神经系统疾病饮食干预：从“脑先/体先”到代谢–表观–免疫–肠–脑轴整合模型

樊屹殊[1]，毛小元[2*]，印遇龙[3*]

1 中南大学湘雅医院 神经内科，湖南 长沙 410008
2 中南大学湘雅医院 临床药理研究所，湖南省药物基因组学重点实验室，国家老年疾病临床医学研究中心，湖南 长沙 410078
3 湖南农业大学 动物科学技术学院，湖南省畜禽产品质量安全调控重点实验室，湖南 长沙 410128

摘要：神经系统疾病是全球性的重大健康问题，传统药物治疗往往存在诸多局限性，例如药物的毒副反应。饮食干预作为一种非侵入性、可及性强的策略，近年来在神经科学领域获得广泛关注。本文系统阐述了饮食干预在神经系统疾病管理中的双重作用机制：一方面通过调节中枢内的代谢–表观–免疫网络直接影响脑功能；另一方面通过重塑肠–脑轴，从外周调控脑健康。本文首次将“脑先”与“体先”发病模型与代谢–表观–免疫网络、肠–脑轴进行理论整合，构建了一个跨中枢–外周的饮食干预系统框架。基于该框架，本文梳理了代表性饮食成分（如多酚、ω-3脂肪酸、益生元）与饮食模式（如地中海饮食、生酮饮食、间歇性断食）的作用路径与疗效，指出当前研究在机制研究、方案标准化与个体化应用方面的不足，并展望了未来通过多组学技术、精准营养与跨学科合作推动饮食干预临床转化的方向。本文提出的整合模型不仅为理解饮食在神经系统疾病中的多靶点作用提供了统一的理论视角，也为未来个体化营养干预策略的设计与临床转化提供了重要的学术依据与实践指导。

关键词：神经系统疾病；饮食干预；肠–脑轴；代谢–表观–免疫网络；脑先/体先理论；营养神经科学

中图分类号：R741；R151 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20260005

Dietary interventions in neurological disorders: an integrative framework of the brain-first/body-first etiology, systemic metabolism-epigenome-immunity network and gut-brain axis

FAN Yishu[1], MAO Xiaoyuan[2*], YIN Yulong[3*]

1 Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China
2 Department of Clinical Pharmacology, Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics and National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410078, China
3 Key Laboratory of Hunan Province for the Products Quality Regulation of Livestock and Poultry, College of Animal Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China

Abstract: Neurological disorders represent a major and growing global health burden, for which conventional pharmacotherapies often have limited efficacy and notable side effects. Dietary intervention has thus gained

收稿日期：2025-12-17 **修回日期：**2026-01-02 **接受日期：**2026-01-03

基金项目：国家生物育种科技重大专项（2023ZD04046）；国家自然科学基金重点项目（32130099）；中国博士后科学基金会与湖南省联合资助（2025T021HN）

作者简介：樊屹殊，助理研究员，博士，研究方向为癫痫的发作机制及临床防治，e-mail：fanyishu@csu.edu.cn；
毛小元，教授，博士研究生导师，博士后合作导师，博士，研究方向为神经药理学与临床药理学，e-mail：xiaoyuanm@csu.edu.cn，通信作者；
印遇龙，中国工程院院士，教授，博士研究生导师，博士后合作导师，博士，研究方向为猪畜禽健康养殖与遗传改良，e-mail：yinyulong@isa.ac.cn，通信作者
* 共同通信作者

prominence as a viable, non-invasive, and accessible adjunctive strategy. This review proposed a novel integrative framework to decipher the multisystem mechanisms of diet. We posited that dietary influences converge through two interconnected pathways: a direct central modulation of the intracerebral metabolism-epigenome-immunity network, and a peripheral-to-central signaling route via the gut-brain axis. This article tried to come up with a first synthesis of the “brain-first” and “body-first” etiological models with the systemic metabolism-epigenome-immunity network and gut-brain axis mechanisms, constructing a unified paradigm that bridges central and peripheral pathophysiology. Grounded in this framework, we critically evaluated the roles of specific dietary components (e. g., polyphenols, ω-3 fatty acids, pre/probiotics) and holistic dietary patterns (e. g., Mediterranean diet, ketogenic diet, intermittent fasting), elucidating their distinct yet complementary sites of action within the proposed network. We further identified persistent challenges in mechanistic delineation, protocol standardization and personalization of interventions. Looking forward, we highlighted the transformative potential of multi-omics technologies, precision nutrition, and interdisciplinary convergence in translating this integrated model into tailored, evidence-based dietary strategies. This theoretical synthesis not only offers a cohesive lens via which to understand the pleiotropic actions of diet in neurology but also provides a foundational road-map for advancing personalized nutritional neuroscience from bench to bedside.

Keywords: neurological disorders; dietary intervention; gut-brain axis; metabolism-epigenome-immunity network; brain-first/body-first theory; nutritional neuroscience

神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、多发性硬化等，是导致全球疾病负担与残疾调整生命年损失的主要原因之一[1−2]。目前的主流药物治疗常面临血脑屏障穿透性差、长期使用副作用显著、部分患者应答不佳（如约30%的耐药性癫痫）等问题。因此，寻找安全、可及且能多维度干预疾病进程的替代或辅助策略至关重要。

饮食干预是生活方式医学的核心组成部分。由于其具备非侵入性、成本较低且接受度高等特点，已成为神经疾病辅助管理策略的研究热点[3]。近年来，研究不再局限于单一营养素的作用，而是深入探索饮食如何通过系统性网络调控大脑健康。本团队前期提出了“代谢–表观–免疫（metabolism-epigenome-immunity, MEI）网络”作为饮食影响神经系统疾病的核心机制框架，强调了代谢底物、表观遗传修饰与免疫应答三者间的动态循环互作[3]。与此同时，“肠–脑轴”研究[4−5]揭示了肠道微生物群及其代谢物通过神经、内分泌、免疫途径与大脑进行双向通信，为理解饮食的“外周起源”效应提供了关键依据。

在此背景下，本团队进一步提出了神经系统疾病的“脑先”与“体先”发病模型[6]，为理解疾病异质性和干预靶点提供了新视角。“脑先”模型指病理起源于中枢神经系统内部，而“体先”模型强调病理由外周器官启动并上传至脑[7]。这两种模型并非对立，而是疾病发生发展的时空多样性与全身性互动。

本文旨在构建一个系统性的饮食干预理论框架，整合“脑先/体先”发病模型、MEI网络与肠–脑轴机制，以阐释饮食在中枢与外周的双重调控作用。通过梳理代表性饮食成分与模式的临床与基础研究证据，系统阐述其在多维度神经保护中的路径与效果。最后，本文指出当前转化研究中面临的问题，并展望未来通过多组学整合与精准营养策略推动饮食干预临床转化的方向。

基于上述结构框架，本文进一步提出以下可检验的核心科学命题：

（1）在“体先”发病模型中，饮食干预是否首先通过重塑肠道菌群及外周MEI网络，引发外周信号改变，并在此之后才出现脑内代谢与免疫状态的继发性重塑；

（2）在“脑先”发病模型中，脑内MEI网络失衡是否构成疾病进展的主导驱动力，而单纯外周饮食干预在缺乏直接中枢调控的情况下，其逆转中枢MEI异常的能力是否存在明确上限；

（3）不同起源路径下，中枢与外周MEI网络的相对可塑性是否决定了饮食干预的最佳介入时

机及其临床疗效差异。

这些命题为后续通过多组学时序分析、动物模型干预及分层临床研究对饮食干预机制进行验证提供了明确方向。

1 神经系统疾病发病机制的研究进展：从传统中枢论到全身互动论

传统神经科学长期秉持“大脑中心论”，将神经系统疾病主要归因于中枢神经系统内部的结构与功能异常，包括神经元丢失、突触损伤[8]、神经递质失衡[9]以及异常蛋白质沉积[10]等。这一理论在解释阿尔茨海默病[11]、帕金森病[12]等经典神经退行性疾病的病理特征方面发挥了重要作用，也奠定了以中枢靶点为导向的药物研发和治疗策略基础。然而，随着临床随访、神经影像学以及系统生物学研究的深入，单一中枢视角已难以充分解释神经系统疾病在起病时间、临床表现及进展速度上的显著异质性。

近年来，随着对大脑与全身器官系统之间的动态互作深入研究，神经系统疾病发病机制开始从“局部中枢损伤”向“全身网络失衡”的模式转变。研究者[6]提出了“脑先”与“体先”发病路径模型，用以描述疾病病理启动部位与传播顺序的差异。“脑先”路径强调病理事件最初发生于中枢神经系统内部，其过程可涵盖宏观层面的神经病理改变与血脑屏障功能受损，以及微观层面的蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍和神经递质稳态破坏等；随后，这些中枢异常通过神经–免疫–内分泌通路向外周扩散，诱发全身反应。

与之相对，“体先”路径则提出，神经系统疾病的初始异常可能源自外周，例如胃肠道、免疫系统或代谢组织。外周慢性炎症、代谢失衡、肠道微生物群紊乱及其产生的代谢信号，均可能在疾病早期阶段通过血液循环、迷走神经或免疫细胞迁移等途径影响中枢神经系统，从而触发或加速神经病理进程。该模型为解释某些神经系统疾病在中枢症状出现之前已存在的外周表现提供了重要理论依据。

帕金森病的研究为“脑先/体先”分型提供了直观示例。一部分患者的病理改变可能始于嗅球或脑干等中枢结构，表现为典型的运动症状优先出现[7]；而另一部分患者则常在疾病早期出现胃肠道功能障碍、睡眠异常等非运动症状，其α–突触核蛋白可能自肠神经系统起始，并沿迷走神经向上传播至中枢[7, 13]。这种差异提示，神经系统疾病并非单一路径的结果，而是存在多种起源与传播模式。

从临床和干预角度看，“脑先/体先”分型的提出具有重要意义。它不仅有助于理解疾病异质性和早期生物标志物的来源，也为干预策略的选择与时机提供了理论依据。尤其对于以生活方式调控为核心的干预手段而言，识别疾病是偏向中枢起源还是外周起源，决定了干预靶点的选择及其潜在疗效，为后续探讨饮食等非药物干预在神经系统疾病中的作用机制奠定了概念基础。从干预策略角度看，“脑先/体先”分型不仅反映疾病起源差异，也提示了饮食干预在不同情境下的功能定位。在“脑先”模型中，疾病病理主要由中枢MEI网络失衡驱动，饮食干预更可能通过调节脑内代谢与神经免疫环境发挥辅助性作用，其疗效往往依赖于与药物或神经调控手段的协同；而在“体先”模型中，外周MEI网络及肠–脑轴异常可能构成疾病启动的关键环节，饮食干预通过早期重塑外周代谢与免疫状态，有潜力成为一线甚至预防性干预策略。这一差异强调了基于发病路径分型制定营养干预方案的必要性。

2 饮食干预的双重作用机制

饮食对神经系统的影响可通过MEI网络与肠–脑轴这两条主要路径的协同调节实现。

2.1 系统性MEI网络：贯穿中枢与外周的核心调控轴

MEI网络不局限于中枢神经系统，而是一个贯穿外周组织与中枢的系统性调控体系。该网络强调代谢状态、表观遗传修饰与免疫功能之间的动态互作，能够在不同组织层级中协同响应环境与生活方式的变化[14]。饮食作为最直接、最持续的外源性刺激因素之一，能够在外周与中枢多个层面同时重塑MEI网络，从而影响神经系统疾病的发生与进展[6]。

在代谢层面，饮食通过调节能量供给与代谢通路，改变多种关键底物的代谢通路，包括葡萄糖、脂肪酸、酮体、乙酰辅酶A[15]及S–腺苷甲硫氨酸[16]等。这些代谢物不仅参与基础能量代谢，还作为表观遗传修饰的“代谢感受器”，直接影响

DNA 甲基化、组蛋白乙酰化及去乙酰化等过程[17]。例如，生酮饮食诱导产生的 β–羟丁酸既是重要的替代能量底物，又可作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂，促进神经保护相关基因（如脑源性神经营养因子）的转录活性[18]。这类机制在中枢神经系统中尤为关键，但其代谢信号最初往往来源于外周代谢状态的改变。

在免疫层面，MEI网络同样体现出明显的系统性特征。外周免疫细胞的代谢重编程可直接决定其炎症或免疫耐受表型，而这些免疫状态的改变可通过循环细胞因子、趋化因子以及免疫细胞迁移等途径影响中枢神经免疫微环境。与此同时，中枢神经系统内的小胶质细胞和星形胶质细胞也受代谢与表观遗传状态调控[19]，其激活或抑制状态在很大程度上决定了神经炎症反应的持续性与强度。

因此，MEI网络并非简单地作用于“脑内”，而是构成了连接外周代谢–免疫状态与中枢神经功能的关键桥梁。在阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫等多种神经系统疾病中，饮食干预通过系统性调节 MEI 网络，可以同时打破外周炎症–代谢异常与中枢神经损伤之间的恶性循环，从而在“脑先”与“体先”不同起源路径中发挥差异化但相互补充的调控作用。

2.2　外周–中枢沟通桥梁：肠–脑轴

肠–脑轴是连接外周与中枢的双向通信系统，也是饮食干预在“体先”路径中的核心通路[20]。该轴线整合了肠道微生物群、肠黏膜屏障、免疫系统、内分泌信号以及神经通路等多个层级，使肠道不仅作为营养吸收器官，更成为影响脑功能与神经稳态的重要调控节点[21]。

在肠道微生态层面，饮食通过改变底物供给直接塑造肠道微生物群的组成与代谢功能。膳食纤维、多糖及多酚等成分可被肠道菌群发酵，产生短链脂肪酸，如丁酸、丙酸和乙酸等[22]。这些代谢产物不仅在外周增强肠黏膜屏障完整性、抑制促炎免疫反应，还可通过血液循环进入中枢神经系统，调节小胶质细胞活化状态并参与表观遗传调控，从而在脑内发挥抗炎和神经保护作用。

除代谢物介导的体液通路外，肠–脑轴还依赖于神经和免疫信号实现快速而精准的双向通信。肠道菌群及其代谢产物可影响肠神经系统兴奋性，并通过迷走神经将信号上传至脑干及更高级中枢结构[23]；同时，肠道相关免疫细胞释放的细胞因子和趋化因子可跨越或调节血脑屏障通透性，塑造中枢神经免疫微环境[24–25]。这种多通路并行的通信模式，使外周微小的代谢或免疫扰动得以被放大并转化为中枢功能改变。

在多种神经系统及神经精神疾病中可以观察到肠–脑轴异常。帕金森病患者在运动症状出现前多年即表现出胃肠道功能障碍和特征性肠道菌群失衡[26–27]，孤独症谱系障碍[28]和抑郁症患者[29]亦显示出肠道微生态结构与代谢谱的显著改变。这些发现支持了“体先”发病模型，即疾病相关信号可能首先在外周形成，并通过肠–脑轴逐步影响中枢神经系统。

从干预角度看，肠–脑轴为饮食策略提供了一个高度可塑且可及的切入点。通过益生菌、益生元、特定膳食结构或整体饮食模式调控肠道微生物群，可在不直接作用于中枢的情况下，重塑外周代谢与免疫状态，并进一步影响中枢神经功能。这一特点使肠–脑轴成为连接外周MEI网络与中枢MEI网络的重要桥梁，为理解饮食干预如何在“体先”路径中发挥神经保护作用提供了机制基础。

2.3　饮食作为整合纽带

需要注意的是，MEI网络与肠–脑轴并非相互独立的体系，而是一个高度耦合、跨层级协同运作的整体。在这一系统中，饮食并非简单地“同时作用于中枢和外周”，而是通过特定的时空顺序与信号路径，驱动外周与中枢 MEI 网络的重塑，并最终影响神经系统稳态与疾病进程。

在多数情况下，饮食干预的初始效应首先体现在外周层面。饮食结构与营养底物的改变直接影响肠道微生物群组成、代谢活性及肠黏膜免疫状态，诱导外周MEI网络重新编程。肠道菌群产生的短链脂肪酸、色氨酸代谢物及其他生物活性分子，不仅在局部调控免疫耐受与炎症反应，还可通过循环系统或神经通路进入中枢，成为连接外周与脑内 MEI 网络的关键信号分子。

随着这些外周信号的持续输入，中枢神经系统内的代谢状态、表观遗传修饰模式以及神经免疫微环境逐渐发生改变，表现为小胶质细胞激活谱系的重塑、神经炎症水平的调节以及突触可塑性相关基因表达的改变。在这一过程中，外周起源的代谢与免疫信号并非被动传递，而是在中枢

MEI网络中被进一步放大、整合并反馈至外周，形成多层级、多方向的调控闭环。

这一跨中枢–外周的协同模型为理解“脑先”与“体先”发病路径提供了统一视角。在“体先”路径中，外周MEI网络和肠–脑轴的异常可能构成疾病启动的关键驱动力，而饮食干预通过早期调控这些外周节点，有望在中枢病理改变之前发挥预防或延缓作用；在“脑先”路径中，即便疾病最初起源于中枢，外周MEI网络与肠–脑轴的状态仍可显著影响疾病进展速度和症状严重程度，使饮食干预成为中枢治疗的重要辅助策略。

从系统生物学角度看，饮食并非孤立作用于某一器官或单一通路，而是作为贯穿外周与中枢的整合性调控因子，通过肠–脑轴重塑外周MEI网络，并与中枢MEI网络动态耦合，最终决定神经系统疾病的表型表达与干预响应。这一整合模型为后续探讨具体饮食成分和饮食模式在不同疾病与不同起源路径中的作用差异提供了理论基础。

3 代表性饮食成分与模式的临床研究证据与机制解析

在“脑先/体先”分型及MEI–肠–脑轴整合模型框架下，不同饮食干预并非通过统一机制发挥神经保护作用，而是通过不同的作用靶点与信号路径，在系统调控网络中呈现出不同的功能定位。单一饮食成分通常通过特定代谢或信号通路，对MEI网络的某一环节产生相对集中的调节效应；而整体饮食模式则往往通过多成分协同作用，系统性重塑外周与中枢MEI网络，并显著影响肠–脑轴功能。

3.1 单一饮食成分干预：以MEI网络关键节点为靶点的精准调控

多酚类化合物（如白藜芦醇、姜黄素）是研究最为深入的神经保护性膳食成分之一，其作用特点在于同时调控代谢、表观遗传及免疫信号通路。多酚通过清除活性氧、抑制促炎信号通路，并调节与β–淀粉样蛋白代谢相关的关键酶活性，在阿尔茨海默病等以中枢病理为主的疾病模型中表现出较为直接的神经保护效应[30]。这类干预更易作用于“脑先”路径中已启动的中枢MEI网络异常。

ω-3脂肪酸（如DHA和EPA）作为神经元膜结构的重要组成成分，不仅参与维持突触功能[31]和神经传导，还可通过代谢转化生成具有促炎消退作用的分辨素和保护素，从而调节神经炎症微环境。其作用机制兼具中枢与外周特征，既可直接影响脑内膜脂组成与神经免疫状态，又能改善外周代谢与炎症水平，在“脑先”和“体先”路径中均具有潜在调控价值。

维生素D通过其核受体广泛参与免疫调控和表观遗传调节，在中枢神经系统中可影响小胶质细胞活化状态，在外周则调节免疫耐受与炎症反应。其神经保护效应更可能依赖于系统性MEI网络的长期重塑，而非对单一病理环节的短期干预。

益生元和益生菌则主要通过肠–脑轴发挥作用[32]，其调控重点在于改善外周微生态、代谢物谱及黏膜免疫状态[33]。这类干预通常不直接作用于中枢病灶，但可通过重塑外周MEI网络并经肠–脑轴影响中枢神经功能，更符合“体先”路径的干预逻辑。

3.2 饮食模式干预

相较于单一成分，饮食模式通过多营养素协同，对外周与中枢MEI网络产生更广泛、更持久的影响。地中海饮食富含多酚、ω-3脂肪酸和膳食纤维，能够同时改善心血管与代谢风险、减轻系统性炎症并优化肠道微生物群结构。该饮食模式对阿尔茨海默病[34]和帕金森病[35]患者的认知功能起保护作用，其机制更符合通过肠–脑轴调控外周MEI网络并与中枢调控协同作用的模式。

健脑饮食（Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet, MIND）结合了地中海饮食与得舒饮食（Dietary Approaches to Stop Hypertension diet, DASH）的核心特征，强调特定益脑食物的摄入。其临床效应主要体现在延缓认知下降和降低神经退行性风险[36]，可能通过长期降低外周氧化应激和炎症负荷[37]，从而间接影响中枢MEI网络稳态。

生酮饮食通过诱导酮症状态，为神经元提供替代能量底物，并调节神经递质平衡，如增加γ–氨基丁酸、减少谷氨酸等[38]。同时，该饮食模式可显著改变肠道微生物群组成及其代谢产物谱，对外周免疫和代谢状态产生深远影响。生酮饮食在耐药性癫痫[38]和偏头痛[39]中具有良好的疗效，体现了同时作用于中枢代谢与外周MEI–肠–脑轴系统的双重优势。

间歇性断食通过诱发适度代谢应激，激活自

噬、线粒体生物发生等细胞保护通路，并在外周层面调节免疫和代谢状态[40]。这种周期性刺激可通过肠–脑轴与系统性MEI网络的协同作用，对神经系统疾病的发生与进展产生长期调节效应。

4　当前转化研究的主要挑战

虽然饮食干预具有极大的潜在价值，但其临床转化仍面临多重挑战。首先，在机制层面，现有研究多停留于相关性描述，饮食如何通过代谢、表观遗传与免疫通路形成明确的因果链条仍缺乏系统阐释，有必要借助多组学整合、类器官模型及单细胞技术等手段加以深化。其次，在干预策略层面，饮食成分组合、剂量、干预持续时间及依从性评价尚未形成统一标准，而个体在遗传背景、肠道微生物组基线及代谢状态方面的差异，进一步放大了疗效的不确定性，凸显了分层与个体化设计的迫切需求。

在临床研究设计方面，长期饮食干预难以实施严格盲法，安慰剂对照和依从性控制存在现实困难，高质量、大样本、长期随访的随机对照试验仍然有限。此外，从动物模型到人类应用的转化鸿沟依然明显，实验条件下观察到的显著效应在真实生活环境中往往难以完全复现。这些挑战共同限制了饮食干预从机制研究向临床实践的进一步推进。

5　未来方向与展望

未来研究应从“机制关联”迈向“系统整合与精准应用”。一方面，有必要依托系统生物学方法，整合宏基因组、代谢组、表观基因组及神经影像等多维数据，构建“饮食–微生物组–宿主–大脑”跨层级互作模型，从而揭示不同发病路径下饮食效应的关键调控节点。另一方面，基于“脑先/体先”分型、遗传易感性（如*APOE*基因型）及肠道菌群特征，发展精准营养神经科学框架，有助于实现个体化饮食干预策略的理性设计。

在临床转化层面，未来研究需创新试验设计，结合适应性随机试验、单例自身对照研究（N-of-1 trial）及真实世界数据，更真实地评估长期饮食干预的有效性与安全性。同时，加强神经科学、营养学、微生物组学及数据科学等领域的跨学科协作，并将循证研究成果转化为可操作的临床与公共卫生指导原则，推动饮食干预从理论走向实践。

当前，饮食干预在神经系统疾病管理中的应用已从经验支持走向机制探索与证据积累阶段。本文整合的“脑先/体先”模型、MEI网络与肠–脑轴框架，为理解饮食的多靶点作用提供了坚实的理论支撑。然而，将这一潜力转化为广泛、有效、个体化的临床实践，仍需跨越从机制到应用、从普适到精准的鸿沟。展望未来，随着研究方法的革新、跨学科融合的深入以及“以患者为中心”理念的贯彻，饮食干预有望成为神经系统疾病综合防治体系中不可或缺的一环，实现从“被动治疗”到“主动健康管理”的范式转变，最终减轻全球神经疾病的沉重负担。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明　樊屹殊：撰写、修订论文；毛小元、印遇龙：确定文章主题与框架、指导研究方向，修改论文内容并最终审定。

致谢：衷心感谢兰州大学第一医院医学前沿创新研究中心金卫林教授在本论文写作过程中给予的宝贵指导。

参 考 文 献

[1] SVENDSEN S P, SVENDSEN C N. Cell therapy for neurological disorders[J]. Nature medicine, 2024, 30(10): 2756-2770.

[2] CARVILL G L. Zombie neurons in epilepsy: a burgeoning role for senescence in drug-resistant epilepsy[J]. Journal of clinical investigation, 2025, 135(5): e189519.

[3] MAO X Y, YIN X X, GUAN Q W, et al. Dietary nutrition for neurological disease therapy: current status and future directions[J]. Pharmacology & therapeutics, 2021, 226: 107861.

[4] LOH J S, MAK W Q, TAN L K S, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2024, 9: 37.

[5] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiological reviews, 2019, 99(4): 1877-2013.

[6] FAN Y S, XIAO B, ZHOU H H, et al. Diet, gut-brain axis, and metabolism-epigenome-immunity networks: a triad in neurological disease management[J]. Pharmacological research, 2025, 222: 108031.

[7] HORSAGER J, ANDERSEN K B, KNUDSEN K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study[J]. Brain, 2020, 143(10): 3077-3088.

[8] WEINTRAUB D, AARSLAND D, CHAUDHURI K R, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges[J]. The lancet neurology, 2022, 21(1): 89-102.

[9] ZHU S T, NOVIELLO C M, TENG J F, et al. Structure of a human synaptic GABAA receptor[J]. Nature, 2018, 559(7712): 67-72.

[10] KARRAN E, DE STROOPER B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics[J]. Nature reviews drug discovery, 2022, 21(4): 306-318.

[11] MURALIDAR S, AMBI S V, SEKARAN S, et al. Role of tau protein in Alzheimer's disease: the prime pathological player [J]. International journal of biological macromolecules, 2020, 163: 1599-1617.

[12] BRAAK H, DEL TREDICI K, RÜB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiology of aging, 2003, 24(2): 197-211.

[13] MUNOZ-PINTO M F, CANDEIAS E, MELO-MARQUES I, et al. Gut-first Parkinson's disease is encoded by gut dysbiome[J]. Molecular neurodegeneration, 2024, 19(1): 78.

[14] FANUCCHI S, DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J, JOOSTEN L A B, et al. The intersection of epigenetics and metabolism in trained immunity[J]. Immunity, 2021, 54(1): 32-43.

[15] PARK J, LEE K, KIM K, et al. The role of histone modifications: from neurodevelopment to neurodiseases[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2022, 7: 217.

[16] GOICOECHEA L, TORRES S, FÀBREGA L, et al. S-Adenosyl-l-methionine restores brain mitochondrial membrane fluidity and GSH content improving Niemann-Pick type C disease[J]. Redox biology, 2024, 72: 103150.

[17] HYEON J W, KIM A H, YANO H. Epigenetic regulation in Huntington's disease[J]. Neurochemistry international, 2021, 148: 105074.

[18] WELLS R G, NEILSON L E, MCHILL A W, et al. Dietary fasting and time-restricted eating in Huntington's disease: therapeutic potential and underlying mechanisms[J]. Translational neurodegeneration, 2024, 13(1): 17.

[19] DE PLANO L M, SAITTA A, ODDO S, et al. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: DNA methylation and histone modification[J]. Cells, 2024, 13(8): 719.

[20] TENG M M, ZHAO X L, WANG C J, et al. Polystyrene nanoplastics toxicity to zebrafish: dysregulation of the brain-intestine-microbiota axis[J]. ACS nano, 2022, 16(5): 8190-8204.

[21] GONG W M, GUO P, LI Y M, et al. Role of the gut-brain axis in the shared genetic etiology between gastrointestinal tract diseases and psychiatric disorders: a genome-wide pleiotropic analysis[J]. JAMA psychiatry, 2023, 80(4): 360.

[22] BERDING K, VLCKOVA K, MARX W, et al. Diet and the microbiota-gut-brain axis: sowing the seeds of good mental health[J]. Advances in nutrition, 2021, 12(4): 1239-1285.

[23] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacillusstrain* regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 2011, 108(38): 16050-16055.

[24] VIRK M S, VIRK M A, HE Y F, et al. The anti-inflammatory and curative exponent of probiotics: a comprehensive and authentic ingredient for the sustained functioning of major human organs[J]. Nutrients, 2024, 16(4): 546.

[25] WU Y Q, JHA R, LI A, et al. Probiotics (Lactobacillus plantarum HNU082) supplementation relieves ulcerative colitis by affecting intestinal barrier functions, immunity-related gene expression, gut microbiota, and metabolic pathways in mice[J]. Microbiology spectrum, 2022, 10(6): e01651-e01622.

[26] SAMPSON T R, DEBELIUS J W, THRON T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. Cell, 2016, 167(6): 1469-1480.e12.

[27] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A B, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Movement disorders, 2015, 30(3): 350-358.

[28] SHARON G, CRUZ N J, KANG D W, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice[J]. Cell, 2019, 177(6): 1600-1618.e17.

[29] LI Z M, LAI J B, ZHANG P F, et al. Multi-omics analyses of serum metabolome, gut microbiome and brain function reveal dysregulated microbiota-gut-brain axis in bipolar depression[J]. Molecular psychiatry, 2022, 27(10): 4123-4135.

[30] TURNER R S, THOMAS R G, CRAFT S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease[J]. Neurology, 2015, 85(16): 1383-1391.

[31] RIJPMA A, MEULENBROEK O, VAN HEES A M J, et al. Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's research & therapy, 2015, 7(1): 51.

[32] GHAVAMI A, KHORVASH F, HEIDARI Z, et al. Effect of synbiotic supplementation on migraine characteristics and inflammatory biomarkers in women with migraine: results of a randomized controlled trial[J]. Pharmacological research, 2021, 169: 105668.

[33] MALAGUARNERA M, GARGANTE M P, MALAGUARNERA G, et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy[J]. European journal of gastroenterology & hepatology, 2010, 22(2): 199-206.

[34] HOSCHEIDT S, SANDERLIN A H, BAKER L D, et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: a randomized trial[J]. Alzheimer's & dementia, 2022, 18(3): 457-468.

[35] PAKNAHAD Z, SHEKLABADI E, DERAKHSHAN Y, et al. The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: a randomized clinical controlled trial[J]. Complementary therapies in medicine, 2020, 50: 102366.

[36] LI J, CAPUANO A W, AGARWAL P, et al. The MIND diet, brain transcriptomic alterations, and dementia[J]. Alzheimer's & dementia, 2024, 20(9): 5996-6007.

[37] NAVARRETE-PÉREZ A, GÓMEZ-MELERO S, ESCRIBANO B M, et al. MIND diet impact on multiple sclerosis patients: biochemical changes after nutritional intervention[J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(18): 10009.

[38] DAHLIN M, WHEELOCK C E, PRAST-NIELSEN S. Association between seizure reduction during ketogenic diet treatment of epilepsy and changes in circulatory metabolites and gut microbiota composition[J]. eBioMedicine, 2024, 109: 105400.

[39] CAPRIO M, MORICONI E, CAMAJANI E, et al. Very-low-calorie ketogenic diet vs hypocaloric balanced diet in the prevention of high-frequency episodic migraine: the EMIKETO randomized, controlled trial[J]. Journal of translational medicine, 2023, 21(1): 692.

[40] CIGNARELLA F, CANTONI C, GHEZZI L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota[J]. Cell metabolism, 2018, 27(6): 1222-1235.e6.

（责任编辑：李晓炜）