

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.1034

文章编号 1671-8852(2026)01-0131-06

肠道菌群在衰老过程中的多系统调控研究进展

陈 香^{1,2} 徐玲玲¹ 陈佳欣¹ 章迎春^{1,2} 程静屏¹

¹武汉科技大学附属华润武钢总医院老年医学科 湖北 武汉 430080;

²武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065

摘要 随着全球人口加速老龄化,增龄相关性疾病已成为重大公共卫生挑战。肠道菌群作为人体微生态系统的关键组成部分,在肌少症、认知衰弱和血管衰老等疾病的发生发展中发挥了至关重要的作用。研究表明,肠道菌群通过代谢调节、免疫炎症反应和神经信号通路等多种机制,深刻影响机体多系统健康。本文综合评价了肠道菌群在增龄相关性疾病中的作用机制及研究进展,重点关注肠道菌群与肌肉、认知功能和血管系统的相互作用,通过探讨肠道菌群改变的机制及其对多系统健康的影响,评估当前的干预策略并展望未来的研究方向。

关键词 衰老;肠道菌群;肌少症;认知衰弱;血管衰老

中图分类号 R592

文献标志码 A

Research advances in the multisystem regulation of gut microbiota during the aging process

CHEN Xiang^{1,2}, XU Lingling¹, CHEN Jiaxin¹, ZHANG Yingchun^{1,2}, CHENG Jingping¹

¹Department of General Medicine, CR & WISCO General Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, Hubei, China;

²School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China

Abstract

With the rapid acceleration of global population aging, age-related diseases have become a pressing public health concern. The gut microbiota, a critical component of the human microecosystem, plays a pivotal role in the development and progression of conditions such as sarcopenia, cognitive decline, and vascular aging. Recent findings indicate that the gut microbiota exerts profound effects on multiple physiological systems through various mechanisms, including metabolic regulation, immune and inflammatory responses, and neural signaling pathways. This review provides a comprehensive evaluation of the mechanisms through which the gut microbiota contributes to age-related diseases, focusing on its interactions with muscle function, cognitive health, and the vascular system. By exploring the mechanisms underlying changes in gut microbiota composition and their impacts on multisystem health, we assess current intervention strategies and discuss future research directions.

Key Words Aging; Gut Microbiota; Sarcopenia; Cognitive Frailty; Vascular Aging

全球人口老龄化已成为 21 世纪最显著的人口学变革之一。当 65 岁及以上人口比例超过 7% 时,标志着—个国家进入老龄化社会。联合国人口预测显示,预计 2050 年全球老年人口比例将达到

作者简介:陈香,女,1997—,医学硕士生,主要从事老年医学及消化内科学临床研究,E-mail:643799104@qq.com。

通信作者:程静屏,E-mail:404178516@qq.com。

15.9%,约58%的国家将面临老龄化挑战;到2100年,这一比例将攀升至22.4%,近90%的国家将进入老龄化社会。这一人口结构的根本性转变,不仅对公共卫生系统和社会经济结构构成重大挑战,还深刻影响个人生活质量^[1]。

老龄化进程伴随着一系列复杂的生理变化,显著增加了肌少症、认知衰弱、血管衰老等衰老相关性疾病的发生风险^[2]。这些疾病不仅降低老年人的生活质量,还给医疗系统带来巨大压力。因此,深入理解老龄化过程中的生理变化机制,成为当前医学研究的重点和难点。肠道菌群作为人体内一个新兴的“器官”,在这一背景下备受关注。

肠道菌群是指生活在我们消化道中的微生物群落,包括细菌、古菌、真菌、噬菌体和真核病毒等,目前被认为是一个新的复杂器官,有大约500~1000种微生物和 10^{14} 种细菌,大约是人类细胞总数的1.3倍,是人类基因总数的100多倍;研究人员通常将肠道菌群分为益生菌、有害菌和条件致病菌三大类^[3]。肠道菌群不仅参与营养物质的代谢和吸收,还在免疫调节、炎症反应和神经传导等复杂生理过程中发挥关键作用^[4]。近年来,肠道菌群因其与多种疾病的发生发展密切相关,在临床医学研究中备受关注^[5]。尤其值得注意的是,随着年龄的增长,肠道菌群的组成和功能发生显著变化,这些变化与多种增龄相关性疾病密切相关。

本综述旨在总结和分析近年来关于肠道菌群与增龄相关性疾病之间关系的研究进展。通过深入分析肠道菌群变化的潜在机制及其对多系统健康的影响,评估当前的干预策略,为未来精准医疗和个性化干预提供理论基础。

1 肠道菌群与肌少症

肌少症即肌肉衰竭,是一种源于终生发生的肌肉不良变化的肌肉疾病,常见于年龄较大的成年人,主要特征包括肌肉力量下降、肌肉质量减少和(或)躯体功能降低^[6]。全球增龄相关性肌少症的患病率在10%~27%之间^[7]。肌少症不仅增加了个人和社会经济负担,还显著提高了跌倒、骨折、认知障碍、呼吸或循环系统疾病等多方面健康风险^[6]。

肠道菌群通过调节蛋白质、能量、血脂、葡萄糖代谢、炎症水平、神经肌肉连接和线粒体功能等多种机制,对骨骼肌的健康至关重要^[3]。肠道益生菌可以减少炎症和氧化应激,促进骨骼肌合成,而肠

道菌群紊乱则可能通过增加促炎因子、激活氧化应激途径、影响能量代谢和肌肉稳态等方式导致肌少症^[3]。

宿主与肠道菌群之间的相互作用主要由膳食多糖细菌发酵产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)介导,SCFAs及其他代谢物通过多种途径增加骨骼肌质量和力量。动物研究^[8]发现,缺乏肠道菌群时,会出现皮质酮增加、Klf15特定基因表达诱导、BCAA以及FoxO、Atrogin-1、Murf-1和Myo多种通路激活,表明AMPK-FoxO3-Atrogin级联反应和HPA-糖皮质激素可能是肌肉质量和力量下降的一种信号通路。丁酸盐作为SCFAs的一种,主要由厚壁菌门细菌产生,具有多重生物活性。通过激活AMPK信号通路和线粒体脂肪酸氧化刺激、减轻氧化应激和细胞凋亡、抑制组蛋白脱乙酰酶以及增强胰岛素刺激的葡萄糖摄取和减低肌肉脂质沉积,从而改善肌肉质量和功能,延缓肌少症进展^[9]。

随着年龄增长,肠道菌群生态及多样性出现失调,主要表现为有益菌群下降、有害菌群或条件致病菌上升^[10]。乳酸杆菌、拟杆菌属或普拉梭杆菌等有益菌增多可产生乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等SCFAs改善肌少症,而粪肠杆菌科细菌,如梭状芽孢杆菌、脱硫弧菌等有害菌及副产物内毒素和硫酸吡啶醇可增加血清脂多糖、减少血清SCFAs,诱发全身慢性炎症和胰岛素抵抗,从而影响蛋白质代谢和肌肉健康^[11]。

研究^[12]表明,补充益生元、益生菌或合生元可以调节肠道菌群,恢复平衡并减少炎症反应,有效改善老年人的肌肉健康及身体机能,可能有助于预防和治疗肌少症。均衡饮食、摄入足够蛋白质、补充 ω -3脂肪酸和维生素D以及坚持地中海饮食可能对增龄相关性肌少症的预防和治疗必不可少^[13]。运动也被认为是调节肠道菌群的有效手段。研究^[14]发现,运动能通过调节肠道菌群抑制炎症反应、维持肌肉蛋白质合成代谢、改善线粒体功能障碍和改善胰岛素敏感性等途径在肌少症的防治中发挥积极作用。抗阻运动是一种有效的骨骼肌合成代谢刺激,补充蛋白质对肌肉功能的研究在与抗阻运动结合时显示出最有说服力的协同效应结果^[15]。此外,中国学者^[16]在治疗纤维肌痛时采用了一种新兴有效治疗手段粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT),将健康人粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内,可以重塑肠道菌群生态,平

衡肠道菌群,提示FMT可能在改善肌肉相关疾病中发挥作用,但目前尚未有FMT直接用于治疗肌少症的研究,尚需更多临床试验来验证其有效性和安全性。

肠道菌群在肌少症发生发展中起着关键作用,调节肠道菌群可能成为预防和治疗肌少症的潜在策略。然而,关于肠道菌群及其代谢物对肌少症的改善效果及其作用机制的临床研究仍不充分,未来仍需更多高质量的临床研究来验证这些干预措施的有效性和安全性。

2 肠道菌群与认知衰弱

随着全球人口持续快速老龄化,与年龄相关的认知障碍的患病率和负担不断上升,而个体衰弱指标尤其是步速减慢和疲劳对特定认知功能及生活质量之间存在显著关联,这凸显了对认知衰弱病因和进展进行更全面了解的紧迫性^[17]。认知衰弱是指在排除痴呆诊断标准后,老年人认知能力下降和身体虚弱同时发生的综合征,是生物、环境和社会心理因素复杂相互作用的结果^[18]。认知衰弱与痴呆症的高风险有关,通常被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的前兆,根据严重程度可分为4级:衰弱前期+主观认知功能下降(subjective cognitive function decreased, SCD)为1级,衰弱+SCD为2级,衰弱前期+轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)为3级;衰弱+MCI为4级^[18]。认知衰弱发生率与年龄呈正相关,但在老年人中显示出潜在的可逆性,早期识别和干预可以有效地帮助老年人恢复认知功能或延缓痴呆的发展^[19]。

研究^[20]发现,肠道菌群与宿主的中枢神经系统之间存在着动态双向通信网络,即肠脑轴(gut-brain axis, GBA),通过化学递质、神经元通路和免疫系统的直接和间接信号途径进行交流,对维持宿主胃肠道、中枢神经和肠道菌群稳态至关重要。GBA是中枢神经系统和肠道之间的沟通系统,肠道菌群在GBA信号传导中起着关键作用。肠道菌群通过神经、体液、免疫和内分泌系统与大脑双向交流,影响大脑的生理、认知和行为^[21]。既往研究^[22]表明,GBA可能通过改变血脑屏障通透性和诱导神经炎症参与认知障碍和痴呆的发生和发展,肠道菌群与认知障碍和大脑结构改变密切相关。LIANG等^[22]在他们的研究中发现,气味杆菌、丁酸单胞菌和拟

杆菌这三种与认知相关的菌属,都是被认为能产生SCFAs的细菌,它们具有强大的抗炎和免疫调节作用,与正常对照组相比,这三种菌属在认知障碍参与者中明显减少,不同认知状态的人肠道微生物组成存在显著差异,揭示了肠道微生物组成的个体内变化增加与认知能力下降有关。

肠道菌群的变化导致各种神经通路的改变,包括胶质细胞激活、迷走神经功能障碍、 $\text{A}\beta$ 斑块产生、氧化应激的增加以及各种肠道微生物代谢产物的失衡等,从而导致认知障碍^[21]。在AD患者中常观察到肠道菌群失衡,有益菌丰度和数量减少^[23]。关于肠道微生物 α -多样性与认知功能的关系存在争议,梁新袖等人^[22]研究认为 α -多样性与认知功能间无显著相关性。ZOU等人^[24]则认为肠道微生物多样性增加,有益菌及其衍生代谢物刺激肠道迷走神经,增强免疫反应,从而改善脑功能,有助于改善AD。通过恢复肠道稳态和降低肠道通透性的干预措施靶向GBA,有望成为减轻神经炎症和改善认知功能的新型治疗策略^[25]。

一项随机双盲安慰剂对照试验^[15]招募72名 ≥ 60 岁双胞胎,分组进行益生元干预,结果显示,益生元组肌肉力量、握力、简易身体表现功能量表(包括椅子上升时间和步速)或体力活动没有改善,这可能与干预周期过短不足以使肌肉重塑发生有关,但在个体认知功能方面却有显著改善,并且肠道菌群发生显著变化,主要表现为双歧杆菌属相对丰度增加。这项研究结果表明,廉价和容易获得的肠道微生物组干预有望改善与增龄相关的认知衰弱,未来需要更大规模的试验检验肠道微生物组靶向干预措施的作用,以克服与年龄相关的疾病。

微生物群肠脑轴已被认为是治疗神经退行性疾病(如AD)的潜在靶点^[21]。由肠道菌群发酵膳食纤维和糖产生的代谢物SCFAs可通过增加突触可塑性相关蛋白质和神经营养因子的表达以及上调PI3K/AKT/CREB/BDNF信号通路等多种分子机制影响脑功能和行为,包括改善认知障碍、调节AD相关标志物沉积、调节血脑屏障通透性以及提供抗炎和抗凋亡作用^[21]。先前的动物实验^[26]表明,膳食补充剂酵母 β -葡聚糖能显著塑造肠道菌群,特别是一些有益菌和炎症相关细菌,如乳酸杆菌、双歧杆菌、脱硫弧菌、颤杆菌、黏螺菌、阿里斯提菌、厌氧菌和理克纳菌,并产生SCFAs,恢复肠道菌群生态平衡,改善神经炎症和脑胰岛素抵抗,从而改善AD相关的病理改变和认知功能。研究^[24]发现,临床用药

乙酰胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂(如美金刚)主要通过促进肠道微生物群和衍生代谢物的免疫炎症功能,调节炎症反应,刺激迷走神经,并通过 GBA 与各种受体结合,从而改善认知功能。此外,中医类中药五味子、逍遥散和天麻水提取物以及外部疗法针灸也能增加肠道菌群物种多样性和群落多样性,调节肠道菌群结构,有利于认知障碍的治疗^[24]。益生菌、益生元、FMT 以及健康的饮食、睡眠、运动在改善肠道菌群多样性的同时,对认知障碍者的认知能力方面也有显著提高^[27]。

当前肠道菌群与增龄相关性认知衰弱的研究面临样本量小、人群特异性和应用技术局限等挑战,导致部分研究结果存在一定差异。未来需开展多中心、长期干预试验,并采用更加统一精准的诊断标准和检测技术,深入研究肠道菌群及其代谢物对认知衰弱的因果关系及个性化干预方案。总体而言,调节肠道菌群有望成为预防和延缓认知衰弱的新策略,具有潜在的临床应用价值。

3 肠道菌群与血管衰老

血管系统是人体循环系统的关键组成部分,主要由内膜、中膜和外膜组成,使血液在全身循环,并为各种组织提供氧气和营养。血管衰老是多种年龄相关血管疾病的核心病理标志,其特征包括动脉和毛细血管僵硬、内皮功能障碍、活性氧(reactive oxygen species, ROS)失衡引起的氧化应激、血管生成能力受损、动脉粥样硬化早期征象和低度慢性炎症,包括冠心病、中风和心力衰竭等血管疾病是导致老年人死亡的主要原因,占总死亡率的 44%^[28]。血管功能障碍被定义为对血管舒张因子的敏感性降低和僵硬增加,可通过肱动脉血流介导扩张和肱-踝脉波速度进行临床评估^[29]。先前大量的临床前和临床研究^[28]聚焦于衰老细胞在血管系统中的指数积累,并特别关注衰老相关的分泌表型、蛋白质平衡功能障碍、年龄介导的某些 microRNA 的调节以及其他主要血管危险因素(特别是糖尿病、高血压或吸烟)对老年人血管衰老的影响。然而,近年来,肠道菌群作为一个新兴的影响因素,受到越来越多的关注。新近研究^[30]表明,肠道菌群失调与血管功能障碍(包括动脉粥样硬化、动脉瘤和血管钙化)密切相关。衰老的肠道菌群是加速肠道和血管衰老的机制,肠道菌群失调是促进心血管和代谢风险以及全身性炎症的关键因素,肠道-血管轴是对

抗心血管衰老和并发症的潜在干预靶点。

在衰老过程中,肠道菌群发生显著变化,包括物种多样性降低、有益菌减少和促炎菌增加,导致持续的低度炎症,形成加速衰老的恶性循环,导致器官和生理功能衰退,增加与增龄相关的疾病和死亡风险^[31]。链球菌等机会致病菌在肠道菌群生态失调时,可引发体内炎症反应,导致细胞内产生各种炎症介质,如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等,诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为辅助性 Th17 细胞,促进炎症反应和自身免疫性疾病的发展,同时增加氧化应激,产生 ROS 和自由基,损害细胞结构和功能,加速细胞功能的退化和衰老,与动脉粥样硬化性心血管疾病、高血压、糖尿病、肥胖等多种疾病相关^[32]。此外,革兰阴性菌的细胞壁成分脂多糖可引起低水平内毒素血症,这种脂多糖诱导的内毒素血症可诱导动脉壁炎症,激活白细胞、血小板、内皮细胞等多种细胞的 Toll 样受体 4,促进血栓和动脉粥样硬化斑块形成,增加心血管事件的发生风险^[33]。总之,肠道菌群失调引发的全身炎症反应和代谢紊乱是衰老相关血管疾病的重要危险因素。

肠道菌群产生的代谢产物,如 SCFAs、三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)和次级胆汁酸(secondary bile acids, SBA)等,对血管功能有重要影响^[34]。维持血管稳态的细胞类型包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和脂肪细胞。巨噬细胞作为动脉粥样硬化中的主要免疫细胞,在吞噬大量氧化型低密度脂蛋白后形成的泡沫细胞是动脉粥样硬化的特征性病理改变^[35]。SCFAs 通过抑制泡沫细胞的形成和单核细胞的内流,减少内皮产生促炎细胞因子,有助于恢复内皮功能^[36]。同时,SCFAs 还可增加餐后血浆肽 YY 和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)从结肠细胞释放,下调腹腔内脂肪组织分布和肝细胞内脂质含量,并通过激活 SCFA 受体-g 蛋白偶联受体 43 和周围神经中的 GPR41 介导其保护功能,减少脂肪特异性胰岛素信号并改善胰岛素抵抗^[36]。这可能通过减少脂肪的积累从而降低心血管事件风险。

相比于 SCFAs 的保护作用,高水平的 TMAO 被证明与动脉粥样硬化、血管弹性降低和心血管疾病风险增加密切相关。TMAO 主要是通过肠道微生物依赖的胆碱-三甲胺裂解酶 C/D(CutC/D)将摄入的前体(胆碱)转化为三甲胺(TMA),TMA 随后被带入门静脉,在肝脏中被含黄素的单氧化酶-3 氧化形成 TMAO^[29]。TMAO 可增强上皮细胞、巨噬

细胞的炎症反应,诱导细胞内炎症分子的表达,加剧炎症及纤维化,诱发心脑血管疾病^[35]。细菌群落胆碱TMA裂解酶途径中CutC基因的存在和表达足以增强宿主血小板反应性和血栓形成潜能,可作为治疗动脉粥样硬化的分子靶点,调节TMAO的产生和相关的肠道微生物群可能是抗动脉粥样硬化治疗的一个有前途的策略^[37]。已有研究^[38]表明,TMAO与饮食密切相关,尤其是高胆碱和高肉碱食物(包括鱼、红肉和鸡蛋)的摄入会显著增加体内TMAO的生成,通过饮食调整,控制相关食物的摄入,可以有效降低TMAO水平,从而可能降低血管疾病风险。此外,肠道菌群的组成以及对宿主胆汁酸转运和生物合成的调控塑造了胆汁酸池,而胆汁酸又是微生物群丰度、多样性和代谢活性的重要决定因素^[39]。通过初级胆酸(即胆酸和鹅去氧胆酸)的微生物代谢产生的SBAs,包括去氧胆酸和石胆酸,可以与糖基或牛磺酸偶联或非偶联,被证明与心脑血管疾病之间存在复杂关系,但具体的作用机制尚不完全清楚^[40]。未来的研究需要进一步探索如何通过肠道菌群及其代谢物调节实现血管衰老的有效预防和治疗。

肠道菌群及其代谢物与年龄相关性心血管疾病的关联表明,肠道菌群可能是延缓血管衰老的潜在途径^[41]。肠道菌群在血管疾病中的作用已得到越来越多的证据支持,比如利用益生菌和酚类化合物靶向肠道微生物群治疗动脉粥样硬化、利用小檗碱通过下调高血压患者肠道菌群中的TMAO-内质网应激途径改善血管功能障碍以及奎尼酸通过肠道菌群调节TMA/TMAO相关脂质代谢和血管内皮功能抑制动脉粥样硬化等^[42]。然而,大部分研究仍处于初步阶段,机制尚未完全阐明,未来的研究需要进一步探索如何通过肠道菌群及其代谢物调节实现血管衰老的安全有效预防和治疗。

4 总结与展望

综上所述,肠道菌群是人体衰老过程中的关键调控因素,通过多种机制影响肌肉、血管以及认知功能等多系统的健康,其组成和多样性的变化直接参与衰老相关疾病的发生发展。尽管现有研究揭示了肠道菌群在老龄化过程中的重要作用,但仍存在诸多关键科学问题有待解决,肠道菌群与增龄相关性疾病之间的因果关系及作用机制尚需进一步明确,干预策略的个性化和长期效果也需更多大规

模的临床研究支持。现有的前瞻性流行病学研究,已为肠道菌群与增龄相关性疾病之间的关系提供了重要线索。未来随着这些研究的持续进行以及通过多学科的综合研究和新技术的应用,研究者有望进一步揭示肠道菌群在衰老过程中的关键作用,并开发出更加安全有效的干预方法,为临床应用提供理论依据和实践指导,为老年人健康管理提供更精准、个性化的解决方案。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] GU D, ANDREEV K, DUPRE M E. Major trends in population growth around the world[J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(28):604-613.
- [2] CAI Y, SONG W, LI J, et al. The landscape of aging[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(12):2354-2454.
- [3] WANG Y, LI Y, BO L, et al. Progress of linking gut microbiota and musculoskeletal health: Casualty, mechanisms, and translational values[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2):2263207.
- [4] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1):55-71.
- [5] CHAUDHARY S, KAUR P, SINGH T A, et al. The dynamic crosslinking between gut microbiota and inflammation during aging: Reviewing the nutritional and hormetic approaches against dysbiosis and inflammation[J]. *Biogerontology*, 2024, 26(1):1.
- [6] CRUZ-JENTOFT A J, BAHAT G, BAUER J, et al. Sarcopenia: Revised european consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1):16-31.
- [7] ZHANG T, CHENG J K, HU Y M. Gut microbiota as a promising therapeutic target for age-related sarcopenia[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81:101739.
- [8] LAHIRI S, KIM H, GARCIA-PEREZ I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(502):eaan5662.
- [9] GUAN L, CAO Z, PAN Z, et al. Butyrate promotes C2C12 myoblast proliferation by activating ERK/MAPK pathway[J]. *Mol Omics*, 2023, 19(7):552-559.
- [10] JAMSHIDI S, MASOUMI S J, ABIRI B, et al. The effects of synbiotic and/or vitamin D supplementation on gut-muscle axis in overweight and obese women: A study protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1):631.
- [11] 沈佳敏,游利. 肠道菌群与肌少症发病机制[J]. *中华骨*

- 质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2023, 16(5):509-513.
- SHEN J M, YOU L. Mechanism on gut microbiota and sarcopenia[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2023, 16(05):509-513.
- [12] LASHKARBOLOUK N, MAZANDARANI M, PAKMEHR A, et al. Evaluating the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics supplementation in age-related musculoskeletal disorders in older adults: A systematic review[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024. DOI: 10.1007/s12602-024-10306-3.
- [13] AZIZ T, KHAN A A, TZORA A, et al. Dietary implications of the bidirectional relationship between the Gut microflora and inflammatory diseases with special emphasis on irritable bowel disease: Current and future perspective[J]. *Nutrients*, 2023, 15(13):2956.
- [14] 冷思逸, 刘辉, 蒲锐. 运动调控肠道菌群防治肌少症的作用与机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(12):1704-1711.
- LENG S Y, LIU H, PU R. Effect and mechanism of exercise regulation on intestinal microflora in prevention and treatment of sarcopenia[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023, 39(12):1704-1711.
- [15] NI LOCHLAINN M, BOWYER R C E, MOLL J M, et al. Effect of gut microbiome modulation on muscle function and cognition: The PROMOTE randomised controlled trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1859.
- [16] FANG H, HOU Q, ZHANG W, et al. Fecal microbiota transplantation improves clinical symptoms of fibromyalgia: An open-label, randomized, nonplacebo-controlled study[J]. *J Pain*, 2024, 25(9):104535.
- [17] CHEW J, TAN C H, CHEW P, et al. Cognitive frailty in older adults: Examining the impact of frailty criteria on neuropsychological profile, functional outcomes, activity levels, and quality of life[J]. *Eur Geriatr Med*, 2024, 15(6):1803-1815.
- [18] NADER M M, COSARDERELIOGLU C, MIAO E, et al. Navigating and diagnosing cognitive frailty in research and clinical domains[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(11):1325-1333.
- [19] 秦宇梁, 李放, 宗豪愉, 等. 老年人认知衰弱的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2024, 43(7):924-929.
- QIN Y L, LI F, ZONG H Y, et al. Research progress on cognitive frailty in the elderly[J]. *Chin J Geriatr*, 2024, 43(7):924-929.
- [20] MORAIS L H, SCHREIBER H L 4TH, MAZMANIAN S K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(4):241-255.
- [21] QU L, LI Y, LIU F, et al. Microbiota-Gut-brain axis dysregulation in Alzheimer's disease: Multi-pathway effects and therapeutic potential[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(3):1108-1131.
- [22] LIANG X, FU Y, CAO W T, et al. Gut microbiome, cognitive function and brain structure: A multi-omics integration analysis[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1):49.
- [23] KULKARNI R, KUMARI S, DHAPOLA R, et al. Association between the Gut microbiota and Alzheimer's disease: An update on signaling pathways and translational therapeutics[J]. *Mol Neurobiol*, 2024. DOI: 10.1007/s12035-024-04545-2.
- [24] ZOU X, ZOU G, ZOU X, et al. Gut microbiota and its metabolites in Alzheimer's disease: From pathogenesis to treatment[J]. *PeerJ*, 2024, 12:e17061.
- [25] OYOVWI M O, UDI O A. The gut-brain axis and neuroinflammation in traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2024. DOI: 10.1007/s12035-024-04585-8.
- [26] XU M, MO X, HUANG H, et al. Yeast β -glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in A β 1-42-induced AD-like mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161:258-270.
- [27] ZHANG S, LU J, JIN Z, et al. Gut microbiota metabolites: Potential therapeutic targets for Alzheimer's disease? [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1459655.
- [28] YA J, BAYRAKTUTAN U. Vascular Ageing: Mechanisms, risk factors, and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14):11538.
- [29] WANG Z, SHAO Y, WU F, et al. Berberine ameliorates vascular dysfunction by downregulating TMAO-endoplasmic reticulum stress pathway via gut microbiota in hypertension[J]. *Microbiol Res*, 2024, 287:127824.
- [30] CHENG C K, YE L, ZUO Y, et al. Aged gut microbiome induces metabolic impairment and hallmarks of vascular and intestinal aging in young mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(10):1250.
- [31] CALDARELLI M, RIO P, MARRONE A, et al. Inflammaging: The next challenge-exploring the role of Gut microbiota, environmental factors, and sex differences[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8):1716.
- [32] DING G, YANG X, LI Y, et al. Gut microbiota regulates gut homeostasis, mucosal immunity and influences immune-related diseases[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024. DOI: 10.1007/s11010-024-05077-y.
- [33] 赵心悦, 胡晓敏, 张抒扬. 肠道菌群与心血管健康: 心肠密不可分[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5):725-731.
- ZHAO X Y, HU X M, ZHANG S Y. Gut microbiome and cardiovascular health: Heart and gut are inextricably linked[J]. *Med J PUMCH*, 2022, 13(5):725-731.