

综述

肠道菌群在糖尿病认知功能障碍中的作用机制及靶向干预的研究进展

杜亚格¹, 卢言慧¹, 安宇², 宋颖¹, 郑婕¹

1. 北京大学医学部护理学院, 北京 100191; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科, 北京 100020

[摘要] 2型糖尿病进展后期可并发轻度认知功能障碍, 并逐步发展为痴呆。糖尿病认知功能障碍 (diabetic cognitive impairment, DCI) 是糖尿病慢性并发症, 相关发病机制仍有待阐明。研究发现肠道菌群失衡可通过“微生物-肠-脑轴”影响中枢神经系统, 促进认知功能障碍的发生与发展, 因此调控肠道菌群可能成为极具潜力的DCI的防治手段。基于此, 该文梳理了肠道菌群在DCI中的作用机制, 并总结了益生菌、粪菌移植、饮食与营养素、中医药等靶向肠道菌群的干预方法改善糖尿病相关的认知障碍、脂质代谢和炎症的实验研究, 从而为肠道菌群靶向干预DCI的临床应用提供参考。

[关键词] 2型糖尿病; 认知功能障碍; 糖尿病认知功能障碍; 肠道菌群; 微生物-肠-脑轴

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.04.010 **[中图分类号]** R259; R587.2 **[文献标志码]** A

Research progress in mechanisms of gut microbiota in diabetic cognitive impairment and its targeted intervention

DU Yage¹, LU Yanhui¹, AN Yu², SONG Ying¹, ZHENG Jie¹

1. School of Nursing, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2. Endocrinology Department, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

[Abstract] Diabetes mellitus type 2 might cause mild cognitive impairment in its advanced stages, potentially progressing to dementia. Diabetic cognitive impairment (DCI) stands as a chronic complication of diabetes mellitus, with its underlying pathogenesis still remaining elusive. Research has revealed that gut microbiota dysbiosis influenced the central nervous system through the "microbiota-gut-brain axis", thereby contributing to the progression of cognitive impairment. Therefore, the regulation of gut microbiota emerges as a promising approach to the prevention and treatment of DCI. This article comprehensively reviews the mechanisms through which gut microbiota influences DCI. Furthermore, it delves into experimental studies exploring targeted therapies for gut microbiota, including probiotics, fecal microbiota transplantation, dietary and nutrient interventions, as well as traditional Chinese medicine. These studies not only address diabetes-related cognitive impairment but also consider aspects such as glycolipid metabolism and inflammation. The insights gleaned from these studies provide valuable guidance for the clinical application of gut microbiota-targeted intervention in DCI.

[Key words] diabetes mellitus type 2 (T2DM); cognitive impairment; diabetic cognitive impairment (DCI); gut microbiota; microbiota-gut-brain axis

2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 和轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的独立危险因素。研究^[1]显示, T2DM患者发生AD和MCI

的风险分别比非糖尿病人群增加了46%和21%。糖尿病认知功能障碍 (diabetic cognitive impairment, DCI) 是由糖代谢紊乱引起中枢神经系统损害导致的认知功能障碍现象, 临床表现为学习、记忆能力下降

[基金项目] 国家重点研发计划 (2022YFA1103602); 国家自然科学基金 (82003456); 北京大学临床医学+X青年专项 (PKU2023LCXQ009); 中央高校基本科研业务费资助。

[作者简介] 杜亚格 (1995—), 女, 博士生; 电子信箱: yuanfang166@163.com。

[通信作者] 卢言慧, 电子信箱: luyanhui@bjmu.edu.cn。

[Funding Information] National Key Research and Development Program of China (2022YFA1103602); National Natural Science Foundation of China (82003456); Peking University Clinical Medicine+X Youth Program (PKU2023LCXQ009); Fundamental Research Funds for the Central Universities.

[Corresponding Author] LU Yanhui, E-mail: luyanhui@bjmu.edu.cn.



以及语言、判断和理解能力等障碍,并伴有脑生理结构变化^[2],可能与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、炎症、氧化应激和脑微血管功能障碍等有关。近年来,肠道菌群作为重要的环境因素引起了较广泛的关注,有研究发现其在DCI发生、发展中均发挥了重要作用^[3],但肠道菌群失衡影响DCI的机制尚有待进一步阐明。既往研究发现益生菌补充、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)和环境富集(environmental enrichment, EE)等干预方法可通过调节肠道菌群的结构和组成改善糖尿病相关的认知障碍、糖脂代谢和炎症反应,但目前尚无该干预方法的效果与机制报道。因此,本文对肠道菌群在DCI机制中的作用及靶向干预的研究进展进行综述,从而为肠道菌群靶向干预DCI的临床应用提供一定的参考。

1 肠道菌群与DCI

1.1 人群研究

ZHANG等^[4]发现,与73例T2DM认知正常的患者相比,81例DCI患者肠道菌群中软壁菌门(Tenericutes)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)和小球菌属(*Pediococcus*)的相对丰度较低,消化球菌属(*Peptococcus*)的相对丰度较高。HUANG等^[5]采用16S rRNA测序技术检测40例DCI患者和31例T2DM认知正常患者肠道菌群的差异,结果发现2组患者的肠道菌群组成有明显不同,DCI患者肠道菌群中氨基酸球菌属(*Acidaminococcus*)和肠杆状菌属(*Enterorhabdus*)的相对丰度有明显增加,而厌氧球形菌属(*Anaeroglobus*)、慢生根瘤菌属(*Bradyrhizobium*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)和保罗劳森菌属(*Lawsonella*)的相对丰度明显下降,且差异菌属与患者的认知功能得分显著相关。本课题组的前期研究^[6]显示,DCI患者肠道菌群中的乙酸产生菌如嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*)的相对丰度较T2DM认知正常组有显著下降,而拟杆菌属(*Bacteroides*)、罗氏菌属(*Roseburia*)和普雷沃菌属(*Prevotella*)的相对丰度有升高,且2组的肠道菌群结构出现了明显不同;该研究还发现,DCI患者血浆短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)中的乙酸、丙酸、异丁酸和丁酸浓度较T2DM认知正常组有显著下降,相关性分析显示丁酸浓度与普雷沃菌属

呈显著负相关。因此,本课题组的研究提示,DCI患者的肠道菌群失衡可能与SCFA浓度改变相关。

1.2 动物研究

ZHANG等^[7]在自发性T2DM模型 db/db 小鼠第6、18和26周龄时进行行为学测试和肠道菌群检测。行为学测试发现18和26周龄时 db/db 小鼠比6周龄时表现出更为明显的学习和记忆障碍。肠道菌群检测的结果显示,与年龄匹配的野生型(wild type, WT)小鼠相比,18和26周龄 db/db 小鼠的肠道菌群 α -多样性指数较低,且其肠道菌群组成也有明显不同(β -多样性结果),表明18和26周龄 db/db 小鼠肠道菌群的丰富度和均匀度均较同龄WT小鼠有所下降,且其肠道菌群组成有明显改变;此外,与同年齡WT小鼠相比,18周龄 db/db 小鼠肠道菌群中变形菌门(Proteobacteria)、脱铁杆菌门(Deferribacteres)和螺杆菌属(*Helicobacter*)的相对丰度较高,*A. muciniphila*和巴氏杆菌属(*Barnesiella*)的相对丰度较低;与同年齡WT小鼠相比,26周龄 db/db 小鼠肠道菌群中螺杆菌属和副拟杆菌属(*Parabacteroides*)的相对丰度增加,*A. muciniphila*、巴氏杆菌属和普雷沃菌-UCG-001属的相对丰度降低。另有研究探讨了肠道菌群变化与DCI的因果关系。YANG等^[8]发现C57BL/6J幼年小鼠经高脂(high-fat, HF)喂养6周后,肠道菌群发生了明显改变且学习和记忆能力受损,其中*A. muciniphila*相对丰度的下降较为突出;而后,将HF喂养小鼠的粪便进行FMT发现,受体小鼠也出现了明显的学习和记忆缺陷,采用*A. muciniphila*连续灌胃28 d则可缓解其神经元损伤、调节突触可塑性并改善认知障碍,提示肠道菌群失调在HF诱导的认知障碍中发挥了重要作用。同时,在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠中也有类似发现。YU等^[9]将非认知功能障碍组小鼠的粪便菌群移植入经广谱抗生素处理的小鼠体内,发现受体小鼠的认知障碍得到了显著改善。这些结果说明异常的肠道菌群组成有助于DCI的发生,但如何影响DCI的发展尚有待进一步阐明。

2 肠道菌群参与DCI的机制

2.1 炎症反应

研究显示,DCI患者外周血中肿瘤坏死因子- α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、IL-6 和 IL-1 β 等促炎细胞因子水平有显著升高,可损害胰岛素信号转导并引起 IR^[6,10],且 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 在 DCI 小鼠的海马组织中也有较高的表达^[11]。SHEN 等^[12] 将 AD 患者的肠道菌群移植到 *APP/PS1* 小鼠 (AD 模型) 和 C57BL/6 小鼠体内,结果显示受体小鼠肠道组织的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体被激活,继而间接引起了海马组织小胶质细胞的激活和炎症因子的释放。多项研究显示 *db/db* 小鼠海马组织中 NLRP3 炎症小体处于被激活状态,激活后的炎症小体可促进 caspase-1 活化,进而促进促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放,同时这些促炎介质可诱导神经元死亡和突触缺失,进而损害认知功能^[13]。以上研究说明肠道菌群激活 NLRP3 炎症小体后,可能通过增加脑组织促炎细胞因子的表达损害认知功能。此外,肠道菌群失衡时革兰阴性菌等有害细菌会增加并产生多种有毒代谢物如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS),待其进入血液后可与免疫细胞表面的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合,引发慢性炎症^[14]。肠道菌群失衡还会增加血脑屏障通透性,如来源于肠道菌群的 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 可诱导释放 IL-17A、IL-22,而这两种促炎因子会通过胃肠道和血脑屏障进入大脑来影响认知功能^[15]。同时, TNF- α 、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 和内毒素等也可通过血脑屏障进入大脑,促进星形胶质细胞载脂蛋白 E 的形成,从而引起神经炎症和神经毒性^[16]。

2.2 IR

IR 是 T2DM 的主要特征,也是 DCI 的重要机制,与 A β 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化有关。在体内,胰岛素可通过血脑屏障与脑中的胰岛素受体结合,激活磷酸化级联反应,调节突触和神经元功能,以保护神经元免受细胞死亡的影响。IR 发生时,胰岛素、A β 竞争性地与胰岛素降解酶结合,引起 A β 沉积,而 A β 沉积又会反过来加重 IR^[17]。同时,IR 可导致脑内的 Tau 蛋白过度磷酸化,促进神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 形成,损害神经细胞的结构和功能^[18]。研究显示, T2DM 和糖尿病前期患者的产丁酸菌如普拉梭菌 (*Faecalibacterium*

prausnitzii)、梭菌属 (*Clostridium*) 的相对丰度较血糖正常人群有降低,且肠道菌群的相对丰度与稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 存在相关关系。例如普拉梭菌、梭菌属、另枝菌属 (*Alistipes*)、拟杆菌属、双歧杆菌、瘤胃球菌 (*Ruminococcus*) 与 HOMA-IR 呈显著负相关^[19],而毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*) 的相对丰度与 HOMA-IR 呈正相关^[20]。也有研究^[21]发现,肠道菌群丰富度较低的人群常伴有肥胖和 IR。IR 患者的血清代谢组以支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 水平升高为特征, *Prevotella copri* (*P. copri*) 和 *Bacteroides vulgatus* (*B. vulgatus*) 是驱动 BCAA 生物合成与 IR 之间关联的主要菌属。向小鼠灌胃 *P. copri* 可诱导其发生 IR,加重其葡萄糖耐受不良,继而提示肠道菌群可直接影响宿主代谢进而影响 IR^[21]。此外,有研究^[22]发现革兰阴性菌可通过产生 LPS 触发炎症反应,从而激活 c-jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路,而该通路的活化参与了 IR 的发生。

2.3 A β 沉积

A β 沉积被证明是 DCI 发生的重要机制之一。相关尸检研究发现,与年龄匹配的对照组相比, T2DM 患者的脑中存在 A β 沉积^[23];与正常对照小鼠相比, *db/db* 小鼠、STZ 诱导的糖尿病小鼠的海马组织中的 A β 水平也较高,高水平的 A β 可在细胞内沉积进而诱导神经变性,这提示高血糖可能通过促进 A β 积累来损害认知功能^[24-25]。另有研究^[26]发现,无菌 *APP/PS1* 转基因小鼠与对照组相比,其大脑中的 A β 明显减少,而接受 *APP/PS1* 小鼠肠道菌群移植的 WT 小鼠的大脑中也出现了 A β 沉积,说明异常的肠道菌群参与了 A β 的产生和积累。同时,肠道菌群产生的代谢产物也可能与 A β 沉积有关,如 SCFA 可调节蛋白质的错误折叠和 A β 沉积^[27];代谢物氧化三甲胺通过增加 β -分泌酶活性,增加 A β 的积累^[28];外周胆固醇可通过血脑屏障到达中枢神经系统,在大脑中累积并直接与淀粉样前体蛋白结合以促进 A β 产生^[29]。此外,研究^[15]发现 A β 可由肝脏清除,而肠道菌群失衡可通过影响肠黏膜屏障和能量稳态来影响 A β 的清除。因此,肠道菌群失衡可通过多种途径如肠道菌群代谢产物和肠黏膜稳态等引起 A β 沉积、清除障碍,进而导致 A β 积累并对认知功能造成损害。

2.4 Tau蛋白过度磷酸化

T2DM可能通过Tau蛋白引起的NFT促进神经变性。如MA等^[24]发现 db/db 小鼠出现认知障碍,病理表现为其海马组织中Tau蛋白发生过度磷酸化,并伴有线粒体功能障碍、神经元细胞凋亡。Tau蛋白磷酸化受肠道菌群的影响。如SUN等^[29]将WT小鼠的粪便菌群移植入APP/PS1小鼠后发现,Tau蛋白过度磷酸化减少、突触蛋白水平升高,学习和记忆能力得到了改善。而肠道菌群失衡也可通过炎症反应释放的TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6和IL-10等增加Tau蛋白磷酸化的程度^[30],还可通过激活糖原合成酶激酶3 β 诱导Tau蛋白发生过度磷酸化,形成NFT^[15]。上述研究提示,T2DM小鼠的肠道菌群失衡可能通过Tau蛋白过度磷酸化导致DCI的发生。

3 靶向肠道菌群防治DCI

3.1 益生菌干预

益生菌是一种活性微生物,摄入足够数量时对宿主健康十分有益。研究^[31]发现,益生菌可通过维持肠道菌群平衡、重塑肠道菌群来增进机体免疫、维持健康、治疗疾病,还可通过“微生物-肠-脑轴”影响中枢神经系统。*A.muciniphila*是一种潜在益生菌。DEPOMMIER等^[32]将32名超重/肥胖受试者随机分为3组,每日分别服用安慰剂、*A.muciniphila*活菌、经巴氏杀菌处理的*A.muciniphila*,为期3个月,结果显示巴氏杀菌处理的*A.muciniphila*可显著提高受试者的胰岛素敏感性、降低炎症相关指标水平。动物研究^[8]证实,补充*A.muciniphila*可重塑AD小鼠的肠道菌群、减轻炎症反应并减少A β 斑块沉积,从而提高其学习和记忆能力^[33]。冀瑶瑶^[34]通过研究发现,向HF喂养小鼠灌胃副干酪乳杆菌Jlus66连续10周可减轻该小鼠大脑的IR、神经炎症、肝脏炎症和氧化应激,从而改善其认知障碍和糖脂代谢紊乱。HOSOMI等^[35]通过人群和动物实验证实,口服韦氏布劳特菌(*Blautia wexlerae*)可通过改变肠道菌群组成、改善IR、降低全身炎症水平来改善其肥胖和T2DM表型;继而提示,益生菌可能为代谢紊乱和神经退行性疾病的防治提供新策略,且其临床转化和应用前景较为广阔。然而,目前有关益生菌的培养和干预方案尚存在一些问题:①分离、鉴定、培养较困难。②作用和机制有待明确。③干预的剂量和时间、

剂量反应关系等有待进一步分析。④尚需开展临床研究进一步验证动物研究的结果。

3.2 FMT

FMT是将健康供体粪便中获得的肠道菌群移植到患者的胃肠道中,以重建肠道微生态平衡。YU等^[9]将认知功能正常小鼠的粪便菌群移植入经抗生素处理的受体小鼠,结果显示受体小鼠的肠道菌群组成发生了变化(如梭菌属的相对丰度增加),且学习和记忆能力得到了改善。ZHANG等^[36]将糖耐量正常的哈萨克族人的粪便菌液移植入 db/db 小鼠,连续干预10周后发现,与接受无菌磷酸盐缓冲液灌胃的对照组相比,FMT组小鼠肠道中脱硫弧菌、球形梭菌的相对丰度有显著降低,粪便中*A.muciniphila*的相对丰度增加且糖脂代谢有所改善,即空腹血糖、餐后血糖、总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平下调,高密度脂蛋白胆固醇水平上调。上述研究表明FMT治疗可以重塑DCI小鼠的肠道菌群,改善由T2DM引起的糖脂代谢紊乱和认知功能障碍,从而可为DCI的治疗提供一定的实验依据。但目前有关人群研究的证据还相对有限,未来仍需开展大型双盲随机对照试验加以验证。

3.3 饮食和营养素干预

饮食习惯的改变可直接刺激肠道菌群和肠道代谢产物发生改变。LIU等^[3]研究显示,间歇性禁食(intermittent fasting, IF)4周可重塑 db/db 小鼠的肠道菌群,上调肠道内的益生菌如乳酸菌、双歧杆菌的相对丰度,增加血浆中5-羟色胺、3-吲哚乙酸和牛磺熊脱氧胆酸等肠道代谢产物的浓度,并增加粪便中乙酸、丙酸和丁酸的水平,进而可通过“微生物-代谢物-脑轴”改善 db/db 小鼠的认知功能障碍。此外,该研究还发现,IF可上调 db/db 小鼠海马组织中胰岛素受体底物1/丝氨酸-苏氨酸激酶信号通路中的关键蛋白水平从而抑制脑IR,抑制海马组织的核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/JNK炎症信号通路以改善神经炎症。生酮饮食、高纤维饮食等也可通过改变肠道菌群和相关代谢产物来缓解认知功能障碍^[37-38]。同时,有研究^[39]发现维生素D也可通过调控肠道菌群、抑制海马组织神经炎症等,缓解由高糖饮食联合STZ诱导的认知损伤。综上,饮食方式和营养素干预均可通过调节肠道菌群对DCI发挥神经保护作用,但

仍需开展更多的动物和临床研究对其潜在分子机制行进一步的探究。

3.4 T2DM和AD的治疗药物干预

T2DM和AD具有共同的病理机制,可能具有相同的治疗靶点。队列研究^[40]显示,二甲双胍可降低T2DM患者发生痴呆的风险。MA等^[41]使用二甲双胍对HF诱导的肥胖小鼠灌胃12周,以探究二甲双胍对肥胖小鼠学习和记忆能力的改善效果及相关机制;结果显示,二甲双胍可能通过改善肥胖小鼠的肠道菌群组成、增加海马组织新生神经元的数量、抑制神经炎症来缓解其认知障碍。另有研究^[42]发现,二甲双胍可显著增加HF诱导的老年肥胖小鼠的*A. muciniphila*、拟杆菌属、丁酸单胞菌属、副杆菌属的相对丰度,而后将二甲双胍治疗后的小鼠的粪便菌群移植入HF诱导的肥胖小鼠体内可显著改善肥胖小鼠的体质量和血脂水平,继而说明二甲双胍通过调节肠道菌群改善老年肥胖小鼠的代谢。这些研究均提示,二甲双胍可能是一种较具前景的改善DCI的药物。

AD的治疗药物甘露特钠可缓解5x*FAD*转基因小鼠的肠道菌群失衡、调节氨基酸代谢、减轻神经炎症、减少A β 斑块沉积和Tau蛋白磷酸化,进而逆转其认知障碍^[43]。此外,将甘露特钠治疗的小鼠的粪便菌群移植入受体C57BL/6 WT小鼠中(受体小鼠通过脑室注射A β 形成AD模型小鼠),结果显示受体小鼠脑内的Th1免疫细胞有所减少,而Th1免疫细胞与炎症细胞因子的释放有关,继而推测甘露特钠或可通过缓解肠道菌群失衡、减轻神经炎症来改善认知功能^[43]。LI等^[44]发现多奈哌齐可提高AD小鼠的肠道菌群多样性及厚壁菌门/拟杆菌门比值,增加有益菌如*A. muciniphila*、梭菌属、气味杆菌的相对丰度,其中气味杆菌与清除活性氧、增加超氧化物歧化酶活性有关,因此可减轻AD小鼠脑内的氧化应激,并显著降低前额叶皮层和海马组织中的A β 沉积。JO等^[45]在ICR小鼠的脑室内注射A β 25-35诱导AD模型并采用多奈哌齐进行灌胃,结果发现多奈哌齐可显著增加小鼠肠道菌群中疣微菌门、普雷沃菌科和*A. muciniphila*等的相对丰度,改善氨基酸代谢和糖代谢,从而改善AD小鼠的认知障碍。以上研究结果均表明AD治疗药物可通过重塑肠道菌群缓解认知障碍,但改善DCI的效果及潜在机制仍有待进一步研究。

3.5 中医药干预

中医药以多成分、多靶点调节脏腑阴阳以及不良反应较少为特点,可通过调节肠道菌群治疗多种疾病。中药方剂或单体成分如兔仙合剂^[46]、石斛合剂^[47]、滋补脾饮方^[48]、紫参丸方^[49]、丹参酮IIA^[50]等均可通过调节肠道菌群的组成和结构改善DCI,如增加有益菌乳酸杆菌的相对丰度等。但中医药改善DCI的具体作用机制仍未明确,未来仍需开展大量的体内外试验和临床研究对中药的效果及其在DCI治疗中的潜在作用机制进行阐明。

3.6 EE和运动训练

EE指利用丰富的环境来增强感官、认知、运动和社会刺激。HIGARZA等^[51]对采用高脂高胆固醇(high-fat, high-cholesterol, HFHC)饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠进行为期4周的EE干预,结果显示厚壁菌门和*A. muciniphila*的相对丰度有所增加,并能够逆转HFHC诱导产生的认知功能障碍。ZHU等^[52]通过EE和双歧杆菌联合干预可改善AD小鼠的肠道菌群失衡,抑制其神经炎症并缓解认知障碍。此外,运动训练可增强啮齿动物的肠道菌群多样性,增加厚壁菌门的相对丰度,降低拟杆菌门、软壁菌门的相对丰度,减轻炎症水平,从而改善认知功能^[53]。同时,有研究^[54]显示运动可改善糖尿病大鼠的焦虑相关行为和空间记忆,但对学习能力没有影响,因此有关运动训练是否可以改善DCI及其潜在分子机制有待进一步探索。

4 总结与展望

目前研究表明,肠道菌群改变可能通过影响炎症反应、IR、A β 沉积和Tau蛋白过度磷酸化的病理过程来引发DCI,为靶向肠道菌群防治DCI提供了新的思路。本文总结了当前肠道菌群靶向干预DCI的方法,包括益生菌干预、FMT、饮食和营养素干预、T2DM和AD的治疗药物干预、中医药干预、EE和运动训练。然而,这些干预方法在临床应用中面临了较多挑战:①干预的时间、频次、药物或益生菌剂量等尚未完全确定。②由于DCI发病机制较为复杂,单一干预方法可能难以达到较好的治疗效果。③目前的相关干预研究多局限于动物实验,这使得在人群中的推广受到限制。因此,笔者建议未来研究应探索最佳

的干预时间、频次、药物剂量等,以获得最佳的治疗方案;探究多种联合干预方案,如采用生活方式改变和中医药联合治疗、益生菌联合EE干预等;并对相关干预方法在DCI患者中的应用效果及潜在机制进行摸索,以期为通过靶向肠道菌群来干预、防治DCI提供参考。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

杜亚格负责论文的写作和修改,卢言慧负责论文修改和审阅,安宇负责论文设计和修改,宋颖、郑婕参与文献梳理。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted and revised by DU Yage. The manuscript was revised and reviewed by LU Yanhui. The manuscript was designed and revised by AN Yu. The literature combing was carried out by SONG Ying and ZHENG Jie. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-10-18
- Accepted: 2024-01-31
- Published online: 2024-04-28

参·考·文·献

- [1] 中华医学会内分泌学分会,余学锋,赵家军,等. 糖尿病患者认知功能障碍专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(7): 678-694. Chinese Society of Endocrinology, YU X F, ZHAO J J, et al. Expert consensus on diabetic cognitive dysfunction[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2021, 13(7): 678-694.
- [2] 张擎,王旭,姚文强. 基于“气化”理论探讨自噬对糖尿病认知功能障碍的作用机制[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(3): 1-7. ZHANG Q, WANG X, YAO W Q. Study on the mechanism of autophagy on diabetic cognitive impairment based on the theory of "Qi" [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 51(3): 1-7.
- [3] LIU Z G, DAI X S, ZHANG H B, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 855.
- [4] ZHANG Y Y, LU S R, YANG Y, et al. The diversity of gut microbiota in type 2 diabetes with or without cognitive impairment[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(3): 589-601.
- [5] HUANG H Y, ZHAO T, LI J C, et al. Gut microbiota regulation of inflammatory cytokines and microRNAs in diabetes-associated cognitive dysfunction[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2023, 107(23): 7251-7267.
- [6] DU Y G, LI X Y, AN Y, et al. Association of gut microbiota with short-chain fatty acids and inflammatory cytokines in diabetic patients with cognitive impairment: a cross-sectional, non-controlled study[J]. Front Nutr, 2022, 9: 930626.
- [7] ZHANG J W, ZHANG Y X, YUAN Y, et al. Gut microbiota alteration is associated with cognitive deficits in genetically diabetic (db/db) mice during aging[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 815562.
- [8] YANG Y J, ZHONG Z Q, WANG B J, et al. Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal *Akkermansia muciniphila*[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44(12): 2054-2064.
- [9] YU F, HAN W, ZHAN G F, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Aging, 2019, 11(10): 3262-3279.
- [10] 张薇薇. 2型糖尿病合并认知障碍的老年患者血液标志物的临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2020. ZHANG W W. Clinical research on the expression of biomarkers in blood in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment[D]. Ji Nan: Shandong University, 2020.
- [11] LI Z H, JIANG Y Y, LONG C Y, et al. The gut microbiota-astrocyte axis: implications for type 2 diabetic cognitive dysfunction[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(Suppl 1): 59-73.
- [12] SHEN H P, GUAN Q B, ZHANG X L, et al. New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: the activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 100: 109884.
- [13] CHEN J, DING X Q, WU R Y, et al. Novel sesquiterpene glycoside from loquat leaf alleviates type 2 diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease by improving insulin resistance, oxidative stress, inflammation, and gut microbiota composition[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(47): 14176-14191.
- [14] RUTSCH A, KANTSJÖ J B, RONCHI F. The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology[J]. Front Immunol, 2020, 11: 604179.
- [15] WU S C, LIU X, JIANG R L, et al. Roles and mechanisms of gut microbiota in patients with Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 650047.
- [16] LIU P F, LI H, WANG Y Q, et al. Harmine ameliorates cognitive impairment by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and enhancing the BDNF/TrkB signaling pathway in STZ-induced diabetic rats[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 535.
- [17] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(2): 736-750.
- [18] XIE L, HELMERHORST E, TADDEI K, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor[J]. J Neurosci, 2002, 22(10): RC221.
- [19] ALLIN K H, TREMAROLI V, CAESAR R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes[J]. Diabetologia, 2018, 61(4): 810-820.
- [20] TAKEUCHI T, KUBOTA T, NAKANISHI Y, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance[J]. Nature, 2023, 621(7978): 389-395.
- [21] CHATELIER E L, NIELSEN T, QIN J J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. Nature, 2013, 500(7464): 541-546.
- [22] 吴梦竹,张梨,李廷林,等. 基于心与小肠相表里探析肠道菌群与糖尿病认知障碍的关联[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 231-237. WU M Z, ZHANG L, LI T L, et al. Analysis on relationship between intestinal flora and diabetes cognitive impairment based on "paired relationship between heart and small intestine"[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(3): 231-237.
- [23] PLANEL E, TATEBAYASHI Y, MIYASAKA T, et al. Insulin dysfunction induces *in vivo* tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms[J]. J Neurosci, 2007, 27(50): 13635-13648.
- [24] MA H L, JIANG T, TANG W X, et al. Transplantation of platelet-



- derived mitochondria alleviates cognitive impairment and mitochondrial dysfunction in db/db mice[J]. Clin Sci, 2020, 134(16): 2161-2175.
- [25] SALEM M A, BUDZYŃSKA B, KOWALCZYK J, et al. Tadalafil and bergapten mitigate streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease in mice *via* modulating neuroinflammation, PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, AMPK/mTOR signaling pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 429: 115697.
- [26] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, et al. Reduction of A β amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41802.
- [27] 朱莉, 幸佳佳, 魏娟芳, 等. 短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(24): 3061-3066.
- ZHU L, XING J J, WEI J F, et al. Research advances in the mechanism of short-chain fatty acids in neurodegenerative diseases[J]. Chinese General Practice, 2023, 26(24): 3061-3066.
- [28] ZHANG S S, XUE R, HU R Z. The neuroprotective effect and action mechanism of polyphenols in diabetes mellitus-related cognitive dysfunction[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(4): 1295-1311.
- [29] SUN J, XU J X, LING Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 189.
- [30] 裴莹, 卢燕, 李惠子, 等. 肠道菌群与阿尔茨海默病发生发展关系及防治方法的研究进展[J]. 北京医学, 2022, 44(4): 336-340.
- PEI Y, LU Y, LI H Z, et al. Research progress on the relationship between gut microbiota and the occurrence and development of Alzheimer's disease and prevention and treatment methods[J]. Beijing Medical Journal, 2022, 44(4): 336-340.
- [31] 梁仙志, 廖旻晶, 王宏波, 等. 肠道微生物群与部分人类疾病的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(12): 5874-5880.
- LIANG X Z, LIAO M J, WANG H B, et al. Research progress on the relation of human gut microbiota and some diseases[J]. Genomics and Applied Biology, 2020, 39(12): 5874-5880.
- [32] DEPOMMIER C, EVERARD A, DRUART C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. Nat Med, 2019, 25(7): 1096-1103.
- [33] VAN DER LUGT B, VAN BEEK A A, AALVINK S, et al. *Akkermansia muciniphila* ameliorates the age-related decline in colonic mucus thickness and attenuates immune activation in accelerated aging *Ercc1- Δ 7* mice[J]. Immun Ageing, 2019, 16: 6.
- [34] 冀瑶瑶. 副干酪乳杆菌Jus66对肥胖小鼠糖脂代谢紊乱及认知障碍的改善作用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- JI Y Y. Improvement of *Lactobacillus paracasei* Jus66 on glucose and lipid metabolism disorders and cognitive impairment in obese mice[D]. Changchun: Jilin University, 2022.
- [35] HOSOMI K, SAITO M, PARK J, et al. Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes *via* metabolic remodeling of the gut microbiota[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 4477.
- [36] ZHANG P P, LI L L, HAN X, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolism and gut microbiome composition in db/db mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(5): 678-685.
- [37] SUN Y, BAPTISTA L C, ROBERTS L M, et al. The gut microbiome as a therapeutic target for cognitive impairment[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(7): 1242-1250.
- [38] HERNANDEZ A R, HERNANDEZ C M, TRUCKENBROD L M, et al. Age and ketogenic diet have dissociable effects on synapse-related gene expression between hippocampal subregions[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 239.
- [39] HUSSEIN H M, ELYAMANY M F, RASHED L A, et al. Vitamin D mitigates diabetes-associated metabolic and cognitive dysfunction by modulating gut microbiota and colonic cannabinoid receptor 1[J]. Eur J Pharm Sci, 2022, 170: 106105.
- [40] ORKABY A R, CHO K, CORMACK J, et al. Metformin *vs* sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged ≥ 65 years with diabetes[J]. Neurology, 2017, 89(18): 1877-1885.
- [41] MA X Y, XIAO W C, LI H, et al. Metformin restores hippocampal neurogenesis and learning and memory *via* regulating gut microbiota in the obese mouse model[J]. Brain Behav Immun, 2021, 95: 68-83.
- [42] LEE H, LEE Y, KIM J, et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice[J]. Gut Microbes, 2018, 9(2): 155-165.
- [43] WANG X Y, SUN G Q, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. Cell Res, 2019, 29(10): 787-803.
- [44] LI Y, WU M Y, KONG M M, et al. Impact of donepezil supplementation on Alzheimer's disease-like pathology and gut microbiome in APP/PS1 mice[J]. Microorganisms, 2023, 11(9): 2306.
- [45] JO J K, LEE G, NGUYEN C D, et al. Effects of donepezil treatment on brain metabolites, gut microbiota, and gut metabolites in an amyloid β -induced cognitive impairment mouse pilot model[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6591.
- [46] 闫斌. 兔仙合剂对糖尿病认知功能障碍大鼠的作用及机制初探[D]. 北京: 中国医学科学院, 2020.
- YAN B. Preliminary study on the effect and mechanism of Tu-Xian mixture on diabetic cognitive impairment in rats[D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences, 2020.
- [47] ZHENG Y F, ZHOU X, WANG C X, et al. Effect of dendrobium mixture in alleviating diabetic cognitive impairment associated with regulating gut microbiota[J]. Biomedicine Pharmacother, 2022, 149: 112891.
- [48] BI T T, FENG R Q, ZHAN L B, et al. ZiBuPiYin recipe prevented and treated cognitive decline in ZDF rats with diabetes-associated cognitive decline *via* microbiota-gut-brain axis dialogue[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 651517.
- [49] SHI J W, YIN Q S, ZHANG L, et al. Zi Shen Wan Fang attenuates neuroinflammation and cognitive function *via* remodeling the gut microbiota in diabetes-induced cognitive impairment mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 898360.
- [50] ZHENG Y F, ZHOU X, WANG C X, et al. Effect of tanshinone II_A on gut microbiome in diabetes-induced cognitive impairment[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 890444.
- [51] HIGARZA S G, ARBOLEYA S, ARIAS J L, et al. *Akkermansia muciniphila* and environmental enrichment reverse cognitive impairment associated with high-fat high-cholesterol consumption in rats[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-20.
- [52] ZHU G S, GUO M, ZHAO J X, et al. *Bifidobacterium breve* intervention combined with environmental enrichment alleviates cognitive impairment by regulating the gut microbiota and microbial metabolites in Alzheimer's disease mice[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1013664.
- [53] KANG S S, JERALDO P R, KURTI A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition[J]. Mol Neurodegener, 2014, 9: 36.
- [54] MOHAMMADI M, ZARE Z. Effects of treadmill exercise on cognitive functions and anxiety-related behaviors in ovariectomized diabetic rats[J]. Physiol Behav, 2020, 224: 113021.

[本文编辑] 邢宇洋

