

肠道菌群紊乱与围术期神经认知功能障碍的研究进展*

丁希芝¹ 综述 李鹏² 审校

(1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院麻醉科, 四川 成都 610072)

【摘要】 围术期神经认知障碍(PND)是老年手术患者术后最常见的并发症之一,也是麻醉、精神、老年等专科共同关注的热点问题。目前,大量研究证实肠道菌群与大脑之间存在着重要的交互关联,称为肠-脑轴。肠道菌群在肠-脑轴中发挥核心作用,其稳态对神经认知功能具有重要的影响。本文基于国内外研究进展,就肠道菌群紊乱与 PND 的密切关系、手术和麻醉过程对肠道菌群稳态的破坏、以及通过调节肠道菌群对 PND 的干预作用等方面进行综述,以期为临床工作和科学研究提供参考。

【关键词】 肠道菌群紊乱;肠-脑轴;围术期神经认知障碍

【中图分类号】 R614 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 04. 029

Advances in research relating intestinal flora to neurocognitive function in the perioperative period

DING Xizhi¹ reviewing LI Peng² checking

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology, Chengdu 611731, China;

2. Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 611731, China)

【Abstract】 Perioperative neurocognitive disorders (PND) are one of the most common postoperative complications in elderly patients undergoing surgery, and a hot issue of common concern for anaesthesia, psychiatry and geriatric specialties. A number of studies have now confirmed the existence of an important interaction between gut flora and the brain, known as the gut-brain axis. Intestinal flora plays a central role in the gut-brain axis and its homeostasis has an important impact on neurocognitive function. This article reviews the close relationship between intestinal flora disorders and PND, the disruption of intestinal flora homeostasis during surgery and anaesthesia, and the intervention of PND by regulating intestinal flora, based on domestic and international research progress, with a view to providing reference for clinical work and scientific research.

【Key words】 Intestinal flora disorders; Entero-brain axis; Perioperative neurocognitive disorders

围术期神经认知障碍(Perioperative neurocognitive disorders, PND)包括术前和术后 12 个月内发生的所有围手术期认知功能改变,包括术后谵妄(Postoperative delirium, POD)、术后认知功能障碍(Postoperative cognitive dysfunction, POCD)等^[1]。PND 在高危患者中发生率高,可导致住院时间延长、住院费用增加、社会负担加重,以及患者远期预后不良。近年来,随着人口老龄化发展,老年患者接受外科手术比例逐年增加。由于生理功能的衰退和疾病所带来的影响,老年患者对手术、麻醉的耐受能力大大降低。PND 已成为老年患者常见的围术期并发症,尽管采取了多种预防措施,但均未取得理想效果,因

此进一步探讨 PND 发病机制显得尤为重要。最新研究表明,肠道菌群和 PND 之间通过肠-脑轴相互联系。肠道菌群通过参与免疫调节、神经内分泌调节等多种途径调控大脑功能,影响患者的认知、情绪和行为。手术麻醉过程可能通过直接或间接方式破坏肠道菌群稳态,引起认知功能紊乱。因此,本文旨在就肠道菌群紊乱与 PND 的关系进行综述,以期 PND 的预防提供新的思路 and 方向。

1 肠道菌群紊乱与 PND 关系密切

肠道菌群是存在于胃肠道中的复杂微生物系统,参与多种代谢途径、信号转导和免疫炎症轴的调节^[2]。大量研究证明,

基金项目:国家自然科学基金(82170634);四川省科技计划项目(2023YFS0137)

通讯作者:李鹏,主任医师,硕士生导师, E-mail: lipengmazui@163.com

引用本文:丁希芝,李鹏. 肠道菌群紊乱与围术期神经认知功能障碍的研究进展[J]. 西部医学, 2024, 36(4): 619-624. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 04. 029

肠-脑轴的紊乱在神经精神疾病和中枢神经系统功能中发挥关键作用。最近研究报道^[3], 肠道菌群组成异常可能是 PND 发生的基础, 可能在 PND 发生发展中起关键作用。肠-脑轴是一个双向通信系统, 调节大脑和肠道的功能。

1.1 肠道菌群紊乱和多种中枢系统疾病的关系 肠道微生物群的破坏与多种神经、精神疾病密切相关, 包括焦虑、抑郁、自闭症、精神分裂及神经退行性疾病等。目前, 肠道与大脑相互作用的确切机制尚未被完全理解。主流的观点认为神经内分泌系统、免疫系统、迷走神经以及一些胃肠激素和神经递质都参与了肠-脑轴调控^[4]。肠道微生物可通过直接(如迷走神经)和间接(如短链脂肪酸、细胞因子和关键的膳食氨基酸, 如色氨酸)途径将信息传递给大脑: 一方面, 肠道传入迷走神经在肠道内的感觉微环境有感知炎症调节因子的受体, 迷走神经传入纤维的细胞体位于结节神经节中并投射到脑干的孤束核, 然后由孤束核将信号传递给大脑的高级区域^[5]; 另一方面, 菌群代谢产物, 例如短链脂肪酸、色氨酸、细胞因子、神经活性物质等, 释放血液中。一旦进入血液, 微生物组及其因子可以改变外周免疫细胞功能, 促使免疫细胞与血脑屏障血脑屏障的相互作用, 改变血脑屏障完整性, 并穿过血脑屏障进入大脑激活小胶质细胞和星形胶质细胞以影响脑功能。另外, 细菌已被证明能产生和消耗哺乳动物神经递质, 如 γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺、组胺和多巴胺, 这些物质都作为神经递质或神经递质前体参与一系列与情绪、行为和认知相关的功能^[6]。

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD), 是一种与年龄有关的神经退行性疾病。近年的研究发现, AD 患者肠道菌群 α 多样性显著降低, 并在门、科、属、目分类上对 AD 患者的肠道细菌进行了研究, 其中拟杆菌(属)、放线菌(门)、瘤胃球菌(属)、毛螺菌科(科)和硝单胞菌(目)的丰度显著改变^[7]。肠道菌群失调所导致的代谢物(如脂多糖、胆汁酸、功能性淀粉样蛋白等)变化可能会通过引发神经炎症、神经细胞凋亡等途径进一步导致 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β) 沉积形成淀粉样斑块、过度磷酸化的 tau 蛋白在细胞内聚集形成的神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)等^[8], 从而促进 AD 的形成。

另外众多证据表明, 肠道菌群紊乱与自闭症、抑郁症、精神分裂症之间均存在密切关系。Naseribafrouei 等^[9]的研究证实, 与肠道炎症相关的另支菌属和与抑郁症相关的颤螺菌属水平在重度抑郁症患者中明显升高。Azouz 等^[10]在一组 40 名 3~12 岁的自闭症儿童中研究发现, 82.5% 的儿童合并胃肠道症状。此外, 在诊断为自闭症的患者中, 厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和疣微菌门均存在生态失调^[11]。在精神分裂症的发病机制中, 边缘部分多巴胺能传递的增加和谷氨酸能传递的抑制发挥重要作用。芽孢杆菌属可以分泌多巴胺, 肠道微生物群也可以影响谷氨酸的水平和代谢^[12]。由此可见, 肠道菌群与抑郁症、自闭症和精神分裂症的发病机制息息相关。

合并上述疾病的患者、也是 PND 的高危人群。例如高龄是 AD 和 POD 的易感因素, 65 岁以上患者 POD 发生率明显增加, 且随年龄增长而增加^[13]。术前存在认知功能改变(如痴呆、认知功能损害、抑郁等)的患者容易发生 PND^[14-15]。由此可以看出, 大量证据证明, 肠道菌群紊乱与 PND 存在共同的高

危人群, 也证明两者之间存在密切关系。

因此, 肠道菌群失调引起的“肠-脑轴”功能紊乱在多种神经精神疾病的起病和进展中均是一个重要的致病因素。调节肠道菌群组成, 改善其生理功能, 将有利于中枢神经系统疾病的防治。

1.2 肠道菌群紊乱导致 PND 的发病机制 大量研究证明, 肠道菌群组成异常可能在 PND 发生发展中起关键作用。一方面, 术后肠道菌群失调可能通过加重外周和中枢炎症反应来促进 PND 的发展^[16-17]。手术打击导致的中枢炎症反应反应是 PND 重要的发病基础, 手术和麻醉诱导的组织损伤和氧化应激可诱导局部或全身促炎细胞因子的释放, 并激活相应的炎症信号通路, 导致全身炎症^[18]。正常的肠道菌群相当于肠道的保护性生物屏障; 而肠道菌群失调不仅会产生神经毒性因子, 还会影响肠道粘膜通透性, 导致“漏肠”, 从而导致大量炎症和神经毒性因子进入中枢神经系统^[16]。促炎细胞因子可以利用血脑屏障内皮细胞表面的特定受体和转运体, 直接穿过血脑屏障, 诱发神经炎症^[17]。随着全身炎症的进展, 小胶质细胞出现活化的形态表型, 并释放增加的促炎因子, 如 IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 和活性氧(ROS)^[18]。小胶质细胞释放促炎因子, 将导致星形胶质细胞进一步激活, 并加重神经炎症^[19], 最后导致 PND 的发生率。在范嘉宁等^[20]的研究中也证实, 与伪无菌大鼠+接种 PND 患者粪菌滤液(P)组相比, 伪无菌大鼠+接种健康人源粪菌滤液(NP)组 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的浓度显著降低, GFAP、p-Tau 蛋白表达水平均下降, 逃生平台穿越次数和兴趣象限停留时间均明显增加, 还认为肠道菌群的差异性组成参与了体外循环心脏手术后 PND 的发生, 其机制可能与炎症反应的发生相关。

另一方面, 术后肠道菌群紊乱可能通过影响神经递质的平衡来促进 PND 的发展。5-羟色胺和 γ -氨基丁酸(GABA) 等众多神经递质都可以由肠道菌群产生^[21]。5-羟色胺在全身广泛存在, 但 90%~95% 的 5-羟色胺存在于胃肠道, 主要存在于上皮肠染色质细胞(ECs)中^[22]。5-羟色胺是一种能产生愉悦情绪的神经递质, 几乎影响到大脑活动的每一个方面: 从调节情绪、精力、记忆力到塑造人生观。Heylen 等^[23]的研究表明, POD 的老年患者患者存在 5-羟色胺代谢失调, 存在 POD 的患者血浆中 5-羟色胺更低, 而血浆中 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)——血清素(5-HT)的主要代谢产物更高。GABA 是中枢神经系统的主要抑制性神经递质, 主要分布在皮层、基底神经节、海马、下丘脑、杏仁核、小脑、髓质和脊髓。双歧杆菌属和乳杆菌属可以产生 GABA, 而大肠杆菌将 GABA 作为唯一的碳和氮源。Yoshitaka 等^[24]的研究中, POD 患者在术后第二天血浆平均 GABA 浓度明显低于无 POD 患者。基于现有证据推测, 手术麻醉破坏肠道菌群, 影响肠道内分泌细胞和肠道菌群参与 5-HT 的代谢合成, 导致体内 5-HT 水平波动, 同时增加有害菌减少有益菌导致 GABA 合成减少, 从而影响情绪、行为和术后胃肠蠕动, 最后可能促进了 POD 的发生。

最后, 术后肠道菌群失调可能通过引起代谢产物异常而促进 PND 的发展。短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs) 是肠道微生物活动的重要代谢产物, 是肠道黏膜和上皮细胞的

营养因子。SCFAs 通过促进肠屏障的完整性、粘液的产生和增加对炎症的耐受反应来维持肠道菌群的稳态。在生理条件下, SCFAs 有一小部分到达体循环, 并可以通过脑血管上皮细胞上的自身转运蛋白穿过血脑屏障^[25]。SCFAs 还可以影响神经传递和神经递质产生, 如谷氨酸、谷氨酰胺、GABA 和神经营养因子^[26]。在 Xu 等^[27]的研究中, 与手术小鼠相比, 术前给予外源性 SCFAs 可改善小鼠术后第 3 天的运动活动和焦虑样行为。Xu 认为手术创伤和麻醉加重了认知障碍, 增强了神经炎症反应, 抑制了 SCFAs 的产生。SCFAs 预处理部分通过逆转小胶质细胞过度激活、抑制神经炎症反应和增强 BDNF 表达来减少认知障碍的发生。另外, 微生物群也可以调节色氨酸的代谢, 色氨酸在免疫系统和肠脑轴的正常运作中起着关键作用^[28], 色氨酸产生犬尿氨酸、色胺和 5-HT 的三大代谢途径都是在微生物群的间接或直接控制下的。早在 1991 年 Murry^[29]就在《柳叶刀》杂志上报道, 心脏手术 POD 症状可能与大脑可用色氨酸减少有关。但是, 在 Robinson 等^[30]的一项随机对照研究中, 接受重大择期手术需要术后 ICU 住院的老年人术后补充色氨酸并不能减少术后兴奋性谵妄或整体谵妄的发生率或持续时间。肠道菌群紊乱时, 机体内的三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine-N-oxide, TMAO) 会明显升高, TMAO 可通过血脑屏障引起氧化应激和炎症反应, 加剧小胶质细胞活化、诱发神经炎症反应, 进而导致老年患者发生一系列认知功能障碍相关疾病, 例如卒中后认知障碍、阿尔兹海默病、术后认知功能障碍等^[31-32]。Zhao 等^[33]的研究发现, 机体内高水平的 TMAO 可抑制七氟醚诱导的老年大鼠海马区蛋氨酸亚砷还原酶 A 的表达, 增加大脑对氧化应激的敏感性, 增加海马区小胶质细胞的激活和促炎因子的释放, 最终加重七氟醚诱导的老年大鼠认知障碍。牛磺熊去氧胆酸被证实有助于阿尔兹海默症、帕金森病等神经退行性疾病的动物模型认知功能改善^[34]。此外, 在急性神经炎症的动物模型中, 牛磺熊去氧胆酸也表现了强大的抗炎作用, 能减少神经胶质细胞活化、抑制小胶质细胞迁移以及降低趋化因子和血管黏附蛋白的表达^[35]。可见, 肠道菌群代谢产物与多种改变认知功能的中枢神经系统疾病的发生密切相关。

综上, 肠道菌群紊乱可能通过加重外周和中枢炎症反应、影响神经递质的平衡、引起多种代谢产物异常等多条途径促使 PND 的发生发展。

2 围手术期肠道菌群的破坏

2.1 手术打击 手术创伤对患者机体各个系统都会造成重大影响, 当然也包括消化系统的肠道菌群。近年, 无论是临床研究还是动物研究都表明, 手术打击会使患者或者动物肠道菌群多样性明显降低、菌群结构改变、致病菌丰度增加。先是 Yu 等^[36]在成年大鼠中发现接受全麻心脏手术的大鼠, 术后一周肠道菌群 α -多样性明显降低。进一步研究证明, Aardema 等^[37]也在临床研究发现, 行择期心脏手术患者术后肠道菌群多样性明显降低, 多种潜在致病菌丰度增加。最近, Liu 等^[38]的研究也证明, 骨科手术会导致前驱性阿尔茨海默病患者肠道微生物菌群失调和肠道屏障功能障碍。由此可见, 毫无疑问手术打击可以破坏肠道菌群紊乱。

2.2 麻醉药物 近年来, 多项研究发现麻醉药物会对肠道菌群会产生显著的影响。Schoster 等^[39]和 Serbanescu 等^[40]分别发现在健康成年马和小鼠中, 吸入异氟烷均会导致肠道菌群变化。尤其是在 Serbanescu 等^[40]研究发现暴露于异氟烷 4 h, 小鼠的肠道菌群失调会持续到麻醉后第 7 天, 且麻醉后细菌群落 α -多样性减少, 变形菌门和放线菌门的丰度增加, 厚壁菌门和梭状芽孢杆菌门的丰度减少。另外, 在临床研究方面, 陈健等^[41]也证实吸入麻醉后出现认知功能障碍的患者, 肠道菌群表现为雷伯氏杆菌、普氏菌等细菌的富集。Han 等^[42]观察大鼠输注异丙酚后肠道菌群的变化, 其研究结果显示肠道菌群的变化持续了 14 天以上。Lee 等^[43]的研究中给小鼠注射吗啡后, 肠道微生物组的组成发生了显著变化, 最早在治疗开始后 1 天就有明显变化。非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 作为全球范围内广泛使用的解热镇痛抗炎药。Maseda 等^[44]发现 NSAIDs 可通过破坏肠道微生物群的平衡和结肠上皮的完整性, 增加艰难梭菌感染的易感性并增强艰难梭菌感染的严重程度。Chao 等^[45]检测了服用阿司匹林和氯吡格雷后患者的肠道菌群变化, 发现肠道菌群在纲、目、科、属水平上与健康对照组相比均有显著差异。总之, 上述研究指出了麻醉用药 (异氟醚、异丙酚、吗啡、非甾体类抗炎药) 对肠道菌群组成会产生有效、持久的影响, 但这些影响的临床意义尚不清楚, 需要进一步在临床研究中验证。

2.3 其他因素 手术期还有许多其他因素也会导致肠道菌群紊乱, 包括术前禁食水、术前肠道准备以及常规使用抗生素预防术后感染, 而术前肠道准备是否会导致肠道菌群紊乱存在一定争议性。一部分研究^[46-47]认为术前肠道准备对肠道菌群没有显著影响, 即使细菌总负荷减半, 也不会改变微生物多样性。但另一部分研究^[48-49]发现, 术前肠道准备对肠道菌群有重大影响, 大多数肠道菌群可能需要 14 天才能恢复到基线组成。但是以上研究的样本量都不大, 有待于更大样本量的随机对照临床试验来验证。

3 益生菌、益生元、抗生素对肠道菌群紊乱和 PND 的预防和治疗作用

目前国内外学者提出了多种预防措施, 如术前积极纠正易感因素、改善患者衰弱状态, 术中右美托咪定的使用, 维持循环稳定、水电解质平衡, 体温保护, 术后充分镇痛, 但均未取得理想而明确的效果^[50-52]。围术期服用益生菌、益生元及使用抗生素治疗 PND 似乎带来了新的研究方向。Wen 等^[53]研究证明, 在动物实验中, 口服乳酸菌可以降低血脑屏障的通透性, 从而保护了老年和肠道菌群失调小鼠的术后认知功能。Xiao 等^[54]研究表明, 术前 3 周持续使用益生元可通过抑制海马区 IL-6 释放和小胶质细胞激活有效降低大鼠腹部 PND 发生率。

然而, 围术期使用抗生素对认知结局的影响结论不一。Liang 等^[55]的研究结果显著头孢唑啉的直接抗炎效应可能导致小鼠肠道菌群失调, 可以损害术后小鼠的记忆和学习障碍。而与之相反的是 Luo 等^[56]的研究认为, 围手术期使用头孢唑啉逆转麻醉和手术引起的菌群失调, 减少麻醉和手术引起的认知损害, 改善血脑屏障破坏和增加紧密连接蛋白的表达。

尽管动物实验为围术期使用益生菌、益生元及抗生素改善

PND 提供了积极证据,但临床研究却仍比较少。Wang 等^[57]从入院到出院期间给予非心脏手术患者服用益生菌,发现益生菌显著减少 PND 的发生。Zhang 等^[58]在术前 1 天至术后 6 天口服益生菌,发现围手术期益生菌干预将降低老年骨科患者 PND 的发生,虽然二者益生菌服用时间各不相同,但总的原则都是尽量延长益生菌的使用时间,而且两个研究研究结论都是围术期口服益生菌可以降低 PND 或者 POD 的发生率。

总之,基于目前的动物研究和临床研究都支持口服益生菌可以降低 PND 或者 POD 的发生率,这也为肠道菌群紊乱与 PND 的关系提供了更多的证据支持,但是仍然需要更大样本的临床数据支持。

4 总结与展望

现有证据已充分表明麻醉和手术导致的肠道菌群紊乱对于 PND 起着至关重要的作用。肠道菌群功能紊乱与 PND 存在共同的高危人群,肠道菌群功能紊乱又与多种神经系统疾病存在密切关联。也有证据表明肠道菌群紊乱可能通过肠-脑轴多个途径对术后认知功能造成不良影响。手术、麻醉和多种围术期因素都会导致肠道菌群发生明显变化,再次提示肠道菌群紊乱与 PND 密切相关。此外,既往研究发现以调节肠道菌群为干预思路,通过益生菌、益生元、抗生素对 PND 起到有效保护作用。关于抗生素的研究结论却出现两极分化,值得进一步深入探索。总之,关于肠道菌群紊乱在 PND 的发生机制作用的研究还处于探索阶段,需要更多设计合理的、大样本的研究对肠道菌群在 PND 发生机制的探索,调节肠道菌群策略在预防和治疗 PND 发生的有效性尚需要更多的研究证据。

【参考文献】

- [1] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, *et al.* Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated With Anaesthesia and Surgery—2018:[J/OL]. *Anesthesia & Analgesia*, 2018, 127(5): 1189-1195. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003634.
- [2] SAMPSON T R, MAZMANIAN S K. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome[J/OL]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(5): 565-576. DOI:10.1016/j.chom.2015.04.011.
- [3] XU X, HU Y, YAN E, *et al.* Perioperative neurocognitive dysfunction: thinking from the gut? [J/OL]. *Aging*, 2020, 12(15): 15797-15817. DOI:10.18632/aging.103738.
- [4] SHARON G, SAMPSON T R, GESCHWIND D H, *et al.* The Central Nervous System and the Gut Microbiome[J/OL]. *Cell*, 2016, 167(4): 915-932. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.027.
- [5] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J/OL]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092. DOI:10.1126/science.abi6087.
- [6] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J/OL]. *Brain Research*, 2018, 1693: 128-133. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.
- [7] 杨嘉政, 李晶, 李蕊, 等. 肠道益生菌与阿尔兹海默症关系的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25(2): 101-104.
- [8] JIANG C, LI G, HUANG P, *et al.* The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease[J/OL]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 58(1): 1-15. DOI:10.3233/JAD-161141.
- [9] NASERIBAFROUEI A, HESTAD K, AVERSHINA E, *et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression [J/OL]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014, 26(8): 1155-1162. DOI:10.1111/nmo.12378.
- [10] AZOUZ H H, ZAKARIA N H E, KHALIL A F, *et al.* Gastrointestinal manifestations and their relation to faecal calprotectin in children with autism[J/OL]. *Gastroenterology Review*, 2021, 16(4): 352-357. DOI:10.5114/pg.2021.111420.
- [11] DE ANGELIS M, FRANCAVILLA R, PICCOLO M, *et al.* Autism spectrum disorders and intestinal microbiota[J/OL]. *Gut Microbes*, 2015, 6(3): 207-213. DOI:10.1080/19490976.2015.1035855.
- [12] LIU J C W, GORBOVSKAYA I, HAHN M K, *et al.* The Gut Microbiome in Schizophrenia and the Potential Benefits of Prebiotic and Probiotic Treatment[J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1152. DOI:10.3390/nu13041152.
- [13] PANDHARIPANDE P, PUN B T, BERNARD G R. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients[J]. 2006, 104(1): 21-26.
- [14] LEE H B, MEARS S C, ROSENBERG P B, *et al.* Predisposing Factors for Postoperative Delirium After Hip Fracture Repair in Individuals with and without Dementia[J/OL]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2011, 59(12): 2306-2313. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03725.x.
- [15] MESTRES C A, QUINTANA E. The association of depression and postoperative delirium; we may need more information[J/OL]. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2022, 35(4): ivac228. DOI:10.1093/icvts/ivac228.
- [16] OSADCHIY V, MARTIN C R, MAYER E A. The Gut - Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications [J/OL]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 17(2): 322-332. DOI:10.1016/j.cgh.2018.10.002.
- [17] ABRAHAMOV D, LEVRAN O, NAPARSTEK S, *et al.* Blood-Brain Barrier Disruption After Cardiopulmonary Bypass: Diagnosis and Correlation to Cognition[J/OL]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2017, 104(1): 161-169. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.10.043.
- [18] LIU L R, LIU J C, BAO J S, *et al.* Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit[J/OL]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1024. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01024.
- [19] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J/OL]. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487. DOI:10.1038/nature21029.
- [20] 范嘉宁, 孙莹杰, 梁冰, 等. 肠道菌群在体外循环心脏手术后围手术期神经认知障碍中的作用:基于菌群人源化大鼠模型[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(6): 964-969.
- [21] SHERWIN E, DINAN T G, CRYAN J F. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease: The gut microbiota in brain health and disease[J/OL]. *Annals of the New York Academy of Sciences*,

- 2018, 1420(1): 5-25. DOI:10.1111/nyas.13416.
- [22] GERSHON M D, TACK J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders[J/OL]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 397-414. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.002.
- [23] HEYLEN A, VERMEIREN Y, DE ROOIJ S E, *et al.* Plasma 5-HIAA activity indicative of serotonergic disturbances in cognitively impaired, elderly patients experiencing postoperative delirium[J/OL]. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2022, 37(2): gps.5677. DOI:10.1002/gps.5677.
- [24] YOSHITAKA S, EGI M, KANAZAWA T, *et al.* The association of plasma gamma-aminobutyric acid concentration with postoperative delirium in critically ill patients[J]. *Critical Care and Resuscitation*, 2014, 16(4).
- [25] OLDENDORF W. Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids[J/OL]. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1973, 224(6): 1450-1453. DOI:10.1152/ajplegacy.1973.224.6.1450.
- [26] MITCHELL R W, ON N H, DEL BIGIO M R, *et al.* Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells; Fatty acid transport protein expression in human brain[J/OL]. *Journal of Neurochemistry*, 2011: no-no. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07245.x.
- [27] XU X, WANG K, CAO X, *et al.* Gut Microbial Metabolite Short-Chain Fatt Acids Partially Reverse Surgery and Anesthesia-Induced Behavior Deficits in C57BL/6J Mice[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 664641. DOI:10.3389/fnins.2021.664641.
- [28] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease[J/OL]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 716-724. DOI:10.1016/j.chom.2018.05.003.
- [29] MURRAY GRAEMEI, EWEN STANLEYW B, SCOTT J T. Fixing specimens [J/OL]. *The Lancet*, 1991, 338(8779): 1397. DOI:10.1016/0140-6736(91)92273-5.
- [30] ROBINSON T N, DUNN C L, ADAMS J C, *et al.* Tryptophan Supplementation and Postoperative Delirium-A Randomized Controlled Trial[J/OL]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2014, 62(9): 1764-1771. DOI:10.1111/jgs.12972.
- [31] ENKO D, ZELZER S, NIEDRIST T, *et al.* Assessment of trimethylamine-N-oxide at the blood-cerebrospinal fluid barrier: Results from 290 lumbar punctures[J]. *EXCLI J*, 2020, 19: 1275-1281.
- [32] TAMOSIUNAS A, SAPRANAVICIUTE-ZABAZLAJEVA L, LUKSIENE D, *et al.* Cognitive Function and Mortality: Results from Kaunas HAPIEE Study 2006 - 2017[J/OL]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(7): 2397. DOI:10.3390/ijerph17072397.
- [33] ZHAO L, ZHANG C, CAO G, *et al.* Higher Circulating Trimethylamine N-oxide Sensitizes Sevoflurane-Induced Cognitive Dysfunction in Aged Rats Probably by Downregulating Hippocampal Methionine Sulfoxide Reductase A [J/OL]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(11): 2506-2516. DOI:10.1007/s11064-019-02868-4.
- [34] CUEVAS E, BURKS S, RAYMICK J, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) is neuroprotective in a chronic mouse model of Parkinson's disease[J/OL]. *Nutritional Neuroscience*, 2022, 25(7): 1374-1391. DOI: 10.1080/1028415X.2020.1859729.
- [35] YANGUAS-CASÁS N, BARREDA-MANSO M A, NIETO-SAMPEDRO M, *et al.* Tauroursodeoxycholic acid reduces glial cell activation in an animal model of acute neuroinflammation[J/OL]. *Journal of Neuroinflammation*, 2014, 11(1): 50. DOI: 10.1186/1742-2094-11-50.
- [36] YU W, GAO D, WANG Z, *et al.* Probiotics alleviate cognitive dysfunction associated with neuroinflammation in cardiac surgery[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12):7614-7626.
- [37] AARDEMA H, LISOTTO P, KURILSHIKOV A, *et al.* Marked Changes in Gut Microbiota in Cardio-Surgical Intensive Care Patients; A Longitudinal Cohort Study[J/OL]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 9: 467. DOI:10.3389/fcimb.2019.00467.
- [38] LIU F, DUAN M, FU H, *et al.* Orthopedic Surgery Causes Gut Microbiome Dysbiosis and Intestinal Barrier Dysfunction in Prodromal Alzheimer Disease Patients: A Prospective Observational Cohort Study[J/OL]. *Annals of Surgery*, 2022, 276(2): 270-280. DOI:10.1097/SLA.0000000000005489.
- [39] SCHOSTER A, MOSING M, JALALI M, *et al.* Effects of transport, fasting and anaesthesia on the faecal microbiota of healthy adult horses[J/OL]. *Equine Veterinary Journal*, 2016, 48(5): 595-602. DOI:10.1111/evj.12479.
- [40] SERBANESCU M A, MATHENA R P, XU J, *et al.* General Anesthesia Alters the Diversity and Composition of the Intestinal Microbiota in Mice[J/OL]. *Anesthesia & Analgesia*, 2019, 129(4): e126-e129. DOI:10.1213/ANE.0000000000003938.
- [41] 陈健, 兰宇, 吴勇, 等. 肠道菌群紊乱对吸入麻醉患者术后认知功能障碍的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(6): 639-644.
- [42] HAN C, ZHANG Z, GUO N, *et al.* Effects of Sevoflurane Inhalation Anesthesia on the Intestinal Microbiome in Mice [J/OL]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 633527. DOI:10.3389/fcimb.2021.633527.
- [43] LEE K, VUONG H E, NUSBAUM D J, *et al.* The gut microbiota mediates reward and sensory responses associated with regimen-selective morphine dependence [J/OL]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2606-2614. DOI: 10.1038/s41386-018-0211-9.
- [44] MASEDA D, ZACKULAR J P, TRINDADE B, *et al.* Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Alter the Microbiota and Exacerbate *Clostridium difficile* Colitis while Dysregulating the Inflammatory Response[J/OL]. *mBio*, 2019, 10(1): e02282-18. DOI:10.1128/mBio.02282-18.
- [45] CHAO G, YE F, SHEN W, *et al.* Study on the characteristic of intestinal flora in patients with dual antiplatelet therapy [J/OL]. *Journal of Drug Targeting*, 2020, 28(5): 500-507. DOI:

- 10.1080/1061186X.2019.1681433.
- [46] MAI V, GREENWALD B, GLENN MORRIS J, *et al.* Effect of bowel preparation and colonoscopy on post-procedure intestinal microbiota composition[J/OL]. *Gut*, 2006, 55(12): 1822-1823. DOI:10.1136/gut.2006.108266.
- [47] O'BRIEN C L, ALLISON G E, GRIMPEN F, *et al.* Impact of Colonoscopy Bowel Preparation on Intestinal Microbiota [J/OL]. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e62815. DOI:10.1371/journal.pone.0062815.
- [48] YANG Z, TONG C, QIAN X, *et al.* Mechanical Bowel Preparation Is a Risk Factor for Postoperative Delirium as It Alters the Gut Microbiota Composition: A Prospective Randomized Single-Center Study[J/OL]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 847610. DOI:10.3389/fnagi.2022.847610.
- [49] NAGATA N, TOHYA M, FUKUDA S, *et al.* Effects of bowel preparation on the human gut microbiome and metabolome[J/OL]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 4042. DOI:10.1038/s41598-019-40182-9.
- [50] LAALOU F Z, JOCHUM D, PAIN L. Dysfonctions cognitives postopératoires; stratégie de prévention, de dépistage et de prise en charge [J/OL]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2011, 30(10): e49-e53. DOI:10.1016/j.annfar.2011.08.009.
- [51] DUNING T, ILTING-REUKE K, BECKHUIS M, *et al.* Postoperative delirium - treatment and prevention[J/OL]. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 2021, 34(1): 27-32. DOI:10.1097/ACO.0000000000000939.
- [52] MOMENI M, KHALIFA C, LEMAIRE G, *et al.* Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing cardiac surgery[J/OL]. *British Journal of Anaesthesia*, 2021, 126(3): 665-673. DOI:10.1016/j.bja.2020.10.041.
- [53] WEN J, DING Y, WANG L, *et al.* Gut microbiome improves postoperative cognitive function by decreasing permeability of the blood-brain barrier in aged mice[J/OL]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 164: 249-256. DOI:10.1016/j.brainresbull.2020.08.017.
- [54] XIAO H, LIU B, CHEN Y, *et al.* Learning, memory and synaptic plasticity in hippocampus in rats exposed to sevoflurane[J/OL]. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2016, 48(1): 38-49. DOI:10.1016/j.ijdevneu.2015.11.001.
- [55] LIANG P, SHAN W, ZUO Z. Perioperative use of cefazolin ameliorates postoperative cognitive dysfunction but induces gut inflammation in mice[J/OL]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 235. DOI:10.1186/s12974-018-1274-6.
- [56] LUO A, LI S, WANG X, *et al.* Cefazolin Improves Anesthesia and Surgery-Induced Cognitive Impairments by Modulating Blood-Brain Barrier Function, Gut Bacteria and Short Chain Fatty Acids[J/OL]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 748637. DOI:10.3389/fnagi.2021.748637.
- [57] WANG P, YIN X, CHEN G, *et al.* Perioperative probiotic treatment decreased the incidence of postoperative cognitive impairment in elderly patients following non-cardiac surgery: A randomised double-blind and placebo-controlled trial [J/OL]. *Clinical Nutrition*, 2021, 40(1): 64-71. DOI:10.1016/j.clnu.2020.05.001.
- [58] ZHANG X, CHEN Y, TANG Y, *et al.* Efficiency of probiotics in elderly patients undergoing orthopedic surgery for postoperative cognitive dysfunction: a study protocol for a multicenter, randomized controlled trial[J/OL]. *Trials*, 2023, 24(1): 146. DOI:10.1186/s13063-023-07167-6.

(收稿日期:2023-06-17;修回日期:2024-03-04;编辑:黎仕娟)