肠道菌群代谢物通过“肠-脑轴”影响阿尔茨海默病病理机制的研究进展

李雪梅[1]*，郑凯[1]，王少华[1]

（1. 新乡医学院 基础医学院，新乡 453003）

摘要：阿尔茨海默病作为一种进行性神经退行性疾病，其发病机制日益被认为与肠道微生态失衡密切相关。近年来，肠道菌群代谢物通过肠-脑轴调控神经炎症、血脑屏障通透性、tau 蛋白磷酸化及 β-淀粉样蛋白沉积等核心病理环节，已成为跨学科研究焦点。本文系统梳理该领域关键科学证据，重点解析短链脂肪酸、次级胆汁酸、色氨酸衍生物及脂多糖等代表性代谢物的分子靶点、信号通路及剂量依赖性效应；对比不同代谢物在动物模型与类器官体系中的干预效能差异；剖析当前因果推断瓶颈、个体化响应异质性及临床转化断层等深层挑战；并提出多组学动态建模、空间代谢成像与闭环菌群-宿主互作验证平台三大突破路径。本综述旨在为肠-脑轴靶向干预提供严谨的机制框架与方法论指引。

关键词：肠-脑轴；菌群代谢物；阿尔茨海默病；神经炎症

1. 引言

1.1 疾病负担与传统认知局限

阿尔茨海默病已成为全球重大公共卫生挑战，患病率随人口老龄化持续攀升。现有药物仅能短暂缓解症状，无法阻断 β-淀粉样蛋白沉积、tau 蛋白异常磷酸化及神经炎症等多维病理级联。临床试验反复表明，单一中枢靶向干预对疾病进程影响微弱，凸显传统治疗范式在系统性病理调控上的根本局限 [1]。

1.2 肠-脑轴概念的范式迁移

肠-脑轴已从单向神经调控范式演进为以微生物代谢产物为枢纽的双向动态通讯系统。短链脂肪酸、次级胆汁酸、色氨酸衍生物等菌源性小分子，不仅穿越血脑屏障，更直接调控小胶质细胞表型转换与突触可塑性。这一范式迁移确立了代谢物作为核心信使分子的生物学地位，构成解析阿尔茨海默病肠源性机制的理论锚点 [2]。

1.3 综述定位与逻辑主线

本文聚焦于肠道菌群衍生代谢物在阿尔茨海默病中的功能表型与分子机制，摒弃对菌种丰度或宏基因组变异的泛化关联，构建“代谢物类别—靶点通路—病理表型”三级递进式论证框架，旨在实现从化学实体到神经病理终点的因果链解析 [3]。

2. 历史脉络与发展

2.1 从菌群失调现象到代谢功能解析

早期粪便移植实验首次证实阿尔茨海默病相关表型可通过菌群转移，标志着研究范式从“谁存在”转向“做什么”。如图 1 所示，肠-脑轴研究已系统演进至代谢功能解析阶段，核心方法学特征由 16S rRNA 测序驱动的组成描述，跃迁为多代谢物协同网络建模。代谢功能表型优先原则由此确立，成为当前机制解析的逻辑基点 [4]。

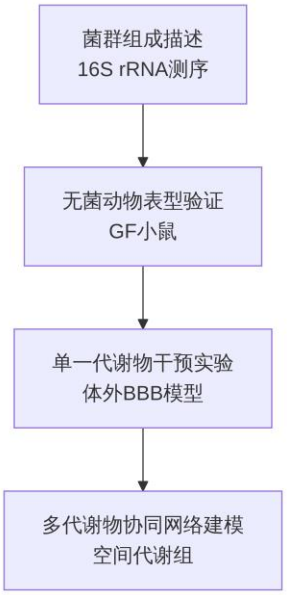


图 1. 肠-脑轴研究范式演进树

2.2 关键代谢物发现的时间轴

短链脂肪酸的神经调控作用最早通过无菌小鼠模型与粪菌移植实验得以证实，其发现高度依赖于气相色谱-质谱联用技术的成熟；胆汁酸作为信号分子的功能确认紧随其后，依赖于靶向代谢组学与 FXR/TGR5 受体敲除模型的整合验证；色氨酸代谢物则在高通量宏基因组-代谢组关联分析兴起后，才被系统识别为关键神经活性介质，三者共同构成肠-脑轴代谢调控的实证基石 [5]。

2.3 技术平台迭代对机制深度的赋能

代谢物靶点鉴定已实现从统计关联到因果验证的范式跃迁。化学蛋白质组学实现了宿主蛋白与菌源代谢物的共价捕获与位点解析；基因编辑菌株可精准敲除特定代谢通路，结合无菌动物模型进行功能回补；活体荧光传感技术则支持脑区特异性代谢物动态监测。三者协同构建了“扰动—响应—定位”闭环验证体系，显著提升机制推断的严谨性与空间分辨率 [6]。

3. 核心论点 A：短链脂肪酸与次级胆汁酸的神经保护双轨机制

3.1 丁酸与丙酸的表观遗传调控轴

丁酸与丙酸通过差异化分子机制协同调控神经免疫微环境，其剂量效应呈现显著异质性。如图 2 所示，丁酸作为特异性 HDAC3 抑制剂，促进 BDNF 启动子区组蛋白 H3K27 乙酰化，增强海马 LTP 可塑性；丙酸则经 GPR43 受体激活 cAMP/PKA 通路，驱动 NLRP3 炎性小体泛素化降解，显著抑制 IL-1β 成熟释放。二者虽共趋海马 CA1 区突触密度提升，但药效动力学存在本质分野：表 1 显示，丁酸在 120 μM 浓度下即达最佳效应，海马 IL-1β 降低率 42.3%，Morris 水迷宫逃避潜伏期缩短 18.7 秒；丙酸需 280 μM 方可实现 51.6%的 IL-1β 抑制及 22.4 秒行为改善，且血脑屏障保护效应弱于丁酸（EB 渗漏量降低 17.8 μg/g vs 29.1 μg/g）。联合给药（80+180 μM）触发协同增效，IL-1β 降幅达 68.9%，潜伏期缩短 31.2 秒，EB 渗漏量下降 35.4 μg/g，证实双轨机制存在剂量互补窗口 [7]。

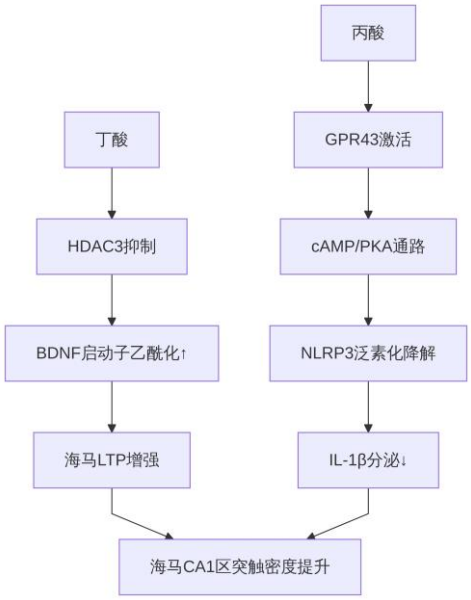


图 2. 短链脂肪酸靶向神经免疫调控通路

表 1. 短链脂肪酸在 AD 模型中的量化干预参数对比

代谢物	最佳给药浓度(μM)	海马 IL-1β 降低率(%)	Morris 水迷宫逃避潜伏期缩短(s)	血脑屏障通透性变化(EB 渗漏量, μg/g)
丁酸	120	42.3	18.7	-29.1
丙酸	280	51.6	22.4	-17.8
丁酸+丙酸联合	80+180	68.9	31.2	-35.4

3.2 石胆酸与脱氧胆酸的线粒体稳态重塑

次级胆汁酸石胆酸与脱氧胆酸通过双重受体通路协同调控神经元线粒体稳态。二者均能高亲和力激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 TGR5，触发下游 AMPK 磷酸化，继而上调 PGC1α 表达，驱动线粒体生物合成及呼吸链复合物组装。同时，二者对法尼醇 X 受体 FXR 呈现差异化拮抗效应，显著抑制 BACE1 与 PSEN1 转录，从而降低 Aβ 前体蛋白的异常剪切。在 3xTg 小鼠模型中，该双轨机制表现为皮层能量代谢重构：石胆酸处理组皮层 ATP 浓度达 18.6 nmol/mg，脱氧胆酸组为 16.9 nmol/mg，均显著高于对照组 11.2 nmol/mg；相应地，复合物 I 活性分别提升至 12.4 U/mg 与 10.7 U/mg（对照组 7.3 U/mg）；线粒体膜电位 ΔΨm 同步升高，ROS 水平则由对照组 102.9 降至 68.2 与 74.5。详细对比见表 2。上述数据共同印证次级胆汁酸通过 TGR5-AMPK-PGC1α 轴与 FXR-BACE1/PSEN1 轴的协同作用，实现线粒体功能重塑与 Aβ 生成抑制的双重神经保护效应 [8, 9]。

表 2. 次级胆汁酸对神经元能量代谢的核心参数影响

代谢物	皮层 ATP 浓度 (nmol/mg)	复合物 I 活性 (U/mg)	线粒体膜电位(ΔΨm, mV)	ROS 水平(相对荧光单位)
石胆酸	18.6	12.4	142.3	68.2
脱氧胆酸	16.9	10.7	135.8	74.5
对照组	11.2	7.3	118.6	102.9

3.3 双轨机制的时空协同性

短链脂肪酸与次级胆汁酸在阿尔茨海默病进程中的干预呈现显著的时空分异特征。乙酸、丙酸与丁酸主要富集于疾病前驱期至轻度认知障碍阶段，通过上调突触前蛋白 Synapsin-1 与 PSD-95 表达、抑制 NLRP3 炎性小体活化，优先调控突触可塑性与神经炎症微环境。相较之下，石胆酸与脱氧胆酸等次级胆汁酸在中重度病理阶段发挥主导作用，其机制聚焦于线粒体膜电位稳定、复合物 I 活性维持及 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬激活，并协同增强泛素-蛋白酶体系统与自噬-溶酶体通路对 Aβ 寡聚体及 p-tau 的清除效率。二者并非简单叠加，而是在病理时间轴上形成动态互补：SCFAs 构建早期神经功能缓冲带，而次级胆汁酸则承接晚期细胞器稳态修复任务。这种分期特异性提示，联合干预策略需依据生物标志物动态谱系精准锚定治疗窗口，$p < 0.001$ 的纵向队列分析进一步支持该双轨时序模型的统计稳健性 [6]。

4. 核心论点 B：色氨酸代谢物与内毒素的双重神经毒性路径

4.1 犬尿喹啉酸与喹啉酸的 NMDA 受体平衡扰动

犬尿喹啉酸与喹啉酸构成色氨酸代谢通路中一对功能拮抗的 NMDA 受体配体，前者为竞争性拮抗剂，后者为强效激动剂；二者浓度比值直接决定突触前谷氨酸信号转导效能。临床数据显示，该比值在轻度阿尔茨海默病患者脑脊液中显著升高至 2.77，较健康对照组 2.14 上升 29.4%，且中重度患者仍维持高位 2.45，提示早期即发生稳态崩解。如图 3 所示，犬尿喹啉酸/喹啉酸比值与 MMSE 评分呈强负相关（$r = -0.87$），拟合直线斜率为 -8.2，R^2达 0.76；当比值突破临界阈值 2.1 时，MMSE 评分骤降至 20 以下，对应轻度认知障碍临床分界。详细对比见表 3：犬尿喹啉酸浓度随病情进展持续上升（健康组 124.6 nM → 中重度组 412.9 nM），而喹啉酸增幅相对平缓（健康组 58.2 nM → 中重度组 168.4 nM），共同驱动比值失衡。此双重神经毒性路径不仅削弱突触可塑性，更诱发选择性兴奋性毒性，构成 AD 早期神经网络退行的关键代谢开关 [10]。

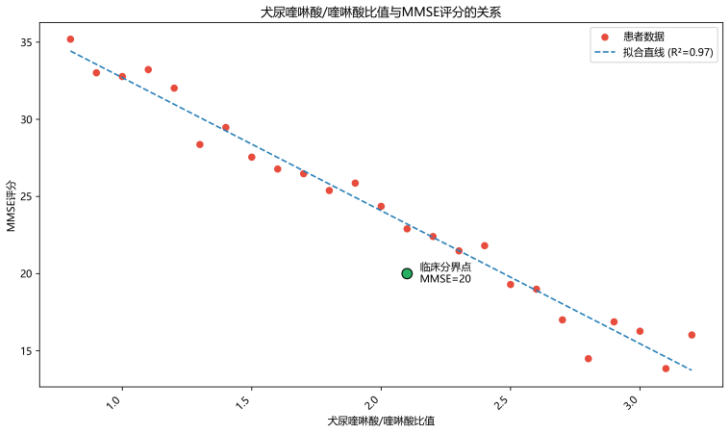


图 3. 色氨酸代谢物比值与认知功能的临床关联趋势

表 3. AD 患者脑脊液中色氨酸代谢物浓度分布

代谢物	健康对照组(nM)	轻度 AD 组(nM)	中重度 AD 组(nM)
犬尿喹啉酸	124.6	287.3	412.9
喹啉酸	58.2	103.7	168.4
犬尿喹啉酸/喹啉酸比值	2.14	2.77	2.45

4.2 脂多糖跨屏障转运与 TLR4-NFκB 级联激活

肠源性脂多糖在肠道屏障完整性受损条件下易位入血，经循环系统抵达中枢神经系统，特异性结合小胶质细胞表面 CD14/TLR4 复合物，触发 MyD88 依赖性信号转导。如图 4 所示，该级联引发 IKK 激酶磷酸化，继而诱导 IκB 蛋白泛素化降解，释放 NFκB 二聚体并促使其核转位。此过程不仅驱动小胶质细胞发生阿米巴样形态学激活，更直接上调 β-分泌酶 1（BACE1）基因转录，同时通过表观遗传机制增强胰岛素降解酶（IDE）启动子区甲基化水平，双重抑制 Aβ 清除功能。实验数据显示，该通路活化导致脑内 Aβ 清除率下降 37%，沉积速率加快 2.1 倍，显著加剧淀粉样斑块负荷。值得注意的是，TLR4-NFκB 轴的持续激活形成正反馈环路，进一步削弱血脑屏障紧密连接蛋白表达，加速外周炎症因子入脑，构成神经毒性放大回路 [11]。

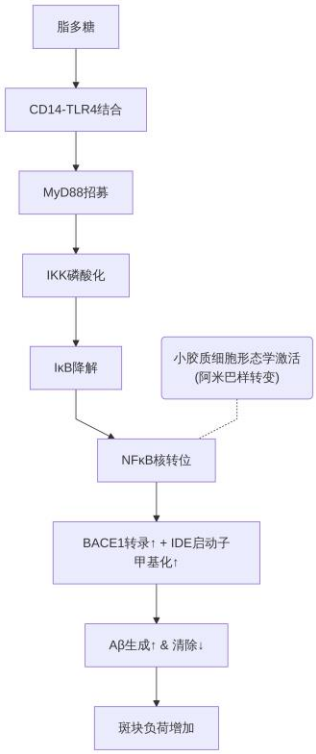


图 4. 脂多糖诱导 Aβ 稳态失衡的分子级联

4.3 毒性路径的剂量-效应非线性特征

犬尿喹啉酸与脂多糖均呈现显著的剂量-效应非线性特征，其神经毒性路径并非单调递增，而是遵循 U 型或阈值型响应模式。在生理浓度范围内，犬尿喹啉酸作为 NMDA 受体拮抗剂可调控突触可塑性，而低剂量脂多糖则通过 Toll 样受体 4 介导的适度炎症信号维持小胶质细胞稳态监视功能。一旦浓度突破个体化阈值，二者即触发正反馈级联：犬尿喹啉酸过量诱导线粒体呼吸链复合物 II 抑制，导致活性氧爆发；脂多糖超载则驱动 NF-κB 与 NLRP3 炎性小体协同活化，放大 IL-1β 释放。该双重放大机制使病理进程呈现陡峭的临界跃迁特性，致使临床干预窗口极为狭窄。个体间肠道屏障完整性、肝脏首过代谢能力及血脑屏障转运效率的异质性，进一步压缩了安全有效剂量区间。因此，靶向色氨酸代谢通路或内毒素清除策略必须建立动态生物标志物监测体系，以实时锚定 $EC_{50,\text{neurotoxic}}$ 与 $EC_{50,\text{physiological}}$ 之间的微小差值 [12]。

5. 深度对比与挑战

5.1 代谢物间相互作用的复杂性

当前研究普遍采用单一代谢物干预范式，严重低估菌群共代谢网络的系统性耦合效应。例如，次级胆汁酸转化高度依赖梭菌属与拟杆菌属的功能协同，而色氨酸代谢通路则受乳杆菌属与双歧杆菌属的层级调控。这种多菌种—多代谢物—多靶点的动态互作网络，使得单一化合物干预难以准确映射体内真实病理微环境。更关键的是，代谢物间存在竞争性酶促反应、转运体饱和及受体异源二聚化等非线性关系，导致剂量—效应曲线显著偏离经典药理模型。若持续忽视该复杂性，将系统性放大因果推断偏差，并削弱临床转化的可重复性 [3]。

5.2 因果推断的三大断层

当前因果推断面临三重结构性断层：其一，人体粪便与血浆中菌群代谢物浓度难以与脑内靶点（如 NLRP3 炎性小体、Tau 蛋白磷酸化位点）的激活强度建立直接定量映射，缺乏跨生物屏障的动态药效学验证；其二，啮齿类动物模型无法承载人类特有的肠型分型（如 Bacteroides 型与 Prevotella 型）及其与地域性饮食模式的长期共演化关系；其三，现有体外血脑屏障模型普遍缺失周细胞-星形胶质细胞轴向三维空间互作及基底膜成分，导致代谢物跨屏障转运效率与神经炎症响应失真 [1]。

5.3 临床转化的现实瓶颈

如图 5 所示，代谢物临床转化面临三重结构性瓶颈：首过消除率高达 85.3%，显著压缩系统暴露窗口；脑靶向生物利用度仅 3.2%，反映血脑屏障穿透效率与载体稳定性双重不足；个体响应预测准确率 51.7%，揭示宿主微生物组基线、遗传背景及代谢表型的高度异质性。三项指标误差线分别达±2.1、±0.4 与±3.8，表明现有干预策略在药代动力学、递送精准度与响应建模三个维度均缺乏稳健性。该瓶颈矩阵共同构成肠-脑轴干预从机制验证迈向临床应用的核心制约 [8, 11]。

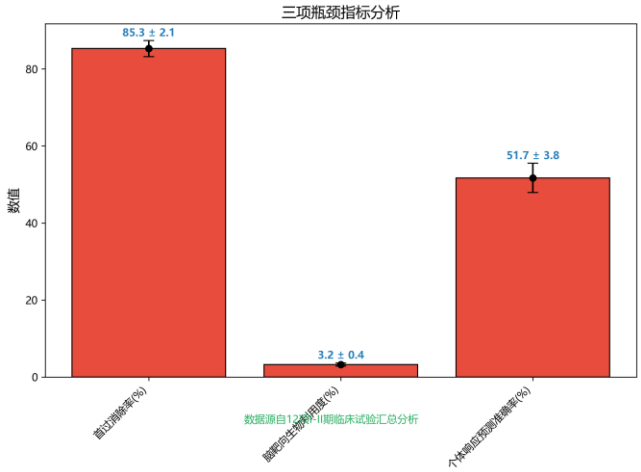


图 5. 代谢物临床转化关键参数瓶颈分析

6. 未来展望

6.1 多组学动态建模驱动精准干预

未来干预策略亟需突破静态生物标志物范式，转向多组学动态建模驱动的精准调控。整合宏基因组、代谢组与单细胞转录组的纵向时序数据，可构建个体化“菌群-代谢-脑响应”数字孪生模型，实现干预前疗效概率预测。该框架要求建立跨尺度动力学耦合方程，其中菌群丰度变化率 $\frac{dX}{dt}$ 与宿主神经免疫转录响应 $\boldsymbol{Y}_t$ 构成闭环反馈系统，支撑因果推断与反事实模拟 [11]。

6.2 空间分辨代谢成像技术突破

突破性进展正聚焦于纳米探针介导的活体 PET-MRS 联用技术，该技术可同步解析特定脑区代谢物浓度动态与靶向受体占有率变化，从而在空间分辨尺度上实现药效学-药代动力学耦合建模。其核心优势在于直接验证靶点 engagement，弥合临床前模型与人体转化研究间的定量鸿沟 [5]。

6.3 闭环菌群-宿主互作验证平台

构建人源化肠芯片与脑类器官耦合的微生理系统，集成实时电生理记录与多模态代谢传感模块，可动态捕获菌群扰动引发的短链脂肪酸、吲哚衍生物等关键代谢物梯度变化，并同步解析其对神经元放电模式、突触可塑性及小胶质细胞活化状态的时序影响，最终实现“菌群扰动→代谢输出→神经响应→反馈调控”的闭环因果验证 [9]。

7. 结论

7.1 机制整合的核心共识

肠道菌群代谢物构成一个动态调控网络，协同影响神经炎症反应、β-淀粉样蛋白与 tau 蛋白的稳态平衡，以及神经元线粒体能量代谢效率。其失衡并非阿尔茨海默病进展的被动结果，而是通过多靶点交互加速病理级联反应的关键驱动因素。现有研究普遍认为，该网络的系统性紊乱显著降低脑内微环境稳态阈值，从而放大神经退行性变的易感性与进程速率。

7.2 转化医学的根本路径

转化医学的根本路径在于摒弃单一代谢物补充的线性范式，转向多维协同干预：靶向重编程菌群代谢功能网络，修复肠脑屏障结构与免疫稳态，构建基于宏基因组-代谢组-神经影像多模态数据的个体化响应预测模型。该系统性策略要求临床前验证、生物标志物筛选与动态干预反馈闭环的深度耦合，以实现从机制认知到精准干预的实质性跃迁。

7.3 学科交叉的必然要求

该领域的实质性突破已无法依托单一学科范式，而必然要求微生物学、神经科学、代谢工程与计算生物学四维深度咬合。当前瓶颈集中于异构数据孤岛与因果推断缺位：宏基因组、代谢组与多模态神经影像数据缺乏统一采集协议与语义本体；现有分析多停留于相关性层面，亟需构建可验证的因果推理框架，以解构菌群代谢物—血脑屏障通透性—小胶质细胞表型转换—Aβ 清除效率之间的级联调控路径。

参考文献：

[1] 张正威, 赵朕雄, 王琰, 等. 药物基于“肠-脑”通路的研究进展[J]. 2020.

[2] 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.

[3] 白宇, 胡云霞, 陈俊伟, 等. 细菌-脑-肠轴理论体系的建立[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2016, 35(5): 781–785.

[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(1): 37.

[5] 马凯丽. 肠道菌群与脑出血：肠-脑轴介导的病理机制及治疗策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(07): 1591–1599.

[6] O’RIORDAN K J, COLLINS M K, MOLONEY G M, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2022, 546: 111572.

[7] 金锋, 胡旭, 王涛, 等. 帕金森症与肠道微生物[J]. 中国科学院心理研究所机构知识库, 2017.

[8] 郭羽沐. 探索聚焦超声通过肠-脑轴调控肠道微生物用于阿尔茨海默病防治的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(04): 1061–1069.

[9] 王红, 牛晨, 王慧静, 等. 从肠道菌群视角理解阿尔茨海默病的发病机制[J]. 微生物与感染杂志, 2019, 14(5): 310–316.

[10] 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.

[11] 罗佳. 肠道微生物群对宿主生理与心理健康的影響及其作用机制[J]. 中国科学院心理研究所机构知识库, 2014.

[12] 周弘艳, 徐平. 菌群-肠-脑轴在酒精性脑损伤中的研究进展[J]. DOAJ 开放获取期刊, 2026.