍的发生, 其中所有指标联合预测的认知功能障碍 AUC(0.952)最高。 **结论** 老年脑梗死患者的肠道微生物分布与其认知功能障碍之间存在显著关联。特别是 Hs-CRP、Hcy 水平升高及肠道中特定细菌数量的变化可能是认知功能障碍的重要危险因素。

**【关键词】** 老年脑梗死; 肠道细菌; 认知功能; 相关性

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2025)01-0041-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Jan.; 20(01): 41-45.]

## Study on the correlation between intestinal bacterial distribution and cognitive function in elderly patients with cerebral infarction

ZHANG Peihua<sup>1</sup>, ZHAO Miao<sup>1</sup>, LIANG Lili<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyan<sup>2</sup> (1. Zhang Zhongjing, Nanyang Institute of Technology, College of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College) \*`

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between intestinal bacterial distribution and cognitive dysfunction in elderly patients with cerebral infarction, aiming to provide new insights for the prevention and treatment of post-stroke cognitive impairment. **Methods** A total of 140 elderly patients with cerebral infarction undergoing thrombolytic therapy were enrolled in this study and followed up for 6 months. Based on the follow-up results, patients were divided into a cognitive impairment group (62 cases) and a cognitively normal group (78 cases). Basic information, laboratory test indicators (including Hs-CRP, Hcy, etc.), and the quantities of common intestinal bacteria (such as *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Peptococcus*) were collected and analyzed from both groups. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors associated with cognitive dysfunction, and ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of each indicator for cognitive dysfunction. **Results** The levels of Hs-CRP ( $25.82 \pm 4.77$  ng/L) and Hcy ( $23.12 \pm 5.53$   $\mu$ mol/L) were significantly higher in the cognitive impairment group than in the cognitively normal group ( $21.36 \pm 4.51$  ng/L and  $20.58 \pm 4.91$   $\mu$ mol/L, respectively;  $P < 0.05$ ). The numbers of *E. coli* and *Enterococcus* were significantly higher, while those of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Peptococcus* were significantly lower in the cognitive impairment group compared to the cognitively normal group ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that high levels of Hs-CRP (OR = 1.483), Hcy (OR = 1.241), *E. coli* (OR = 1.459), and *Enterococcus* (OR = 1.776) were risk factors for cognitive dysfunction, while high numbers of *Lactobacillus* (OR = 0.493), *Bifidobacterium* (OR = 0.764), and *Peptococcus* (OR = 0.548) were protective factors. ROC curve analysis indicated that Hs-CRP, Hcy, and intestinal bacterial counts, either alone or in combination, could effectively predict the occurrence of cognitive dysfunction, with the highest AUC (0.952) achieved when all indicators were combined. **Conclusion** There is a significant correlation between intestinal microbial distribution and cognitive

\* **【通讯作者(简介)】** 张培华(1978-), 女, 河南南阳人, 硕士, 副教授, 研究方向: 老年认知功能障碍等。E-mail: chinese7808@163.com

dysfunction in elderly patients with cerebral infarction. Specifically, elevated levels of Hs-CRP and Hcy and changes in the quantities of specific intestinal bacteria may serve as important risk factors for cognitive dysfunction.

**【Keywords】** Elderly cerebral infarction; intestinal bacteria; cognitive function; correlation

脑血管疾病是全球范围内导致残疾和死亡的主要原因之一,而脑梗死作为最常见的脑血管事件之一,它不仅给患者带来严重的身体损害还常常伴随认知功能障碍,严重影响患者的生活质量和社会参与能力<sup>[1-2]</sup>。认知功能障碍是脑梗死患者常见的并发症之一,它不仅降低了患者的生活质量还增加了家庭和社会的经济负担。因此,探索脑梗死后认知功能障碍的潜在机制,寻找有效的预测和干预措施具有重要的临床意义。

近年来,越来越多的研究<sup>[3-5]</sup>揭示了肠道微生物群落与大脑功能之间的密切联系。肠道微生物群落不仅影响宿主的代谢健康,还在神经系统的发育、免疫调节和行为表现等方面发挥着重要作用<sup>[6-7]</sup>。研究表明肠道微生物群落失衡可能通过多种途径促进炎症反应和氧化应激,进而影响大脑的结构和功能<sup>[8-9]</sup>。老年患者由于其生理特点,肠道微生物群落往往更加脆弱容易受到各种因素的影响而发生变化。脑梗死后由于脑组织损伤引起的全身性炎症反应可能会进一步干扰肠道微生物群落的平衡,从而形成一个恶性循环加剧认知功能障碍的发展<sup>[10]</sup>。

目前关于老年脑梗死患者肠道微生物群落分布与认知功能障碍之间关系的研究尚处于起步阶段。尽管已有部分研究报道了肠道微生物群落失衡与认知功能障碍之间的关联,但对于特定菌群如何影响认知功能的具体机制仍不明确<sup>[11-12]</sup>。此外,对于哪些肠道细菌数量变化能够作为预测认知功能障碍的有效生物标志物也缺乏足够的证据支持。本研究旨在探讨老年脑梗死患者肠道微生物群落分布与认知功能障碍之间的关系,通过分析肠道微生物群落组成与认知功能状态之间的关联,以期对脑梗死后的认知功能障碍提供新的生物学标志物,并为进一步的干预措施提供理论依据。

## 材料与方 法

### 1 研究对象

本研究纳入了 140 例老年脑梗死患者,均来自于某医院神经内科。入选标准包括:年龄 $\geq 60$ 岁,经头颅 CT 或 MRI 确诊为脑梗死,并在发病后 4.5 h 内接受溶栓治疗。排除标准包括:既往有认知功能障碍史、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、近期服用抗生素或益生菌等可能影响肠道菌群的药物。所有患者均签署知情同意书,并经过医院伦理委员会批准。

### 2 样本收集与分组

基线资料收集:收集患者的年龄、性别、身体质量

指数(Body mass index, BMI)、合并症(如糖尿病、高血压、心脏病等)等基线资料。

实验室检测:所有患者均在溶栓治疗前进行血液样本采集,检测超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、D-二聚体(D-dimer, D-D)等生化指标。

认知功能评估:所有患者随访 6 个月,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[13]</sup>评估认知功能,根据评估结果将患者分为认知障碍组( $n=62$ )和认知正常组( $n=78$ )。

### 3 肠道细菌检测

样本采集:所有患者均在溶栓治疗前采集 1 g 新鲜粪便样本,用于肠道细菌检测。

细菌培养与计数:采用定量培养法,将粪便样本接种于特定培养基上,分别检测大肠埃希菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌的数量,结果以每毫升粪便中的菌落形成单位(CFU/mL)表示。

### 4 数据分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验。将认知功能情况作为因变量,将治疗前肠道细菌数量及有统计学差异的实验室检查指标作为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,用于探讨肠道细菌及实验室检查指标与认知功能障碍的相关性。ROC 曲线分析用于评估各指标对认知功能障碍的预测价值。并计算曲线下面积(AUC)、敏感度、特异性等指标。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 两组患者基线资料及实验室检查指标比较

140 例老年脑梗死患者经溶栓治疗后,随访 6 个月,发生认知功能障碍 62 例,认知功能正常的 78 例。认知障碍组及正常组患者的一般资料及实验室检查指标比较如表 1 所示:认知障碍组的 Hs-CRP 水平( $25.82 \pm 4.77$  ng/L)高于认知正常组( $21.36 \pm 4.51$  ng/L)( $P < 0.001$ )。同时前者的 Hcy 水平( $23.12 \pm 5.53$ )也高于后者( $20.58 \pm 4.91$ )( $P = 0.005$ )。其他基线资料差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2 两组患者部分肠道常见细菌数量比较

认知障碍组大肠埃希菌和肠球菌数量高于认知正

常组( $P < 0.05$ ),乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌数量低于认知正常组( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 两组患者基线资料及实验室检查指标比较  
Table 1 Comparison of baseline data and laboratory test indicators between the two groups of patients

项目	认知障碍组 (n=62)	认知正常组 (n=78)	卡方/t	P
年龄(岁)	71.32±6.73	69.52±5.31	1.77	0.08
性别(男/女)	30/32	43/35	0.63	0.43
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.45±4.63	24.12±5.08	0.81	0.42
合并症 n(%)				
糖尿病	11(51)	12(66)	0.14	0.71
高血压	18(44)	15(63)	1.84	0.17
心脏病	8(54)	6(72)	1.04	0.31
实验室检测指标				
Hs-CRP(ng/L)	25.82±4.77	21.36±4.51	5.67	<0.001
D-D(mg/L)	2.85±1.23	2.63±1.05	1.14	0.26
Hcy(μmol/L)	23.12±5.53	20.58±4.91	2.87	0.005

注: BMI: 身体质量指数; Hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; Hcy: 同型半胱氨酸; D-D: D-二聚体

表2 两组患者肠道细菌数量比较  
Table 2 Comparison of intestinal bacterial counts between the two groups of patients

细菌	认知障碍组 (n=62)	认知正常组 (n=78)	t	P
大肠埃希菌( $\times 10^9$ CFU/mL)	8.32±2.91	6.93±2.31	3.14	0.002
肠球菌( $\times 10^9$ CFU/mL)	10.87±3.11	7.93±2.81	5.84	<0.001
乳酸杆菌( $\times 10^9$ CFU/mL)	3.98±1.21	5.53±2.32	-5.12	<0.001
双歧杆菌( $\times 10^9$ CFU/mL)	5.51±2.11	6.78±2.63	-3.17	0.002
消化球菌( $\times 10^9$ CFU/mL)	5.67±1.57	7.03±1.79	-5.15	<0.001

### 3 肠道细菌及实验室指标与老年脑梗死患者认知功能障碍的相关性

将老年脑梗死患者认知功能情况作为因变量,将治疗前肠道常见细菌及实验室检查指标差异有统计学意义( $P < 0.05$ )的指标作为自变量,行多因素 logistic 回归分析。结果显示, Hs-CRP、Hcy、大肠埃希菌、肠球菌数量高是老年脑梗死患者发生认知功能障碍的危险因素,风险倍数分别为 1.483、1.241、1.459、1.776 ( $P < 0.05$ ); 乳酸杆菌、双歧杆菌、消化球菌数量高是发生认知功能障碍的保护因素(OR 值分别为 0.493、0.764、0.548,  $P < 0.05$ )。见表3。

### 4 肠道细菌及实验室指标对老年脑梗死患者认知功能障碍的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,实验室检查指标 Hs-CRP、Hcy 及肠道中大肠埃希菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌数量及所有指标联合预测老年脑梗死患者预后发生认知功能障碍的曲线下面积分别为 0.747、0.634、0.643、0.760、0.707、0.655、0.705、0.952。见表4、图1。

表3 肠道细菌及实验室指标与老年脑梗死患者认知功能的多元 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of intestinal bacteria, laboratory indicators, and cognitive function in elderly patients with cerebral infarction

因素	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值(95%可信区间)
Hs-CRP	0.394	0.096	16.960	<0.001	1.483(1.229~1.788)
Hcy	0.216	0.070	9.489	0.002	1.241(1.082~1.423)
大肠埃希菌	0.378	0.134	8.009	0.005	1.459(1.123~1.896)
肠球菌	0.575	0.143	16.237	<0.001	1.776(1.343~2.349)
乳酸杆菌	-0.707	0.201	12.338	<0.001	0.493(0.332~0.732)
双歧杆菌	-0.269	0.129	4.353	0.037	0.764(0.594~0.984)
消化球菌	-0.603	0.186	10.556	0.001	0.548(0.380~0.787)
常量	-13.735	3.646	14.193	<0.001	

表4 肠道细菌及实验室指标对老年脑梗死患者认知功能障碍的预测价值

Table 4 Predictive value of intestinal bacteria and laboratory indicators for cognitive impairment in elderly patients with cerebral infarction

指标	AUC	P	约登指数	cut-off	敏感度 (%)	特异性 (%)
Hs-CRP	0.747	<0.001	0.357	23.76	67.95	67.74
Hcy	0.634	0.007	0.289	22.59	62.82	66.13
大肠埃希菌	0.643	0.004	0.287	10.46	94.87	33.87
肠球菌	0.760	<0.001	0.408	9.29	73.08	67.74
乳酸杆菌	0.707	<0.001	0.425	5.73	50.65	91.80
双歧杆菌	0.655	0.002	0.371	7.24	50.00	87.10
消化球菌	0.705	<0.001	0.397	7.54	46.15	93.55

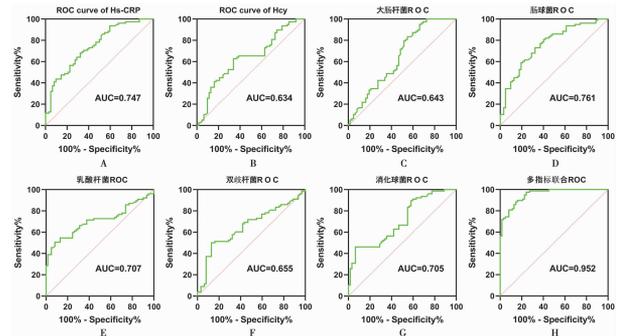


图1 单指标及联合指标预测老年脑梗死的 ROC 曲线  
Fig. 1 ROC curve for predicting elderly cerebral infarction using single and combined indicators

## 讨论

脑梗死是一种常见的脑血管疾病,其发病率随着年龄的增长而增加。老年患者在经历脑梗死后,除了面临身体康复的挑战外还经常伴随着认知功能障碍。这种认知功能障碍不仅影响患者的日常生活能力还可能导致生活质量下降。因此,探讨老年脑梗死与认知功能障碍的关系具有重要的临床意义。近年来越来越多的证据<sup>[3-5]</sup>表明,肠道微生物群落与大脑功能之间存在着复杂的相互作用。肠道微生物群落通过多种途径影响大脑的结构和功能,包括但不限于神经内分泌、免

疫和代谢途径<sup>[14-16]</sup>。肠道微生物群落的改变已被证明与多种神经系统疾病相关,包括阿尔茨海默病、帕金森病和认知功能障碍等<sup>[17]</sup>。

本研究旨在探讨老年脑梗死患者肠道微生物群落分布与认知功能障碍之间的关系。研究表明,认知功能障碍组患者的 Hs-CRP 水平显著高于认知正常组( $P < 0.001$ ),同时 Hcy 水平也显著升高( $P = 0.005$ )。这表明系统性炎症和代谢异常可能在认知功能障碍的发展过程中起着重要作用。多项研究支持了这一发现。例如一项研究<sup>[18]</sup>发现,无症状性脑梗死患者认知功能障碍与 Hcy 和 hs-CRP 的关系密切,高同型半胱氨酸血症可能是其危险因素之一,超敏 C 反应蛋白与老年认知障碍和脑梗死密切相关。另一项研究<sup>[19]</sup>也表明,腔隙性脑梗死患者中,认知功能障碍和 Hs-CRP、Hcy 存在紧密联系。此外老年急性脑梗死患者血清 HCY、CRP 水平与认知功能障碍的发生发展有关,高 HCY、CRP 水平可能会促使患者的认知功能障碍<sup>[20]</sup>。这些研究结果与本研究的发现一致,进一步证实了系统性炎症和代谢异常在老年脑梗死患者认知功能障碍中的重要作用。因此,针对这些炎症和代谢标志物的监测和干预可能对预防和治疗老年脑梗死患者的认知功能障碍具有重要意义。

在肠道微生物群落方面发现认知障碍组患者的大肠埃希菌和肠球菌数量显著高于认知正常组( $P < 0.05$ ),而乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌的数量则显著降低( $P < 0.05$ )。这些发现提示肠道微生物群落的改变可能与认知功能障碍有关联。进一步的多因素 Logistic 回归分析揭示了 Hs-CRP、Hcy、大肠埃希菌和肠球菌数量高是老年脑梗死患者发生认知功能障碍的危险因素,风险倍数分别为 1.483、1.241、1.459 和 1.776( $P < 0.05$ )。相反,乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌数量高是发生认知功能障碍的保护因素(OR 值分别为 0.493、0.764 和 0.548, $P < 0.05$ )。这些结果表明,肠道微生物群落的变化可能通过影响系统性炎症和代谢途径进而影响认知功能。

肠道微生物群落的失衡即所谓的肠道菌群失调,已被广泛研究并与多种疾病状态相关联,包括认知功能障碍<sup>[21-22]</sup>。例如,研究发现随着年龄的增长,肠道微生物群落的多样性和丰度会下降,这与认知功能减退有关<sup>[23]</sup>。此外,特定的微生物群落变化如大肠埃希菌和肠球菌的增加以及乳酸杆菌和双歧杆菌的减少,可能会影响肠道的屏障功能和炎症反应进而影响大脑功能<sup>[24]</sup>。肠道微生物群落通过肠-脑轴与中枢神经系统进行双向通讯交流,肠道微生物群落的变化可能通过影响神经递质、迷走神经、神经内分泌、免疫调节等途径影响大脑记忆、情感及其他认知领域的功能<sup>[25-26]</sup>。

例如研究发现,肠道微生物群落的变化与阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症和自闭症等神经和精神疾病的发生有关<sup>[27-30]</sup>。此外,肠道微生物群落的变化还可能通过影响  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积、脂多糖水平及小胶质细胞的发育与成熟影响认知功能<sup>[31-32]</sup>。这些机制进一步表明肠道微生物群落的变化可能通过多种途径影响认知功能。因此调节肠道微生物群落可能是预防和治疗认知功能障碍的一个潜在策略。

ROC 曲线分析显示,Hs-CRP、Hcy、大肠埃希菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌的数量可以预测认知功能障碍的发生。特别是所有指标联合使用时预测价值最高,AUC 达到 0.952。这意味着通过监测这些指标的变化可以有效地预测老年脑梗死患者未来发生认知功能障碍的风险。本研究的结果为老年脑梗死患者的认知功能障碍提供了新的见解。通过调整肠道微生物群落,例如使用益生菌补充剂或饮食干预可能有助于减少认知功能障碍的风险。此外,监测 Hs-CRP、Hcy 水平以及特定肠道细菌的数量变化也可能成为预测和早期干预认知障碍的有效手段。尽管本研究提供了有价值的发现,但仍有一些局限性需要指出。本研究是一项观察性研究,无法确定因果关系。其次样本量相对较小,且仅在单一中心进行,这可能限制了结果的普遍适用性。

综上所述,本研究揭示了老年脑梗死患者肠道微生物群落分布与认知功能障碍之间的相关性,并指出 Hs-CRP、Hcy、大肠埃希菌和肠球菌数量高是认知功能障碍的危险因素,而乳酸杆菌、双歧杆菌和消化球菌数量高则具有保护作用。这些发现为认知障碍的预防和治疗提供了新的方向,但还需要进一步的研究来验证这些发现,并探索更深层次的机制。

#### 【参考文献】

- [1] 李静静,蔡志琴,甘泉,等. 认知康复干预对脑梗死恢复期患者认知功能障碍和生活质量的影响[J]. 中国现代医生,2018,56(1): 85-87,91.
- [2] 毛翠. 急性脑梗死后继发性血管性认知功能障碍现状及相关危险因素调查分析[J]. 全科护理,2022,20(23):3306-3309.
- [3] Sherwin E, Bordenstein SR, Quinn JL, et al. Microbiota and the social brain[J]. Science,2019,366(6465):eaar2016.
- [4] Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-gut-brain axis: New therapeutic opportunities [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol,2020,60:477-502.
- [5] Tooley KL. Effects of the human gut microbiota on cognitive performance, brain structure and function: a narrative review[J]. Nutrients,2020,12(10):3009.
- [6] 刘家奇,武璇琮,任文凯,等. 肠道微生物菌群调节中枢神经系统发育及相关疾病的研究进展[J]. 中国科学(生命科学),2020,50(3):329-337.
- [7] 石春卫,陈毅秋,胡静涛,等. 肠道微生物群对宿主免疫系统发育

- 和功能的调节[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10): 1536-1540.
- [8] 李圆圆, 莫天录, 姚永杰. 肠道菌群调控抑郁症炎症反应和氧化应激的机制及应用前景[J]. 科学通报, 2023, 68(33): 4480-4490.
- [9] 胡乃华. 石斛多糖通过改善肠道屏障功能、调节肠道微生物群、减少氧化应激和炎症反应改善右旋糖酐-硫酸钠诱导的小鼠结肠炎[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(1): 41.
- [10] 彭慕立, 苏亦, 肖彧, 等. 脑梗死患者认知功能障碍的炎症反应参与机制研究[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(6): 742-744.
- [11] Sheng C, Lin L, Lin H, et al. Altered gut microbiota in adults with subjective cognitive decline: The SILCODE study[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 82(2): 513-526.
- [12] 温娜娜, 郑国华. 肠道菌群与老年认知障碍的研究进展[J]. 微生物学通报, 2023, 50(2): 697-708.
- [13] Wood JL, Weintraub S, Coventry C, et al. Montreal cognitive assessment (MoCA) performance and domain-specific index scores in amnesic versus aphasic dementia [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2020, 26(9): 927-931.
- [14] Wang Q, Yang Q, Liu X. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders. Protein Cell, 2023, 14(10): 762-775.
- [15] Lai Y, Dhingra R, Zhang Z, et al. Toward elucidating the human gut microbiota-brain axis: molecules, biochemistry, and implications for health and diseases[J]. Biochemistry, 2022, 61(24): 2806-2821.
- [16] Cerdo T, Dieguez E, Campoy C. Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 317(4): E617-E630.
- [17] Bonnechere B, Amin N, van Duijn C. What are the key gut microbiota involved in neurological diseases? A systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13665.
- [18] 秦锐, 冯昕. 无症状性脑梗死患者 CRP 及 Hey 水平与认知功能障碍程度的关系[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(36): 122-124.
- [19] 王莹, 李慧英, 甄伟兰, 等. 腔隙性脑梗死早期患者同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白及认知功能的临床分析[J]. 中国医药导报, 2015, 12(31): 93-96.
- [20] 刘辉武. 老年急性脑梗死患者血清 HCY、CRP 水平与认知功能障碍的关系[J]. 现代实用医学, 2018, 30(3): 313-314, 349.
- [21] 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.
- [22] 田海涛, 杨云红, 李文俊, 等. 肠道菌群及其代谢物在脑卒中后认知障碍发病机制中的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(34): 85-88.
- [23] 汤倩倩, 曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病[J]. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3757-3780.
- [24] 李静, 蒋春明. 肠道菌群及其代谢产物在炎症性肠病肠道屏障中的作用[J]. 中国现代医生, 2022, 60(22): 89-92.
- [25] 黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(34): 3032-3037.
- [26] 余锋, 贾芳芳, 徐帅, 等. 运动介导肠道微生物-肠-脑轴调控神经功能的机制[J]. 上海体育学院学报, 2021, 45(1): 66-77.
- [27] 张银, 闻俊, 周婷婷. 肠道微生物多样性与神经系统疾病[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 597-602.
- [28] 郑少君, 王志仁, 王永前, 等. 抑郁症和肠道微生态的关联性研究(综述)[J]. 中国心理卫生杂志, 2018, 32(7): 537-541.
- [29] 王云霞, 李旺俊. 肠道菌群失调与阿尔茨海默病相关性及其双歧杆菌四联活菌片对其改善作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 104-107.
- [30] 周峰, 周志强, 嵇晴. 肠道菌群在神经精神疾病中的作用[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4690-4695.
- [31] Varesi A, Pierella E, Romeo M, et al. The potential role of Gut microbiota in alzheimer's disease: from diagnosis to treatment [J]. Nutrients, 2022, 14(3): 668.
- [32] Bello-Corral L, Alves-Gomes L, Fernandez-Fernandez JA, et al. Implications of gut and oral microbiota in neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease[J]. Life Sci, 2023, 333: 122132.
- 【收稿日期】 2024-07-02 【修回日期】 2024-09-30
- 
- (上接 40 页)
- [18] Ma Z, Li R, Hu R, et al. *Brucella abortus* BspJ is a nucleomodulin that inhibits macrophage apoptosis and promotes intracellular survival of *Brucella* [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 599205.
- [19] 焉鑫, 李干武, 胡森, 等. 布鲁氏菌分泌系统及其底物蛋白的研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2021, 43(9): 1019-1024.
- [20] Miller CN, Smith EP, Cundiff JA, et al. A *Brucella* type IV effector targets the COG tethering complex to remodel host secretory traffic and promote intracellular replication [J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(3): 317-329.
- [21] 吴同全, 单晓枫, 康元环, 等. 布鲁菌 IV 型分泌系统效应蛋白的研究进展[J]. 中国兽医学报, 2018, 38(3): 602-608.
- [22] 陈秋利, 杨丽超, 李辉, 等. 人 Nek2 蛋白原核表达纯化及其多克隆抗体制备[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(3): 31-37.
- [23] Paiano A, Margiotta A, De Luca M, Bucci C. Yeast two-hybrid assay to identify interacting proteins[J]. Curr Protoc Protein Sci, 2019, 95(1): e70.
- [24] Makuch L. Yeast two-hybrid screen [J]. Methods Enzymol, 2014, 539: 31-51.
- [25] Lu H, Zhou L, Zhang B, et al. Cuproptosis key gene FDX1 is a prognostic biomarker and associated with immune infiltration in glioma [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 939776.
- [26] Roth HE, Bhinderwala F, Franco R, et al. DNAJA1 Dysregulates metabolism promoting an antiapoptotic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. J Proteome Res, 2021, 20(8): 3925-3939.
- [27] hou C, Liu Y, Wei Q, et al. HSPA5 promotes attachment and internalization of porcine epidemic diarrhea virus through interaction with the spike protein and the Endo-/Lysosomal pathway [J]. J Virol, 2023, 97(6): e0054923.
- [28] Spalinger MR, Shawki A, Chatterjee P, et al. Autoimmune susceptibility gene PTPN2 is required for clearance of adherent-invasive *Escherichia coli* by integrating bacterial uptake and lysosomal defence [J]. Gut, 2022, 71(1): 89-99.
- 【收稿日期】 2024-05-21 【修回日期】 2024-08-16