DOI:10.3724/cbls.2026089 **CSTR**:32203.14.cbls.2026089
文章编号:1004-0374(2026)05-0811-10

特殊环境下肠道菌群变化与认知功能障碍的相关性研究进展

张佳君[1],樊梦雅[2],王世锋[2*]
(1 上海海洋大学食品学院,上海 201306;2 海军军医大学海军特色医学中心,上海 200433)

摘 要:近年来,肠道菌群在神经科学领域受到广泛关注,肠道菌群与认知功能之间存在着紧密联系。认知功能是保障作业安全与作业效率的关键基础,其稳态维持对特殊环境下的作业安全与作业效能具有关键意义。高原、高温、航空航天、航海潜水等特殊作业环境会破坏肠道菌群平衡,导致肠道屏障损伤,相关代谢物质可经肠-脑轴引发认知功能障碍。本综述聚焦肠道菌群与认知功能的双向调控作用,着重探讨肠道菌群通过神经、免疫及代谢等途径影响认知功能的内在联系,探讨在特殊环境(如高原、高温、航空航天及航海潜水)下肠道菌群的变化和对认知功能的影响,以及益生菌、粪菌移植、饮食、运动及高氧等各种干预措施在改善认知功能中的应用,以期为特殊环境引起的认知功能障碍的防治提供新的理论依据。

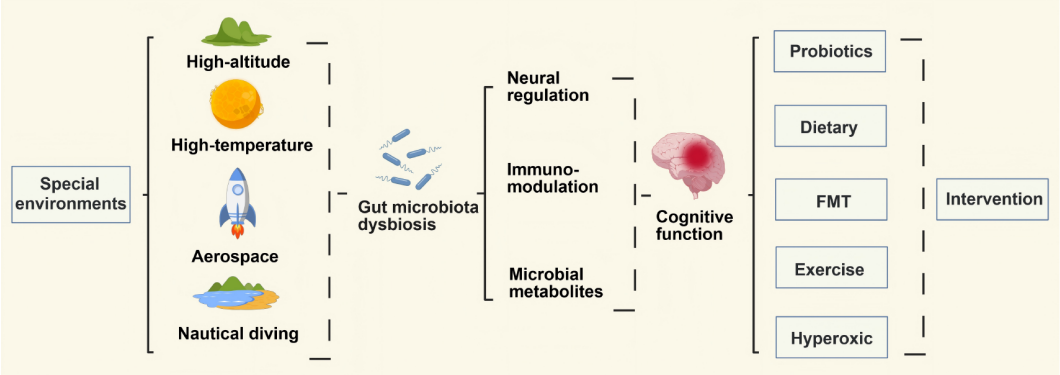
关键词:特殊环境;肠道菌群;认知功能;微生物-肠-脑轴
中图分类号:Q939.9;R749.1 **文献标识码**:A

Research progress on the association between changes in the gut microbiota and cognitive impairment in special environments

ZHANG Jia-Jun[1], FAN Meng-Ya[2], WANG Shi-Feng[2*]
(1 College of Food Sciences and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 2 Naval Specialty Medical Center, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: In recent years, the gut microbiota has attracted widespread attention in the field of neuroscience, and a close link has been established between the gut microbiota and cognitive function. Cognitive function is a key foundation for ensuring operational safety and efficiency, and maintaining its homeostasis is of critical importance for operational safety and performance in special environments. Special operational environments such as high-altitude, high-temperature, aerospace, and maritime diving can disrupt the balance of the gut microbiota, leading to damage to the intestinal barrier; related metabolic substances then trigger cognitive dysfunction via the gut-brain axis. This review focuses on the bidirectional regulatory relationship between the gut microbiota and cognitive function, emphasising the intrinsic links through which the gut microbiota influences cognitive function via neural, immune and metabolic pathways. It analyses changes in the gut microbiota and their impact on cognitive function under extreme conditions (such as high-altitude, high-temperature, aerospace and marine diving environments), as well as the application of various interventions—including probiotics, faecal microbiota transplantation, diet, exercise and hyperoxia in improving cognitive function, with the aim of providing a new theoretical basis for the prevention and treatment of cognitive dysfunction induced by extreme environments.

收稿日期:2025-07-14; **修回日期**:2025-08-25
***通信作者**:E-mail: 156362518@qq.com



Key words: special environments; gut microbiota; cognitive function; microbiota-gut-brain axis

认知功能涵盖学习、记忆、注意力及执行功能等多个方面，是大脑高级神经活动的核心体现。在过去，认知功能障碍相关疾病，如阿尔茨海默病、帕金森病等，其研究主要围绕遗传、神经退行性变等传统因素展开[1]。近年来，随着微生物组学技术的迅猛发展，“微生物-肠-脑轴”(microbiota-gut-brain axis，MGBA)的发现为认知功能的研究提供了新视角，肠道菌群与认知之间的关联成为研究热点。最新研究表明，肠道微生物群在调节脑部活动和认知功能方面发挥重要作用，微生物通过肠-脑轴介导代谢系统、外周免疫系统和中枢神经系统之间的沟通[2]。近期多项研究进一步深化了对菌群-认知关联机制的认识。2025年，Zhu等[3]发现，体重指数(BMI)水平相同的精神分裂症患者(SZ)与正常对照(NC)之间的肠道菌群存在显著差异，并确定了具有临床特征的微生物关联，从而提供了对肠道微生物群如何影响SZ患者认知缺陷的新见解[4]。2024年，Zhong等[5]发现蜜蜂肠道菌*Gilliamella apicola*通过脂肪酸去饱和酶2(FADS2)代谢亚油酸产生内源性大麻素，显著增强宿主的学习与记忆能力。2024年，Jiao等[6]通过对83例90岁以上长寿人群及81例家属的肠道菌群进行分析，发现天门冬酰胺肠球菌、哈氏梭菌和产甲酸草酸杆菌等特征菌群可通过合成γ-氨基丁酸、谷氨酸和胍丁胺等神经活性物质，显著增强大脑功能连接，进而提升认知能力。2023年，Li等[7]通过构建睡眠剥夺小鼠模型发现，肠道菌群紊乱可激活小胶质细胞过度吞噬海马突触蛋白，导致认知功能损伤；而补充*Akkermansia muciniphila*菌可通过调节短链脂肪酸代谢，重塑小胶质细胞稳态，有效逆转认知障碍。这些研究从菌群代谢产物介导的神经调节及免疫调控角度，系统阐明了肠道菌群参与认知功能调控的分子机制，为认知障碍相关疾病的防治提供了新靶点与理论依据。

个体间肠道菌群组成差异明显，受环境、遗传、饮食、年龄等多因素调控，其中环境因素在肠道菌群的变化中扮演重要角色。长期处于压力环境会改变肠道菌群的组成和多样性，使得有益菌减少，有害菌增加，进而干扰MGBA的正常功能，导致认知功能下降[8]。而在特殊环境下，如高原、高温、航空航天及航海潜水环境，环境因素对肠道菌群的影响更为显著。高原地区的低氧环境[9]、高温环境下的脱水[10]、航空航天中的微重力及宇宙辐射[11]、航海潜水中的高压及特殊饮食等[12]，都会导致肠道菌群发生改变。这些变化不仅影响特殊环境下工作人员的身体健康，还会造成认知功能障碍，降低工作效率，增加操作失误的风险。

1 肠道菌群对认知功能的影响

肠道菌群与认知功能密切相关，MGBA本质上是大脑与肠道微生物之间形成的双向调控通路，其核心功能在于协同调控机体稳态，并为肠道菌群及其代谢产物向大脑的转运提供潜在机制。这些机制具体涵盖神经调控途径、免疫调控途径及代谢产物的作用等，肠道微生物可借助上述途径，对大脑的行为活动、记忆形成及认知功能产生直接或间接的影响[13]。

1.1 神经调控途径

迷走神经是副交感神经的重要组成部分，主要包括80%的传入纤维和20%的传出纤维，是肠道与大脑之间重要的神经连接，构成MGBA神经通路的关键部分[14]。脊髓和迷走神经传入神经收集胃肠道形成的机械信号和化学信号或是通过突触接收肠

道信号后,借助孤束核以及大脑更为高级的情绪调节网络与大脑沟通,将肠道的多种信息传递到大脑[15]。在肠-脑信号传导中,迷走神经并非通过与中枢神经系统的直接神经连接发挥作用,而是作为双向神经免疫内分泌通路的组成部分发挥作用[16]。肠内分泌细胞可借助其感觉神经元突触上的神经足细胞通过谷氨酸能信号传导向大脑传递肠道菌群变化信号[17],它参与构成的迷走神经-肝-脑-肠反射弧能控制调节性T淋巴细胞数量并维持肠道稳态,且膈下迷走神经切除会导致阿尔茨海默病小鼠大脑炎症因子水平升高,菌群多样性发生改变[18]。

1.2 免疫调节途径

免疫系统作为MGBA的重要组成部分,在胃肠道和大脑的双向交流方面发挥重要作用。肠道共生微生物通过调控宿主免疫应答,显著影响外周免疫细胞的活化状态,当肠道菌群失衡,肠道屏障功能受损,病原体和炎症因子易进入血液循环,引发全身炎症反应,这些炎症因子可进一步破坏血脑屏障,通过小胶质细胞活化介导神经炎症[19]。研究表明,免疫环境改变导致的神经炎症参与多种与认知功能障碍相关的中枢系统疾病的发病过程,且神经炎症参与调节包括学习、记忆、情绪在内的认知功能[20]。在阿尔茨海默病患者中,肠道菌群失衡与大脑中炎症反应加剧密切相关,炎症反应可能促进淀粉样蛋白β(Aβ)沉积和tau蛋白磷酸化,加速疾病进展[21]。

1.3 代谢产物的作用

肠道菌群的代谢产物如短链脂肪酸(SCFAs)、三甲胺-N-氧化物(TMAO)、氨基酸等显著影响认知功能。SCFAs主要包括乙酸、丙酸和丁酸,由大肠中的细菌发酵未消化的碳水化合物(特别是抗性淀粉和膳食纤维)生成[22]。其中,丁酸因其在胃肠道相关功能中的独特作用而备受关注,尤其在维持肠道屏障完整性方面具有重要意义:丁酸通过促进上皮紧密连接、作为结肠细胞ATP生产的燃料以及调节免疫系统发挥作用[23]。2022年,Xiao等[24]研究发现,通过粪菌移植(FMT)提高产SCFAs菌群的相对丰度进而提高SCFAs水平,可调节肠道微生物群,改善双侧颈总动脉阻断(BCCAO)诱导的肠道菌群失调、认知衰退和抑郁样行为。神经退行性疾病(包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、共济失调症等)的共同特征是大脑各区域存在有毒蛋白质沉积物或寡聚体,这些寡聚体被认为是引发氧化应激、神经炎症及突触功能障碍的根本原因,最终导致细胞凋亡;而由人类肠道微生物群产生的TMAO,因在抑制蛋白质聚集中的潜力受到广泛关注,其可通过调节蛋白质折叠、聚集过程及在内质网(ER)中调控蛋白质质量控制(PQC)发挥重要作用[25]。此外,已有多项研究发现,TMAO具有抑制多种神经退行性疾病相关毒性蛋白包涵体形成的潜力,有望成为神经退行性疾病治疗药物[26]。

2 认知功能对肠道菌群的反作用

认知功能可通过神经调节和行为因素对肠道菌群产生反作用,影响肠道菌群的组成、多样性与生存环境,进而打破肠道微生态平衡。在神经调节方面,大脑神经活动经自主神经系统发挥作用,长期应激使交感神经兴奋,改变肠道环境,抑制有益菌生长、促进有害菌繁殖,使得焦虑状态下肠道物理屏障受损、菌群失衡,进而影响大脑神经递质系统[27]。在行为因素上,认知障碍患者常常饮食结构不合理,摄入过多高脂高糖食物且膳食纤维不足,改变了肠道营养供应,致使菌群组成和多样性发生改变[28];同时,认知功能影响运动行为,认知受损会降低运动能力和意愿,引发肠道菌群失调[29]。

2.1 神经调节对肠道菌群的影响

大脑的神经活动可以通过自主神经系统对肠道菌群产生影响。交感神经和副交感神经的平衡调节肠道运动、分泌和血液供应,进而影响肠道菌群生存环境。在长期的精神压力或应激状态下,交感神经兴奋会减少肠道的血液流量,改变肠道的蠕动频率和酸碱度,以上这些变化可能不利于某些有益菌的生长,而促进有害菌的繁殖,从而影响中枢神经系统的兴奋性和认知功能[30]。肠道菌群对自主神经信号的响应具有高度敏感性。在焦虑模型中,交感神经兴奋可诱导肠黏膜杯状细胞分泌异常,导致黏蛋白层厚度降低,直接破坏肠道物理屏障[31]。2025年,Ritz等[32]发现抑郁症和焦虑症患者的肠道菌群组成与健康人群存在显著差异,有益菌数量减少,有害菌相对增加,这种菌群失衡可能通过MGB轴影响大脑神经递质系统、神经可塑性和应激反应。

2.2 行为因素导致的菌群变化

认知功能影响下的行为习惯也会对肠道菌群产生影响。认知障碍患者可能存在饮食结构不合理的问题,如摄入过多的高脂、高糖食物,而膳食纤维摄

入不足[33]。这种不健康的饮食行为会改变肠道内的营养物质供应,从而影响肠道菌群的组成和多样性。部分阿尔茨海默病患者由于认知功能下降,自主饮食能力受到影响,其肠道菌群中有益菌的丰度明显低于健康人群,且菌群的多样性也显著降低[34]。运动行为同样受认知功能的调控,而规律的运动有助于维持肠道菌群的平衡。认知正常的个体更有可能进行规律运动,这会促进肠道蠕动,增加肠道内氧气供应,有利于有益菌的生长和定植;而认知功能受损的个体,运动能力和意愿下降,可能导致肠道菌群失调[35]。

3 特殊环境下肠道菌群与认知的研究

特殊环境(高原、高温、航天及航海/潜水)通过不同机制影响肠道菌群平衡:高原缺氧上调普氏菌属丰度而下调乳杆菌属丰度,高温通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)下调乳杆菌丰度,航天环境减少菌群多样性及SCFAs合成,航海/潜水则导致厚壁菌门减少和致病菌增殖,这些变化通过SCFAs代谢紊乱、神经炎症等肠-脑轴途径损害认知功能,表现为记忆减退、焦虑等症状[36]。干预研究显示,补充谷氨酰胺、益生菌(如植物乳杆菌、双歧杆菌)及高纤维饮食可改善菌群失调,缓解认知障碍,为特殊环境健康防护提供了新策略[37]。

3.1 高原环境

高原环境以低压缺氧、强紫外线辐射、昼夜温差大及干燥气候为特征,人体暴露于高原时,通过增加心输出量和红细胞生成以适应低氧环境,但长期缺氧可引发肠道黏膜屏障功能下降,导致肠道菌群结构发生改变。2025年,Zhou等[38]研究发现,患有认知障碍的年轻高海拔移民存在独特的宏基因组与代谢组学特征,其中梭菌属丰度和血清L-缬氨酸水平显著降低;经体内外实验验证,梭菌属可通过强化肠道屏障、促进L-缬氨酸吸收及减轻海马体炎症,缓解低压缺氧诱导的认知障碍,这些发现或为高海拔环境相关认知障碍的预防与治疗策略提供理论基础。高原土生动物肠道菌群中的产SCFAs菌,如普氏菌属等相关菌群种类和丰度显著增加,能够增强SCFAs合成,提升宿主能量代谢效率[39]。在认知方面,暴露于高海拔缺氧环境会降低小鼠的短期和长期记忆能力以及海马体依赖的恐惧记忆能力,同时导致小鼠肠道乳杆菌属(*Ligilactobacillus*)和毛螺菌科(*Muribaculum*)相对丰度下降;此外,缺氧条件会增加肠道和血脑屏障的通透性,将暴露于缺氧环境的小鼠的粪便微生物群移植到未经处理但使用过抗生素的小鼠体内,会导致类似的记忆障碍和肠道菌群丰度变化,同时导致肠道/血脑屏障通透性增加[40]。2023年,Zhang等[41]研究发现,高海拔环境与抗生素治疗会显著改变结肠微生物群:一方面降低其丰富度与多样性,另一方面重塑微生物群落的组成及结构。2025年,Zhao等[42]的研究发现,肠道微生物群紊乱可能会加剧高海拔暴露引起的鼠类工作记忆功能障碍,表明高海拔暴露与MGBA存在密切关联;进一步的研究揭示,特化菌群通过重构能量代谢网络,在维持脑供能稳定性中发挥关键作用,为人类高原认知保护提供了进化生物学启示。

3.2 高温环境

高温环境(持续≥35 ℃且相对湿度≤30%的干燥热暴露)会引发机体热应激反应,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,导致皮质酮水平升高,同时损伤肠道黏膜屏障功能[43]。研究发现,高温暴露(38 ℃,72 h)可使小鼠肠道菌群多样性显著降低,其中*Lactobacillus murinus*丰度下降,*Enterococcus faecalis*丰度增加,而在夏季高温期人类粪便中的*Lactobacillus*属丰度也会降低[44]。高温环境通过改变肠道菌群组成和功能影响宿主的认知功能。研究表明,高温暴露可导致肠道菌群多样性下降,特别是与梭菌目和盐单胞菌属相关的属和操作分类单元(OTUs)的相对丰度在热应激组中较高,而与拟杆菌目和链球菌属相关的属和OTUs的相对丰度较低[45]。2024年,Weng等[46]研究发现,湿热环境会引发肠道微生物群失调(如鼠乳杆菌丰度下降),且代谢组学分析显示血清中次级胆汁酸(如石胆酸)水平升高;此外,血清与大脑皮层中促炎细胞因子表达上调,PI3K/AKT/NF-κB信号通路被激活,以及大脑皮层小胶质细胞的炎症反应,均提示神经炎症加剧。

3.3 航空航天环境

航空与航天环境包含微重力、宇宙辐射、昼夜节律紊乱以及密闭空间等特殊因素[47]。长期处于以上环境会导致肠道动力异常、免疫抑制和氧化应激,直接影响肠道菌群定植,进而影响认知功能[48]。2025年,Yang等[49]研究发现,长期太空飞行所特有的微重力、空间辐射、昼夜节律紊乱(如国际空间站

16次昼夜交替/24 h)及隔离环境,会导致宇航员肠道菌群发生改变(促炎菌增多、有益菌减少),且这种菌群失衡会通过MGBA(有益菌减少导致短链脂肪酸不足,菌群紊乱干扰神经递质合成并激活免疫炎症反应)损害认知功能。NASA的多项研究发现,宇航员在太空飞行期间,肠道菌群多样性下降,厚壁菌门与拟杆菌门比例失衡,伴随促炎菌(如肠杆菌属)丰度升高。2023年,Turroni等[50]对国际空间站宇航员粪便菌群的分析显示,太空飞行导致菌群代谢发生改变,短链脂肪酸合成相关通路下调,而短链脂肪酸可通过血脑屏障调节神经炎症与突触可塑性。2022年,Caswell等[51]研究发现,长期太空飞行所特有的微重力环境会破坏皮肤微生物群稳态;与此同时,病原体(病毒与细菌)的毒力会显著增强。这两大因素共同作用,对宇航员的整体皮肤健康、认知功能及心理健康均产生不良影响。

3.4 航海与潜水环境

航海与潜水环境存在振动、噪声、高压氦氧暴露以及昼夜节律紊乱等问题。长期处于以上环境中,人体会出现肠道动力异常、营养吸收障碍和心理应激等状况。2024年,Daubresse等[52]在相关研究中构建了小鼠模拟潜水模型,并采用 7% CO_2高压环境对小鼠进行干预;对小鼠初始粪便菌群进行16S rDNA测序分析证实,肠道菌群可间接影响潜水减压病(DCS)的发生风险。其中,*Akkermansia*丰度与DCS发生率呈负相关,空气暴露组中*Lachnospiraceae_GCA-9000066575*丰度下调可减少 DCS 发病,而*Lachnospiraceae_Blautia*丰度上调则会增加DCS患病风险。2019年,Yuan等[53]的研究表明,在氦氧饱和的高压氧环境中,双歧杆菌属的丰度会下降;此外,一些产SCFAs的细菌,如*Fusicatenibacter*、*Faecalibacterium*、*Eubacterium rectale*和*Anaerostipes*的数量也呈下降趋势,使得病原菌感染风险增加;而在饱和潜水期间,服用益生菌或益生元可能会防止这些不良变化。2024年,Kageyama等[54]的研究表明,潜水员在45个绝对大气压(ATA)深潜时认知功能受损,表明了在深海潜水过程中监测认知功能的重要性,突出了对潜水员进行教育和培训的必要性。高压氦氧潜水可导致潜水员肠道菌群丰度下降,双歧杆菌和产SCFAs菌(如费氏菌)显著减少,条件致病菌(如艰难梭菌)增加;而菌群失调与焦虑、抑郁等相关,且焦虑程度与特定菌属(如柔嫩梭菌、沙氏别样杆菌)丰度呈正相关,而与双歧杆菌丰度呈负相关;通过益生菌干预(如长双歧杆菌、植物乳杆菌),可缓解航行压力相关的菌群紊乱和焦虑症状[55]。

4 菌群在改善认知功能中的作用

在特殊环境下,机体功能常面临严峻挑战,认知功能的改变对工作效率具有重要影响。研究表明,低氧环境会干扰大脑正常代谢,致使认知功能下降,从而降低工作效率,传统的药物干预虽能在一定程度上缓解症状,但往往会引起肠道菌群发生改变,降低菌群的丰富度,对肠道微生态平衡造成破坏,并且可能进一步影响认知功能[56]。肠道菌群将来可能成为特殊作业人群认知功能障碍干预的新靶点。

4.1 益生菌干预

益生菌是一类对宿主健康有益的活性微生物,适量摄入可通过多种机制发挥重要作用。益生菌能调节肠道菌群平衡,抑制有害菌生长,促进营养物质吸收,增强肠道屏障功能,对肠道健康产生积极影响,也可以通过“MGB轴”影响中枢神经系统[57]。研究表明,肠道菌群能产生如γ-氨基丁酸、血清素等神经递质,这些物质可调节大脑功能,影响情绪、认知等;如双歧杆菌和乳杆菌等常见益生菌,在动物实验中已被证实可调节神经递质水平,缓解焦虑和抑郁等情绪症状[58]。2022年,冀瑶瑶[59]研究发现,向高脂饮食喂养的小鼠灌胃副干酪乳杆菌Jlus66连续10周可减轻该小鼠的神经炎症、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。2023年,Li等[60]的研究表明,肠道菌群失调通过激活小胶质细胞吞噬突触,在睡眠剥夺(SD)引起的认知障碍中扮演重要角色。补充*A. muciniphila*可增加SCFAs的产生并维持小胶质细胞稳态,有望成为预防SD引起的认知功能障碍的一种新策略。

益生菌已在多种疾病中展现出防治潜力。在神经系统疾病方面,植物乳杆菌PS128(*Lactobacillus plantarum* PS128)可改善自闭症谱系障碍(ASD)小鼠的症状,通过抑制促炎细胞因子产生,调节神经递质水平,减轻炎症反应,从而改善社交行为和重复刻板行为[61]。帕金森病(PD)患者补充特定益生菌组合能改善肠道菌群失衡,减轻肠道炎症,改善运动功能[62]。在代谢疾病领域,*A. muciniphila*经巴氏杀菌处理后,可显著提高超重/肥胖受试者的胰岛素

敏感性,降低炎症相关指标水平;口服韦氏布劳特菌产品可改善肥胖和2型糖尿病(T2DM)表型[63]。

4.2 粪菌移植(FMT)

粪便微生物群移植(FMT)作为调节肠-脑轴的新兴手段,通过重建肠道菌群多样性展现出治疗潜力[64]。2022年,Parker等[65]研究发现衰老的肠道微生物群会导致肠道-大脑和肠道-视网膜轴发生有害变化,这表明调节微生物可能对预防晚年与炎症相关的组织衰退有治疗作用。2024年,Cerna等[66]将年轻训练供体(YT)的粪便微生物群移植到中年或老年小鼠中,发现能够调节老年小鼠的肠道通透性、炎症、短链脂肪酸水平和肠道微生物群组成,改善认知功能和突触可塑性。2025年,Zhang等[67]的研究表明,将供体小鼠粪便微生物群移植至伪无菌DCI小鼠,可改变其肠道菌群组成与丰度,改善结肠及海马病理损伤;而采用经糖利平汤(TLP)和槲皮素(QR)处理的供体粪便悬液进行FMT,能进一步改善伪无菌DCI小鼠认知功能和肠道菌群失调,并维持肠屏障与血脑屏障完整性。FMT治疗的优势在于通过恢复菌群多样性实现比益生菌更持久的疗效,并在阿尔茨海默病小鼠模型中被证实可通过维持肠道稳态改善学习记忆能力[68]。

4.3 饮食与营养素干预

饮食习惯的改变对调节肠道菌群和改善认知功能意义重大,不同饮食模式和营养素干预能通过多种机制影响肠道菌群及其代谢产物,进而对认知功能产生积极作用[69]。2024年,Dissanayaka等[70]发现饮食通过调节肠道菌群组成及功能,经肠-脑轴(GBA)影响认知功能:肠道菌群发酵饮食成分产生短链脂肪酸(SCFAs)、神经递质等代谢物,通过调节神经炎症、氧化应激及血脑屏障完整性,进而改善或延缓认知障碍。2022年,Haskell-Ramsay等[71]的研究表明,在健康的非老年人样本中,食用坚果4周可以改善认知能力,同时与肠道健康相关的微生物类群丰度也会上调。地中海饮食备受关注,2024年,Seelarbokus等[72]研究发现,高地中海饮食依从性可能与全球认知功能及多种胃肠道症状的显著改善相关,其作用机制可能与肠道微生物群组成变化有关。2020年,Liu等[73]研究发现,间接禁食能上调糖尿病小鼠肠道内乳酸菌等益生菌的相对丰度,提高血浆中5-羟色胺等肠道代谢产物的浓度以及粪便中乙酸等短链脂肪酸的水平,这些变化可能通过“微生物-代谢物-脑轴”改善小鼠认知功能障碍;此外,间歇性禁食还能调节海马组织相关信号通路,抑制脑IR,改善神经炎症。生酮饮食和高纤维饮食也可通过改变肠道菌群和相关代谢产物缓解认知功能障碍[74]。目前饮食方式和营养素干预通过调节肠道菌群改善认知功能的潜在分子机制仍不明确,需要更多动物和临床研究深入探究,以明确具体调节机制以及对大脑神经生物学过程的影响,为开发基于饮食的认知功能改善策略提供坚实的理论基础。

4.4 其他干预

除以上三种干预方法外,还存在一些其他的干预手段,如药物干预、运动干预、高氧干预等,都可以通过各种机制影响肠道菌群,从而改善认知功能。2024年,Xiao等[75]发现Qi-Fu-Yin可改善老年APP/PS1转基因小鼠的运动协调能力,提高其存活率,并在冷应激刺激下延长其存活天数;研究表明,Qi-Fu-Yin对APP/PS1转基因小鼠的抗衰老作用以及认知改善作用可能是通过调节肠道菌群多样性、物种丰富度和主要活性酶的功能来实现的。2023年,Morella等[76]研究发现,运动干预对阿尔茨海默病(AD)、轻度认知障碍(MCI)及帕金森病(PD)患者的认知功能有改善作用:对于AD与MCI,动物实验显示有氧与抗阻训练可减少Aβ积累、改善海马体记忆,人体研究证实其能降低痴呆风险、延缓认知下降;对于PD,动物实验表明有氧训练可改善记忆缺陷,人体研究发现运动能提升患者整体认知功能。同时,运动可调节肠道菌群形成“肠道-肌肉-大脑轴”,间接助力认知改善。高压氧(HBOT)疗法是一种公认的改善组织氧合的方法,常用于治疗各种炎症性疾病,包括感染性疾病[77]。有研究表明,高压氧通过重塑与弯曲杆菌门相关的代谢物来改善慢性应激模型小鼠的抑郁样行为[78]。2024年,Li等[79]发现HBOT可调节克罗恩病(CD)患者肠道微生物群的失衡,并减轻肠道和全身性炎症,从而改善由肠道菌群紊乱引起的认知功能衰退。

5 总结与展望

本文梳理了肠道菌群与认知功能的关联及调控机制,明确了MGBA为其核心枢纽:肠道菌群与认知功能通过神经、免疫等途径双向交流形成“菌群-认知”动态平衡,特殊环境(高原低氧、微重力等)可破坏肠道菌群稳定性,间接损害认知,印证了肠-脑轴

的中介作用。在干预层面，益生菌、粪菌移植、地中海饮食等可通过调节菌群代谢或多样性改善认知，药物、运动等非直接靶向方式构成了补充路径。

然而，当前研究仍存在以下不足：在机制上，菌群代谢产物调控大脑的分子通路及认知反向影响菌群的信号机制尚未阐明；在临床中，微生物疗法缺乏大规模数据支撑，个性化方案及多手段联合策略亟待探索。未来需依托多组学技术解析机制，推动微生物疗法规范化，结合个体特征构建精准医疗体系，实现菌群调控改善认知的临床目标。

参考文献

[1] Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. Eur J Med Chem, 2021, 216: 113320.

[2] Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. Nutrients, 2021, 13: 2099.

[3] Zhu B, Liang L, Huang Y, et al. Exploring the relationship between the gut microbiota and cognitive function in schizophrenia patients with distinct weights. Schizophr Res, 2025, 280: 103–13.

[4] Zhu B, Liang L, Chen S, et al. Multi-kingdom microbial changes and their associations with the clinical characteristics in schizophrenia patients. Transl Psychiatry, 2025, 15: 228.

[5] Zhong Z, Mu X, Lang H, et al. Gut symbiont-derived anandamide promotes reward learning in honeybees by activating the endocannabinoid pathway. Cell Host Microbe, 2024, 32: 1944–58.e7.

[6] Jiao B, Ouyang Z, Liu Q, et al. Integrated analysis of gut metabolome, microbiome, and brain function reveal the role of gut-brain axis in longevity. Gut Microbes, 2024, 16: 2331434.

[7] Li N, Tan S, Wang Y, et al. *Akkermansia muciniphila* supplementation prevents cognitive impairment in sleep-deprived mice by modulating microglial engulfment of synapses. Gut Microbes, 2023, 15: 2252764.

[8] Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. Nat Rev Microbiol, 2021, 19: 241–55.

[9] Pral LP, Fachi JL, Corrêa RO, et al. Hypoxia and HIF-1 as key regulators of gut microbiota and host interactions. Trends Immunol, 2021, 42: 604–21.

[10] Weng H, Deng L, Wang T, et al. Humid heat environment causes anxiety-like disorder via impairing gut microbiota and bile acid metabolism in mice. Nat Commun, 2024, 15: 5697.

[11] Wadhwa A, Moreno-Villanueva M, Crucian B, et al. Synergistic interplay between radiation and microgravity in spaceflight-related immunological health risks. Immun Ageing, 2024, 21: 50.

[12] Monnoyer R, Haugum K, Lautridou J, et al. Shifts in the oral microbiota during a four-week commercial saturation dive to 200 meters. Front Physiol, 2021, 12: 669355.

[13] 刘旭升, 刘鉴霄, 彭博, 等. 肠道菌群在术后谵妄中的作用机制及其防治策略研究进展. 华西医学, 2025, 40: 659–64.
Liu XS, Liu JX, Peng B, et al. Research progress on the role mechanism of gut flora in postoperative delirium and its prevention strategy. West China Med J, 2025, 40: 659-64.

[14] Begum N, Mandhare A, Tryphena KP, et al. Epigenetics in depression and gut-brain axis: A molecular crosstalk. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1048333.

[15] Han Y, Wang B, Gao H, et al. Vagus nerve and underlying impact on the gut microbiota-brain axis in behavior and neurodegenerative diseases. J Inflamm Res, 2022, 15: 6213–30.

[16] Liu Y, Sanderson D, Mian MF, et al. Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of *Lactobacillus rhamnosus* on behavior and the corticosterone stress response. Neuropharmacology, 2021, 195: 108682.

[17] Kaelberer MM, Rupprecht LE, Liu WW, et al. Neuropod cells: The emerging biology of gut-brain sensory transduction. Annu Rev Neurosci, 2020, 43: 337–53.

[18] Wu Y, Zhang Y, Xie B, et al. Rhanp attenuates endotoxin-derived cognitive dysfunction through subdiaphragmatic vagus nerve-mediated gut microbiota-brain axis. J Neuroinflammation, 2021, 18: 300.

[19] Colombo AV, Sadler RK, Llovera G, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote Aβ plaque deposition. eLife, 2021, 10: e59826.

[20] 赵梦琦, 廖红. 神经炎症与疾病中的认知功能障碍的关系研究进展. 中国药科大学学报, 2019, 50: 497–504.
Zhao MQ, Liao H. Researches progress of the relationship between neuro-inflammation and cognitive function. J China Pharm Univ, 2019, 50: 497-504.

[21] Liu Q, Xi Y, Wang Q, et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer′s disease mouse model via regulating the gut microbiota-brain axis. Brain Behav Immun, 2021, 95: 330–43.

[22] Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: Linking diet, the microbiome and immunity. Nat Rev

Immunol, 2024, 24: 577–95.

[23] Acharya R, Shetty SS, Kumari NS. Fatty acid transport proteins (FATPs) in cancer. Chem Phys Lipids, 2023, 250: 105269.

[24] Xiao W, Su J, Gao X, et al. The microbiota-gut-brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short-chain fatty acids. Microbiome, 2022, 10: 62.

[25] Hays KE, Pfaffinger JM, Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. Gut Microbes, 2024, 16: 2393270.

[26] Kumari K. Role of TMAO on folding behavior of various proteins associated with neurodegeneration [M]//Singh LR, Dar TA, Kumari K. Cell osmolytes: From chaperoning protein folding to clinical perspectives. Singapore: Springer, 2024: 35–54.

[27] Macpherson AJ, Pachnis V, Prinz M. Boundaries and integration between microbiota, the nervous system, and immunity. Immunity, 2023, 56: 1712–26.

[28] Leigh SJ, Morris MJ. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866: 165767.

[29] Zhang L, Liu R, Song Z, et al. Exercise, diet, and brain health: From the perspective of gut microbiota regulation. Nutrients, 2025, 17: 1686.

[30] Farooq RK, Alamoudi W, Alhibshi A, et al. Varied composition and underlying mechanisms of gut microbiome in neuroinflammation. Microorganisms, 2022, 10: 705.

[31] Hirschberg S, Gisevius B, Duscha A et al. Implications of diet and the gut microbiome in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci, 2019, 20: 3109.

[32] Ritz NL, Brocka M, Butler MI, et al. Social anxiety disorder-associated gut microbiota increases social fear. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121: e2308706120.

[33] Morris MJ, Hasebe K, Shinde AL, et al. Time-restricted feeding does not prevent adverse effects of palatable cafeteria diet on adiposity, cognition and gut microbiota in rats. J Nutr Biochem, 2024, 134: 109761.

[34] Zeng C, Yang P, Cao T, et al. Gut microbiota: An intermediary between metabolic syndrome and cognitive deficits in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 106: 110097.

[35] Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, et al. Exercise and the gut microbiome: A review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. Exerc Sport Sci Rev, 2019, 47: 75–85.

[36] Liu C, Yang S, Wang L, et al. The gut microbiome: Implications for neurogenesis and neurological diseases. Neural Regen Res, 2022, 17: 53–8.

[37] Ruiz-Gonzalez C, Roman P, Rueda-Ruzafa L, et al. Effects of probiotics supplementation on dementia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 108: 110189.

[38] Zhou W, Zhou Y, Zhang S, et al. Gut microbiota′s role in high-altitude cognitive impairment: The therapeutic potential of *Clostridium* sp. supplementation. Sci China Life Sci, 2025, 68: 1132–48.

[39] Jia Z, Zhao X, Liu X, et al. Impacts of the plateau environment on the gut microbiota and blood clinical indexes in Han and Tibetan individuals. mSystems, 2020, 5: e00660–19.

[40] Li W, Wang Y, Shi Y, et al. The gut microbiota mediates memory impairment under high-altitude hypoxia via the gut-brain axis in mice. FEBS J, 2025, 292: 809–26.

[41] Zhang X, Jia X, Wang S, et al. Disrupted gut microbiota aggravates spatial memory dysfunction induced by high altitude exposure: A link between plateau environment and microbiome-gut-brain axis. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 259: 115035.

[42] Zhao Z, Zhang X, Sun N, et al. *Lactobacillus johnsonii* HL79 modulates the microbiota-gut-brain axis to protect cognitive function in mice chronically exposed to high altitude. Front Microbiol, 2025, 16: 1561400.

[43] He X, Lu Z, Ma B, et al. Chronic heat stress alters hypothalamus integrity, the serum indexes and attenuates expressions of hypothalamic appetite genes in broilers. J Therm Biol, 2019, 81: 110–17.

[44] Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, et al. Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. Front Microbiol, 2018, 9: 2013.

[45] He J, Guo H, Zheng W, et al. Heat stress affects fecal microbial and metabolic alterations of primiparous sows during late gestation. J Anim Sci Biotechnol , 2019, 10: 84.

[46] Weng H, Deng L, Wang T, et al. Humid heat environment causes anxiety-like disorder via impairing gut microbiota and bile acid metabolism in mice. Nat Commun, 2024, 15: 5697.

[47] Zong H, Fei Y, Liu N. Circadian disruption and sleep disorders in astronauts: A review of multi-disciplinary interventions for long-duration space missions. Int J Mol Sci, 2025, 26: 5179.

[48] Seenivasan R, Pachiyappan JK, Marimuthu A, et al. Gut microbiota shifts in spaceflight: A case study evidence and countermeasures for microbial homeostasis. 3 Biotech, 2026, 16: 1–25.

[49] Yang J, Kim HD, Barrila J, et al. Navigating mental health in space: Gut-brain axis and microbiome dynamics. Exp Mol Med, 2025, 57: 1152–63.

[50] Turroni S, Magnani M, Kc P, et al. Gut microbiome and space travelers' health: State of the art and possible pro/prebiotic strategies for long-term space missions. Front Physiol, 2020, 11: 553929.

[51] Caswell G, Eshelby B. Skin microbiome considerations for long haul space flights. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 956432.

[52] Daubresse L, Portas A, Bertaud A, et al. CO_2 breathing prior to simulated diving increases decompression sickness risk in a mouse model: The microbiota trail is not forgotten. Int J Environ Res Public Health, 2024, 21: 1141.

[53] Yuan Y, Zhao G, Ji H, et al. Changes in the gut microbiota during and after commercial helium-oxygen saturation diving in China. Occup Environ Med, 2019, 76: 801–7.

[54] Kageyama N, Sawamura T. Effect of hyperbaric exposure on cognitive performance: An investigation conducting numerical Stroop tasks during a simulated 440 m sea water saturation diving. J Physiol Anthropol, 2024, 43: 24.

[55] Liao JF, Cheng YF, Li SW, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 ameliorates 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine-induced tic-like behaviors via its influences on the microbiota-gut-brain-axis. Brain Res Bull, 2019, 153: 59–73.

[56] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature, 2018, 555: 623–28.

[57] 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. 基因组学与应用生物学, 2020, 39: 5874–80.
Liang XZ, Liao MJ, Wang HB, et al. Research progress on the relation of human gut microbiota and some diseases. Genomics Appl Biol, 2020, 39: 5874-80.

[58] Bano N, Khan S, Ahamad S, et al. Microglia and gut microbiota: A double-edged sword in Alzheimer′s disease. Ageing Res Rev, 2024, 101: 102515.

[59] 冀瑶瑶. 副干酪乳杆菌 Jlus66 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 YY. Improvement of *Lactobacillus paracasei* Jlus66 on glucose and lipid metabolism disorders and cognitive impairment in obese mice[D]. Changchun: Jilin University, 2022.

[60] Li N, Tan S, Wang Y, et al. *Akkermansia muciniphila* supplementation prevents cognitive impairment in sleep-deprived mice by modulating microglial engulfment of synapses. Gut Microbes, 2023, 15: 2252764.

[61] Snigdha S, Ha K, Tsai P, et al. Probiotics: potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan. Pharmacol Ther, 2022, 231: 107978.

[62] Du Y, Li Y, Xu X, et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson′s disease. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 103: 92–7.

[63] 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. Nat Commun, 2022, 13: 4477.

[64] Yan M, Man S, Sun B, et al. Gut liver brain axis in diseases: The implications for therapeutic interventions. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 443.

[65] Parker A, Romano S, Ansorge R, et al. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain. Microbiome, 2022, 10: 68.

[66] Cerna C, Vidal-Herrera N, Silva-Olivares F, et al. Fecal microbiota transplantation from young-trained donors improves cognitive function in old mice through modulation of the gut-brain axis. Aging Dis, 2025, 16: 3649–70.

[67] Zhang W, Yi C, Song Z, et al. Reshaping the gut microbiota: Tangliping decoction and its core blood-absorbed component quercetin improve diabetic cognitive impairment. Phytomedicine, 2025, 140: 156560.

[68] Sun J, Xu J, Ling Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. Transl Psychiatry, 2019, 9: 189.

[69] Schneider E, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Feeding gut microbes to nourish the brain: Unravelling the diet-microbiota-gut-brain axis. Nat Metab, 2024, 6: 1454–78 .

[70] Dissanayaka DMS, Jayasena V, Rainey-Smith SR, et al. The role of diet and gut microbiota in Alzheimer′s disease. Nutrients, 2024, 16: 412.

[71] Haskell-Ramsay CF, Dodd FL, Smith D, et al. Mixed tree nuts, cognition, and gut microbiota: A 4-week, placebo-controlled, randomized crossover trial in healthy nonelderly adults. J Nutr, 2022, 152: 2778–88.

[72] Seelarbokus BA, Menozzi E, Schapira AHV, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota and parkinson′s disease: A systematic review. Nutrients, 2024, 16: 2181.

[73] Liu Z, Dai X, Zhang H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. Nat Commun, 2020, 11: 855.

[74] Ayten S, Bilici S. Modulation of gut microbiota through dietary intervention in neuroinflammation and Alzheimer′s and Parkinson′s diseases. Curr Nutr Rep, 2024, 13: 82–96.

[75] Xiao QY, Ye TY, Wang XL, et al. Effects of Qi-Fu-Yin on aging of APP/PS1 transgenic mice by regulating the intestinal microbiome. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 12: 1048513.

[76] Morella I, Negro M, Dossena M, et al. Gut-muscle-brain axis: Molecular mechanisms in neurodegenerative disorders and potential therapeutic efficacy of probiotic supplementation coupled with exercise. Neuropharmacology, 2023, 240: 109718.

[77] Fachi JL, Pral LP, Assis HC, et al. Hyperbaric oxygen augments susceptibility to *C. difficile* infection by impairing gut microbiota ability to stimulate the HIF-1α-IL-22 axis in ILC3. Gut Microbes, 2024, 16: 2297872.

[78] Zhang B, Dong W, Ma Z, et al. Hyperbaric oxygen improves depression-like behaviors in chronic stress model mice by remodeling gut microbiota and regulating host metabolism. CNS Neurosci Ther, 2023, 29: 239–55.

[79] Li Y, Sun R, Lai C, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates intestinal and systematic inflammation by modulating dysbiosis of the gut microbiota in Crohn′s disease. J Transl Med, 2024, 22: 518.