



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.004

· 综述与讲座 ·

# 肠道菌群在脑小血管病相关认知障碍中的研究进展

冯一苇 郑璐

**【摘要】** 脑小血管病(CSVD)是一种广泛影响大脑的慢性重大疾病,其与认知障碍密切相关。在严重的人口老龄化背景下,CSVD 给家庭和社会带来了沉重的疾病负担和经济压力。近年来,越来越多的研究发现肠道菌群在 CSVD 的发生与发展中起着关键作用。肠道菌群通过影响免疫炎症反应、血脑屏障的通透性及神经递质等途径,在 CSVD 相关认知障碍中发挥着重要作用。本文将介绍肠道菌群与 CSVD 及其相关认知障碍的最新研究进展,为 CSVD 的治疗提供更多的思路。

**【关键词】** 脑小血管病; 认知障碍; 肠道微生物群; 脑肠轴

**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A

脑小血管病(CSVD)是由多种因素影响脑内小动

脉、微动脉、毛细血管、小静脉及微静脉,引发的一系列临床、影像和病理综合征。这些改变不仅损害大脑白质的结构完整性,还会影响灰质的功能连接,从而影响认知功能。CSVD 被认为是导致认知障碍的主要原因之一。近年研究结果表明,肠道菌群与 CSVD 的发展

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82101402)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经内科

通讯作者:郑璐,E-mail:zhenglul6@mail.sysu.edu.cn

- [17] Ye X, Jia Y, Song G, et al. Apolipoprotein E varepsilon2 Is Associated with the White Matter Hyperintensity Multispot Pattern in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2024, 15 (1): 101-109.
- [18] Moeldijk SS, Ikram MA. Cerebral Small Vessel Disease in Population-Based Research: What are We Looking at -and What not? [J]. Aging Dis, 2024, 15 (4): 1438-1446.
- [19] Fjorstad CM, Sudre CH, Young AL, et al. Presumed small vessel disease, imaging and cognition markers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [J]. Brain Commun, 2021, 3 (4): fcab226.
- [20] Li WP, Sun Y, Yan X, et al. [Correlation between spatial navigation disorder and white matter hyperintensity in patients with mild cognitive impairment] [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100 (33): 2607-2611.
- [21] Zhang X, Wang Y, Jiao B, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function [J]. Eur Radiol, 2024, 34 (2): 1314-1323.
- [22] Castellani G, Croese T, Peralta RJ, et al. Transforming the understanding of brain immunity [J]. Science, 2023, 380 (6640): eabo7649.
- [23] Cheng Z, Nie W, Leng J, et al. Amygdala and cognitive impairment in cerebral small vessel disease: structural, functional, and metabolic changes [J]. Front Neurol, 2024, 15: 1398009.
- [24] Du J, Xu Q. Neuroimaging studies on cognitive impairment due to cerebral small vessel disease [J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4 (2): 99-101.
- [25] Zhang S, Hu Y, Yang H, et al. Value of white matter hyperintensity volume and total white matter volume for evaluating cognitive impairment in patients with cerebral small-vessel disease [J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1096808.
- [26] Wang X, Wang Y, Gao D, et al. Characterizing the penumbras of white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease [J]. Jpn J Radiol, 2023, 41 (9): 928-937.
- [27] Man S, Chen S, Xu Z, et al. Increased Extracellular Water in Normal-Appearing White Matter in Patients with Cerebral Small Vessel Disease [J]. J Integr Neurosci, 2024, 23 (2): 46.
- [28] Rodriguez LF, Toro AR, Pinheiro A, et al. Relation of MRI-Visible Perivascular Spaces and Other MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease [J]. Brain Sci, 2023, 13 (9): 1323.
- [29] Ali HF, Fast L, Khalil A, et al. White matter hyperintensities are an independent predictor of cognitive decline 3 years following first-ever stroke-results from the PROSCIS-B study [J]. J Neurol, 2023, 270 (3): 1637-1646.
- [30] Zhang DD, Cao Y, Mu JY, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7 (4): 302-309.
- [31] Tao X, Yang C, He J, et al. Serum alkaline phosphatase was independently associated with depression in patients with cerebrovascular disease [J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1184673.
- [32] Qu P, Cheng K, Gao Q, et al. Application Value of Serum Hcy, TLR4, and CRP in the Diagnosis of Cerebral Small Vessel Disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 4025965.
- [33] Huang R, Zhang L, Deng L, et al. White matter hyperintensities combined with serum NLRP3 in diagnosis of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2023, 83 (7): 448-454.
- [34] Zhang J, Liu N, Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease [J]. Panminerva Med, 2019, 61 (4): 439-443.
- [35] 谢文君, 方锐, 王珊珊, 等. 高血压脑小血管病中医证型与靶器官损伤因素的相关性分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (12): 4382-4388.
- [36] 林金财, 林素桔, 张佳佳. 通心络胶囊联合尼莫地平对脑小血管病合并认知功能障碍患者的疗效 [J]. 中国医学创新, 2022, 19 (27): 45-49.
- [37] 张宏伟, 刘东生, 陈昕, 等. 六味地黄丸联合丁苯酞胶囊治疗脑小血管病伴非痴呆型血管性认知障碍的临床研究 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49 (23): 3198-3200.
- [38] Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24 (6): 496-508.
- [39] Wu B, Liu F, Sun G, et al. Correlation between obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a mendelian randomization study [J]. Genes Genomics, 2023, 45 (9): 1179-1186.

(收稿日期:2024-10-23)

(本文编辑:余晓曼)

密切相关<sup>[1-12]</sup>。肠道菌群可能通过调节全身炎症反应、维持血脑屏障的完整性及促进血管健康等途径,在 CSVD 相关认知障碍中发挥重要作用。

2010 年,意大利学者 Pantoni 根据病因将 CSVD 分为六大类<sup>[13]</sup>:(1)小动脉硬化性 CSVD(aCSVD),即与年龄和血管危险因素相关的 CSVD;(2)散发性或遗传性脑淀粉样血管病(CAA);(3)其他遗传性 CSVD;(4)炎症或免疫介导的 CSVD;(5)静脉胶原化 CSVD;(6)其他病因引起的 CSVD。本文主要探讨肠道菌群对 aCSVD、CAA 及遗传性 CSVD 的影响。

## 一、肠道菌群和脑肠轴

肠道菌群是指生活在消化道内的各种微生物群体,主要包括细菌、病毒、真菌等,肠道菌群在结肠内种类和数量最为丰富。肠道菌群在人体的消化、代谢、免疫调节及维持宿主健康中起着重要作用<sup>[14]</sup>。近年的研究表明肠道菌群不仅影响局部肠道健康,还通过脑肠轴与中枢神经系统相互作用<sup>[15]</sup>。脑肠轴是指肠道与大脑之间的双向交流网络,主要包括免疫系统及代谢途径、神经通路(如迷走神经)、内分泌系统(如肠道激素)等<sup>[16-18]</sup>。肠道菌群通过影响免疫炎症反应、血脑屏障的通透性及调节神经递质,进而影响大脑的功能与健康<sup>[11]</sup>。肠道菌群通过脑肠轴机制在多种神经精神疾病中发挥作用,如抑郁症、阿尔茨海默病(AD)及 CSVD<sup>[19-20]</sup>。

## 二、肠道菌群在 aCSVD 中的作用

aCSVD 的主要病理变化包括血管壁增厚、管腔狭窄、血管内皮功能障碍及血栓形成,进而影响脑组织的血液供应<sup>[21]</sup>。临床表现可能不明显,患者早期常呈现无症状性脑白质病变或微小腔隙性脑梗死,随着病情进展,患者可能会出现轻度认知障碍、步态不稳、情绪不稳等症状。在影像学检查中,aCSVD 通常表现为脑白质高信号(WMH)、腔隙性脑梗死和微出血等特征<sup>[22]</sup>。

健康的肠道微生物群维持着有益菌、致病菌和中性菌平衡,而菌群失调则导致有害菌过度生长并抑制有益菌。在 aCSVD 患者中,失调表现为有害菌[如肠杆菌科(Enterobacteriaceae)和普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)]的增加及有益菌[如普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)和双歧杆菌(*Bifidobacterium*)]的减少。这种失衡造成促炎性代谢物增多和抗炎性物质减少<sup>[21]</sup>。本团队研究发现,aCSVD 组患者的肠道菌群结构与健康对照组显著不同,特别是有益菌普拉梭菌和肠道罗斯拜瑞氏菌(*Roseburia intestinalis*)的丰度减小,而有害菌拟杆菌门(Bacteroidetes)和变形菌门(Proteobacteria)

丰度增多<sup>[23]</sup>。

不同的肠道微生物代谢物在脑血管疾病的发生与进展中扮演不同角色。短链脂肪酸(SCFAs,包括乙酸、丙酸、丁酸等)是肠道微生物代谢的重要产物,其可通过与免疫细胞表面的受体[如 G 蛋白偶联受体(GPR)43 和 GPR41]结合,抑制促炎性免疫细胞的活化并促进抗炎性细胞的生成<sup>[24]</sup>。在 aCSVD 患者中,肠道菌群失衡导致 SCFAs 的生成减少,抗炎性免疫反应减弱,促炎细胞因子水平相对增加,这种慢性炎症状态可能进一步损害神经功能,影响认知能力。肠道中产生丁酸的菌群,如假丁酸弧菌属(*Pseudobutyribrio*)和瘤胃球菌属(*Ruminococcus*),与较少的 WMH 和骨架化平均扩散率峰值宽度(PSMD)密切相关<sup>[25]</sup>。丁酸在肠道外也能通过血脑屏障影响中枢神经系统,降低神经炎症反应并增强血脑屏障的完整性,可能在减少 CSVD 病变的发生与发展中发挥关键作用<sup>[26]</sup>。另有研究通过建立单侧颈总动脉永久闭塞的小鼠模型模拟血管性痴呆,发现丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)能够激活脑源性神经营养因子磷脂酰肌醇信号通路(BDNF-PI3K/Akt 信号通路),进而影响与该通路相关的蛋白水平,最终减少神经元凋亡<sup>[27]</sup>。丁酸梭菌代谢产生的丁酸盐也可以调节肠道微生物群,增加粪便和大脑中丁酸盐浓度,从而展现出神经保护作用<sup>[28]</sup>。此外,普雷沃氏菌属(*Prevotella*)通过其对碳水化合物的有效代谢,参与宿主能量供给,并通过产生 SCFAs 来调节脂肪酸合成通路,与认知功能改善密切相关,特别是在执行功能和处理速度方面<sup>[1]</sup>。而部分代谢产物却加重 aCSVD 进程,如苯乙酸酰胺(PAGln)是由肠道菌群将苯丙氨酸代谢生成的产物,其通过激活血小板上的  $\alpha_2A$  和  $\beta_2$  肾上腺素受体,增加血小板聚集,促进血栓形成<sup>[29]</sup>。此外,PAGln 还可能通过增强炎症反应间接促进血小板聚集,并释放促炎细胞因子[如 IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ],加速动脉粥样硬化,进一步破坏血脑屏障<sup>[29]</sup>。厚壁菌门(Firmicutes)可将膳食中的胆碱、磷脂和肉碱代谢为三甲胺,并进一步转化为三甲胺-N-氧化物(TMAO)<sup>[30]</sup>。TMAO 增强血小板对诱导剂(如 ADP 和胶原蛋白)的敏感性,增加血小板内钙离子浓度,促进血小板活化和聚集,这一过程在脑小血管中尤为重要,因为微血栓形成会直接损伤小血管结构,增加微血管病变的风险<sup>[29]</sup>。

肠道菌群在调节宿主免疫系统中至关重要,尤其是通过维持肠道屏障的完整性和诱导调节性 T 细胞(Tregs)来保持免疫平衡。革兰氏阴性菌产生的内毒素脂多糖(LPS)可渗透到肠道固有层和肠系膜淋巴结,激活免疫细胞并释放促炎因子,进而导致肠道屏障和

血脑屏障的功能损害<sup>[31]</sup>。LPS 进入循环后可激活巨噬细胞等免疫细胞,与 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合,引发系统性炎症,进一步加剧慢性炎症状态,释放促炎细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6),这些因子通过血液到达大脑,破坏血脑屏障,导致神经炎症并损害认知功能<sup>[23,28]</sup>。在脑血管病患者中,肠道菌群失衡可能增加肠道通透性,使肠道中有害菌群的代谢产物更易进入血液并激活全身炎症反应<sup>[32-33]</sup>。此外,在肥胖患者中肠道菌群失衡导致拟杆菌和震颤杆菌(*Oscillibacter*)等革兰氏阴性菌增多,产出大量 LPS 并通过损害肠道紧密连接蛋白[如连蛋白(Zonulin)-1]提高肠道通透性<sup>[34]</sup>。

肠道菌群还参与多种神经递质的生成与调节,如  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺和去甲肾上腺素等,这些神经递质在中枢神经系统中参与调节情绪、记忆和认知功能。肠道中的乳酸菌(*Lactic acid bacteria*)能生成 GABA,其神经功能障碍可导致神经退行性疾病加重及 aCSVD<sup>[35-36]</sup>。肠微生物群中的大肠埃希菌(*Escherichia coli*)和肠球菌(*Enterococcus*)还通过色氨酸代谢途径调节 5-HT 的产生,肠道菌群失衡还可能导致 5-HT 生成减少<sup>[36]</sup>。色氨酸代谢途径中的犬尿酸失调与认知障碍的发展密切相关<sup>[37]</sup>。

此外,肠道菌群通过脑肠轴与大脑进行沟通,其中迷走神经扮演重要角色。肠道中的神经递质和代谢产物能够通过迷走神经将信号传递至大脑,进而影响中枢神经系统的功能。乳酸菌和双歧杆菌产生的 GABA 和 SCFAs 可激活迷走神经的感受器,从而调节脑内神经递质的水平,并通过影响神经炎症和突触可塑性,来调节 aCSVD 患者的认知功能。肠道菌群还通过内分泌途径影响下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴<sup>[38-39]</sup>。菌群失衡可能激活 HPA 轴,导致促肾上腺皮质激素的释放,从而提高皮质醇水平。长期高水平的皮质醇与慢性压力和神经炎症相关,可能会损害 aCSVD 患者的认知功能,尤其在记忆和执行功能方面表现明显<sup>[12]</sup>。益生菌如乳酸菌和双歧杆菌能抑制 HPA 轴的过度激活,减轻应激反应,降低皮质醇的生成,从而有助于改善认知功能<sup>[38]</sup>。

### 三、肠道菌群与 CAA

CAA 在临床上常以反复出现的脑叶出血、认知障碍为特征表现,在老年人群中多见。CAA 是一种以淀粉样蛋白[ $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )]异常沉积于皮质、皮质下及软脑膜小动脉为主要病理特点的 CSVD。A $\beta$  的沉积包括 A $\beta$  的产生和清除的不平衡及血管壁内源性的 A $\beta$  产物聚集<sup>[40]</sup>。

肠道是 A $\beta$  的重要来源之一。Sun 等<sup>[41]</sup>通过将 A $\beta$  注入小鼠的胃肠道,发现淀粉样蛋白能够在肠道神经系统中传播,并最终沉积到大脑,后续实验小鼠中出现胃肠道功能障碍和神经认知功能减退,这支持了淀粉样蛋白可能最早在胃肠道出现并迁移至大脑的假说。既往关于 AD 的研究认为,AD 患者的肠道菌群整体多样性显著降低,尤其是有益菌的种类和丰度减少。产生 SCFAs 的有益菌株减少,如双歧杆菌和乳杆菌(*Lactobacillus*),可能导致 A $\beta$  的病理沉积增多<sup>[42]</sup>。在 SCFAs 中,丁酸和戊酸能够减少 A $\beta$ 40 单体转化为 A $\beta$  原纤维,而丙酸和戊酸则抑制 A $\beta$ 40 的寡聚化<sup>[43]</sup>。此外,丁酸对于维持血脑屏障的完整性和抗炎功能至关重要。有益菌的减少导致保护性代谢产物的减少,从而加剧神经炎症反应和血管损伤。与此同时,促炎菌群,如革兰氏阴性菌假单胞菌门和肠杆菌在 CAA 患者的肠道中丰度增加<sup>[40]</sup>。

革兰氏阴性杆菌产生的细胞外淀粉样蛋白与 AD 中的致病淀粉样蛋白结构相似,能够促进 A $\beta$  肽的错误折叠和聚集,通过脑肠轴传播,激活小胶质细胞,诱发炎症并促进神经元中的 A $\beta$  产生<sup>[44]</sup>。过去的研究发现,AD 患者的脑白质中 LPS 和大肠埃希菌的表达水平显著升高,LPS 与淀粉样斑块中的 A $\beta$ <sub>1-40/42</sub> 及患者脑血管周围的 A $\beta$ <sub>1-40/42</sub> 共定位<sup>[45]</sup>。这些结果均表明,革兰氏阴性细菌分子与 A $\beta$  沉积相关,且大肠埃希菌的内毒素可能增加 A $\beta$  原纤维的形成<sup>[46]</sup>。

既往研究在 CAA 模型小鼠中发现,肠道菌群在 CAA 早期多样性就显著减少,而肠道菌群失调的发生可能通过激活免疫反应来加速 CAA 的发展,并可能导致外周和中枢神经系统炎症持续增加<sup>[10]</sup>。另有学者通过粪便微生物群移植实验,将具有 CAA 症状小鼠的肠道菌群移植到年轻的野生型小鼠体内,发现接受肠道菌群移植的小鼠大脑中同样出现了活化的 B 细胞,显示肠道菌群失调直接影响大脑中 B 细胞的活化<sup>[8]</sup>。该研究特别关注在大脑中表达 CD11b 的 B 细胞,这些细胞数量在症状性 CAA 小鼠中显著增加,提示 B 细胞的活化可能在 CAA 的病理发展中发挥重要作用,并可能进一步加重大脑中的淀粉样蛋白沉积。Blixt 等<sup>[9]</sup>研究了 CAA 与肠道微生物群之间的关系,发现 CAA 模型小鼠在卒中后出现了运动和认知功能的明显下降。这些小鼠的肠道微生物群发生了病理性变化,特别是在厚壁菌门与拟杆菌门的比例上出现了显著变化。促炎菌群的增加与全身促炎细胞因子(如 IL-6 和 TNF- $\alpha$ )水平的升高密切相关,这些促炎细胞因子可通过血脑屏障进一步加剧 CSVD 病变。

#### 四、肠道菌群与遗传性 CSVD

常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病 (CADASIL) 是最为常见的一种遗传性 CSVD, 由 *NOTCH3* 基因的突变引起<sup>[47]</sup>。CADASIL 的特征包括中风、偏头痛、认知障碍、精神问题及渐进性痴呆。该病的发病机制与小血管的结构和功能异常有关, 特别是由于血管平滑肌细胞中的颗粒状沉积物堆积而导致的血管壁变性<sup>[7]</sup>。该病通常在患者 30 ~ 50 岁之间开始显现症状, 经过多次小中风后, 认知功能可能逐渐下降, 最终发展为全面性痴呆<sup>[48]</sup>。

本团队研究发现, CADASIL 组患者的肠道微生物群落结构与健康对照组存在显著差异。具体而言, 某些细菌的丰度在患者肠道中显著增加, 包括嗜性真杆菌 (*Eubacterium siraeum*)、变形梭杆菌 (*Fusobacterium varium*) 和埃氏巨型球菌 (*Megasphaera elsdenii*)<sup>[24]</sup>。此外, CADASIL 患者的肠道微生物中有 6 种细菌属的丰度显著上升, 这些细菌包括与炎症和免疫调节相关的毛螺旋菌 (*Lachnospira*)、恶臭杆菌属 (*Odoribacter*)、微单胞菌属 (*Parvimonas*), 以及属于巴恩斯氏菌科 (*Barnesiellaceae*) 和毛螺旋菌科 (*Lachnospiraceae*) 的未分类属。同时, 巨型球菌属 (*Megasphaera*) 和氨基酸球菌属 (*Acidaminococcus*) 的丰度显著降低。在有缺血性脑卒中病史的 CADASIL 患者中, 考拉杆菌属 (*Phascolarctobacterium*) 和帕拉普氏菌属 (*Paraprevotella*) 的丰度也明显减少。通过分析肠道和血清代谢产物, 发现肠道菌群代谢生成的硫胺素 (维生素 B1) 和核黄素 (维生素 B2) 的水平显著降低。硫胺素缺乏可能导致能量代谢障碍, 从而加重与 CADASIL 相关的神经退行性病变。此外, 硫胺素的减少也会影响血管健康, 使 CADASIL 患者更易发生缺血性事件。血清和粪便中的代谢物分析结果显示, CADASIL 患者的胆汁酸 (如甘胆酸) 水平显著降低, 而这些代谢物在调节脂肪代谢和胆固醇水平方面至关重要<sup>[5]</sup>。研究还指出, 某些菌属 (如恶臭杆菌) 的丰度增加与脂质代谢存在一定关联。此外, TMAO 与动脉粥样硬化性疾病相关, 这类代谢物可能在 CADASIL 患者中加剧血管病变。通过影响脂质代谢和氧化应激等相关途径, 肠道菌群可能进一步加重血管内皮功能障碍, 从而促使 CADASIL 的血管性病变加重。

在 CADASIL 患者的血清中, 促炎细胞因子 (如 IL-1 $\beta$  和 IL-6) 水平显著升高, 并且这些促炎细胞因子水平与肠道中特定细菌变梭杆菌的丰度呈正相关<sup>[24]</sup>。变梭杆菌能够在体外通过激活巨噬细胞内的非经典炎性小体通路 [半胱氨酸活化酶 (caspase)-8 依赖性], 诱

导细胞焦亡, 并显著增加 IL-1 $\beta$  的分泌水平。患者肠道中的多种细菌毒性因子显著增多, 导致肠道屏障功能下降, 使得细菌及其代谢产物更易进入血液循环, 从而加剧 CADASIL 患者的血管损伤和炎症反应。此外, CADASIL 患者的肠道菌群可能通过免疫调节和炎症反应途径影响疾病的发生与进展<sup>[25]</sup>。研究表明, 拉克诺菌家族中的细菌能够促进 T 细胞调节因子的分化, 刺激转化生长因子 (TGF)- $\beta$  和 IL-10 的产生, 这些细胞因子在自身免疫疾病中发挥抑制炎症的作用<sup>[49]</sup>。然而, CADASIL 的病理特征中可能存在 TGF- $\beta$  信号通路的失调<sup>[50-51]</sup>, 因此拉克诺菌的增多可能在一定程度上影响 CADASIL 的免疫反应。

在 CADASIL 患者中, 肠道菌群代谢产生的谷氨酸增加, 同时与 GABA 降解相关的代谢途径显著增加<sup>[5]</sup>。这种变化导致患者体内谷氨酸与 GABA 之间的不平衡, 从而干扰了中枢神经系统中的兴奋与抑制平衡<sup>[52-53]</sup>。神经递质调节的失衡在 CADASIL 的神经症状中发挥重要作用, 加重患者的认知功能损害。此外, 谷氨酸代谢相关的肠道细菌 (如艾尔斯登氏巨球菌和西拉氏真杆菌) 的丰度增加, 可能通过增强 GABA 的降解途径间接影响神经递质的平衡。其他研究也表明, 缺乏 GABA 的代谢菌群可能导致神经元兴奋性增加, 从而使得 CADASIL 患者更易出现与情绪和行为相关的症状<sup>[5]</sup>。

#### 五、结语

肠道菌群在 CSVD 相关认知障碍中的作用日益受到重视。随着对脑肠轴机制的理解不断深入, 研究发现肠道菌群的组成和功能变化与 CSVD 的发病机制密切相关<sup>[1,3,12,29]</sup>。但目前研究尚未能分析具体肠道菌群对 CSVD 相关认知障碍病理生理过程的影响, 未来的研究应进一步探讨特定菌群及代谢产物与 CSVD 相关认知障碍之间的关系, 识别其潜在的生物标志物及干预靶点。此外, 临床试验需验证肠道菌群调节及菌群移植在改善认知障碍方面的疗效。这将为考虑肠道菌群作为 CSVD 认知障碍防治的新策略提供新的视角。

#### 参 考 文 献

- [1] Fongang B, Satizabal C, Kautz TF, et al. The gut microbiome is associated with markers of cerebral small vessel disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18 (S3): e067130.
- [2] Cai W, Chen X, Men X, et al. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CSVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating ROR $\gamma$ t [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (4): eabe4827.
- [3] Huang J, Liu S, Li P, et al. Multi-omics analysis of gut-brain axis reveals novel microbial and neurotransmitter signatures in patients with arteriosclerotic cerebral small vessel disease [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 208: 107385.
- [4] Nelson JW, Phillips SC, Ganesh BP, et al. The gut microbiome contributes to blood-brain barrier disruption in spontaneously hypertensive

- stroke prone rats[J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21201.
- [5] Liu S, Men X, Guo Y, et al. Gut microbes exacerbate systemic inflammation and behavior disorders in neurologic disease CADASIL[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 202.
- [6] Muiño E, Fernández-Cadenas I, Arboix A. Contribution of “Omic” Studies to the Understanding of Cadasil. A Systematic Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7357.
- [7] Hervé D, Chabrier H. CADASIL[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(4): 269-276.
- [8] Banerjee A, Honarpisheh P, Gorski D, et al. Abstract 40: Gut Dysbiosis Exacerbates Neuroinflammation By Activation Of B Cells In A Mouse Model Of Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. *Stroke*, 2023, 54(Suppl\_1): A40.
- [9] Blixt FW. Cerebral Amyloid Angiopathy Pathology Worsens Stroke Outcome and Has a Detrimental Effect on the Gut Microbiome in Mice[J]. *Stroke*, 2020, 51(Suppl\_1): WP144.
- [10] d'Aigle J. Peripheral Activation of Gut-Immune-Brain Axis in Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. *Stroke*, 2020, 51(Suppl\_1): WP136.
- [11] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [12] Pan I, Issac PK, Rahman MM, et al. Gut-Brain Axis a Key Player to Control Gut Dysbiosis in Neurological Diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(12): 9873-9891.
- [13] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [14] Armet AM, Deehan EC, O'Sullivan AF, et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(6): 764-785.
- [15] Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1420(1): 5-25.
- [16] Hoyle L, Pontifex MG, Rodriguez-Ramiro I, et al. Regulation of blood-brain barrier integrity by microbiome-associated methylamines and cognition by trimethylamine N-oxide[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 235.
- [17] Luczynski P, Tramullas M, Viola M, et al. Microbiota regulates visceral pain in the mouse[J]. *Elife*, 2017, 6: e25887.
- [18] Needham BD, Kaddurah-Daouk R, Mazmanian SK. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(12): 717-731.
- [19] Li Z, Lai J, Zhang P, et al. Multi-omics analyses of serum metabolome, gut microbiome and brain function reveal dysregulated microbiota-gut-brain axis in bipolar depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(10): 4123-4135.
- [20] Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 37.
- [21] Khan U, Porteous L, Hassan A, et al. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(7): 702-706.
- [22] Pasi M, Cordonnier C. Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 47-53.
- [23] Cai W, Chen X, Men X, et al. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating ROR $\gamma$ t[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(4): eabe4827.
- [24] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 461(7268): 1282-1286.
- [25] Zhang C, Liu H, Jiang X, et al. An integrated microbiome- and metabolome-genome-wide association study reveals the role of heritable ruminal microbial carbohydrate metabolism in lactation performance in Holstein dairy cows[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 232.
- [26] Xie J, Bruggeman A, De Nolf C, et al. Gut microbiota regulates blood-cerebrospinal fluid barrier function and A $\beta$  pathology[J]. *EMBO J*, 2023, 42(17): e111515.
- [27] Liu J, Sun J, Wang F, et al. Neuroprotective Effects of Clostridium butyricum against Vascular Dementia in Mice via Metabolic Butyrate[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 412946.
- [28] Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases[J]. *Neurochem Int*, 2018, 120: 149-163.
- [29] Al Samarraie A, Pichette M, Rousseau G. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5420.
- [30] 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.
- [31] Zhang W, Xiao D, Mao Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 267.
- [32] Wang J, Zhang H, He J, et al. The Role of the Gut Microbiota in the Development of Ischemic Stroke[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845243.
- [33] Xu H, Xu Z, Long S, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in cerebrovascular diseases[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1097148.
- [34] Olsthoom L, Vreeken D, Kiliaan AJ. Gut Microbiome, Inflammation, and Cerebrovascular Function: Link Between Obesity and Cognition[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 761456.
- [35] Zou X, Wang L, Xiao L, et al. Gut microbes in cerebrovascular diseases: Gut flora imbalance, potential impact mechanisms and promising treatment strategies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975921.
- [36] de J R De-Paula V, Forlenza AS, Forlenza OV. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136: 29-34.
- [37] Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1841-1851.
- [38] Roth W, Lo E, De Leon O, et al. Understanding the Relationship Between Cerebrovascular Disease and the Gut Microbiome[J]. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, 2024. [Epub ahead of print]
- [39] Miri S, Yeo J, Abubaker S, et al. Neuromicrobiology, an emerging neuro-metabolic facet of the gut microbiome? [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1098412.
- [40] Frackowiak J, Miller DL, Potempska A, et al. Secretion and accumulation of Abeta by brain vascular smooth muscle cells from AbetaPP-Swedish transgenic mice[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62(6): 685-696.
- [41] Sun Y, Sommerville NR, Liu JYH, et al. Intra-gastrointestinal amyloid- $\beta$ 1-42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology[J]. *J Physiol*, 2020, 598(19): 4209-4223.
- [42] Vonderwalde I, Finlayson-Trick E. Gut amyloid- $\beta$  induces cognitive deficits and Alzheimer's disease-related histopathology in a mouse model[J]. *J Physiol*, 2021, 599(1): 15-16.
- [43] Ho L, Ono K, Tsuji M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(1): 83-90.
- [44] Schwartz K, Boles BR. Microbial amyloids-functions and interactions within the host[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(1): 93-99.
- [45] Zhan X, Stamova B, Jin LW, Det al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2016, 87(22): 2324-2332.
- [46] Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(1): 169-179.
- [47] Kalaria RN, Viitanen M, Kalimo H, et al. The pathogenesis of CADASIL: an update[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 226(1-2): 35-39.
- [48] Li J, Wang X, Li Y, et al. Teaching NeuroImage: CADASIL Mimicking Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation[J]. *Neurology*, 2024, 102(4): e209155.
- [49] Qu QY, Song XY, Lin L, et al. L-Theanine Modulates Intestine-Specific Immunity by Regulating the Differentiation of CD4+ T Cells in Ovalbumin-Sensitized Mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(47): 14851-14863.
- [50] Tikka S. CADASIL and CARASIL[J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(5): 525-544.
- [51] Kast J, Hanecker P, Beaufort N, et al. Sequestration of latent TGF- $\beta$  binding protein 1 into CADASIL-related Notch3-ECD deposits[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 96.
- [52] Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain[J]. *Neuroscientist*, 2002, 8(6): 562-573.
- [53] Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer[J]. *J Neurochem*, 2006, 98(3): 641-653.

(收稿日期: 2024-12-08)

(本文编辑: 余晓曼)