

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.021

综 述

# 肠道菌群在心脑血管疾病中的作用研究进展

肖佳璇综述 刘旺华审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473567); 湖南省中医药科研计划重点项目(202008, 2021013); 湖南省高校创新平台开放基金项目(20K097)

作者单位: 410208 长沙, 湖南中医药大学中医学国内一流建设学科(肖佳璇、刘旺华); 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室(肖佳璇、刘旺华); 湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点研究室(刘旺华)

通信作者: 刘旺华, E-mail: 595413533@qq.com

**【摘要】** 肠道菌群是存在于人体肠道内的正常微生物, 对人体的生理和代谢稳态有着重要作用。近年来, 随着科研人员对肠道菌群研究的不断深入, 发现其除与消化系统疾病有着密切关系外, 同时对循环、神经、呼吸、内分泌等系统疾病的发生与转化也有一定的作用。文章重点探索了肠道菌群及其代谢产物在心脑血管疾病中的作用, 并对其近年来的研究进展进行综述, 为肠道菌群作为心脑血管疾病治疗靶点的干预研究提供新的科研思路。

**【关键词】** 心脑血管疾病; 肠道菌群; 作用机制; 代谢产物

**【中图分类号】** R541; R743 **【文献标识码】** A

**Research progress on the role of intestinal flora in cardiovascular and cerebrovascular diseases** Xiao Jiaxuan, Liu Wanghua. *The Domestic First-class Discipline Construction Project of Chinese Medicine of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410208, China*

*Corresponding author: Liu Wanghua, E-mail: 595413533@qq.com*

*Funding program: National Natural Science Foundation of China (81473567); The Key Project of the Scientific Research Plan of Traditional Chinese Medicine in Hunan Province (202008, 2021013); Hunan Provincial University Innovation Platform Opening Fund Project (20K097)*

**【Abstract】** Intestinal microflora is a normal microorganism existing in human intestine, which plays an important role in human physiology and metabolic stability. In recent years, with the continuous deepening of research on intestinal flora by researchers, it is found that it has a close relationship with digestive system diseases, and also has a certain role in the occurrence and transformation of circulatory, nervous, respiratory, endocrine and other system diseases. This article focuses on exploring the role of intestinal flora and its metabolites in cardiovascular and cerebrovascular diseases, and reviews its research progress in recent years, providing new scientific ideas for the intervention research of intestinal flora as a therapeutic target of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**【Key words】** Cardiovascular and cerebrovascular diseases; Intestinal flora; Mechanism of action; Metabolites

人体的胃肠道系统内生存着数量巨大、种类丰富的微生物, 这些微生物被统称为肠道菌群。正常人的肠道菌群以厚壁菌门和拟杆菌门最为常见<sup>[1]</sup>。根据肠道菌群对宿主利弊关系的不同, 可将其细分为三类, 即病原菌、益生菌和中性菌<sup>[2]</sup>。这些菌群在肠道内构成一个庞大而复杂的生态系统。正常的微生物群在与宿主长期进化后形成了相互依存、相互限制的动态平衡系统。当身体或外部环境发生变化时, 肠道微生物系统失衡, 导致生理组合的破坏及病理组合的形成, 并促进多种疾病的发生发展<sup>[3]</sup>。许多研究表明<sup>[4,5]</sup>, 肠道菌群不仅在胃肠道内维持其免疫稳态平衡、参与各种核心的生理病理活动, 同时其平衡状态的变化而引发的促炎性状态会导致多个系统疾病的发生。本文对肠道菌群及其代谢产物在心脑血管疾病中的作用进行综述。

## 1 肠道菌群与心血管系统疾病

心血管疾病又可称为循环系统疾病, 常由于动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等高危因素导致心脏和组织器官发生疾病。心血管疾病的特征是高发病率、高残疾率和高病死率, 因此, 对于心血管疾病预防和治疗的研究迫在眉睫。随着研究的不断拓展与深入, 肠道菌群在心血管疾病中的作用逐渐展现。

1.1 冠心病 冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病, 动脉粥样硬化是心血管疾病进程中一个重要的病理生理过程。除了肥胖、年龄、高血压、遗传因素等冠心病常见危险因素外, 有学者发现肠道菌群的变化可能是影响冠心病的一个重要因素, 且肠道微生物代谢紊乱可能是导致该病恶化的主要原因之一<sup>[6]</sup>。在 Jie 等<sup>[7]</sup>研究中发现, 冠心病患者的链球菌与大肠埃希菌的相对丰度都有所增加, 拟杆菌属细菌与普雷沃菌属的相

对丰度均显著减少。而肠道菌群的变化可能是诱发冠心病炎症因子、糖脂代谢指标等产生明显变化的一个主要因素,也是冠心病逐渐恶化的一个重要因素<sup>[8]</sup>。当肠道微生物的代谢发生紊乱时,肠道菌群会参与氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)的代谢,该化合物会促进血栓与动脉粥样硬化的生成,并加重心血管疾病<sup>[9]</sup>。有学者对接受过冠状动脉造影的 4 007 例患者进行研究,发现 TMAO 水平的升高预示着发生心血管疾病的风险增加<sup>[10]</sup>。越来越多的证据表明,TMAO 与冠心病关系密切,可以通过多种方式促进冠心病的产生与演变,如提高血浆胆固醇、加强促炎性细胞因子表达等途径<sup>[11]</sup>。

**1.2 心力衰竭** 心力衰竭几乎是所有心血管疾病的终末阶段,是心血管疾病研究的重点之一。近几年,有研究显示<sup>[12]</sup>,心力衰竭患者的肠道微生物群落出现细菌黏附增大、拥有黏膜生物膜的细菌过度生长等改变。Cui 等<sup>[13]</sup>的研究发现,充血性心力衰竭患者的肠道菌群组成与健康人的明显不同,主要表现为充血性心力衰竭患者活厌氧菌含量增多,普拉梭菌含量减少。有研究发现<sup>[14-15]</sup>,肠道菌群的代谢物 TMAO 和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)等在心力衰竭发病中也发挥着一定的作用,TMAO 可以通过诱导心肌纤维化、心肌细胞肥大、血管炎性反应及心脏线粒体功能的障碍,从而使心力衰竭的进展加重;SCFA 减少促进内毒素向血液循环的转移,最终导致心力衰竭的发生。以上均为从肠道菌群诊治心力衰竭提供了新思路。

**1.3 高血压** 高血压是以体循环动脉血压增高为主要特征,同时可伴有多个器官的功能或器质性损害,对于人类健康有极大的威胁。在我国,高血压的发病率为 27% 左右,所以对于高血压疾病诊治和预防的研究刻不容缓<sup>[12]</sup>。研究表明,高血压患者肠道菌群的结构与健康人有显著的差异<sup>[16]</sup>。Yang 等<sup>[17]</sup>的研究发现,在高血压大鼠中,肠道菌群微生物的多样性、均匀性与丰富度明显降低,而厚壁菌与拟杆菌的比例有所增加,提示高血压与肠道微生物菌群失调有关。此外,人体肠道内的微生物所产生的代谢物如 SCFA 等,可以通过肠道的上皮细胞进入循环,并作用于身体的其他细胞或组织中的特定受体,从而调节血压,同时当机体长期摄入高盐的饮食则会使肠道菌群的结构发生改变,进而影响 SCFA 的产生,促进高血压的发展<sup>[15,18]</sup>。对于肠道菌群的另一代谢物脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)来说,有研究显示其炎症效应可以导致血压的升高<sup>[19]</sup>。总之,肠道菌群在高血压中有着不可忽视的作用,肠道菌群代谢的紊乱、肠黏膜屏障的破坏、SCFA 和炎症反应等都对高血压的产生与演变发挥着不容小觑的作用,但对于其发生发展机制的临床研究未来还需进一步加强<sup>[20]</sup>。

## 2 肠道菌群与脑血管神经疾病

脑血管疾病是发生在脑部血管,因颅内血液循环障碍而造成脑组织损害的一组疾病。脑血管疾病的发生通常伴随中枢神经系统的损害,临床主要以肌肉张力异常、感觉障碍和意识障碍等为主。而肠道菌群对于脑血管神经系统的生理病理都有着至关重要的作用,它既可以通过微生物—肠道—脑轴穿透血脑屏障对脑血管产生作用,同时还可通过参加宿主神经系统的生理活动,使脑血管、神经发生炎症反应,导致脑血管神经

系统疾病的发生与演变<sup>[21]</sup>。

**2.1 脑卒中** 脑卒中是一种急性脑血管疾病,可以分为缺血性和出血性脑卒中。其中,缺血性脑卒中最为常见<sup>[8]</sup>。肠道菌群在脑卒中,尤其是在缺血性脑卒中疾病中发挥着重要作用。肠道菌群对于缺血性脑卒中的作用是双向的,肠道微生物既能导致该疾病的产生与演变,同时又可能因卒中进程的进展而改变自身的构成<sup>[22]</sup>。Yamashiro 等<sup>[23]</sup>通过对 41 例缺血性脑卒中患者和 40 例健康人的肠道菌群进行多重分析,发现缺血性脑卒中患者的奇异菌属与瘤胃乳酸杆菌在肠道微生态结构中的占比明显升高,而沙克乳杆菌亚群的占比降低。对于肠道代谢产物而言,革兰阴性菌产生的 LPS 能激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptors, TLR4),并通过下游 MEK3-KLF2/4 通路诱发血管畸形,促进脑卒中的发生<sup>[24]</sup>。脑卒中的危险因素之一就是动脉粥样硬化,而肠道菌群代谢物 TMAO 与动脉粥样硬化关系密切。可见,肠道菌群在脑卒中发病的过程中可以通过影响 TMAO 水平、炎症反应等方面发挥作用<sup>[25-28]</sup>。

**2.2 脑动静脉畸形** 脑动静脉畸形又称脑血管瘤,主要由非正常发育的供血动脉与引流静脉衔接形成短路造成畸形血管团、血流动力学紊乱导致<sup>[29-31]</sup>。临床上常表现为颅内出血、癫痫和进行性神经功能障碍等,因其较高的致残率和致死率,对于该病治疗及干预措施的研究越来越迫切。研究人员通过动物模型证明微生物群在脑动静脉畸形的病理生理学和发病机制中发挥着关键作用<sup>[32-33]</sup>。Shikata 等<sup>[34]</sup>在动脉瘤小鼠模型中使用抗生素来减少肠道微生物群,随着肠道菌群的减少,巨噬细胞的浸润和炎症细胞因子的分泌减少,进而动脉瘤诱导也大大降低。脑海绵状血管畸形是一种常见的脑血管畸形,可导致出血性脑卒中和癫痫发作<sup>[35]</sup>,Tang 等<sup>[36]</sup>研究表明,细菌或 LPS 刺激 TLR4 可以加速脑海绵状血管畸形的形成,而使用无菌小鼠和抗生素可以预防脑海绵状血管畸形的形成。这些研究表明,肠道菌群可以通过调节局部炎症反应来影响颅内动脉瘤的病理生理学过程,而肠道菌群迁移至脑血管则可能是另一个潜在的机制。

**2.3 阿尔茨海默病** 阿尔茨海默病是一种进行性发展的神经系统疾病,主要表现为记忆障碍、失认、失用等全面性痴呆。随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病因其不断增加的发病率和较差的预后,已经成为全球公共卫生一大问题<sup>[37]</sup>。研究显示,阿尔茨海默病患者与健康人肠道菌群的构成有明显差异,阿尔茨海默病患者的拟杆菌和布劳特氏菌属增加,而厚壁菌门减少,并且肠道微生物群短链脂肪酸的产生减少,促炎细胞因子的产生增加<sup>[38]</sup>。Akbari 等<sup>[39]</sup>通过对 60 例阿尔茨海默病患者进行临床试验,得出通过摄入 3 个月的益生菌能够对患者的一些代谢状态和认知功能起积极作用。有研究显示,肠道菌群产生的内毒素可通过破坏血脑屏障的完整性,进而产生促炎作用<sup>[40]</sup>;还可通过激活炎症反应通路中的核因子  $\kappa$ B 降低补体因子 H 的表达或促进微小 RNA-146a 表达,最终促进阿尔茨海默病的发展<sup>[21,41]</sup>。

## 3 总结与展望

肠道菌群位于机体肠道内,除了与消化系统疾病密切相关

外,在其他系统疾病中也有不可忽视的作用。随着“脑—肠轴”“心—肠轴”等概念的提出,肠道菌群在心脑循环、神经等系统疾病中的作用正逐渐展现。另一方面,肠道菌群对于系统疾病而言,其作用可能是双向的。当肠道菌群失调时可能会影响机体的代谢功能,从而引发疾病;而当机体患病时,也会影响其肠道菌群的构成和代谢产物的生成,进而促进疾病的发生与发展<sup>[42]</sup>,但其具体的作用机制仍有待进一步探索。相信在不久的将来,随着科研技术的快速发展及研究的不断深入,对于肠道菌群这一新治疗靶点作用机制的研究会有质的飞跃,这将为许多难治、难愈等顽固性疾病的诊治提供新思路和新方法。

#### 参考文献

- [1] 卢明,刘蕾,刘婧,等. 肠道微生物菌群分型的研究进展[J]. 中国微生物生态学杂志, 2020, 32(3): 345-351. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202003023.
- [2] 周谷成,肖义军. 肠道微生物与人体健康[J]. 生物学通报, 2019, 54(1): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.0006-3193.2019.01.005.
- [3] 杜培培,郭爱红,王萌,等. 肠道菌群与缺血性卒中相关性的研究进展[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(3): 270-273. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2021.03.016.
- [4] 刘俊希,王舒,魏祯,等. 中药有效成分通过调节肠道菌群及代谢物组成影响相关疾病治疗作用概述[J]. 中医药学报, 2022, 50(2): 92-97. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220044.
- [5] Goma E Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(12): 2019-2040. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7.
- [6] 陈扬平,陈维玉,张秋霞,等. 不同临床分型冠心病患者的肠道菌群多样性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(13): 1754-1758. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.13.013.
- [7] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 845. DOI: 10.1038/s41467-017-00900-1.
- [8] 马艳庆,兰咏梅,张子龙. 肠道微生态与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 西北民族大学学报: 自然科学版, 2021, 42(4): 21-27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2102.2021.04.005.
- [9] Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(16): 2089-2105. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.024.
- [10] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2013, 368(17): 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- [11] 苏广胜,王少君,庞文跃. 肠道菌群代谢产物 TMAO 与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(34): 104-107. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.34.026.
- [12] 阎雨,刘康,连雯雯,等. 肠道菌群在心血管疾病及治疗中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(7): 829-834. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2020.07.017.
- [13] Cui X, Ye L, Li J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 635. DOI: 10.1038/s41598-017-18756-2.
- [14] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure[J]. Transl Res, 2021, 228: 109-125. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.007.
- [15] 赵鹏,刘新新,田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(12): 1094-1098. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.12.016.
- [16] 刘敏科,金华. 心血管疾病与肠道菌群和 5-羟色胺信号系统关系的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(23): 3943-3946. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.23.018.
- [17] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(6): 1331-1340. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- [18] 杨泽俊,王田田,尚宏伟,等. 肠道菌群代谢产物与脑—肠—骨髓轴在高血压调节中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(1): 17-21. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.005.
- [19] Zhu Q, Gao R, Zhang Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease[J]. Physiol Genomics, 2018, 50(10): 893-903. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00070.2018.
- [20] 魏康,姜宁宁,申意伟. 肠道菌群与高血压的机制探讨及相关治疗[J]. 重庆医学, 2022, 51(11): 1963-1967. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.032.
- [21] 吴依凡. 微生物—肠道—脑轴在神经系统疾病中的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(1): 143-146, 153. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.031.
- [22] Nam HS. Gut microbiota and ischemic stroke: The role of trimethylamine N-oxide[J]. J Stroke, 2019, 21(2): 151-159. DOI: 10.5853/jos.2019.00472.
- [23] Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171521. DOI: 10.1371/journal.pone.0171521.
- [24] Tang AT, Sullivan KR, Hong CC, et al. Distinct cellular roles for PDCD10 define a gut-brain axis in cerebral cavernous malformation[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(520): eaaw3521. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw3521.
- [25] 田甜,卢英,李武,等. 肠道菌群在脑卒中发病中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 24-27. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.007.
- [26] 胡蓓. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺参与静脉血栓形成的初步研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [27] 杨芾,王淙玉,王琳,等. 心力衰竭与肠道菌群失调的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2): 142-144. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.02.025.
- [28] 贺星,刘卫,朱斌,等. 应激因素对大鼠肠道菌群影响及机制研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 361-364. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.04.01.
- [29] 冯洋,杨华,彭瀚,等. 脑动静脉畸形破裂出血相关危险因素研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(11): 2167-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.11.015.
- [30] 楼涛,蒲彦霓,孙仲汉,等. 高血压人群肠道微生物的代谢组学分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 760-771. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220335. (下转 1332 页)

- [29] 李留江,杨楠. 急性肠系膜缺血致肠梗死二元 Logistic 回归模型的建立[J]. 中华实验外科杂志,2022,39(5):988. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20220129-00088.
- [30] 张惟元,韩丹,江杰,等. CT 预测急性肠系膜缺血继发性肠坏死[J]. 中国医学影像技术,2022,38(5):717-721. DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.05.019.
- [31] Peoch K,Corcos O. Biomarkers for acute mesenteric ischemia diagnosis: state of the art and perspectives[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2019,77(4):415-421. DOI:10.1684/abc.2019.1449.
- [32] 张伟伟,王家旭,黄炎东,等. 血清 I-FABP、SM22 水平对急性肠系膜缺血患者发生肠坏死的预测价值[J]. 山东医药,2022,62(19):20-23. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.19.005.
- [33] Schellekens D,Reisinger KW,Lenaerts K,et al. SM22 a plasma biomarker for human transmural intestinal ischemia[J]. Ann Surg, 2018,268(1):120-126. DOI:10.1097/SLA.0000000000002278.
- [34] Atre ID,Eurboonyanun K,O'shea A,et al. Predictors of transmural intestinal necrosis in patients presenting with acute mesenteric ischemia on computed tomography[J]. Abdom Radiol (NY), 2022,47(5):1636-1643. DOI:10.1007/s00261-020-02558-8.
- [35] Brandt LJ,Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association[J]. Gastroenterology, 2000,118(5):954-968. DOI:10.1016/s0016-5085(00)70183-1.
- [36] Verdot P,Calame P,Winiszewski H,et al. Diagnostic performance of CT for the detection of transmural bowel necrosis in non-occlusive mesenteric ischemia[J]. Eur Radiol, 2021,31(9):6835-6845. DOI:10.1007/s00330-021-07728-w.
- [37] Calame P,Winiszewski H,Doussot A,et al. Evaluating the risk of irreversible intestinal necrosis among critically ill patients with non-occlusive mesenteric ischemia[J]. Am J Gastroenterol, 2021,116(7):1506-1513. DOI:10.14309/ajg.0000000000001274.
- [38] Reginelli A,Genovese E,Cappabianca S,et al. Intestinal Ischemia; US-CT findings correlations[J]. Crit Ultrasound J, 2013,5(Suppl 1):S7. DOI:10.1186/2036-7902-5-S1-S7.
- [39] Srisajjakul S,Prapaisilp P,Bangchokdee S. Comprehensive review of acute small bowel ischemia: CT imaging findings, pearls, and pitfalls[J]. Emergency Radiology, 2022,29(3):531-544. DOI:10.1007/s10140-022-02028-2.
- [40] Elkrief L,Corcos O,Bruno O,et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis[J]. Liver Int, 2014,34(9):1314-1321. DOI:10.1111/liv.12386.
- [41] Gersh KC,Nagaswami C,Weisel JW. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes[J]. Thromb Haemost, 2009,102(6):1169-1175. DOI:10.1160/TH09-03-0199.

(收稿日期:2022-09-13)

(上接 1327 页)

- [31] 李棣文,刘育. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸调节血压的可能机制及作为靶点防治高血压的研究进展[J]. 中国医药,2020,15(11):1804-1806. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.11.035.
- [32] Zhu S,Jiang Y,Xu K,et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. J Neuroinflammation, 2020,17(1):25. DOI:10.1186/s12974-020-1705-z.
- [33] 梅宇峰. 肠道菌群在 2 型糖尿病及其并发症中的研究进展[J]. 疑难病杂志,2022,21(3):321-324. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.024.
- [34] Shikata F,Shimada K,Sato H,et al. Potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm[J]. Hypertension, 2019,73(2):491-496. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11804.
- [35] Fischer A,Zalvide J,Faurobert E,et al. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis[J]. Trends Mol Med, 2013,19(5):302-308. DOI:10.1016/j.molmed.2013.02.004.
- [36] Tang AT,Choi JP,Kotzin JJ,et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations[J]. Nature, 2017,545(7654):305-310. DOI:10.1038/nature22075.
- [37] 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. DOI:10.13345/j.cjb.210253.
- [38] Borsom EM, Lee K, Cope EK. Do the bugs in your gut eat your memories? Relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. Brain Sci, 2020,10(11):814. DOI:10.3390/brainsci10110814.
- [39] Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 256. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256.
- [40] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4):1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- [41] Alexandrov P, Zhai Y, Li W, et al. Lipopolysaccharide-stimulated, NF-kB-, miRNA-146a- and miRNA-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain[J]. Folia Neuropathol, 2019, 57(3):211-219. DOI: 10.5114/fn.2019.88449.
- [42] 刘嘉钰,王艳东. 肠道菌群在代谢疾病中作用的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(8):627-631. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2020.08.018.

(收稿日期:2022-09-06)