

综述

肠-脑轴在老年术后认知功能障碍中的作用机制及干预研究进展

杨治华¹, 王睿妍¹, 万幸雨¹, 刘雨佳¹, 郭璐¹, 赵翼¹, 王浩², 吕兴华^{2*}¹兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730013; ²兰州大学第一医院日间手术中心, 甘肃兰州 730013

[中图分类号] R614; R749.1

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2193.2026.0527

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 杨治华, 王睿妍, 万幸雨等. 肠-脑轴在老年术后认知功能障碍中的作用机制及干预研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2193.2026.0527.

[收稿日期] 2025-10-22

[录用日期] 2026-03-27

[上线日期] 2026-05-27

[摘要] 术后认知功能障碍(POCD)是指手术患者术后出现的一系列认知功能异常, 是老年手术患者常见的神经系统并发症, 其发病机制尚未完全阐明。近年来, 肠-脑轴在POCD中的作用日益受到关注。本文系统阐述手术应激导致的肠道菌群失调如何通过微生物-肠-脑轴触发神经炎症, 进而导致认知功能损害; 探讨短链脂肪酸、脂多糖等微生物代谢产物通过免疫、神经内分泌和迷走神经途径影响中枢神经系统的相关机制, 总结基于肠道菌群调控的POCD潜在治疗策略的研究进展。旨在为理解老年POCD的发病机制提供新视角, 为开发新型干预手段提供理论参考。

[关键词] 术后认知功能障碍; 肠-脑轴; 神经炎症; 肠道菌群; 微生物代谢产物

Advances in gut-brain axis mechanisms and interventions in elderly patients with postoperative cognitive dysfunction

Yang Zhi-Hua¹, Wang Rui-Yan¹, Wan Xing-Yu¹, Liu Yu-Jia¹, Guo Lu¹, Zhao Yi¹, Wang Hao², Lv Xing-Hua^{2*}¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730013, China²Ambulatory Surgery Center, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730013, China

*Corresponding author, E-mail: ldylxh18@163.com

[Abstract] Postoperative cognitive dysfunction (POCD) are a series of cognitive functional abnormalities, and a common neurological complication in elderly surgical patients, which its underlying mechanisms remain poorly understood. In recent years, the role of the gut-brain axis in POCD has garnered increasing attention. This review systematically elucidates how surgical stress-induced gut microbiota dysbiosis triggers neuroinflammation through the microbiota-gut-brain axis (MGB axis), ultimately leading to cognitive impairment. It specifically discusses the mechanisms by which microbial metabolites, such as short-chain fatty acids and lipopolysaccharides, influence the central nervous system through immune, neuroendocrine, and vagal pathways, and summarizes potential therapeutic strategies based on gut microbiota regulation. The aim is to provide a new perspective on understanding the pathogenesis of POCD, and offer a theoretical reference for developing novel intervention strategies.

[Key words] postoperative cognitive dysfunction; gut-brain axis; neuroinflammation; gut microbiota; microbial metabolites

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指患者在经历外科手术后出现的记忆力减退、注意力下降、执行功能受损等一系列认知功能异常, 其症状可持续数周至数月, 甚至发展为永久性认知损害^[1]。围手术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PNDs)是比

POCD为更广义的概念。本文重点讨论以老年手术患者POCD为主的相关研究进展; 这种认知功能的异常不仅阻碍患者术后恢复进程、延长其住院周期, 还可能诱发额外的身心疾病, 导致死亡率上升, 给患者及家属带来显著的身心与经济负担^[2]。流行病学调查显示, 老年手术患者POCD的发生率高达

[作者简介] 杨治华, 硕士研究生, 主要从事围手术期器官保护方面的研究

[通信作者] 吕兴华, E-mail: ldylxh18@163.com

25%~40%，严重影响术后康复和生活质量^[3]。随着人口老龄化加剧，接受手术治疗的老年患者不断增多，如何识别并干预其围手术期认知损害风险，已成为当前麻醉与围手术期医学领域的重要问题。近年研究提示，肠道菌群及其代谢产物可通过肠-脑轴参与POCD的发病^[4]。本文系统综述肠-脑轴在老年POCD中作用的相关研究进展，讨论老年相关肠道菌群重塑、肠屏障脆弱性增加、血脑屏障(BBB)易损及神经免疫高反应性如何共同促成POCD的发生，以及可能的干预靶点，以期对老年POCD的机制研究和开发靶向肠道菌群的干预策略提供参考。

1 肠-脑轴可能参与POCD的发病

传统观点认为，POCD的发病主要与手术创伤及麻醉药物干预后的炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、突触可塑性受损等因素有关^[5-7]；然而，上述机制均属于病理级联的“下游执行环节”，对上游触发机制阐述不足，例如，手术相关外周损伤信号(损伤相关分子模式、外周炎症信号等)如何启动炎症级联反应。这些理论尚不能很好地解释POCD的异质性和复杂性。尤其在老年患者中，衰老相关的免疫失衡、屏障功能减退及微生态改变可能使这些传统病理环节呈现更强的放大效应，这提示仍需探究更上游的调控网络。近年来，随着微生物组学研究的深入，肠道菌群及其代谢产物通过肠-脑轴调节中枢神经系统功能的作用逐步被揭示^[4]，提供了理解POCD发病机制的新视角。

肠-脑轴是肠道与大脑之间复杂的双向通信系统，涉及神经、免疫、内分泌和代谢等多种途径^[8]。手术应激可显著改变肠道菌群的组成和功能(即菌群失调)，通过下调紧密连接蛋白的表达破坏肠道屏障的完整性，促进脂多糖(LPS)等细菌代谢产物和炎症因子进入循环系统。这些物质进入循环后可直接或间接地激活小胶质细胞，引发持续性神经炎症，进而影响BBB的通透性和神经元功能^[4]。这为POCD的发病机制提供了新的解释框架，也为开发靶向肠道菌群的干预策略奠定了理论基础。以下围绕手术及麻醉诱导的肠道菌群失衡、微生物代谢产物异常、免疫激活和神经信号传递等环节，梳理其在老年POCD中的潜在作用链条，并结合当前临床与基础研究证据，探讨益生菌、益生元、粪便微生物移植、饮食干预及围手术期药物调控等策略的转化前景与局限。

2 老年人群肠-脑轴的特异性及其与POCD易感性的关联

与青年相比，老年人群在肠道微生态、屏障功

能及神经免疫反应等方面存在年龄相关的改变，可能使其更易在围手术期应激下发生POCD。既往研究提示，衰老过程中肠道菌群组成与代谢功能发生重塑，常伴随菌群多样性下降及有益代谢产物减少，并与慢性低度炎症背景相互影响，使机体对手术与麻醉应激的耐受性降低^[9]。同时，老年肠黏膜屏障的维持与修复能力下降，通透性增加，细菌产物(如LPS等)更易跨越屏障进入循环，进而放大全身炎症反应并促进炎症信号向中枢传递^[10-11]。此外，老年患者BBB亦存在年龄相关的结构与功能变化，在外周炎症刺激下更易出现通透性升高；在此基础上，小胶质细胞在衰老背景下呈现更高反应性，受到外周炎症信号驱动后更易向促炎表型偏移，增加释放白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性介质，进一步加重神经炎症并影响认知功能^[12-14]。研究显示，麻醉与手术可引起围手术期老年动物肠道菌群及粪便代谢物改变，并与其认知功能下降及炎症相关改变相伴；通过调节肠道微生态(如益生菌、粪菌移植等)可一定程度地缓解炎症表型及BBB相关改变，并减轻术后认知损害^[15-18]。总之，老年人群在“菌群—肠屏障—外周炎症—BBB—小胶质细胞/神经炎症”链条上的年龄相关变化，可能是其POCD易感性增加的重要基础^[16-18]。

3 手术和麻醉对老年患者肠道微生物群的影响

在老年患者中，手术和麻醉不仅是外周炎症及神经炎症的重要诱因，也可能通过扰动肠道微生态稳态而放大POCD风险。

3.1 生理应激与肠道生态 在围手术期，机体历经手术创伤、术后疼痛、强制禁食及抗生素使用等多重生理应激，并常伴随焦虑、恐惧等心理压力，这些因素共同作用，可显著改变肠道菌群的组成与功能^[19-20]。老年患者多存在年龄相关的肠道微生态失衡、黏膜屏障功能减弱及应激适应能力下降，围手术期上述刺激所致的菌群扰动可能更为显著，并进一步放大炎症反应及认知损害风险。因此，围手术期生理应激诱导的肠道生态失衡，可能是老年患者更易发生POCD的重要上游环节之一。

目前，针对老年POCD背景下“手术与麻醉-肠道菌群失衡”关系的研究相对有限，但相关动物研究提示，麻醉与手术后可出现与认知功能异常相伴的肠道菌群重塑。Lian等^[16]在小鼠模型观察到，术后疣菌科、疣微生物门、阿克曼菌、瘤胃球菌、大肠埃希菌/志贺菌、韦荣菌及梭菌等菌群丰度升高，而乳酸杆菌科、短双歧杆菌及拟杆菌等有益菌丰度下降；提示手术应激可导致肠道微生态向潜在促炎方向偏移。该结果为围手术期菌群失衡参与术

后认知损害提供了来自实验动物的证据,但向老年临床人群外推时仍需谨慎。

除老年POCD相关研究外,其他围手术期研究亦提示,手术应激可引起肠道菌群及代谢谱改变。前瞻性嵌套病例对照研究显示,老年术后谵妄患者存在术前菌群特征及术后血浆代谢物异常;提示围手术期微生态-代谢失衡可能参与老年神经认知并发症的发生^[21-24]。临床研究显示,心脏手术后发生术后谵妄的患者存在围手术期肠道菌群失调,表现为机会致病菌增加及SCFAs产生菌减少;粪菌移植和抗生素处理小鼠实验亦支持这种菌群失衡与谵妄样行为及神经炎症相关,提示围手术期菌群重塑可能参与术后神经认知并发症的发生^[22-23]。

从机制上看,手术应激可通过激活交感神经系统,导致肠道蠕动减弱、黏液分泌减少及局部缺血,从而破坏肠道微生态平衡^[25]。此外,围手术期抗生素应用、禁食及麻醉药暴露可能进一步加剧菌群失调。已有研究提示,麻醉药物可能通过不同方式影响肠道菌群及其代谢特征,其中吸入麻醉药与围手术期菌群失衡相关,而丙泊酚也可能伴随肠道微生态和代谢谱改变^[26-27]。不过,目前有关麻醉药物对菌群影响的研究仍以动物模型或间接证据为主,其在老年患者中的具体效应及其与术后认知结局之间的因果联系,尚待进一步阐明。

3.2 麻醉药的直接影响 手术与麻醉对肠道微生物群的影响不仅源于围手术期综合生理应激,麻醉药本身的直接作用亦可能是重要环节。由于老年患者的基础菌群稳态调节能力下降,肠道屏障脆弱性增加,麻醉药所致的微生态扰动可能更易转化为持续性炎症放大及术后认知损害。因此,麻醉药对老年肠道微生态和POCD发生机制的影响值得关注。

研究显示,不同麻醉药对肠道菌群的影响并不相同。大鼠模型研究提示,丙泊酚持续输注可影响肠道菌群组成^[27];一项围手术期临床研究发现,不同麻醉方案可能伴随不同的菌群及代谢组变化^[28]。相较之下,吸入麻醉药可能更易诱导菌群结构失衡。Wang等^[29]发现,异氟醚暴露后大鼠肠道菌群组成发生明显改变,表现为部分潜在促炎相关菌群增加、部分共生菌减少,提示吸入麻醉药可能促使肠道微生态向不利方向偏移。这一结果提示吸入麻醉药可扰动肠道菌群。

除麻醉药外,围手术期常用的镇痛药,尤其是阿片类药物,对肠道菌群的影响也不容忽视。阿片类药物(如吗啡)一方面可抑制肠蠕动,延长肠内容物滞留时间,形成有利于条件致病菌增殖的肠道环境;另一方面,还可能直接增强某些病原菌的毒力表达^[30]。研究显示,阿片类药物暴露可导致乳酸杆

菌、双歧杆菌和毛螺菌科等有益菌减少,并伴随阿克曼菌属、狭义梭菌属和毛梭菌属(*Flavonifractor*)等菌群相对丰度增加^[16]。这提示阿片类镇痛药可能加重围手术期肠道菌群失衡,进一步参与炎症反应和认知损害的发生。不过,目前相关证据主要来源于动物实验或间接观察,阿片类药物在老年患者中是否通过特定菌群改变增加POCD风险,尚缺乏相应的临床试验证据。

总体来看,麻醉药及其围手术期联合用药方案不仅影响镇静、镇痛和循环稳定,还可能通过不同方式重塑肠道菌群生态。未来需结合老年围手术期人群,进一步明确不同麻醉策略对肠道菌群、炎症反应及术后认知结局的联动影响,从而为优化老年患者麻醉方案提供依据。

3.3 肠道屏障功能损伤 围手术期研究显示,麻醉和手术相关的内脏低灌注及缺血再灌注可导致肠道完整性受损,并伴随肠损伤及内毒素相关指标升高^[32-33]。在成人肿瘤手术患者中,术中及术后肠道脂肪酸结合蛋白(I-FABP)水平升高提示肠完整性受损,且其变化与年龄及麻醉时长相关;在体外循环心脏手术中,心肺转流术(CPB)时间延长与肠缺血性损伤和内毒素血症相关^[32-35]。在此基础上,肠腔内细菌产物(如LPS)及其他促炎介质更易进入血液循环,进而诱发全身炎症反应,并为外周炎症信号向中枢传递提供条件。

术后肠麻痹相关的大鼠模型研究显示,肠道操作可诱导肠上皮屏障通透性增加,并伴随局部炎症反应和细菌移位,提示手术应激本身即可破坏肠道屏障完整性^[36]。目前,关于肠道屏障损伤与术后神经认知并发症关系的人体证据仍较有限。有研究显示,老年髋部骨折患者术后谵妄与肠道旁细胞通路损伤、BBB相关蛋白异常及LPS/LBP相关细菌移位指标升高有关^[37];在老年脊柱手术患者中,围手术期抑制LPS转位和系统炎症可能伴随更好的术后认知结局^[38]。不过,相关临床研究的对象、检测时点及疾病背景仍存在差异,因此,肠道屏障损伤可能是连接围手术期外周炎症与术后认知损害的重要环节,但其在老年POCD中的确切作用仍需进一步验证。

4 肠-脑轴在POCD中的调控机制

肠道菌群可通过微生物代谢产物、免疫激活及神经信号传递等途径影响中枢神经系统功能。对于POCD而言,肠-脑轴的关键意义并不在于单纯的菌群组成改变,而在于这些改变如何进一步导致神经炎症、BBB损伤及突触可塑性异常。以下从微生物代谢产物、炎症信号和神经传导等方面,概述肠-脑

轴在POCD中的潜在调控作用。

4.1 微生物代谢产物的作用

4.1.1 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) SCFAs主要包括乙酸、丙酸和丁酸,是肠道菌群发酵膳食纤维产生的重要代谢产物,在维持神经免疫稳态中可发挥关键作用。研究显示,手术应激可导致SCFAs水平下降,提示围手术期菌群代谢功能受损可能参与POCD的发生^[39]。

在围手术期神经认知障碍相关研究中,Zhou等^[40]发现,血浆吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)基线水平与人类术后谵妄发生呈显著负相关;且小鼠实验也显示,降低IPA水平可促进术后谵妄样行为,而外源性补充IPA则可产生保护作用。该结果提示,菌群来源的代谢物异常可能是围手术期认知损害的重要上游因素。虽然该研究结局主要为术后谵妄,而非严格意义上的老年POCD,但仍为围手术期肠-脑轴代谢异常与认知损害之间的关联提供了较明确的证据。

SCFAs的神经保护机制的证据主要来自动物实验或其他疾病模型研究。研究显示,丁酸可通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性,减轻小胶质细胞过度活化,并减少IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的释放^[41]。Lu等^[42]发现,丁酸钠可通过调节AMPK/PGC-1 α 通路改善小鼠海马突触结构可塑性、线粒体功能及能量代谢状态,从而减轻认知功能损伤。此外,SCFAs还可能通过维持BBB的完整性发挥神经保护作用。例如,丙酸可上调紧密连接蛋白表达,减轻LPS诱导的BBB破坏^[43];甲酸与乙酸联合补充可诱导小鼠海马神经营养因子产生,增强短时程突触可塑性并改善认知行为^[44]。

总体来看,现有证据支持SCFAs及相关吲哚类代谢物在POCD发生过程中具有潜在保护作用;其机制可能涉及抑制神经炎症、维持BBB稳定及改善突触与线粒体功能。不过,目前除少数围手术期临床研究外,证据多来源于动物实验或非POCD模型,因此,SCFAs在老年POCD中的具体作用强度、关键代谢物类型及其临床干预价值,仍需进一步研究明确。

4.1.2 LPS LPS是革兰阴性菌细胞壁的主要成分,也是连接肠道菌群紊乱与中枢炎症反应的重要微生物来源信号分子。当肠道屏障完整性受损时,LPS更易由肠腔进入血液循环,进而激活Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B等炎症信号通路,促进小胶质细胞释放IL-6、TNF- α 等促炎因子,放大神经炎症反应^[45]。因此,LPS被认为是肠-脑轴异常状态下推动外周炎症向中枢转导的关键介质之一。

关于LPS参与POCD相关病理过程的证据主要

来自细胞或动物实验研究。研究显示,LPS刺激可诱导明显的神经炎症反应,并伴随认知功能损害样改变;在细胞层面,LPS也常被用于激活小胶质细胞,以模拟POCD相关神经炎症背景^[46-47]。这提示LPS不仅可能参与围手术期认知损害的发生过程,也是当前POCD机制研究中常用的实验性诱导因子。

现阶段有关LPS的大部分证据来源于动物实验或细胞模型,提示“LPS介导的炎症放大”具有生物学合理性,难以直接证明老年患者POCD中一定存在同等程度的LPS驱动效应。换言之,LPS在POCD研究中兼具潜在致病介质和实验建模工具的双重属性。未来仍需在老年围手术期人群中进一步结合LPS动态变化、炎症标志物及认知结局,明确其在真实临床情境中的作用强度及转化意义。

4.1.3 色氨酸代谢物 肠道菌群可通过调控色氨酸代谢,影响其向犬尿氨酸(kynurenine, KYN)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及吲哚类代谢物等不同分支转化,从而参与中枢神经功能调节。有研究提示,围手术期应激可激活吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO),促进色氨酸向KYN通路偏移^[48]。KYN可穿过血脑屏障,并在脑内进一步代谢为喹啉酸(quinolinic acid)等神经活性产物,继而激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR),诱发兴奋性毒性和神经炎症反应^[49]。因此,色氨酸代谢失衡被认为是连接外周微生态变化与中枢认知损害的重要代谢通路之一。

目前,关于色氨酸代谢参与POCD的证据主要来自动物实验和细胞机制研究。Wang等^[50]通过转录组比较分析发现,色氨酸代谢是POCD与阿尔茨海默病可能共享的重要致病通路之一。Dai等^[51]进一步发现,麻醉与手术处理及腹腔注射KYN均可导致KYN水平升高,并伴随空间学习和记忆功能受损;而补充吲哚乙酸可减轻麻醉与手术诱导的认知障碍。其机制可能在于,麻醉与手术促进小肠固有层中产生 γ 干扰素(IFN- γ)的第一组先天淋巴细胞(ILC1)增多,并上调肠道IDO的表达和活性,从而使色氨酸代谢从菌群衍生的保护性吲哚类代谢物转向KYN通路。与此同时,菌群来源的吲哚类物质(如吲哚-3-丙酸等),还可通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)抑制神经炎症;其水平下降与POCD严重程度相关^[51]。这些结果提示,围手术期色氨酸代谢重编程并非单纯的代谢伴随现象,可能直接参与POCD相关神经炎症和认知损害的形成。

另有证据提示,KYN通路偏移可能与NLRP3炎性小体活化相互关联,从而进一步放大POCD相关的炎症反应^[52]。不过,当前关于该通路的人体干预证据仍较有限。Thomas等^[53]的一项随机对照试验评

估了术后补充色氨酸对认知结局的影响,但未观察到明显改善。这提示,单纯补充色氨酸未必能够有效逆转围手术期代谢失衡,其干预效果可能取决于具体代谢分支的调控方向,而非底物本身的增加。另一方面,动物研究显示,围手术期补充益生菌可减轻心脏手术相关认知功能障碍和全身性炎症反应;提示通过调节肠道菌群间接影响色氨酸代谢,可能是更具潜力的干预路径^[54]。

总体来看,现有证据支持色氨酸代谢,尤其是IDO-KYN通路偏移及保护性吡啶类代谢物减少,可能在POCD发生中发挥重要作用。此外,老年下肢骨折手术患者的前瞻性研究还提示,术后谵妄与肠道菌群失衡及精氨酸-瓜丁胺代谢异常相关,说明围手术期微生物相关代谢重编程并不限于色氨酸通路,可能共同参与老年患者术后神经认知并发症的发生^[55]。需要指出的是,目前直接针对老年POCD患者的临床证据仍然不足。因此,色氨酸代谢更适合作为当前肠-脑轴研究中的关键候选机制和潜在干预靶点,其在老年围手术期人群中的真实作用强度及可转化价值,需进一步研究明确。

4.2 免疫激活途径 肠道菌群失调所诱导的外周免疫激活,被认为是连接肠道异常与中枢神经炎症的重要桥梁。在POCD发生过程中,菌群紊乱可促进机体形成持续性的促炎状态,表现为IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性介质升高,这些炎症信号可通过多种途径影响脑内免疫稳态并加重认知损害。

其一是体液途径。外周促炎细胞因子可通过受损的血脑屏障进入中枢,或借助主动转运机制作用于脑组织,进而激活小胶质细胞并诱导局部炎症级联反应^[56]。其二是细胞途径。围手术期外周免疫激活后,单核细胞等免疫细胞可向脑实质募集和浸润,进一步参与神经炎症反应并加重脑内免疫失衡^[57]。其三是补体相关途径。已有研究提示,菌群失调可伴随补体C3a和C5a水平升高,从而增强小胶质细胞介导的突触修剪作用,影响突触可塑性及认知功能^[58]。

总体来看,免疫激活途径强调的是:肠道异常并非仅局限于局部微环境改变,而是可通过系统性炎症放大效应影响中枢神经系统。不过,目前有关上述过程的证据仍主要来源于基础和动物实验研究,直接针对老年POCD患者的临床免疫学证据仍相对有限。因此,免疫激活更适合作为当前解释POCD肠-脑轴机制的核心环节之一,其在老年围手术期人群中的动态特征及临床转化意义仍需进一步研究明确。

4.3 迷走神经信号传导 迷走神经是肠-脑双向通信的重要神经通路,在将外周肠道信号传递至中枢

神经系统方面发挥关键作用。研究显示,肠道菌群来源信号可通过肠嗜铬细胞及肠神经系统调节迷走神经传入活性,从而影响脑内炎症状态和认知功能^[59]。与前述代谢物和炎症途径相比,迷走神经通路更强调肠道异常信息向中枢的快速神经性传递及其对全身免疫反应的调控作用。

Xie等^[60]发现,手术可导致迷走神经张力下降,并促进脾释放TNF- α ,而迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)能够减轻神经炎症并改善认知功能。这一结果提示,围手术期迷走神经功能失衡可能参与POCD相关炎症放大过程。另有研究显示,VNS可通过调节肥大细胞脱颗粒减轻脑缺血再灌注后BBB和结肠屏障损伤,并减轻全身炎症反应^[61]。该研究基于脑缺血再灌注模型,并非POCD模型,因此其结果主要作为迷走神经具有屏障保护和抗炎作用的补充性证据,不能等同于老年POCD的致病机制。

从分子机制看, $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)被认为是迷走神经发挥抗炎作用的关键靶点。在围手术期炎症背景下,迷走神经末梢释放的乙酰胆碱可作用于巨噬细胞及小胶质细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR,通过抑制NF- κ B等炎症信号通路,减少TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的释放,从而减轻外周及中枢神经炎症反应^[62-64]。因此,迷走神经- $\alpha 7$ nAChR轴可能是连接肠道信号、免疫调节与认知损害的重要神经免疫枢纽。

总体来看,现有证据提示,迷走神经信号转导在POCD肠-脑轴机制中具有重要调控作用,可将肠道来源的异常刺激转化为中枢炎症和认知改变相关的神经免疫信号。不过,相关研究以动物实验和机制研究为主,来自老年POCD患者的临床证据仍有限(表1)。因此,迷走神经通路更适合作为当前具有较强机制合理性的候选靶点,其在老年围手术期人群中的具体作用及干预价值尚待进一步验证。

5 靶向肠-脑轴的POCD干预策略

基于肠-脑轴在POCD发生中的潜在作用,近年来多种靶向肠道菌群及其相关通路的干预措施被用于探索POCD的防治。其中部分措施在老年围手术期患者中呈现一定临床获益,而另一些仍停留在动物实验或机制探索阶段。

5.1 益生菌和益生元 益生菌是较早进入老年围手术期临床研究的一类靶向肠-脑轴策略。多项临床研究显示,围手术期补充特定益生菌株,如鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*),有助于改善肠道菌群稳态并降低老年患者POCD发生率^[65-67]。总体来看,益生

表1 老年术后认知功能障碍(POCD)中肠-脑轴相关研究进展

Tab.1 Research progress on gut-brain axis in elderly patients with postoperative cognitive dysfunction (POCD)

证据层级	代表研究	研究对象/设计	主要发现	对老年POCD的证据意义	主要局限
老年患者的临床证据	Hu等 ^[65]	老年髋/膝关节置换患者, 随机双盲安慰剂对照试验	围手术期补充益生菌可降低POCD发生率	支持老年患者中微生态干预具有潜在临床获益	单中心、样本量有限, 菌群变化与认知结局的因果链条仍不充分
	Gao等 ^[66]	老年患者, 随机双盲安慰剂对照试验	围手术期益生菌干预降低术后认知功能障碍发生风险	强化了益生菌在老年围手术期人群中的转化价值	干预菌株、评估时点及终点定义仍存在异质性
	Wang等 ^[67]	老年非心脏手术患者, 随机双盲安慰剂对照试验	益生菌治疗降低术后认知受损发生率	是目前少数针对老年患者的肠-脑轴干预证据之一	样本量及长期随访有限, 机制指标不足
	Yu等 ^[82] , Tang等 ^[83]	老年患者随机对照试验/Meta分析	围手术期右美托咪定可降低POCD或早期认知损害风险	提示围手术期药物调控可通过神经免疫/肠-脑轴相关机制获益	多数研究未直接测定菌群或代谢物, 肠-脑轴关联属推断
老年动物实验	Zhan等 ^[15]	老年雄性小鼠, 麻醉/手术模型	麻醉与手术诱导认知障碍并肠道菌群改变	直接提示“老年模型中菌群失衡与POCD并存”	动物模型外推至临床仍有限
	Han等 ^[26]	老年小鼠, 七氟醚暴露模型	七氟醚诱导菌群失衡并激活NLRP3炎性小体, 导致认知损害	支持吸入麻醉药可通过肠-脑轴参与老年认知损害	主要为动物实验, 临床可重复性待证实
	Lu等 ^[48]	老年小鼠	IDO-KYN通路介导NLRP3炎性小体激活并促进术后认知损害	直接支持色氨酸-犬尿氨酸通路在老年POCD中的作用	仍属基础研究, 缺乏对应老年临床验证
	Xie等 ^[79] ; He等 ^[80] ; Qian等 ^[81]	老年小鼠	右美托咪定减轻神经炎症、氧化应激并改善认知	为右美托咪定的老年临床效果提供机制支持	仍不能替代老年患者直接微生态证据
动物实验	Cai等 ^[85]	老年大鼠, 耳迷走神经刺激	tVNS减轻神经炎症和神经退行性改变, 改善认知	支持迷走神经通路作为潜在干预靶点	仅动物证据, 参数与临床适用性未明
	Lian等 ^[16]	小鼠麻醉与手术模型	术后菌群和粪便代谢物显著改变, 并与认知下降相关	为“菌群—代谢物—认知损害”链条提供直接实验依据	未完全限定老年背景, 外推至老年患者需谨慎
	Dai等 ^[51]	麻醉与手术动物模型	麻醉/手术使色氨酸代谢偏向KYN通路, 补充吲哚乙酸可改善认知	支持菌群衍生吲哚类代谢物减少、KYN升高参与POCD	主要为动物和机制研究
	Liu等 ^[71]	POCD大鼠, FMT/SCFAs干预	FMT和SCFAs可提高SCFAs水平、抑制神经炎症并调节补体C1q通路	支持FMT和代谢物干预具有机制可行性	尚无老年患者临床证据
围手术期					
相关但非老年/非直接证据	Zhou等 ^[40]	人类术后谵妄队列+小鼠实验	基线IPA水平与术后谵妄呈负相关, IPA具保护作用	为围手术期菌群代谢物与认知结局的关联提供直接证据	结局主要为术后谵妄, 不能完全等同于老年POCD
	Yu等 ^[54]	心脏手术相关动物研究	益生菌可改善围手术期认知功能并减轻炎症	支持菌群干预具有围手术期神经保护潜力	非老年、非直接临床证据
	Yang等 ^[69]	动物实验	GOS可改善POCD样认知损害并减轻神经炎症	支持益生元可作为潜在辅助策略	仍缺乏老年患者研究
机制补充					
证据	Terrando等 ^[56] ; Feng等 ^[57]	动物实验	外周炎症因子级联和免疫细胞浸润参与术后认知下降	说明免疫激活是连接肠-脑轴与脑损伤的重要桥梁	非特异性肠-脑轴证据
	Li等 ^[58]	骨折手术小鼠模型	补体激活增强小胶质细胞突触修剪并致记忆功能障碍	强化“补体-小胶质细胞-突触可塑性”机制链条	主要为机制补充, 临床验证不足
	Spencer等 ^[59] ; Xie等 ^[60] ; Caravaca等 ^[64]	基础/动物研究	迷走神经可介导肠道信号传向中枢, 并通过 $\alpha 7$ nAChR发挥抗炎效应	支持迷走神经- $\alpha 7$ nAChR轴是候选机制和干预靶点	临床证据不足, 且部分研究并非POCD模型

本表依据研究对象是否为老年围手术期人群、研究设计是否直接指向POCD结局, 以及证据是否直接涉及肠-脑轴关键环节, 对相关研究进行分层归纳。tVNS. 经皮迷走神经刺激; IPA. 吲哚-3-丙酸; IDO. 吲哚胺2, 3-双加氧酶; KYN. 犬尿氨酸; GOS. 低聚半乳糖; FMT. 粪菌移植; NLRP3. NLR家族Pyrin域蛋白3; $\alpha 7$ nAChR. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体

菌是少数已在老年POCD患者中显示出潜在临床价值的微生态干预措施之一。

相较之下,微生态调节在POCD中的机制研究仍以动物实验为主。研究显示,益生菌或益生元干预可通过重塑肠道菌群,提高SCFAs水平并抑制海马神经炎症,进而改善术后认知损伤;在老年小鼠中,益生元低聚半乳糖还可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)通路减轻POCD表现^[68-69]。因此,益生菌更适合作为具有理论潜力的辅助策略,但其在老年围手术期患者中的真实获益、适用人群及最佳应用时机,仍需进一步临床研究验证。

5.2 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) FMT可促进肠道菌群的重建,为逆转POCD相关微生态紊乱提供另一种思路。研究显示,手术诱导的肠道菌群失调可通过破坏肠道功能、促进代谢异常并加重神经炎症而导致认知损害;相应地,微生态重建策略在动物模型中可改善认知结局,其效应可能与肠屏障修复和炎症减轻有关^[70]。Liu等^[71]发现,FMT可提高POCD大鼠血浆SCFAs水平,抑制神经炎症,并通过调节补体C1q相关通路逆转突触消除,从而缓解认知损害。这些结果提示,FMT不仅能够重塑肠道生态,还可能影响与认知损害相关的下游炎症和突触调控过程。

目前FMT在POCD中的证据主要来自动物实验,其在老年患者中的安全性、供体筛选、制备标准、给药方式及长期效果仍缺乏系统评估。因此,FMT目前更适合作为具有较强机制合理性的潜在干预方向,而尚未具备常规临床应用基础。

5.3 饮食及中医药干预 饮食干预因其可操作性强、长期实施相对容易,被认为是靶向肠-脑轴的重要辅助策略之一。研究显示,特定饮食结构可能有利于认知功能恢复。例如,高纤维饮食可增加肠道有益代谢产物生成,并减轻神经炎症反应^[72];目前,围手术期补充可发酵纤维的相关临床研究正在开展。与之相对,高脂饮食(high-fat diet, HFD)则被认为可能增加POCD风险。动物实验表明,高脂饮食喂养的手术模型动物表现出更明显的认知功能减退和炎症激活,这种变化可能与海马Sirt1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)/含III型纤连蛋白域蛋白5(FNDC5)/脑源性神经营养因子(BDNF)通路受到抑制有关^[73-74]。另有临床研究提示,代谢紊乱如胰岛素抵抗也可能与POCD有关^[75];而术前富含维生素的碳水化合物摄入可改善POCD相关表现^[76]。总体来看,饮食干预具有较好的可推广性,但目前多数证据仍来自动物实验或早期探索研究,其在老年患者中的最优成分组合、干预时机

及持续时间仍需进一步明确。

除饮食调控外,中医药干预也显示出一定潜力。研究显示,中药及中药复方可在一定程度上调节肠道菌群组成并改善菌群失衡状态;多酚类物质如姜黄素和白藜芦醇等也被报道具有神经保护作用^[77]。不过,这类研究目前多停留在基础和临床前阶段,针对老年POCD患者的高质量临床证据仍然不足,因此其更适合作为后续进一步探索的研究方向。

5.4 其他策略 除上述直接调节肠道菌群的措施外,一些围手术期管理策略和药物干预也可能通过影响肠-脑轴而改变POCD风险。首先,围手术期抗生素,尤其是广谱抗生素,可能显著改变肠道菌群组成和多样性,减少潜在有益菌并促进条件致病菌增殖^[78]。因此,老年患者围手术期管理中,合理使用抗生素、减少不必要的肠道菌群破坏,具有重要意义。不过,这一策略更多体现为风险控制和保护性管理,而非针对POCD的特异性治疗措施。

其次,右美托咪定是目前在老年围手术期人群中具有一定临床证据支持的神经保护策略。研究表明,右美托咪定可抑制神经炎症、减轻氧化应激,以及改善突触可塑性而发挥保护作用^[79-81];多项随机对照试验及荟萃分析提示,其可能降低老年患者POCD或早期术后认知损害发生风险^[82-83]。但现有研究大多未直接评估肠道菌群、微生物代谢物或肠屏障指标,因此其获益是否经由肠-脑轴介导,目前多为机制推断。

此外,经皮迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)作为一种无创神经调控方法,也被认为可能通过调节肠-脑轴发挥保护作用。tVNS早期多用于癫痫、偏头痛和慢性疼痛治疗,近年在认知障碍和老年神经退行性疾病中的应用也逐渐受到关注^[84]。研究显示,tVNS在POCD相关领域具有一定潜力^[85],但其证据仍较有限,且更多属于早期探索阶段。就老年POCD而言,tVNS的适用对象、刺激参数、干预时机及长期疗效尚需进一步明确。

总体来看,靶向肠-脑轴的POCD干预策略正在从基础研究逐步走向临床探索。现阶段来看,益生菌和右美托咪定在老年患者中的临床支持相对更充分;而FMT、饮食调控、中医药及tVNS等策略虽具有一定机制合理性和应用前景,但仍缺乏高质量老年临床证据支持。未来应进一步结合老年围手术期人群特点,开展更具针对性的临床研究,以明确不同干预策略的真实获益及其适用边界。

6 结论与展望

老年患者是POCD的重要高风险人群;现有研究提示,衰老相关的肠道菌群重塑、肠道屏障脆弱

性增加、BBB易损及神经免疫高反应性，可能共同构成其更易发生POCD的重要生物学基础。在此背景下，围手术期手术创伤、麻醉药物暴露、禁食、抗生素使用及镇痛方案等因素，可进一步扰动肠道微生态及其代谢网络，并通过肠-脑轴放大神经炎症反应，最终促进POCD的发生。当前证据表明，SCFAs、色氨酸代谢物、脂多糖及相关免疫炎症通路，可能是连接肠道异常与中枢损伤的重要关键环节，而迷走神经信号传导则为理解肠道信号向中枢传递提供了重要补充路径(图1)。

然而，现阶段该领域证据仍以动物实验和机制

研究为主，针对老年POCD患者的临床研究相对有限。研究提示，围手术期补充益生菌及应用右美托咪定可能降低老年患者POCD发生风险，但整体样本量仍较小，且在人群选择、结局判定、检测时点及干预方案方面存在异质性。相比之下，益生元、FMT、饮食调控、中医药及tVNS等策略虽呈现一定应用前景，但多仍停留于临床前或早期探索阶段，其在老年患者中的真实获益、适用边界及安全性仍缺乏充分证据支持。因此，现有研究更适合说明“肠-脑轴参与老年POCD发生具有较强生物学合理性”，但尚不足以建立稳定、完整的因果链条。

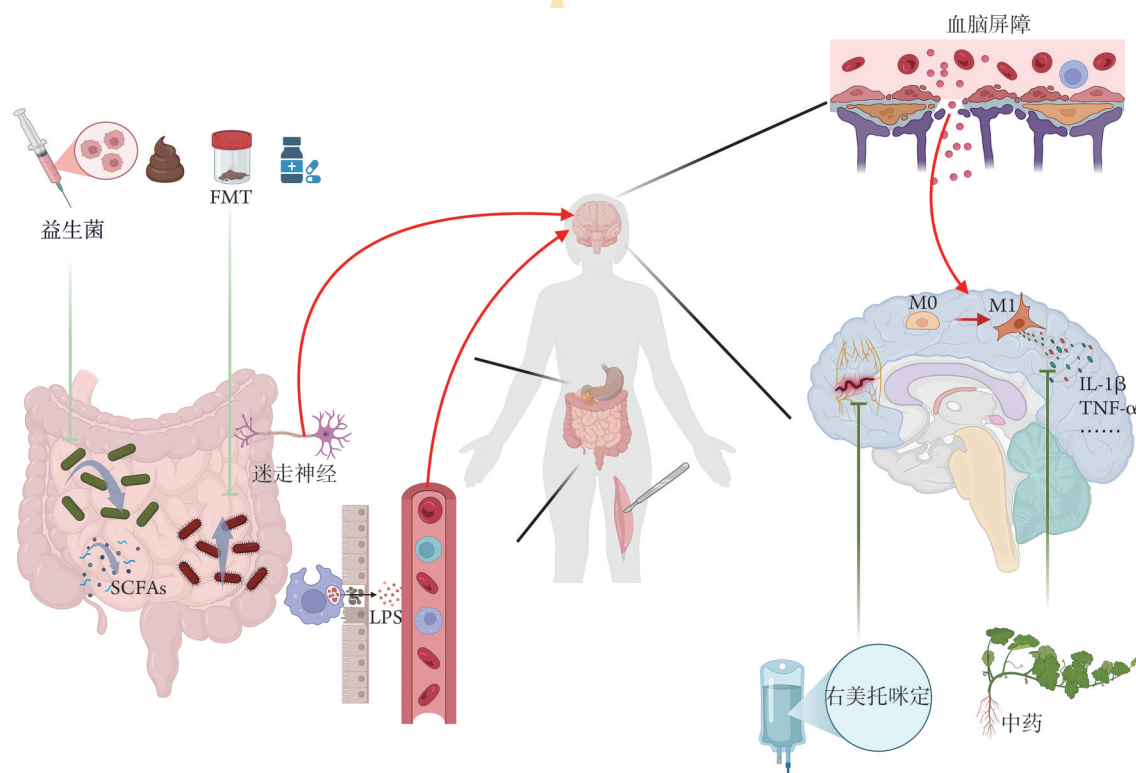


图1 围手术期肠-脑轴异常与术后认知功能障碍的机制及干预

Fig.1 Mechanisms and interventions of abnormality of gut-brain axis and postoperative cognitive dysfunction

红色箭头示围手术期应激相关的炎症/损伤信号传递方向；绿色连线表示干预措施对相应环节的调节与保护作用。FMT. 粪菌移植；M0. 未分化状态的巨噬细胞；M1. 经典活化的巨噬细胞；IL-1 β . 白细胞介素-1 β ；TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ；SCFAs. 短链脂肪酸；LPS. 脂多糖

未来研究应进一步围绕老年围手术期人群特征，而非停留于一般性机制推断。首先，可结合老年患者特点，围绕肠道菌群组成、SCFAs、色氨酸代谢物、LPS、肠屏障损伤指标及BBB相关标志物，构建可用于风险分层和早期识别的多维生物标志物体系；其次，应重视不同老年亚群之间的异质性，重点关注高龄、衰弱、基线认知储备下降及不同麻醉镇痛暴露背景下肠-脑轴异常的差异性表现，并明确这些因素是否影响不同机制通路的重要性；再次，应加强基础研究与临床研究之间的衔接，在老年特异性动物模型和前瞻性临床队列中，验证菌群失衡、屏

障损伤、代谢异常与认知结局之间的时序关系与可干预性；最后，应开展多中心、标准化的老年患者POCD的临床研究，系统评估益生菌、营养支持及围手术期药物调控等策略的有效性、安全性及最佳干预时机，从而推动肠-脑轴相关研究由机制探索逐步走向临床转化。

综上，肠-脑轴异常很可能是老年患者POCD发生的重要病理基础之一，其进一步研究可补充传统神经炎症理论，并为老年围手术期认知损害的早期识别和精准干预提供新的切入点。未来不仅应推进相关机制的探究，更应围绕老年患者POCD，建立

更真实、更连续、更具临床可操作性的证据体系,使靶向肠-脑轴的防治策略更好地服务于老年围手术期患者的临床管理。

【参考文献】

- [1] Needham MJ, Webb CE, Bryden DC, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(suppl_1): i115-i125.
- [2] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 548-555.
- [3] Lin X, Chen Y, Zhang P, *et al.* The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [4] Kong X, Lyu W, Lin X, *et al.* Itaconate alleviates anesthesia/surgery-induced cognitive impairment by activating a Nrf2-dependent anti-neuroinflammation and neurogenesis via gut-brain axis[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 104.
- [5] Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(8): 119-125.
- [6] Netto MB, de Oliveira Junior AN, Goldim M, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 661-669.
- [7] Xiao JY, Xiong BR, Zhang W, *et al.* PGE2-EP3 signaling exacerbates hippocampus-dependent cognitive impairment after laparotomy by reducing expression levels of hippocampal synaptic plasticity-related proteins in aged mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 917-929.
- [8] Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [9] Caldarelli M, Rio P, Marrone A, *et al.* Inflammaging: the next challenge-exploring the role of gut microbiota, environmental factors, and sex differences[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(8): 1716.
- [10] Escalante J, Artaiz O, Diwakarla S, *et al.* Leaky gut in systemic inflammation: exploring the link between gastrointestinal disorders and age-related diseases[J]. *Geroscience*, 2025, 47(1): 1-22.
- [11] Gámez-Macías PE, Félix-Soriano E, Samblas M, *et al.* Intestinal permeability, gut inflammation, and gut immune system response are linked to aging-related changes in gut microbiota composition: a study in female mice[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, 79(4): glae045.
- [12] Novo JP, Gee L, Caetano CA, *et al.* Blood-brain barrier dysfunction in aging is mediated by brain endothelial senescence[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(9): e14270.
- [13] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, *et al.* Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5816.
- [14] Mayer MG, Fischer T. Microglia at the blood brain barrier in health and disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18: 1360195.
- [15] Zhan G, Hua D, Huang N, *et al.* Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly male mice: the role of gut microbiota[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(6): 1778-1790.
- [16] Lian X, Zhu Q, Sun L, *et al.* Effect of anesthesia/surgery on gut microbiota and fecal metabolites and their relationship with cognitive dysfunction[J]. *Front Syst Neurosci*, 2021, 15: 655695.
- [17] Zhang SH, Jia XY, Wu Q, *et al.* The involvement of the gut microbiota in postoperative cognitive dysfunction based on integrated metagenomic and metabolomics analysis[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(6): e0310423.
- [18] Wang XQ, Li H, Li XN, *et al.* Gut-brain axis: possible role of gut microbiota in perioperative neurocognitive disorders[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 745774.
- [19] Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, *et al.* Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism[J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1293-1299.
- [20] Lukovic E, Moitra VK, Freedberg DE. The microbiome: implications for perioperative and critical care[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019, 32(3): 412-420.
- [21] Zhou X, Xu X, Lu D, *et al.* Repeated early-life exposure to anesthesia and surgery causes subsequent anxiety-like behaviour and gut microbiota dysbiosis in juvenile rats[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 130(2): 191-201.
- [22] Zhang Y, Baldyga K, Dong Y, *et al.* The association between gut microbiota and postoperative delirium in patients[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13: 156.
- [23] Huang P, Di L, Cui S, *et al.* Postoperative delirium after cardiac surgery associated with perioperative gut microbiota dysbiosis: Evidence from human and antibiotic-treated mouse model[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2025, 44(2): 101484.
- [24] Huo J, Han S, Hao X, *et al.* Alterations in the gut microbiome and metabolome in elderly patients with postoperative delirium: a prospective nested case-control study[J]. *J Clin Anesth*, 2025, 103: 111833.
- [25] Lomax AE, Sharkey KA, Furness JB. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(1): 7-18.
- [26] Han S, Bian R, Chen Y, *et al.* Dysregulation of the gut microbiota contributes to sevoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice by activating the NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(12): 10500-10516.
- [27] Guo N, Zhang Z, Han C, *et al.* Effects of continuous intravenous infusion of propofol on intestinal flora in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111808.
- [28] Liu H, Qu X, Yin X, *et al.* Intestinal microbiome and metabolome changes induced by sevoflurane, propofol, and sevoflurane-propofol anesthesia in patients undergoing nephrectomy[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 129(2): e38-e40.
- [29] Wang L, Yang X, Wu H. Juvenile rats show altered gut microbiota after exposure to isoflurane as neonates[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(4): 776-786.
- [30] Kesh K, Tao J, Ghosh N, *et al.* Prescription opioids induced microbial dysbiosis worsens severity of chronic pancreatitis and drives pain hypersensitivity[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2310291.
- [31] Wang Y, An Y, Ma W, *et al.* 27-Hydroxycholesterol contributes to cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice through microbiota dysbiosis and intestinal barrier dysfunction[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 199.
- [32] Hendriks S, Huisman MG, Stokmans SC, *et al.* The association between intraoperative compromised intestinal integrity and postoperative complications in cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*,

- 2024, 31(4): 2699-2708.
- [33] Adamik B, Kübler A, Gozdziak A, *et al.* Prolonged cardiopulmonary bypass is a risk factor for intestinal ischaemic damage and endotoxaemia[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(7): 717-723.
 - [34] Pathan N, Burmester M, Adamovic T, *et al.* Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(11): 1261-1269.
 - [35] Vermeulen Windsant IC, Hellenenthal FA, Derikx JPM, *et al.* Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery: a prospective observational cohort study[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4): 796-803.
 - [36] Bessard A, Cardaillac C, Oullier T, *et al.* Alterations of prostanoid expression and intestinal epithelial barrier functions in ileus[J]. *J Surg Res*, 2024, 296: 165-173.
 - [37] Thisayakorn P, Thipakorn Y, Tantavisut S, *et al.* Increased IgA-mediated responses to the gut paracellular pathway and blood-brain barrier proteins predict delirium due to hip fracture in older adults[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1294689.
 - [38] Zhang M, Zhang Y-H, Fu H-Q, *et al.* Ulinastatin may significantly improve postoperative cognitive function of elderly patients undergoing spinal surgery by reducing the translocation of lipopolysaccharide and systemic inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1007.
 - [39] 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]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 748637.
 - [40] Zhou X, Wu X, Wu Y, *et al.* Indole-3-propionic acid, a gut microbiota metabolite, protects against the development of postoperative delirium[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(6): e1164-e1174.
 - [41] Wei H, Yu C, Zhang C, *et al.* Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114308.
 - [42] Lu LL, Liu LZ, Li L, *et al.* Sodium butyrate improves cognitive dysfunction in high-fat diet/ streptozotocin-induced type 2 diabetic mice by ameliorating hippocampal mitochondrial damage through regulating AMPK/PGC-1 α pathway[J]. *Neuropharmacology*, 2024, 261: 110139.
 - [43] Mathias K, Machado RS, Stork S, *et al.* Short-chain fatty acid on blood-brain barrier and glial function in ischemic stroke[J]. *Life Sci*, 2024, 354: 122979.
 - [44] Marrocco F, Delli Carpini M, Garofalo S, *et al.* Short-chain fatty acids promote the effect of environmental signals on the gut microbiome and metabolome in mice[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 517.
 - [45] Zhang X, Dong H, Zhang S, *et al.* Enhancement of LPS-induced microglial inflammation response via TLR4 under high glucose conditions[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1571-1581.
 - [46] Wang J, Jin Y, Li J. Protective role of fentanyl in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in BV-2 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3740-3744.
 - [47] Zhao J, Bi W, Xiao S, *et al.* Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 5790.
 - [48] Lu J, Zhang Y, Hao Q, *et al.* IDO-Kynurenine pathway mediates NLRP3 inflammasome activation-induced postoperative cognitive impairment in aged mice[J]. *Int J Neurosci*, 2024, 134(11): 1309-1319.
 - [49] Zhang X, Yang Y, Ma X, *et al.* Probiotics relieve perioperative postoperative cognitive dysfunction induced by cardiopulmonary bypass through the kynurenine metabolic pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12822.
 - [50] Wang YW, Wang L, Yuan SJ, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: a transcriptome-based comparison of animal models[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 900350.
 - [51] Dai WB, Zhang X, Jiang XL, *et al.* The kynurenine pathway regulated by intestinal innate lymphoid cells mediates postoperative cognitive dysfunction[J]. *Mucosal Immunol*, 2025, 18(1): 53-65.
 - [52] Wang T, Sun G, Tao B, *et al.* Updated insights into the NLRP3 inflammasome in postoperative cognitive dysfunction: emerging mechanisms and treatments[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1480502.
 - [53] Robinson TN, Dunn CL, Adams JC, *et al.* Tryptophan supplementation and postoperative delirium—a randomized controlled trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(9): 1764-1771.
 - [54] 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.
 - [55] Cao X, Wang J, Zhang Y, *et al.* Association of gut microbiota and arginine-agmatine metabolism with postoperative delirium in elderly patients following lower limb fracture surgery: A prospective nested case-control study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2025, 142: 106094.
 - [56] Terrando N, Monaco C, Ma D, *et al.* Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(47): 20518-20522.
 - [57] Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, *et al.* Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e91229.
 - [58] Li S, Liu H, Lv P, *et al.* Microglia mediate memory dysfunction via excitatory synaptic elimination in a fracture surgery mouse model[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 227.
 - [59] Spencer NJ, Kyloh MA, Travis L, *et al.* Mechanisms underlying the gut-brain communication: How enterochromaffin (EC) cells activate vagal afferent nerve endings in the small intestine[J]. *J Comp Neurol*, 2024, 532(4): e25613.
 - [60] Xie ZF, Wang SY, Gao Y, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) preventing postoperative cognitive dysfunction (POCD): two potential mechanisms in cognitive function[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3): 1343-1357.
 - [61] Wang Y, Tan Q, Pan M, *et al.* Minimally invasive vagus nerve stimulation modulates mast cell degranulation via the microbiota-gut-brain axis to ameliorate blood-brain barrier and intestinal barrier damage following ischemic stroke[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 112030.
 - [62] Xia XM, Duan Y, Wang YP, *et al.* Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke via $\alpha 7$ nAChR-dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(7): 1349-1365.
 - [63] Zhou Z, Yang Y, Wei Y, *et al.* Remimazolam attenuates LPS-derived cognitive dysfunction via subdiaphragmatic vagus nerve target $\alpha 7$ nAChR-mediated Nrf2/HO-1 signal pathway[J]. *Neurochem Res*,

- 2024, 49(5): 1306-1321.
- [64] Caravaca AS, Gallina AL, Tarnawski L, *et al.* Vagus nerve stimulation promotes resolution of inflammation by a mechanism that involves Alox15 and requires the $\alpha 7$ nAChR subunit[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(22): e2023285119.
- [65] Hu L, Luo M, Huang H, *et al.* Perioperative probiotics attenuates postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip or knee arthroplasty: a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 14: 1037904.
- [66] Gao S, Dai H, Hao Q, *et al.* Effect of perioperative probiotic intervention on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized double-blinded and placebo-controlled trial [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 637.
- [67] 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]. *Clin Nutr*, 2021, 40(1): 64-71.
- [68] Xu F, Yue Y, Sun D. Mechanism of the AMPK/SIRT1 pathway in gut dysbiosis-mediated postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2025, 28(10): pyaf066.
- [69] Yang XD, Wang LK, Wu HY, *et al.* Effects of prebiotic galactooligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 177.
- [70] Pan C, Zhang H, Zhang L, *et al.* Surgery-induced gut microbial dysbiosis promotes cognitive impairment *via* regulation of intestinal function and the metabolite palmitic amide[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 248.
- [71] Liu X, Tan X, Yu Y, *et al.* Short chain fatty acids mediates complement C1q pathway alleviation of perioperative neurocognitive disorders[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 265: 110266.
- [72] Liu X, Li X, Xia B, *et al.* High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring *via* gut-brain axis[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 923-938.e6.
- [73] Wei L, Yao M, Zhao Z, *et al.* High-fat diet aggravates postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 20.
- [74] Zhao Z, Yao M, Wei L, *et al.* Obesity caused by a high-fat diet regulates the Sirt1/PGC-1 α /FNDG5/BDNF pathway to exacerbate isoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction in older mice[J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(12): 971-982.
- [75] Tang N, Jiang R, Wang X, *et al.* Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery[J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 377-382.
- [76] Zuo Y, Hu X, Yang Q, *et al.* Preoperative vitamin-rich carbohydrate loading alleviates postoperative cognitive dysfunction in aged rats [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 373: 112107.
- [77] Wang B, Ge S, Xiong W, *et al.* Effects of resveratrol pretreatment on endoplasmic reticulum stress and cognitive function after surgery in aged mice[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 141.
- [78] Neuman H, Forsythe P, Uzan A, *et al.* Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2018, 42(4): 489-499.
- [79] Xie X, Shen Z, Hu C, *et al.* Dexmedetomidine ameliorates postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(9): 2415-2426.
- [80] He G, Ni H, Wang K, *et al.* Dexmedetomidine attenuates the neuroinflammation and cognitive dysfunction in aged mice by targeting the SNHG14/miR-340/NF- κ B axis[J]. *Biomed Rep*, 2023, 19(6): 100.
- [81] Qian XL, Zhang W, Liu M, *et al.* Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 206-212.
- [82] Yu H, Kang H, Fan J, *et al.* Influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(8): e2665.
- [83] 唐轶珣, 王永胜, 孔高茵, 等. 右美托咪定对老年患者肝叶切除术后谵妄和早期术后认知功能障碍的预防效果[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(2): 219-225.
- [84] Naparstek S, Yeh AK, Mills-Finnerty C. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) applications in cognitive aging: a review and commentary[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1145207.
- [85] Cai L, Lu K, Chen X, *et al.* Auricular vagus nerve stimulation protects against postoperative cognitive dysfunction by attenuating neuroinflammation and neurodegeneration in aged rats[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 703: 104-110.

(责任编辑: 蒋铭敏)