

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221021.1028.002.html\(2022-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221021.1028.002.html(2022-10-21))

肠道菌群代谢产物与卒中后认知障碍相关性的研究进展*

周丹,李文俊 综述,杨云红,金醒昉[△] 审校

(昆明医科大学附属延安医院中心实验室,昆明 650051)

[摘要] 卒中后认知障碍(PSCI)是由卒中引起的从轻度认知障碍到痴呆的一类临床综合征,其明显增加了卒中患者的残疾、死亡风险,但发生机制目前尚不明确,且治疗方法较局限。近年来研究表明,肠道菌群及其代谢产物可通过各种途径在 PSCI 的发生、发展中发挥至关重要的作用。该文主要综述具有代表性的肠道菌群代谢产物短链脂肪酸、氧化三甲胺、脂多糖与 PSCI 的相关性,为 PSCI 的预防和治疗提供新思路。

[关键词] 认知障碍;卒中;短链脂肪酸;氧化三甲胺;脂多糖;综述

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)05-0767-05

Advances in the correlation between intestinal microbiota metabolites and post-stroke cognitive impairment*

ZHOU Dan, LI Wenjun, YANG Yunhong, JIN Xingfang[△]

(Central Laboratory, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China)

[Abstract] Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is a clinical syndrome from mild cognitive impairment to dementia caused by stroke, which significantly increases the risk of disability and death in stroke patients. However, its pathogenesis is still unclear and the treatment is limited. Recent studies have shown that intestinal microbiota and its metabolites play an important role in the occurrence and development of PSCI through various pathways. This article mainly reviewed the correlation between short-chain fatty acids, trimethylamine oxide, and lipopolysaccharides with PSCI, which were representative of the intestinal microbiota metabolites, and provide new ideas for the prevention and treatment of PSCI.

[Key words] cognitive disorder; stroke; short-chain fatty acids; trimethylamine oxide; lipopolysaccharide; review

卒中是全球死亡和残疾的主要原因之一^[1], 统计学数据显示, 全球每年首次卒中人数约有 1 600 万人, 其中残疾人数约 500 万人, 死亡人数约 570 万人^[2]。2021 年发布的《卒中后认知障碍管理专家共识》显示, 我国已成为卒中终身风险最高和疾病负担最重的国家^[3]。卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是卒中严重的后遗症。相关研究表明, 超过一半的卒中患者会发展为 PSCI^[4]。至今 PSCI 的具体发生机制仍未知, 临床治疗方法非常有限^[5], 因此, 急需从新的角度探索 PSCI 的发生机制, 为 PSCI 的防治提供新的治疗靶点。近年来多项研究发现, 肠道菌群及其代谢物可能与 PSCI 的发生、发展密切相关。因此, 本文主要阐述肠道菌群具有代表性的代谢产物与 PSCI 的关系, 旨在为 PSCI 的防治提供

新的角度。

1 PSCI

PSCI 是由卒中引起的从轻度认知障碍到痴呆的一类临床综合征, 通常在卒中后 3~6 个月持续存在, 并在此时间段通过认知评估来确诊^[3], 常伴注意力、工作记忆、语言能力、视空间能力及执行功能减退^[6]。PSCI 是血管性认知障碍的一种亚型^[3], 其全球发生率为 20%~90%^[7], PSCI 非痴呆发生率为 14%~29%, 卒中后痴呆发生率为 11%~42%^[8]。一项前瞻性的队列研究显示: PSCI 患者 5 年预后较差, 如日常生活能力的独立性和心理健康状况降低等, 严重影响患者的康复, 尤其是肢体运动功能的康复^[9]。PSCI 的发生机制迄今尚未明确, 可能与脑缺血性损伤、脑神经退行性病变、神经炎症及血脑屏障破坏、氧自由

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81460209); 云南省科技厅中央引导地方科技发展资金项目(202107AA110003, 202307AB110005); 云南省肿瘤免疫防治重点实验室开放课题(2017DG004-01); 云南省昆明市科技计划项目(2019-1-N-2531800002911)。 作者简介: 周丹(1996-), 在读硕士研究生, 主要从事心脑血管疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: jinxf177@126.com。

基损伤等多种因素有关^[4],且目前尚缺乏准确可行的标志物预测其发生、发展,使得其防治仍是一个棘手问题。

2 肠道菌群代谢产物与 PSCI 的关系

近年来,肠道菌群及其代谢产物在阿尔茨海默病、脑梗死、血管性认知障碍、PSCI 等神经系统疾病发生、发展过程中的作用引起了国内外的广泛关注。一项对照研究显示,PSCI 患者厚壁菌门相对丰度减少,变形菌门增多,厚壁菌门的 *Intestinibacter bartlettii*、uncultured bacterium *Tyzzereella* _ 3、*Fusicatenibacter saccharivorans* 与认知功能呈正相关;拟杆菌门的 uncultured bacterium *Prevotellaceae* _ NK3B31 与认知功能呈负相关^[10],这为 PSCI 的临床诊疗提供了新思路。一项纳入 65 例急性缺血性卒中的对照研究显示,PSCI 组患者肠道菌群及其代谢产物组成紊乱,短链脂肪酸水平明显降低^[11]。WANG 等^[5]将 PSCI 患者和非 PSCI 患者的粪便微生物移植到卒中小鼠中,结果发现,与非 PSCI 小鼠相比,PSCI 小鼠肠杆菌科丰度、脂多糖和外周炎症因子明显增加,丁酸明显减少,与 PSCI 患者和非 PSCI 患者的对比结果一致,首次提出肠道菌群与 PSCI 之间存在因果关系,考虑是丁酸和脂多糖等肠道菌群代谢产物介导了肠道和大脑之间的交流。

2.1 短链脂肪酸与 PSCI 的关系

短链脂肪酸是一种饱和脂肪酸,是肠道微生物的代谢产物之一,包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等。其中乙酸、丙酸、丁酸是肠道菌群发酵膳食纤维和抗性淀粉在结肠产生的主要代谢物^[12]。丁酸主要由厚壁菌门产生,而乙酸、丙酸则由拟杆菌门产生。

短链脂肪酸可以为人体提供能量,还可以作为信号分子调节能量代谢和保护肠道屏障功能^[13-14]。主要通过以下方式调节大脑学习、记忆、认知能力和情绪等功能:(1)通过游离脂肪酸受体激活迷走神经,从而向大脑发放信号;(2)通过影响小胶质细胞的形态功能来影响神经炎症;(3)通过调节神经营养因子的水平来影响大脑;(4)通过单羧酸转运蛋白穿过血脑屏障,增强其完整性^[12,15]。近期研究表明,短链脂肪酸可通过调节小胶质细胞、血脑屏障、神经炎症、神经营养因子、神经元凋亡等方面对 PSCI 的发生、发展起保护作用^[8,16-17]。小胶质细胞是脑的固有免疫细胞,有经典激活型(M1 型)和替代激活型(M2 型)两种极化状态,M1 型能够释放促炎细胞因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等],加重卒中后炎症反应和脑损伤^[18]。炎症可引起卒中后神经损伤,破坏血脑屏障完整性,导致脑组织水肿和神经元损伤,引起认知障碍。血脑屏障损伤和神经炎症可能在 PSCI 的发病机制中起重要作用^[5],血脑屏障破坏是人类认知功能障碍的早期生物标志物^[19],IL-6、IL-8、IL-10、IL-1 β

等炎症生物标志物有望成为 PSCI 的分子标志物^[2]。短链脂肪酸可以通过调节小胶质细胞的成熟和功能来调节认知功能^[20]。在大脑中动脉栓塞大鼠模型中,丁酸钠可以使小胶质细胞向抗炎表型转换,抑制神经炎症^[21];丁酸钠还可以通过上调紧密连接蛋白表达水平,保持血脑屏障的完整性^[22],改善神经功能障碍。由此可见,短链脂肪酸既可维持血脑屏障的完整性,又能抑制神经炎症,说明短链脂肪酸可能通过维持血脑屏障完整和减轻神经炎症对 PSCI 产生保护作用。

LIU 等^[11]研究发现 PSCI 患者中梭杆菌增多、产生短链脂肪酸的有益菌群和短链脂肪酸明显减少。其中,梭杆菌与 PSCI 患者认知障碍严重程度呈正相关,*Gemmiger*、*Barnesiella*、*Coproccoccus* 等短链脂肪酸产生菌与 PSCI 患者认知障碍严重程度呈负相关,说明短链脂肪酸可能对 PSCI 患者具有保护作用。一项动物研究显示,将年轻小鼠的粪便移植到老年卒中小鼠中,结果老年卒中小鼠神经功能障碍、行为障碍、神经炎症等减轻,主要是由于年轻小鼠粪便中短链脂肪酸和产生短链脂肪酸的细菌更多^[23],说明短链脂肪酸能够改善卒中后患者的认知和行为障碍。WANG 等^[5]研究发现,PSCI 小鼠丁酸比非 PSCI 小鼠少,认知障碍更严重。总的来说,短链脂肪酸在 PSCI 中作用明显,可以作为 PSCI 的治疗依据,但需进一步探究。

2.2 氧化三甲胺与 PSCI 的关系

氧化三甲胺是肠道菌群产生的代谢产物之一,其作为一种小分子有机化合物,属于 PSCI 的代谢生物标志物^[2]。当人食用富含鸡蛋、鱼肉类等磷脂酰胆碱和左旋肉碱的食物时,会被肠道微生物产生的三甲胺裂解酶分解成三甲胺,然后通过门脉系统进入肝脏,再被肝脏的黄素单加氧酶氧化成氧化三甲胺^[24-25],通过血液循环到达全身。

氧化三甲胺与胆固醇代谢、氧化应激反应、炎症反应和动脉粥样硬化等密切相关^[22,26],而这些因素与心脑血管疾病和神经退行性疾病密切相关。氧化三甲胺可促进动脉粥样硬化的形成,而动脉粥样硬化与 PSCI 密切相关,说明氧化三甲胺可能通过动脉粥样硬化进而影响 PSCI 的发生、发展。一项纵向研究显示,血浆氧化三甲胺水平升高是 PSCI 的独立预测因子($OR = 3.304, 95\% CI: 1.335 \sim 8.178, P = 0.010$)^[27]。一项前瞻性队列研究显示,在患者卒中发作 6 个月后检测血浆氧化三甲胺,发现 PSCI 患者较非 PSCI 患者血浆氧化三甲胺水平更高(中位数 $4.56 \mu\text{mol/L}$ vs. $3.22 \mu\text{mol/L}, P < 0.001$)^[28]。研究还发现氧化三甲胺在调节神经炎症和认知功能中起着重要作用,认为氧化三甲胺可以作为一个潜在靶点去预防和治疗神经炎症和认知能力下降^[29]。因此,氧化三甲胺可能在 PSCI 中发挥着重要作用,检测血浆中氧化三甲胺的水平有利于预测 PSCI 的严重程度。

2.3 脂多糖与 PSCI 的关系

脂多糖是一种内毒素^[30],由脂质和多糖构成,是肠道菌群代谢产物之一,主要是由大肠杆菌属和克雷伯氏菌属等革兰氏阴性杆菌科产生,是调节炎症的重要代谢物。脂多糖可通过与小胶质细胞上的 TLR4 结合激活核因子 κ B,使小胶质细胞活化,促进一氧化氮、TNF- α 和 IL-1 β 等一系列炎症因子释放,进而引起全身炎症和神经炎症,造成神经元凋亡,最终导致认知障碍^[31]。

脂多糖破坏血脑屏障后,大量的炎症因子和神经毒素进入大脑,进而激活小胶质细胞介导的炎症反应和氧化应激,加重血脑屏障损伤,造成神经元损伤和凋亡,最终导致认知功能障碍^[32]。一项动物研究显示,在小鼠腹腔注射脂多糖可激活经典补体通路和小胶质细胞,导致神经损伤、突触丢失,从而引起学习和记忆障碍^[33]。WANG 等^[5]发现 PSCI 患者的脂多糖和外周炎症标志物水平明显比非 PSCI 患者高,在小鼠身上也得出一致的结果。由于 PSCI 患者的肠杆菌科的明显增加和丁酸水平明显降低,导致肠道屏障被破坏,脂多糖通过渗漏的肠道进入循环,引起慢性外周炎症,持续的炎症破坏血脑屏障,使外周脂多糖和炎症细胞因子不断浸润到脑组织中,促使海马 CA1 区域的神经元凋亡和丘脑中 $\alpha\beta$ 沉积,最终引起 PSCI。此外,该研究还发现卒中后腹膜内注射脂多糖的卒中小鼠与 PSCI 小鼠引起的病理学相似,说明脂多糖可能引起 PSCI。所以脂多糖的检测有望成为 PSCI 的筛查或诊断手段。

3 治疗

3.1 从短链脂肪酸角度探究治疗 PSCI 的方法

LIU 等^[11]研究发现,使用产短链脂肪酸的乳酸菌和双歧杆菌组成的传统益生菌治疗 PSCI 几乎无效果,因为益生菌仅能改善患者抑郁、焦虑的情绪,对认知能力的影响不明显。研究者认为可以从以下几个方面改进:(1)由于 PSCI 患者产生短链脂肪酸的细菌和短链脂肪酸均较非 PSCI 患者明显减少,所以传统剂量益生菌治疗 PSCI 是远远不够的,可以给予 PSCI 患者大剂量的益生菌或直接补充大剂量短链脂肪酸;(2)可以尝试换其他可能具有改善 PSCI 的新型益生菌,如 AKK 菌;(3)粪便细菌移植。CHEN 等^[16]研究也表明移植富含短链脂肪酸(尤其是丁酸)的粪便菌群可改善缺血大鼠的神经功能损害和认知障碍。丁酸钠可通过激活 GPR41-G β γ -PI3K/Akt 通路减少神经元凋亡,进而明显减少大脑中动脉栓塞大鼠梗死体积,改善其短期和长期神经功能障碍^[17]。WANG 等^[5]研究发现在饮用水中补充丁酸钠可以明显改善 PSCI 小鼠认知功能减退的症状,这主要是通过降低肠杆菌科丰度和增加丁酸水平来实现的。因此,短链脂肪酸可能成为 PSCI 防治的安全有效方式。

3.2 从氧化三甲胺角度探究治疗 PSCI 的方法

研究发现 3,3-二甲基-1-丁醇是一种非致死性抑制剂,能够通过抑制三甲胺的形成来降低血浆氧化三甲胺水平,减少泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化发展^[34]。SHIH 等^[35]发现在黄素单加氧酶敲除小鼠中,血浆氧化三甲胺水平和形成血栓的潜力明显降低。环丙沙星、万古霉素等广谱抗生素几乎可完全抑制三甲胺和氧化三甲胺的产生,但在停药 1 个月后,氧化三甲胺水平又恢复正常了^[36],长期使用抗生素也会产生耐药性和肠道菌群紊乱,因此,用抗生素来降低氧化三甲胺的方法仍需进一步探究。ZHONG 等^[37]首次提出血浆胆碱和甜菜碱与 PSCI 的风险呈负相关,认为胆碱途径营养素对 PSCI 有良好的预后作用,提示胆碱和甜菜碱可能是 PSCI 的重要生物标志物,因此,可以考虑通过补充胆碱和甜菜碱来改善 PSCI。粗壮女贞可能通过减少血清氧化三甲胺来减轻动脉粥样硬化的发生^[38],而动脉粥样硬化是 PSCI 的危险因素,或许可以使用粗壮女贞治疗 PSCI,但需进一步探索。

3.3 从脂多糖角度探究治疗 PSCI 的方法

睾酮代谢物二氢睾酮可以抵抗脂多糖诱导的神经炎症并对神经元起保护作用,因此,雄激素替代疗法可以作为改善神经炎症相关疾病中认知和行为功能的潜在治疗策略^[39]。黄芩苷通过调节细胞沉默调节蛋白 1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)/高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein 1, HMGB1)途径使小胶质细胞免受脂多糖诱导的神经炎症,进而改善认知障碍^[30]。既往研究发现,补充丁酸钠会使糖尿病卒中小鼠的肠道菌群发生改变,降低脂多糖、脂多糖结合蛋白和促炎细胞因子水平,进而改善血脑屏障破坏和卒中后的脑损伤^[40]。丹参醇冰片醇酯具有抗神经炎症和动脉粥样硬化活性的特点,可以改善脂多糖刺激的小胶质细胞和缺血性卒中大鼠的神经炎症^[41],进而减轻认知障碍。WU 等^[42]研究发现,重组人心房利钠肽可通过膈下迷走神经介导的肠道菌群-脑轴来改善脂多糖引起的海马炎症和认知功能障碍。因此,从脂多糖角度出发探究改善 PSCI 的方法也具有重要意义。

4 总结与展望

本文从肠道菌群代谢产物——短链脂肪酸、氧化三甲胺、脂多糖角度出发,通过探讨炎症、血脑屏障损伤等机制与 PSCI 相联系,且阐明了这 3 种肠道菌群代谢产物在 PSCI 发生、发展中的作用,为 PSCI 的预防和治疗提供了新的方向。目前,肠道菌群代谢产物在 PSCI 中的研究尚不充足,还需进一步深入、全面探究。

参考文献

[1] CAMPBELL B, KHATRI P. Stroke[J]. Lan-

- cet, 2020, 396(10244):129-142.
- [2] ZHANG X, BI X. Post-stroke cognitive impairment; a review focusing on molecular biomarkers[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8):1244-1254.
- [3] 汪凯, 董强, 郁金泰, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(4):376-389.
- [4] OUYANG F, JIANG Z, CHEN X, et al. Is Cerebral amyloid-beta deposition related to post-stroke cognitive impairment? [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(6):946-957.
- [5] WANG H, ZHANG M, LI J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):76.
- [6] LEE K P, CHANG A, SUNG P S. Association between blood pressure, blood pressure variability, and post-stroke cognitive impairment [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7):773.
- [7] YUAN M, GUO Y S, HAN Y, et al. Effectiveness and mechanisms of enriched environment in post-stroke cognitive impairment [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 410:113357.
- [8] MUNTJE-KAAS R, AAM S, IHLE-HANSEN H, et al. Impact of different methods defining post-stroke neurocognitive disorder; the norCOAST study [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6(1):e12000.
- [9] ROHDE D, GAYNOR E, LARGE M, et al. The impact of cognitive impairment on poststroke outcomes; a 5-year follow-up [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019, 32(5):275-281.
- [10] 冯荣建, 余茜, 李怡, 等. 卒中后认知障碍患者肠道菌群紊乱特征研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(6):966-974.
- [11] LIU Y, KONG C, GONG L, et al. The association of post-stroke cognitive impairment and gut microbiota and its corresponding metabolites [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4):1455-1466.
- [12] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:25.
- [13] GONZALEZ-BOSCH C, BOORMAN E, ZUNSZAIN P A, et al. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease [J]. *Redox Biol*, 2021, 47:102165.
- [14] VAN DER HEE B, WELLS J M. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids [J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8):700-712.
- [15] CORREA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clin Transl Immunol*, 2016, 5(4):e73.
- [16] CHEN R, XU Y, WU P, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148:104403.
- [17] ZHOU Z, XU N, MATEI N, et al. Sodium butyrate attenuated neuronal apoptosis via GPR41/Gbetagamma/PI3K/Akt pathway after MCAO in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(2):267-281.
- [18] LYU J, XIE D, BHATIA T N, et al. Microglial/macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(5):515-527.
- [19] NATION D A, SWEENEY M D, MONTAGNE A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction [J]. *Nat Med*, 2019, 25(2):270-276.
- [20] ERNY D, HRABE D A A, JAÏTIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):965-977.
- [21] JAWORSKA J, ZALEWSKA T, SYPECKA J, et al. Effect of the HDAC inhibitor, sodium butyrate, on neurogenesis in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia; potential mechanism of action [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(9):6341-6370.
- [22] PARKER A, FONSECA S, CARDING S R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2):135-157.
- [23] LEE J, D'AIGLE J, ATADJA L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):453-465.
- [24] VOURAKIS M, MAYER G, ROUSSEAU G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8074.
- [25] JIANG S, SHUI Y, CUI Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggra-

- vates angiotensin II-induced hypertension[J]. *Redox Biol*, 2021, 46:102115.
- [26] BRUNT V E, GIOSCIA-RYAN R A, CASSO A G, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans [J]. *Hypertension*, 2020, 76(1):101-112.
- [27] ZHU C, LI G, LV Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(1):57-63.
- [28] GONG L, WANG H, ZHU X, et al. Nomogram to predict cognitive dysfunction after a minor ischemic stroke in hospitalized-population[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:637363.
- [29] BRUNT V E, LAROCCA T J, BAZZONI A E, et al. The gut microbiome-derived metabolite trimethylamine N-oxide modulates neuroinflammation and cognitive function with aging [J]. *Geroscience*, 2021, 43(1):377-394.
- [30] LI Y, LIU T, LI Y, et al. Baicalin ameliorates cognitive impairment and protects microglia from LPS-induced neuroinflammation via the SIRT1/HMGB1 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:4751349.
- [31] ZHAO J, BI W, XIAO S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5790.
- [32] PENG X, LUO Z, HE S, et al. Blood-brain barrier disruption by lipopolysaccharide and sepsis-associated encephalopathy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:768108.
- [33] XIN Y R, JIANG J X, HU Y, et al. The immune system drives synapse loss during lipopolysaccharide-induced learning and memory impairment in mice[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:279.
- [34] WANG Z, ROBERTS A B, BUFFA J A, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2015, 163(7):1585-1595.
- [35] SHIH D M, ZHU W, SCHUGAR R C, et al. Genetic deficiency of flavin-containing monooxygenase 3 (Fmo3) protects against thrombosis but has only a minor effect on plasma lipid levels-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6):1045-1054.
- [36] TANG W H, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17):1575-1584.
- [37] ZHONG C, LU Z, CHE B, et al. Choline pathway nutrients and metabolites and cognitive impairment after acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2021, 52(3):887-895.
- [38] LIU S, HE F, ZHENG T, et al. *Ligustrum robustum* alleviates atherosclerosis by decreasing serum TMAO, modulating gut microbiota, and decreasing bile acid and cholesterol absorption in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(14):e2100014.
- [39] YANG L, ZHOU R, TONG Y, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 140:104814.
- [40] WANG H, SONG W, WU Q, et al. Fecal transplantation from db/db mice treated with sodium butyrate attenuates ischemic stroke injury [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2):e4221.
- [41] LIAO S, WU J, LIU R, et al. A novel compound DBZ ameliorates neuroinflammation in LPS-stimulated microglia and ischemic stroke rats: Role of Akt(Ser473)/GSK3beta(Ser9)-mediated Nrf2 activation [J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101644.
- [42] WU Y, ZHANG Y, XIE B, et al. RhANP attenuates endotoxin-derived cognitive dysfunction through subdiaphragmatic vagus nerve-mediated gut microbiota-brain axis [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):300.