

董奇奇, 张怡琳, 游春苹. 肠道微生物及其代谢产物对血脑屏障的影响及益生菌干预措施研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(22): 353–360. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023120146

DONG Qiqi, ZHANG Yilin, YOU Chunping. Research Progress in Effects of Gut Microbiota and Their Metabolites on the Blood-brain Barrier and Interventions by Probiotics[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(22): 353–360. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023120146

· 专题综述 ·

肠道微生物及其代谢产物对血脑屏障的影响 及益生菌干预措施研究进展

董奇奇^{1,2}, 张怡琳¹, 游春苹^{1,*}

(1. 乳业生物技术国家重点实验室, 光明乳业股份有限公司乳业研究院,
上海乳业生物工程技术研究中心, 上海 200436;
2. 上海海洋大学食品学院, 上海 201306)

摘要: 血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是中枢神经系统和外周循环之间独特的解剖和生理界面, 对于维持中枢神经系统的稳定性至关重要。本文概述了血脑屏障在衰老、神经系统疾病和癌症等疾病发展过程中结构的变化情况, 重点阐述了肠道微生物及其代谢产物对 BBB 的影响。环境因素引起的肠道菌群组成的改变通过多种途径破坏 BBB 完整性, 而肠道微生物代谢产物则对 BBB 有正向、负向或双向调节作用。例如脂多糖和疏水性胆汁酸通过破坏细胞结构, 降低紧密连接蛋白表达以及加重炎症反应, 而对 BBB 产生负向作用; 短链脂肪酸、3-吲哚丙酸和亲水性胆汁酸通过调节肠道菌群, 提高紧密连接蛋白表达, 减轻炎症和发挥抗氧化效果, 而对 BBB 产生正向作用; 而氧化三甲胺则对 BBB 有双向调节作用。此外, 介绍了不同益生菌菌株通过改变肠道菌群组成, 调节短链脂肪酸水平, 提高紧密连接蛋白表达以及抗炎、抗氧化等途径直接或间接改善 BBB 完整性。本文为治疗和改善神经系统疾病提供新的策略和理论资料。

关键词: 血脑屏障, 肠道微生物, 代谢产物, 益生菌, 神经系统疾病

中图分类号: TS201.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2024)22-0353-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023120146



本文网刊:

Research Progress in Effects of Gut Microbiota and Their Metabolites on the Blood-brain Barrier and Interventions by Probiotics

DONG Qiqi^{1,2}, ZHANG Yilin¹, YOU Chunping^{1,*}

(1. State Key Laboratory of Dairy Biotechnology, Dairy Research Institute, Bright Dairy & Food Co., Ltd., Shanghai
Engineering Research Center of Dairy Biotechnology, Shanghai 200436, China;
2. College of Food Science & Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) constitutes a unique anatomical and physiological interface between the central nervous system (CNS) and the peripheral circulation. It is of critical importance for maintaining the stability of the CNS. This article provides an overview of the changes in the structure of the BBB during the progression of diseases such as aging, neurological disorders, and cancer, with a focus on the effects of gut microbiota and their metabolites on the BBB. Environmental factor-induced changes in the composition of the gut flora disrupt BBB integrity through multiple pathways, whereas gut microbial metabolites have positive, negative, or bidirectional modulatory effects on the BBB. For example, lipopolysaccharide and hydrophobic bile acids have negative effects on the BBB by disrupting cellular structure, decreasing tight junction protein expression, and exacerbating inflammatory responses. The short chain fatty acids, 3-indolepropionic acid, and hydrophilic bile acids have positive effects on the BBB by regulating the intestinal flora, increasing tight junction

收稿日期: 2023-12-14

基金项目: 上海市优秀技术带头人计划 (20XD1430100); 市国资委能力提升项目 (2022013)。

作者简介: 董奇奇 (1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品生物技术, E-mail: dongqiqi97@163.com。

* 通信作者: 游春苹 (1982-), 女, 博士, 正高级工程师, 研究方向: 益生菌和食品安全, E-mail: youchunping@brightdairy.com。

protein expression, reducing inflammation and exerting antioxidant effects. The trimethylamine oxide has a two-way regulatory effects on the BBB. In addition, different probiotic strains are described to directly or indirectly improve BBB integrity by altering the composition of the intestinal flora, regulating short chain fatty acid levels, enhancing tight junction protein expression, as well as anti-inflammatory and antioxidant pathways. This article provides new strategies and theoretical materials for the treatment and improvement of neurological diseases.

Key words: blood-brain barrier; gut microbiota; metabolites; probiotics; neurological disorders

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是由脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)及其细胞间的紧密连接(tight junctions, TJs)、完整的基膜(basement membrane, BM)、周细胞以及星形胶质细胞终足围成的神经胶质膜构成,其中内皮细胞是 BBB 的主要屏障。此外, BBB 上还含有表达多种转运蛋白、离子通道、受体以及参与形成屏障功能的酶。因此, BBB 能够将血液与脑组织分开,有效防止有害物质(如毒素和病原体)进入大脑,在维持神经元功能稳定方面起着至关重要的作用^[1-2]。BBB 还是神经血管单位(neurovascular unit, NVU)的重要组成部分,可以将神经元与其他细胞连接起来,以维持神经元正常生理状态及修复受损神经元。BBB 和 NVU 的紊乱和损害都可能导致脑功能的病理改变^[3]。因此,血脑屏障的结构和功能变化可能在疾病的发病机制中起着重要作用。最近的研究发现 BBB 在健康老龄化、神经系统疾病和癌症等发展过程中,都伴随结构改变和通透性增加,说明维持血脑屏障的完整性是许多疾病的治疗靶点,探究影响血脑屏障的因素显得至关重要。

人体微生态系统包括口腔、皮肤、泌尿和胃肠道,其中以肠道微生物系统最为主要。肠道微生物群由包括细菌、古细菌、病毒、真菌和原生动物在内的动态微生物群组成,它们所含的大量基因组和代谢产物能为宿主提供一系列有益功能,与宿主互利共存。这些微生物群的主要功能包括维持肠道屏障完整和免疫稳态、提供营养成分以及预防病原体。随着研究的深入,肠道微生物的影响范围超出了肠道,能够影响包括大脑在内的远端肠外器官组织^[4]。近年来,“微生物-肠-脑轴”的概念渐为人知,即肠道微生物通过包括迷走神经、内分泌和免疫调节等途径调节中枢神经系统功能,而中枢神经系统也可以通过改变肠

通透性、释放神经递质和黏液等手段调节肠道内的微生物^[5]。因此,肠道微生物已经成为抑郁症、焦虑症、自闭症、帕金森病、阿尔茨海默等多种神经系统疾病的潜在诊断和治疗靶点^[6]。

鉴于肠道微生物与宿主之间的紧密关系,以及微生物通过肠-脑轴机制对脑功能的影响,不难推测微生物菌群组成及其代谢产物的变化具有调节血脑屏障结构和功能完整性的作用。本文探讨了 BBB 与健康 and 疾病的关系,以及肠道微生物及其代谢产物对 BBB 的双向调节作用,总结了不同益生菌菌株改善 BBB 及其相关疾病的研究进展,旨在为进一步探索治疗和改善 BBB 相关疾病提供理论基础和新的视角。

1 血脑屏障与衰老、疾病的关系

完整的血脑屏障保护大脑免受血液循环中有害成分的影响。屏障结构的破坏或功能的受损都会导致脑内环境的改变,造成神经细胞功能丧失或神经元死亡,从而增加年龄相关疾病的发病率或加重疾病进展。表 1 总结了血脑屏障在衰老、缺血性脑卒中、精神分裂症、自闭症、抑郁症、阿尔茨海默症、癫痫和脑肿瘤等疾病中的变化。

1.1 血脑屏障与衰老

在正常衰老的过程中, BBB 很少发生形态学上的变化,但研究人员利用磁共振动态增强扫描成像技术发现其通透性会随着年龄增长而小幅增加。此外, BBB 的运输系统也明显发生变化,包括葡萄糖运输系统、 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)和外源性物质的外排运输系统。细胞层面上,周细胞数量减少,星形胶质细胞肥大,呈现出“反应性”的形态表型,表达神经炎症基因的星形胶质细胞数量增加,但总数量减少^[7]。周细胞可以维持 BBB 完整性、协助血管生成和稳定,还能在一定程度上调节毛细血管直

表 1 血脑屏障与疾病的关系
Table 1 Relationships between blood-brain barrier and disease

疾病名称	血脑屏障结构变化	参考文献
衰老	周细胞数量减少;星形胶质细胞肥大,总数量减少,但表达神经炎症基因的星形胶质细胞数量增加	[7]
缺血性脑卒中	周细胞数量降低;紧密连接被破坏;小胶质细胞过度激活	[11]
精神分裂症	毛细血管直径减小;内皮细胞空泡变性;TJs相关蛋白表达水平降低,基膜增厚和血管周围水肿	[14]
自闭症	树突密度、胶质细胞数量和形态改变	[15]
重度抑郁障碍	星形胶质细胞的密度和覆盖率降低;水通道蛋白4丢失;小胶质细胞过度激活	[16-18]
阿尔茨海默症	周细胞变性和覆盖率降低,以及内皮细胞厚度、长度和密度的减少	[20]
癫痫	周细胞增殖重排;星形胶质细胞和小胶质细胞损伤	[22]
脑肿瘤	周细胞分布异常,星形胶质细胞与神经元连接缺失,内皮细胞中紧密连接减少	[24]

径和脑血流量^[8-9]。星形胶质细胞作为脑内数量最多的胶质细胞,具有多种功能,包括:机械支持和营养神经元功能;防止邻近神经元相互干扰,并参与形成血脑屏障起到屏障作用;免疫应答作用;维持细胞外空间的离子稳态、调节 pH;代谢神经递质和活性物质等作用^[10]。因此,随着年龄的增长,血脑屏障的结构和功能会发生许多变化。这些变化可能是适应性的,但也可能增加某些年龄相关疾病(如神经退行性疾病)的发病几率。

1.2 血脑屏障与缺血性脑卒中

在缺血性脑卒中疾病中,血脑屏障结构中的周细胞数量显著降低,紧密连接被破坏,小胶质细胞被过度激活^[11]。内皮细胞间的紧密连接对保护大脑内环境稳态起重要作用,它的存在使细胞间缝隙变小,限制细胞旁通透性^[12]。小胶质细胞是单核巨噬细胞,激活后的小胶质细胞通过调节免疫反应维持大脑稳态。在缺血性脑卒中疾病中,TJs 破坏会导致血脑屏障通透性增加,而这时被激活的小胶质细胞会介导细胞因子和趋化因子的释放,进一步加重 BBB 损伤^[13]。因此,通过调节免疫炎症反应减轻 BBB 的损伤是改善脑卒中症状的治疗策略之一。未来对 BBB 免疫机制的进一步深入研究将有望为脑卒中患者的治疗提供有效治疗靶标。

1.3 血脑屏障与神经系统疾病

目前关于血脑屏障与神经系统疾病的研究仍在起步阶段,血脑屏障的破坏在神经系统疾病中的因果关系尚没有定论。然而,血脑屏障完整性的破坏与神经系统疾病的发展加剧密切相关,预防和改善血脑屏障功能的策略显示出神经系统疾病治疗的前景。Udrisioiu 等^[14]在精神分裂症患者的大脑中检测到 BBB 结构异常,包括毛细血管直径减小、内皮细胞空泡变性、TJs 相关蛋白表达水平降低、基膜增厚和血管周围水肿,提示大脑 BBB 的通透性增加。Varghese 等^[15]在自闭症谱系障碍中观察到 NVU 多个组成部分的变化,包括树突密度、胶质细胞数量和形态的改变以及脉管系统的变化。在重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者中,观察到星形胶质细胞的密度和覆盖率降低、水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP-4)丢失^[16-17]以及小胶质细胞的过度激活^[18]。AQP-4 的高表达会导致星形胶质细胞足突肿胀、破坏 BBB 并引起级联反应^[19],这说明在 MDD 患者中伴随着 BBB 功能的破坏。阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)和轻度认知障碍患者中也存在 BBB 受损的现象。通过电子显微镜可以观察到 AD 患者脑组织中周细胞的变性和覆盖率的降低,以及内皮细胞厚度、长度和密度的减少^[20]。功能失调的 BBB 被认为可能是引发 AD 造成不良后果的关键因素之一^[21]。此外,还有证据表明癫痫的持续状态也与 BBB 功能障碍有关^[22]。

1.4 血脑屏障与脑肿瘤

在脑肿瘤的病理条件下,血脑屏障结构完整性会被破坏。由于大脑内空间有限,肿瘤的生长会压迫血管,损害肿瘤周围区域的血流供应^[23]。胶质母细胞瘤是最常见的脑肿瘤,入侵的胶质瘤细胞可以物理性地置换星形胶质细胞末端来破坏 BBB 的完整性,从而形成一种脑肿瘤屏障(brain-tumor barrier, BTB)血管系统。该系统具有高度异质性,例如周细胞分布异常,星形胶质细胞与神经元连接缺失,内皮细胞中紧密连接减少,进而导致 BTB 具有不均匀的通透性和分子的主动外流等特点^[24]。这种结构特点有利于向肿瘤细胞输送营养和氧气,促进其生长和迁移。相较于 BBB,尽管 BTB 通透性增加,但仍然会阻碍小分子物质透过屏障到达肿瘤细胞,对抗肿瘤药物的递送造成了困难^[25]。因此,通过对 BBB 结构和功能的不断深入了解,有望未来能够帮助提高抗肿瘤的治疗效果。

2 肠道微生物及其代谢产物对血脑屏障的影响

尽管机制尚不清楚,但研究发现肠道微生物及其代谢产物可以影响 BBB 完整性。压力、饮食和口服抗生素等因素会引起肠道菌群结构的变化,增加或减少的微生物可能通过多种途径改善或加重血脑屏障的破坏。此外,许多肠道微生物来源的代谢物,例如脂多糖、短链脂肪酸、3-吲哚丙酸、胆汁酸和三甲胺等,具有多种信号传导和调节内环境稳态的功能,可能对血脑屏障和大脑产生调节作用。相关文献总结如表 2 所示。

2.1 肠道微生物群对血脑屏障的影响

肠道微生物的缺乏和菌群组成的改变均会影响血脑屏障的结构和功能。与具有正常肠道菌群的小鼠相比,无菌小鼠血脑屏障中的紧密连接蛋白(occludin 和 claudin-5)表达显著下降,通透性增加^[26]。持续的心理压力刺激会改变大鼠肠道微生物群的组成,并降低肠道和血脑屏障紧密连接蛋白(claudin5、occludin、 α -actin 和 ZO-1)的表达水平。进一步分析显示大鼠肠道内变化的肠道菌群中,*Allisonella* 和 *Odoribacter* 与紧密连接蛋白的表达呈负相关,*norank_f_Peptococcaceae*、*Clostridium_sensu_stricto_1* 和 *Coprococcus_2* 与紧密连接蛋白的表达呈正相关^[27]。Wu 等^[28]通过连续 14 d 口服抗生素(阿莫西林克拉维酸),显著改变了恒河猴肠道微生物群的组成,并增加 BBB 的通透性。能够产生的短链脂肪酸的 9 个细菌属在给药期间显著减少,包括 *Phascolarctobacterium*、*Subdoligranulum*、*Faecalibacterium*、*Blautia*、*Roseburia*、*Ruminococcus*、*Coprococcus*、*Dorea* 和 *Anaerostipes*。研究者推测这些微生物的变化可能与 BBB 通透性的增加有潜在联系。另一项研究证实了肠道微生物组在自发性高血压脑卒中大鼠(spontaneously hypertensive stroke

表 2 肠道微生物代谢产物对血脑屏障的调节作用

Table 2 Modulation of the blood-brain barrier by intestinal microbial metabolites

调节作用	肠道微生物及其成分	可能的机制	参考文献
负向调节	肠道微生物	a. 肠道微生物缺乏或组成紊乱 b. 刺激5-HT受体破坏BBB	[26–38]
	LPS	a. 改变主要外排转运蛋白的表达, 直接破坏紧密连接蛋白 b. 改变BBB中细胞超微结构; c. 激活NF-κB信号通路, 诱导促炎细胞因子产生; d. 增加多种炎症细胞中CCL5/CCR5轴的活化, 激活JAK2/STAT3信号通路破坏BBB	[41–45]
	BAs	通过Rac1依赖性方式增加occludin磷酸化破坏TJs, 导致BBB通透性增加	[46–47]
	SCFAs	a. 抑制NF-κB活性(抗炎), 促进Nrf2活化(抗氧化), 提高紧密连接蛋白表达, 降低细胞旁通透性并保护BBB; b. 调节肠道菌群的组成改善BBB	[48–53]
	IPA	a. 调节肠道菌群; b. 调节PXR信号通路, 抑制NF-κB信号传导来减轻炎症; c. 抑制EMMPRIN/MMP9信号通路, 并增强Nrf2/HO-1信号通路, 从而上调紧密结合蛋白的表达保护BBB	[54–57]
双向调节	BAs	UDCA和GUDCA可以降低炎症反应, 改善细胞凋亡以及超微结构的异常变化, 保护BBB完整性	[60]
	TMAO	高浓度TMAO: 减少紧密连接蛋白表达, 破坏BBB 低浓度TMAO: 提高 <i>ANX41</i> 基因表达, 降低炎症反应, 修复受损的BBB	[62] [61]

prone rats, SHRSP)模型血脑屏障破坏中起着重要作用。研究者分别将 SHRSP 幼鼠和正常(wistar kyoto, WKY)幼鼠分为 2 组, 由 SHRSP 品系和 WKY 品系的寄养母鼠分别交叉抚养。结果发现幼鼠的肠道微生物组受到寄养母鼠的影响。与寄养在 SHRSP 品系母鼠的幼鼠相比, 寄养在 WKY 品系母鼠的幼鼠收缩压下降, 且显著修复了 SHRSP 幼鼠血脑屏障完整性损伤。因此, 虽然 SHRSP 大鼠是脑小血管病的遗传模型, 但环境因素(如寄养母鼠和巢穴环境)诱导的肠道微生物变化对 BBB 的完整性有重要影响^[29]。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种具有多种功能的重要信号分子。人体 95% 以上的 5-HT 是由消化道上皮细胞中的肠嗜铬细胞产生的。肠嗜铬细胞能够利用限速酶色氨酸羟化酶 1 (tryptophan hydroxylase 1, Tph1)将色氨酸(tryptophan)先转化为 5-羟基色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP), 再由氨基酸脱羧酶催化转化为 5-HT^[30]。胃肠道产生的大部分 5-HT 会分泌到全身血液循环系统, 储存在血小板中, 并在远端肠外器官发挥作用。有报道 5-HT 能够增加血脑屏障的通透性。Becker 等^[31]发现刺激位于脑微血管内皮细胞上的 5-HT 受体 5-HT₄, 能够通过下调紧密连接蛋白的表达、磷酸化 Scr 激酶和细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2), 增加 BBB 的通透性。Sharma 等^[32]的研究则证实, 在幼年小鼠短期强迫运动后, 外周循环 5-HT 水平升高, 诱导由 5-HT₂ 受体介导的血脑屏障结构的破坏。

肠道微生物群可以直接或间接地调节宿主体内 5-HT 水平。肠道菌群能够直接作用于肠嗜铬细胞, 增加 Tph1 的表达并促进 5-HT 合成。一项研究利用 GF 小鼠(无菌小鼠)、HM 小鼠(定殖人体肠道微生物群后的 GF 小鼠)和 CR 小鼠(正常小鼠)评估肠道微生物和宿主 5-HT 水平之间的关系。结果发现与 GF 小鼠相比, HM 小鼠和 CR 小鼠结肠中 Tph1 mRNA 和蛋白质水平显著升高, 且 5-HT 的含量也更高^[33]。另一项研究给予便秘模型大鼠饲喂中成药混

合物后, 通过增加拟杆菌属和阿克曼氏菌属的相对丰度、降低普雷沃氏菌属和乳酸杆菌属的相对丰度, 重构了肠道微生物组成, 并显著恢复了便秘大鼠结肠内 5-HT 及其受体浓度的下降^[34]。肠道微生物也可以通过产生多种微生物代谢物间接影响宿主 5-HT 系统, 例如短链脂肪酸、色氨酸、色胺和次级胆汁酸等^[35]。乙酸盐和丁酸盐已在体外实验中被证明能够刺激肠嗜铬细胞, 促进 *Tph1* 相关基因的表达和 5-HT 的产生^[33]。色氨酸是一种必需氨基酸, 也是合成 5-HT 的前体。肠道微生物群在色氨酸的代谢中起着积极作用。已知一些细菌具有酶解能力, 能利用其分解代谢途径中的关键酶直接代谢色氨酸, 例如 *Clostridium sporogenes*、大肠杆菌和乳酸杆菌^[36]。另一种受肠道微生物间接影响的关键代谢物是色胺。Takaki 等^[37]的一项早期研究表明, 色胺能刺激豚鼠消化系统释放内源性 5-HT。肠道细菌在结肠中通过脱羟基作用对初级胆汁酸进行生物转化, 生成次级胆汁酸、脱氧胆酸和胆酸, 由芽孢杆菌代谢生成的脱氧胆酸已在体内和体外实验中被证明可以提高肠嗜铬细胞中 5-HT 的生物合成, 并增加 *Tph1* 的表达^[38]。

通常认为 5-HT 含量升高是与抑郁症、阿尔茨海默症等症状改善有关, 而以上这些研究表明肠道微生物可能在一定情况下通过影响 5-HT 或其受体含量变化进而影响 BBB, 出现这种现象的相关影响及其机制还需要进一步研究。

2.2 肠道微生物代谢产物对血脑屏障的负向调节

2.2.1 脂多糖对血脑屏障的负向调节 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是革兰氏阴性菌外膜的主要成分, 会在细菌细胞膜被破坏后分泌释放。在正常情况下, 肠道屏障可最大限度地减少 LPS 从肠道进入体循环, 但当饮食或病原菌等因素破坏肠道屏障完整性时, 可能会导致血液中 LPS 水平上升, 产生并激活炎症细胞因子, 触发宿主免疫反应, 影响全身免疫

系统^[39]。不同细菌产生不同类型的 LPS, 其中一些更有可能导致炎症反应。例如, 相比于拟杆菌, 大肠杆菌产生的 LPS 毒性更大。在一项针对儿童肠道微生物组发育情况的调查中发现两种细菌(拟杆菌和大肠杆菌)产生的 LPS 在结构上有所不同, 大肠杆菌产生的 LPS 更易诱导肠道炎症^[40]。

LPS 可以以多种方式影响 BBB, 包括促进免疫细胞粘附和运输, 改变外排转运蛋白(如 P-糖蛋白)的表达, 直接破坏紧密连接蛋白, 以及诱导多种细胞(内皮细胞、小胶质细胞、周细胞和星形胶质细胞)超微结构发生异常变化, 最终破坏 BBB 结构的完整性^[41-42]。因此, LPS 常被用作 BBB 炎症损伤模型的诱导试剂^[43]。Lin 等^[44]将 LPS 腹腔注射到脑出血模型小鼠中, 结果发现 LPS 的注射诱导了严重的外周炎症, 增加了小鼠脑组织和血液循环中 CC 趋化因子配体 5(C-C chemokine ligand 5, CCL5)的水平, 进而升高多种细胞(包括小胶质细胞、星形胶质细胞和单核细胞)中 CC 趋化因子受体 5(C-C chemokine receptor 5, CCR5)的表达, 并通过 JAK2/STAT3 信号通路加重 BBB 的破坏和神经行为功能障碍。Liu 等^[45]也发现暴露于 LPS 能够使大鼠大脑皮层中的细胞凋亡和坏死, 氧化应激和炎症水平增加, 紧密连接蛋白(occludin)、粘附连接蛋白(β -catenin)和 P-糖蛋白表达下降, 最终导致 BBB 功能障碍。

2.2.2 胆汁酸对血脑屏障的负向调节 胆汁酸(bile acids, BAs)有多种不同的分子形式, 可以分为两类: 主要由肝脏合成的初级胆汁酸, 例如胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA); 主要由结肠中微生物代谢产生的二级胆汁酸, 例如猪脱氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA)、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)等。胆汁酸分子内既含有亲水性的羟基、羧基或磺酸基, 又含有疏水性的烃核和甲基, 因此胆汁酸在构型上具有亲水和疏水两个侧面。有研究发现部分疏水性胆汁酸的异常变化会破坏 BBB 功能。CDCA 和 DCA 可以通过 Rac1 依赖性方式增加 occludin 磷酸化破坏 TJs, 导致 BBB 通透性增加^[46]。Fiaschini 等^[47]采用高脂高糖饮食建立非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)小鼠模型, 并利用 DSS 诱导非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 发现模型小鼠血液中 HDCA 和 DCA 含量均显著增强, 亲水性 UDCA 含量显著降低, 脑微血管内皮细胞中 ZO-1 和 occludin 表达下降, 神经炎症加重, BBB 结构和功能损伤。

2.3 肠道微生物代谢产物对血脑屏障的正向调节

2.3.1 短链脂肪酸对血脑屏障的正向调节 短链脂肪酸主要由肠道中厌氧细菌发酵膳食纤维和低聚糖等产生, 主要包括丙酸盐、醋酸盐、丁酸盐等。SCFAs 影响 BBB 的研究主要集中在通过抑制 NF- κ B 活性(抗炎)、促进 Nrf2 内源性抗氧化通路(抗氧

化)以及上调细胞间紧密连接蛋白表达(降低细胞旁通透性)来保护和改善 BBB 功能^[48]。例如, 丙酸盐可以通过降低 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)、白细胞分化抗原 14(cluster of differentiation antigen, CD14)和外排转运蛋白 LRP-1 的表达, 并通过 Nrf2 信号通路保护 BBB 免受氧化应激的影响^[49]。丁酸盐和丙酸盐能够诱导肌动蛋白细胞骨架重排, 增加紧密连接蛋白刺突状结构的表达, 保护细胞间紧密连接, 调节 LPS 诱导的线粒体功能障碍从而改善 BBB 的功能^[50]。Tang 等^[51]也发现 SCFAs 可以缓解慢性应激小鼠的海马神经衰退, 改善其 BBB 损伤并抑制小胶质细胞活化和神经炎症, 从而改善小鼠抑郁样水平。能够产生 SCFAs 的细菌, 例如乳酸杆菌、双歧杆菌和梭状芽孢杆菌等被发现在各种精神疾病中具有特殊的功能^[52]。普洱茶的摄入被证明可以通过重塑肠道微生物的组成(提高乳杆菌属、阿克曼菌属和粪杆菌属的丰度, 降低志贺氏菌、拟杆菌和链球菌丰度)促进短链脂肪酸的产生, 尤其是丁酸, 从而改善葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的肠炎和血脑屏障功能损伤^[53]。

2.3.2 3-吲哚丙酸对血脑屏障的正向调节 3-吲哚丙酸(3-indolepropionic acid, IPA)是肠道革兰氏阳性微生物的代谢产物之一, 具有抗炎和抗氧化作用^[54]。IPA 可以通过降低缺氧缺血引起的大鼠脑微血管内皮细胞内活性氧水平的升高以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的激活, 调节 PXR 信号通路抑制 NF- κ B 信号传导来减轻炎症, 从而保护 BBB 免受损伤^[55]。IPA 还可通过抑制细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN)/MMP9 依赖的紧密连接蛋白的降解, 激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 从而上调紧密结合蛋白的表达水平达到保护血脑屏障的作用^[56]。最新的研究还发现, 一种新型的 3-吲哚丙酸和 5-甲氧基-吲哚羧酸的衍生腺杂合剂具有较强的神经保护、抗氧化和单胺氧化酶抑制作用^[57]。

2.3.3 胆汁酸对血脑屏障的正向调节 胆汁酸对细胞毒性的影响与 BAs 是否疏水密切相关, 疏水性 BAs 可破坏细胞膜、促进活性氧产生、引起线粒体功能障碍、诱导内质网应激以及导致细胞凋亡或坏死^[58]。但有研究发现 UDCA 及其衍生物牛磺熊脱氧胆酸(tauroursodeoxycholic Acid, TUDCA)被认为是亲水性最强的 BAs, 具有抑制神经炎症、细胞凋亡和氧化应激的功能, 是治疗神经系统疾病的潜在活性物质之一^[59]。亲水性胆汁酸 UDCA 和甘氨酸熊脱氧胆酸(glycoursodeoxycholic acid, GUDCA)可以保护人脑微血管内皮细胞免受胆红素诱导的细胞凋亡以及超微结构变化。UDCA 还能有效抑制白细胞介素-6 的表达从而保护 BBB 完整性^[60]。由此可见胆汁酸对血脑屏障的保护作用可能与其亲水还是疏水有关。

2.4 肠道微生物代谢产物对血脑屏障的双向调节

肠道微生物的衍生代谢物如氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)对血脑屏障有双向调节作用。

TMAO 是肠道微生物代谢胆碱产生的衍生代谢物,其前体三甲胺对 endothelial 细胞有损害作用,能够破坏细胞骨架排列,诱发代谢应激,破坏紧密连接完整性并最终损害 BBB。相反,TMAO 可以通过提高膜联蛋白 *AI*(*ANXA1*)的相关基因表达来修复因炎症反应而受损的 BBB,且长期使用 TMAO 治疗可以预防长期的亚急性炎症反应^[61]。然而,也有研究者发现在尿毒症患者中,较高浓度的 TMAO 可以破坏紧密连接蛋白,诱导 BBB 通透性增加^[62],且血浆中高浓度的 TMAO 还会增加中风和血管认知障碍的风险^[63]。因此,目前无法就 TMAO 是否可以保护 BBB 得出明确的结论,可能与其在血浆中的浓度有关。

3 益生菌改善血脑屏障及其相关疾病的研究

益生菌是活的微生物,当摄入足够的量时会可对宿主产生健康益处。益生菌通常被作为功能性食品、膳食补充剂,可以安全地用于改善急性腹泻病、炎症性肠病和抗生素相关性腹泻等^[64]。近年来,益生菌也被发现具有改善神经炎症、保护 BBB 功能以及改善相关神经性疾病的潜力。

怀孕小鼠服用益生菌(嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌)可以下调转录调节因子 CEBPD(CCAAT/enhancer binding protein delta)和 $I\kappa B\alpha$ 的表达,从而抑制母体大脑皮层神经炎症;还可以促进后代小鼠神经元和少突胶质细胞祖细胞的发育,减少星形胶质细胞和小胶质细胞的异常活化,同时恢复脑毛细血管中紧密连接蛋白 *Claudin-5* 的 mRNA 表达,降低后代小鼠断奶前血脑屏障的通透性^[65]。

发酵乳杆菌 MSK-408 和生酮饮食都能降低癫痫发作频率,恢复脑组织紧密连接蛋白 mRNA 表达,保护 BBB。此外,MSK-408 也能调节肠道微生物群,影响粪便中 SCFAs 的含量和 γ -氨基丁酸的代谢^[66]。发酵乳杆菌 HNU312 通过直接吸附体内铅离子,减少脑组织中铅的富集,从而保护大脑免受铅暴露引起的氧化损伤和炎症反应;同时,还能增加肠道中产生 SCFAs 细菌的丰度,维持大脑中的 BBB 完整性,并最终改善小鼠的焦虑和抑郁样行为^[67]。

鼠李糖乳杆菌 LR-32 可以改善抗生素引起的肠道菌群失调、丁酸水平下降以及 5-HT 代谢抑制,还可以通过降低炎症相关基因 *TLR-4* 和 *TNF- α* 的水平,提高紧密连接蛋白的表达来保护肠道屏障以及 BBB^[68]。鼠李糖乳杆菌 LGG 可以改善噪声引起的大鼠记忆力减退,通过改善能够产生 SCFAs 的细菌丰度失调,恢复 SCFAs 水平,还可以通过提高紧密连接蛋白表达、降低炎症反应,改善肠道和血脑屏障功能,最终起到预防认知缺陷和全身炎症的作用^[69]。

给帕金森模型小鼠补充短双歧杆菌 CCFM1067,

可以保护小鼠的多巴胺能神经元,并抑制神经胶质细胞过度激活和神经炎症。粪便菌群分析结果发现,短双歧杆菌 CCFM1067 的摄入可抑制志贺氏菌的丰度,同时增加双歧杆菌和阿克曼氏菌的丰度。此外,还能增强中枢神经系统的抗氧化能力,保护血脑屏障和肠道屏障免受氧化应激的损害^[70]。

由此可见,益生菌可以通过改变肠道微生物群组成、调节 SCFAs 代谢水平、降低氧化应激和炎症反应、提高 TJs 的表达,直接或间接的保护肠道屏障和 BBB,通过脑-肠轴达到预防和改善相关疾病的目的。

4 结论与展望

血脑屏障的完整性与许多疾病有着千丝万缕的关系。本文概述了血脑屏障在衰老、缺血性卒中、神经系统疾病和脑肿瘤疾病中的变化,发现 BBB 的结构和功能损伤与疾病进展加剧有关。近年来,随着基于“肠-X 轴”相关研究的深入,肠道微生物及其代谢产物被认为可以通过多种途径影响 BBB 和大脑功能。在此基础上利用益生菌,靶向肠道微生物群和 BBB,进而改善和治疗神经系统疾病的研究日渐增多。然而,目前关于肠道微生物及其代谢产物与 BBB 的研究还存在一些问题,包括尚未充分阐明:a.在不同疾病中微生物物种和数量的具体变化;b.在分子水平上不同微生物及其代谢产物的信号传导机制;c.缺乏大量可靠的临床试验数据等。相信在未来,通过完善临床数据,以及结合最新的高通量组学和分子生物学技术,能够更进一步地从内分泌、神经和免疫信号三个方面着手,探索肠道微生物及其代谢产物在影响 BBB 完整性中的潜在机制,为治疗和预防神经退行性疾病和神经系统疾病提供新策略。

© The Author(s) 2024. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2020, 17(1): 69.
- [2] PRINZ M, PRILLER J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease[J]. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(2): 136-144.
- [3] AL RIHANI S B, BATARSEH Y S, KADDOUMI A. The blood-brain barrier in health and disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(11): 9261.
- [4] MALAGO J J. Contribution of microbiota to the intestinal physicochemical barrier[J]. *Beneficial Microbes*, 2015, 6(3): 295-311.
- [5] ZHU X Q, HAN Y, DU J, et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53829-53838.
- [6] 李瑞盈, 鄢明辉, 游春革. 脑-肠轴与精神疾病肠道微生物的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(18): 427-434. [LI R Y, YAN M H, YOU C P. Research progress on brain-gut axis and gut

- microorganisms in psychiatric diseases[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2021, 42(18): 427–434.]
- [7] BANKS W A, REED M J, LOGSDON A F, et al. Healthy aging and the blood-brain barrier[J]. *Nature Aging*, 2021, 1(3): 243–254.
- [8] PEPIATT C M, HOWARTH C, MOBBS P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes[J]. *Nature*, 2006, 443(7112): 700–704.
- [9] HALL C N, REYNELL C, GESSLEIN B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease[J]. *Nature*, 2014, 508(7494): 55.
- [10] SOFRONIEW M V, VINTERS H V. Astrocytes: biology and pathology[J]. *Acta Neuropathologica*, 2010, 119(1): 7–35.
- [11] YANG C, HAWKINS K E, DORE S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. *American Journal of Physiology-cell Physiology*, 2019, 316(2): 135–153.
- [12] 周虎传, 张玉波, 刘磊. 血脑屏障结构的细胞学与分子学机制的研究现状[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(11): 98,108. [ZHOU H Z, ZHANG Y B, LIU L. Current status of research on the cytological and molecular mechanisms of blood-brain barrier structure [J]. *Chinese Journal of Practical Neurological Disorders*, 2016, 19(11): 98,108.]
- [13] 李文倩, 吕鹤群, 彭拥军, 等. 缺血性脑卒中后血脑屏障损伤机制研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(21): 3533–3537. [LI W Q, LÜ H Q, PENG Y J, et al. Current research on the mechanism of blood-brain barrier damage after ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 36(21): 3533–3537.]
- [14] UDRISTOIU I, MARINESCU I, PRLOG M C, et al. The microvascular alterations in frontal cortex during treatment with antipsychotics: A post-mortem study[J]. *Romanian journal of morphology and embryology*, 2016, 57(2): 501–506.
- [15] VARGHESE M, KESHAV N, JACOT-DESCOMBES S, et al. Autism spectrum disorder: Neuropathology and animal models[J]. *Acta Neuropathologica*, 2017, 134(4): 537–566.
- [16] STOCKMEIER C A, RAJKOWSKA G. Astrocyte pathology in major depressive disorder: Insights from human postmortem brain tissue[J]. *Current Drug Targets*, 2013, 14(11): 1225–1236.
- [17] RAJKOWSKA G, HUGHES J, STOCKMEIER C A, et al. Coverage of blood vessels by astrocytic endfeet is reduced in major depressive disorder[J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 73(7): 613–621.
- [18] STEINER J, WALTER M, GOS T, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission?[J]. *Neurology Psychiatry & Brain Research*, 2011, 8(1): 94.
- [19] PAPADOPOULOS M C, KRISHNA S, VERKMAN A S. Aquaporin-4 water channels and brain edema [M]. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 2002, 69(4): 242–248.
- [20] SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2018, 14(3): 133–150.
- [21] SHIN Y, CHOI S H, KIM E, et al. Blood-brain barrier dysfunction in a 3D *in vitro* model of alzheimer's disease[J]. *Advanced Science*, 2019, 6(20): 1900962.
- [22] EVYATAR, SWISSA, YONATAN, et al. Blood-brain barrier dysfunction in status epileptics: Mechanisms and role in epileptogenesis [J]. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2019, 101(Pt B): 106285.
- [23] SEANO G, NIA H T, EMBLEM K E, et al. Solid stress in brain tumours causes neuronal loss and neurological dysfunction and can be reversed by lithium[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(3): 230–245.
- [24] ARVANITIS C D, FERRARO G B, JAIN R K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 20(1): 26–41.
- [25] 朱明微, 刘鹏飞, 陈耀东, 等. 通过开放血脑肿瘤屏障治疗胶质母细胞瘤[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(4): 371–377. [ZHU M W, LIU P F, CHEN Y D, et al. Treatment of glioblastoma by opening the blood-brain tumor barrier[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2020, 35(4): 371–377.]
- [26] BRANISTE V, AL-ASMAKH M, KOWAL C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(263): 263ra158.
- [27] GENG S H, YANG L P, CHENG F, et al. Gut microbiota are associated with psychological stress-induced defections in intestinal and blood-brain barriers[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 10: 3067.
- [28] WU Q, ZHANG Y Q, ZHANG Y B, et al. Potential effects of antibiotic-induced gut microbiome alteration on blood-brain barrier permeability compromise in rhesus monkeys[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2020, 1470(1): 14–24.
- [29] NELSON J W, PHILLIPS S C, GANESH B P, et al. The gut microbiome contributes to blood-brain barrier disruption in spontaneously hypertensive stroke prone rats[J]. *FASEB Journal*, 2021, 35(2): e21201.
- [30] SZÖKE H, KOVÁCS Z, BÓKKON I, et al. Gut dysbiosis and serotonin: Intestinal 5-HT as a ubiquitous membrane permeability regulator in host tissues, organs, and the brain[J]. *Review in the Neurosciences*, 2020, 31(4): 415–425.
- [31] BECKER G, SILVA S D, SABO A N, et al. Blood-brain barrier permeability: Is 5-hydroxytryptamine receptor type 4 a game changer?[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1856.
- [32] SHARMA H S, WESTMAN J, NAVARRO J C, et al. Probable involvement of serotonin in the increased permeability of the blood-brain barrier by forced swimming. An experimental study using Evans blue and 131I-sodium tracers in the rat[J]. *Behavioural Brain Research*, 1996, 72(1-2): 189–196.
- [33] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, III J F R, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. *FASEB Journal*, 2015, 29(4): 1395–1403.
- [34] WANG R X, LU X F, ZHAO L Q, et al. Houpo paiqi mixture promotes intestinal motility in constipated rats by modulating gut microbiota and activating 5-HT-cAMP-PKA signal pathway[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2023, 134(8): 1xad153.
- [35] LEGAN T B, LAVOIE B, MAWE G M. Direct and indirect mechanisms by which the gut microbiota influence host serotonin systems[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2022, 34(10): e14346.
- [36] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 716–724.
- [37] TAKAKI M, MAWE G M, BARASCH J M, et al. Physiological responses of guinea-pig myenteric neurons secondary to the release of endogenous serotonin by tryptamine[J]. *Neuroscience*, 1985, 16(1): 223–240.
- [38] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264–276.

- [39] CANDELLI M, FRANZA L, PIGNATARO G, et al. Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12): 6242.
- [40] VATANEN T, KOSTIC A D, D'HENNEZEL E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans[J]. *Cell*, 2016, 165(4): 842–853.
- [41] MCARTHUR S. Regulation of physiological barrier function by the commensal microbiota[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 396.
- [42] ERICKSON M A, SHULYATNIKOVA T, BANKS W A, et al. Ultrastructural remodeling of the blood-brain barrier and neurovascular unit by lipopolysaccharide-induced neuroinflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1640.
- [43] WANG X, YU J Y, SUN Y, et al. Baicalin protects LPS-induced blood-brain barrier damage and activates Nrf2-mediated antioxidant stress pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 96: 107725.
- [44] LIN J, XU Y, GUO P W, et al. CCL5/CCR5-mediated peripheral inflammation exacerbates blood-brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 196.
- [45] LIU H Y, ZHANG X, LIU Y J, et al. Semen Ziziphi Spinosae attenuates blood-brain barrier dysfunction induced by lipopolysaccharide by targeting the FAK-DOCK180-Rac1-WAVE2-Arp3 signaling pathway[J]. *NPJ Science of Food*, 2022, 6(1): 27.
- [46] QUINN M, MCMILLIN M, GALINDO C, et al. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2014, 46(6): 527–534.
- [47] FIASCHINI N, MANCUSO M, TANORI M, et al. Liver steatosis and steatohepatitis alter bile acid receptors in brain and induce neuroinflammation; A contribution of circulating bile acids and blood-brain barrier[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 14254.
- [48] FOCK E, PARNOVA R. Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 657.
- [49] HOYLES L, SNELLING T, UMLAI U K, et al. Microbiome-host systems interactions: Protective effects of propionate upon the blood-brain barrier[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 55.
- [50] KNOX E G, ABURTO M R, TESSIER C, et al. Microbial-derived metabolites induce actin cytoskeletal rearrangement and protect blood-brain barrier function[J]. *iScience*, 2022, 25(12): 105648.
- [51] TANG C F, WANG C Y, WANG J H, et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1882.
- [52] CHENG Y W, LIU J M, LING Z X. Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(28): 7929–7959.
- [53] HU S S, LIN Z Y, ZHAO S B, et al. Pu-erh tea alleviated colitis-mediated brain dysfunction by promoting butyric acid production[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2023, 172: 113594.
- [54] NEGATU D A, GENGENBACHER M, DARTOIS V, et al. Indole propionic acid, an unusual antibiotic produced by the gut microbiota, with anti-inflammatory and antioxidant properties[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 575586.
- [55] ZHAO Q L, CHEN T T, NI C, et al. Indole-3-propionic acid attenuates HI-related blood-brain barrier injury in neonatal rats by modulating the PXR signaling pathway[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2022, 13(19): 2897–2912.
- [56] 鲁争芳. 吲哚-3-丙酸调节小鼠脑梗死后血脑屏障功能和神经发生[D]. 郑州: 郑州大学, 2021. [LU Z F. Indole-3-propionic acid regulates blood-brain barrier function and neurogenesis after cerebral infarction in mice[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.]
- [57] ANASTASSOVA N, STEFANOVA D, HRISTOVA-AVAKUMOVA N, et al. New indole-3-propionic acid and 5-methoxy-indole carboxylic acid derived hydrazone hybrids as multi-functional neuroprotectors[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4): 977.
- [58] PEREZ M J, BRIZ O. Bile-acid-induced cell injury and protection[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(14): 1677–1689.
- [59] XING C, HUANG X, WANG D X, et al. Roles of bile acids signaling in neuromodulation under physiological and pathological conditions[J]. *Cell and Bioscience*, 2023, 13(1): 106.
- [60] PALMELA I, CORREIA L, SILVA R F, et al. Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2015, 9: 80.
- [61] HOYLES L, PONTIFEX M G, 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.
- [62] HERNANDEZ L, WARD L J, AREFIN S, et al. Blood-brain barrier and gut barrier dysfunction in chronic kidney disease with a focus on circulating biomarkers and tight junction proteins[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 4414.
- [63] TU R X, XIA J. Stroke and vascular cognitive impairment: The role of intestinal microbiota metabolite TMAO[J]. *CNS & neurological disorders drug targets*, 2023, 5: 3.
- [64] JONES K. Probiotics: Preventing antibiotic-associated diarrhea[J]. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 2010, 15(2): 160–162.
- [65] LU J, LU L, YU Y Y, et al. Maternal administration of probiotics promotes brain development and protects offspring's brain from postnatal inflammatory insults in C57/BL6J mice[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 8178.
- [66] EOR J Y, TAN P L, SON Y J, et al. Gut microbiota modulation by both *Lactobacillus fermentum* MSK 408 and ketogenic diet in a murine model of pentylenetetrazole-induced acute seizure[J]. *Epilepsy Research*, 2021, 169: 106506.
- [67] ZHANG Z, LI J H, JIANG S M, et al. *Lactobacillus fermentum* HNU312 alleviated oxidative damage and behavioural abnormalities during brain development in early life induced by chronic lead exposure[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 251: 114543.
- [68] HUANG C X, YUE Q X, SUN L, et al. Restorative effects of *Lactobacillus rhamnosus* LR-32 on the gut microbiota, barrier integrity, and 5-HT metabolism in reducing feather-pecking behavior in laying hens with antibiotic-induced dysbiosis[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1173804.
- [69] LI X F, ZHENG P F, CAO W, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates noise-induced cognitive deficits and systemic inflammation in rats by modulating the gut-brain axis[J]. *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*, 2023, 13: 1067367.
- [70] LI T T, CHU C Q, YU L L, et al. Neuroprotective effects of *Bifidobacterium breve* CCFM1067 in MPTP-induced mouse models of parkinson's disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4678.