

编者按：食品科技是民生科技，关乎广大人民群众的生活质量与身体健康，是建设科技强国不可或缺的重要保障。通过科技创新实现战略升级，是未来食品产业实现高质量发展的必由之路。在跨界融合的大趋势下，新的科技创新成果层出不穷，正深刻地影响着食品科学技术的发展。以健康为基础的食品研发需要真正满足消费需求。在竞争激烈的国际科技创新环境下，食品科学技术需要开辟新路径，积极践行“大食物观”，大力拓展食物来源和渠道，不断强化食品科技创新，构建起多元化、高值化的食物供给体系，以满足人民对美好生活的向往。本刊将连续在特约专栏(前沿科技)围绕食品及其关联领域的前沿科技进行论述与分析，提出前瞻性和创新性的科学研究思路，共享前沿创新热点，旨在共同促进食品科技的协同创新发展。

(专栏主编:本刊编委会副主任、中国农业大学罗云波教授。

本栏目得到福州日兴水产食品有限公司的支持。)

膳食营养干预与脑健康:调整饮食节律中的“肠-脑”轴机制研究进展

刘志刚^{1,2}, 贾梦真¹

¹西北农林科技大学食品科学与工程学院 陕西杨凌 712100

²西北农林科技大学深圳研究院 广东深圳 518031)

摘要 随着生活节奏加快和人口结构变化,焦虑、抑郁以及与衰老相关的神经退行性疾病等脑健康问题日渐成为公共卫生和人民健康的重大威胁。“健康中国 2030”计划和《国民营养计划 2017—2030》指出,对特定人群开展膳食营养干预至关重要。膳食结构和饮食规律对于机体健康影响重大。近年来,团队系列研究证实调整饮食规律、延长空腹时间对于改善脑健康具有改善作用。本文围绕调整饮食节律这一营养干预中,肠道微生物及其代谢产物通过“肠-脑”轴影响中枢神经系统功能的最新研究进展进行综述,总结在精神、神经类疾病以及慢性代谢性疾病中调整饮食规律的干预效果及分子机制,为未来开展针对特殊人群的精准营养干预提供理论参考。

关键词 饮食节律; 间歇性禁食; 脑健康; “肠-脑”轴; 肠道菌群

文章编号 1009-7848(2023)02-0001-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.02.001

随着世界老龄化进程的不断加快,全球 60 岁以上人口的比例激增,预计到 2050 年,全球 60 岁以上人口比例将从 12% 增至 22%^[1]。衰老是指机体各器官随年龄增加而发生一系列退行性变化,使得器官难以维持体内稳态,从而容易引发各种精神疾病、神经系统性疾病和心血管疾病等^[2]。以认知功能障碍为特性的痴呆症是全球老年人生活质量下降和生命活动能力丧失的主要原因^[3]。此外,

随着社会生活节奏的加快,焦虑、抑郁等精神健康问题也日渐高发。解决日益凸显的脑健康问题对于提高人民生活质量至关重要。

饮食是健康的关键决定因素,对生物衰老、认知退化等的预防和管理至关重要。近年来,通过间歇性禁食(Intermittent fasting, IF)等调节饮食节律的干预方式来减轻衰老相关脑健康负担的相关研究日益增加。研究发现 IF 可以通过减少氧化应激,增强线粒体功能,促进抗炎反应,促进神经发生,恢复突触可塑性和调节肠道微生物群组成结构等途径来改善大脑衰老和神经变性引发的认知功能障碍^[4-9]。靶向肠道菌群的神经退行性疾病等脑健康问题的营养干预研究也逐渐成为相关领域的热点内容。然而,目前关于肠道菌群在饮食调节影响脑健康中的作用机制等尚不完全清楚。本文

收稿日期: 2023-02-19

基金项目: 科技创新 2030-青年科学家项目(2022ZD0208100);国家自然科学基金项目(32241012);深圳虚拟大学园自由探索类基础研究项目(2021Szvup119)

第一作者: 刘志刚,男,博士,教授

E-mail: zhigangliu@nwafu.edu.cn

重点讨论 IF 等调整饮食节律的营养干预方式:通过调节“肠-脑”轴来改善衰老及相关疾病认知功能。这些论述将对未来针对脑健康的精准营养干预、健康食品研发提供一定的理论支持。

1 饮食节律与肠脑互作

1.1 饮食节律与脑健康

2022年2月,国家卫生健康委员会同教育部、科技部等15部门联合印发的《“十四五”健康老龄化规划》中指出:我国老年人健康相关问题日益突出,包括年龄增长伴随的认知、运动、感官功能下降以及营养、心理等,并且78%以上的老年人至少患有一种以上慢性病,失能老年人数量将持续增加。衰老是痴呆的主要风险因素。研究发现,65岁以后痴呆发病率迅速增加,每5年翻1番^[10]。2018年,国际阿尔茨海默病协会估计全球痴呆患病率约为50万人,预计到2050年将增加两倍^[11]。因此,维持认知功能对于提高老年人生活自主性、独立性和主动至关重要。

近年来,通过 IF 等饮食节律调节干预手段改善脑稳态的相关研究已成为营养领域内的重点。IF 是指不限制饮水自由,在一定周期内通过规律性的正常饮食和禁食交替来限制能量摄入的膳食营养干预策略。IF 主要包括隔日禁食(Alternate day fasting, ADF)、时间限制性饮食(Time restricted feeding, TRF)、定期禁食(Periodic fasting, PF)等。IF 可能通过多种细胞和分子机制来发挥脑健康保护作用:①诱导脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号传导,促进神经可塑性和长时程增强来改善认知能力^[12];②增加酮体的生成,提高脑代谢水平^[13];抑制 NF- κ B 的活化,降低促炎细胞因子的水平,从而抑制神经炎症^[14];③激活 Notch 信号通路,增强成年海马神经发生^[15];④增强线粒体生物发生并调节线粒体动力^[16];⑤调节“微生物群-肠-脑”轴等^[17]。IF 可能是延缓衰老,维持脑健康的有效营养干预策略。

营养学领域相关研究一直存在研究结果可变性的问题,也就是相同的干预手段在不同人群或动物研究中的结果出现不一致,甚至相反的情况。因此,针对特定脑健康问题,应根据相关生物标志

物将人们分为不同的人群亚组,然后,根据不同亚组的饮食需求,从而实现更好的饮食建议和干预,即进行精准营养干预^[18]。鉴于个性化差异,对不同时期、不同患者提供正确的营养是当下营养学领域重点关注的问题。长期以来,营养研究一直集中于单一营养素对健康的影响,却忽略了其它食物成分和全食物之间复杂的协同相互作用^[19]。IF 等通过调节饮食时间而不对饮食成分作具体要求的营养干预方式,在精准营养领域具有更好的应用性,也有利于配合其它营养措施的同步开展。研究饮食规律对于肠脑健康的影响,能够揭示机体对不同营养干预措施的响应规律和内在机制,对于营养健康食品研发能够提供重要的理论支撑。在未来的精准营养研究中,IF 可能占据着极其重要的地位。

1.2 肠道微生物群与脑健康

作为人体的第二基因组,约 10^{12} ~ 10^{14} 个微生物在肠道内定植,包括细菌、古细菌和真菌等^[20]。据估计,肠道中的微生物数量与人体细胞数量相等^[21]。肠道菌群的结构、数量对于人体宿主来说至关重要。目前研究发现多种肠道疾病的发生均与肠道内微生态密切相关。近年来,肠道菌群与中枢神经系统的功能关联逐渐成为研究热点。抗生素处理或无菌成年动物会出现神经元功能障碍与恐惧消退学习缺陷等^[22]。维持完整的肠道微生物群可能对于维持脑健康稳态同样重要。

肠道共生的微生物通过与宿主的交互作用,动态的双向调控机体的免疫、代谢和神经活动,这一过程十分复杂^[23]。研究发现,肠道微生物群和大脑可以通过迷走神经、肠道微生物代谢物、免疫系统等多种途径相互交流:①肠自主神经系统接收到肠道微生物衍生的神经调节代谢产物,如血清素(Serotonin, 5-HT)、 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric acid, GABA)和儿茶酚胺等刺激后直接向大脑发出信号;②肠神经系统可直接或间接响应肠道微生物及其代谢产物,通过肠-腹神经元与中枢神经系统通信;③通过参与胆汁酸代谢、色氨酸等氨基酸代谢、短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)代谢等,直接透过血脑屏障或通过迷走神经等间接作用;④下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴是人

体内的主要神经内分泌系统之一,也是微生物群-肠-脑轴内关键的非神经沟通途径之一;⑤肠道免疫细胞可以直接通过物理接触或通过分泌化合物的释放与肠道微生物保持联系,并且微生物群与宿主的相互作用会导致细胞因子、趋化因子、神经递质、神经肽、内分泌信使和微生物副产物的释放,或影响迷走神经和脊髓传入神经元携带的神经信息,进而调节大脑和行为等^[24]。肠道微生物可能通过上述肠脑交流途径参与各种脑健康相关问题的发生、发展,包括抑郁、焦虑等情绪障碍,睡眠障碍,衰老、神经退行性疾病以及代谢紊乱相关脑健康问题等^[25-29]。

个体肠道微生物群在整个生命周期中都会受到包括遗传学、表观遗传学、生活方式、饮食和环境等各种因素的调控。饮食结构与饮食节律的调节被认为是塑造肠道菌群最重要的驱动因素,而且饮食也是影响肠道菌群最有效和健康的营养干预方式。研究发现,IF 通过多种途径建立肠道与大脑的信息交流,如通过影响肠道微生物群组成结构,调节微生物的振荡节律,进而影响微生物代谢途径等来发挥抑制炎症、改善氧化应激等神经保护作用^[30-31]。目前“肠-脑”轴已成为解释 IF 改善脑健康相关功能障碍的重要理论方向。本文将从不同脑健康相关疾病研究方向探讨“肠-脑”轴在调节饮食节律、改善脑健康问题的作用机制。

2 调节饮食节律,通过“肠-脑”轴改善脑健康

2.1 抑郁与焦虑

抑郁症 (Depression) 与焦虑症 (Anxiety) 是人群中常见的情绪障碍,两种疾病的关联度比较高。这两种情绪问题在整个生命周期中仍然是一个严重的公共卫生问题。人类情绪障碍,可能源于生物、心理和社会因素的复杂多向相互作用。另有研究发现,抑郁与焦虑可能既是痴呆的一个风险因素,又是老年痴呆的早期预兆^[32-33]。

越来越多的证据表明,胃肠道的微生物群落(即肠道微生物群)与焦虑和抑郁障碍有关。临床前模型强调了表现出焦虑和抑郁样行为的啮齿动物的肠道微生物群紊乱。虽然在不同的抑郁与焦虑相关研究中,肠道微生物群的 α 多样性与 β 多

样性结果不一致,但是抑郁症与焦虑症这两种疾病可能是以较高丰度的促炎菌种【例如肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)、脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*)】和较低丰度的 SCFAs 产生细菌【例如普拉梭菌 (*Faecalibacterium*)】为特征^[25]。在接受鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) 治疗后,小鼠的焦虑和抑郁相关行为减少^[34]。因此,针对抑郁与焦虑的膳食营养干预,需要考虑肠道微生物群这一必不可少的因素^[35]。

IF 能够调节和保护神经系统,已成为预防和治理精神健康障碍、认知障碍的一种潜在干预措施。研究发现 IF 增加了 Wistar 大鼠肠道内的双歧杆菌的丰度,同时改善了大鼠的抑郁、焦虑行为^[36]。在结肠炎小鼠模型中,TRF 和间歇性能量限制(而非 ADF)通过减少结肠炎相关微生物【如志贺氏菌属 (*Shigella*) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*)】的富集,增加 SCFAs 的生成,减轻了小鼠的焦虑样行为^[37]。此外,IF 还可以通过增加脑源神经营养因子和神经营养素-3 的水平来改善抑郁、焦虑行为^[38]。在 APP 突变小鼠模型中,IF 以乙酰化酶 3 (Sirtuin3, SIRT3) 依赖性方式降低神经元网络过度兴奋性,并改善海马突触可塑性缺陷,从而改善认识并减少焦虑行为^[39]。目前关于 IF 对于抑郁与焦虑的临床研究较少,并且肠道菌群的参与机制尚不明确,未来仍有待研究。

2.2 睡眠障碍

睡眠障碍 (Sleep disorders) 会导致睡眠质量的下降,其包括失眠、嗜睡、睡眠行为异常等。生活节奏紊乱和年龄的增长,会使得睡眠时间和睡眠模式发生变化,昼夜节律失调,睡眠障碍的患病率升高。睡眠障碍与很多常见的老年疾病有关,例如抑郁、痴呆、免疫紊乱等^[40]。研究发现,睡眠障碍会导致肠道微生物组成的改变,如在睡眠障碍患者中,肠道中的厚壁菌门/拟杆菌门比值增加,而有益菌——普拉梭菌 (*Faecalibacterium*, 丁酸的重要生产者之一) 在睡眠障碍中减少^[41-43]。与此同时,肠道微生物群也能通过调节 SCFAs、GABA、5-HT、N-乙酰基-5 甲氧基色胺 (Melatonin, 也称褪黑素) 和组胺等代谢与内分泌信号,进而影响迷走神经通路或免疫途径参与睡眠调节^[26]。研究发现肠道微生物群的缺失可能会改变睡眠稳态。与常规果

蝇相比, 无菌黑腹果蝇在黑暗阶段的睡眠时间更长, 并且睡眠剥夺后的前 24 h 内恢复的睡眠持续时间显著减少^[44]。另外, 无菌果蝇在嗅觉、食欲调节和求偶试验中表现出记忆性能的降低^[44]。值得注意的是, 肠道微生物群的生态失调, 介导了人类和小鼠睡眠剥夺引起的外周和中枢炎症过程以及认知缺陷^[45]。因此, 肠脑相互作用可能参与睡眠调节及相关认知障碍, 并对其膳食营养干预的选择具有指导作用。

昼夜节律的失调会促进睡眠障碍的发生, 改变肠道微生物组成结构与节律^[46-47]。食物摄入的时间是决定外周器官和大部分大脑昼夜节律转录的重要因素。美国 Salk 研究所的生物学家 Panda 教授发表于 *Endocrine Reviews* 上的综述认为, IF 可能通过影响昼夜节律改善整体睡眠质量^[46]。然而, IF 对睡眠障碍的影响有一定的争议。如 4 h 与 6 h TRF 干预以及 ADF 结合低碳水饮食干预对肥胖成人睡眠质量、持续时间、失眠严重程度没有显著影响^[48-49]。IF 对睡眠质量影响的不同结果可能是因不同饮食习惯、生活方式、遗传因素而导致的肠道微生物群有所差异, 可能需要靶向肠道菌群的精准营养干预方式来进行研究。

2.3 衰老

从胎儿时期到衰老的整个过程, 肠道菌群始终存在并一直保持着动态变化^[24,50]。婴儿出生后, 其肠道微生物群主要受到喂养模式的影响^[51]。直至成年后, 其肠道微生物群才建立完全^[52]。随着年龄的增长, 肠道功能下降、咀嚼问题、免疫力下降等机体生理功能不断恶化, 衰老人群的肠道菌群组成也发生显著变化^[53]。一项横断面研究调查了从新生儿到百岁老人的肠道微生物群组成的年龄相关变化^[54]。研究发现, 在门水平上, 70 岁以上的受试者中拟杆菌和变形杆菌的相对丰度增加, 厚壁菌门相对丰度减少^[54]。将老年小鼠的粪便微生物移植到年轻小鼠后, 年轻小鼠表现出老年小鼠相同的神经炎症与认知功能障碍^[55-56]。同样, 接受年轻小鼠粪菌移植后的老年鼠表现出认知功能改善^[57]。因此, 肠道菌群的组成结构可能与衰老及相关认知功能障碍密切相关。

肠道微生物可能是 IF 延缓衰老、延长寿命与改善相关认知功能障碍的重要媒介。研究发现, 对

成年期的黑腹果蝇进行 1 个月的 2 d 喂养+5 d 禁食的定期禁食, 足以延长其寿命, 并且其肠道屏障功能也得到改善^[58]。通过药理学和遗传上位分析表明, 这种有益作用是通过一种独立于 mTOR 途径的方式实现的, 并且可能在一定程度上依赖于肠道健康的维护^[58]。限时喂养的老年大鼠比随意喂养的老年大鼠具有更好的认知能力, 且与肠道健康之间存在联系^[59]。另外, 将 TRF 与生酮饮食结合使用, 可以改善与年龄和疾病相关的肠道微生物群失调^[60]。此外, 在一项关于实验犬衰老的研究中发现, 与随意喂食组相比, 每天喂食 1 次的干预组表现出更好的认知功能, 并且干预组患胃肠道相关疾病的几率较低^[61]。临床研究表明, 短期 IF (ADF 与 TRF) 对衰老人群而言是可行且可接受的, 并且 ADF 干预可显著减少 sICAM-1 (一种与年龄相关的炎症标志物)、低密度脂蛋白和三碘甲状腺原氨酸 (寿命相关指标) 的水平^[62-63]。一项意大利人群研究发现, IF 有效改善了老年人的认知状态^[64]。然而, 临床关于禁食后衰老人群肠道菌群变化与衰老相关标志物及认知功能改善的关联性研究还有所欠缺。

2.4 神经退行性疾病

2.4.1 阿尔茨海默症 据世界卫生组织最新数据显示, 2019 年患痴呆的人数约为 5 500 万人, 其中阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 占总病例的三分之二, 据估计, 65 岁以后 AD 的发病率每 5 年翻 1 番, 85 岁或以上的人口中有 50% 患有 AD^[65]。因此, 衰老是迟发性 AD 的最大危险因素。迟发性 AD 约占总 AD 病例的 95% 以上。由于对其病因和发病机制了解不完全, 因此目前尚无有效的 AD 治疗方法。解决可改变的危险因素被认为是预防 AD 最有希望的策略^[66]。

近年来, 肠道微生物群被认为是 AD 病理进程中不可忽视的可改变因素。Cattaneo 等^[67]对 83 位志愿者 (40 位淀粉样蛋白阳性伴认知障碍, 33 位淀粉样蛋白阴性伴认知障碍, 10 位淀粉样蛋白阴性而无认知障碍) 的血浆炎症细胞因子和特定肠道微生物相对丰度进行检测, 结果表明, 促炎肠道微生物群分类单元大肠杆菌/志贺氏菌属 (*Escherichia/Shigella*) 的丰度增加, 以及抗炎分类单元直肠真细菌 (*Eubacterium rectale*) 的丰度降低,

可能与认知障碍和脑淀粉样变性的患者的外周炎症状态有关^[67]。与健康对照人群相比,AD 患者的厚壁菌和双歧杆菌减少,放线菌门、变形菌门增加等^[3]。同样,与对照小鼠相比,AD 模型小鼠肠道微生物群也发生显著的组成结构变化^[68-73]。另外,肠道炎症会诱导肠道局部产生 C/EBP β / δ -分泌酶并刺激 APP 及 Tau 蛋白水解,后经迷走神经传播至大脑,引起 AD 相关神经病理改变及认知障碍^[74]。这些研究表明,肠道微生物群可能是预防和改善 AD 发生、发展的重要靶点。

2019 年,世界卫生组织颁布的《WHO 指南:降低认知损伤及痴呆症风险》中指出,调整饮食结构和模式可能对预防和改善 AD 的发生、发展具有重要的积极作用^[75]。“肠道微生物群-肠道-脑”轴介导饮食模式诱导对 AD 的影响^[76]。团队在 2021 年的研究中首次指出,IF 通过增加乳酸杆菌的相对丰度,降低苏黎世杆菌属 (*Turicibacter*) 和阎氏菌属 (*Yaniella*) 的相对丰度,增加色氨酸肠道微生物代谢物(3-吲哚丙酸等)的生成,保护肠道屏障完整性,进而抑制脑内 β -淀粉样蛋白 (β -Amyloid protein, A β) 沉积与神经炎症,改善突触结构和 AD 相关认知功能^[77]。其它研究也发现,IF 通过改变肠道微生物的组成成分,促进益生菌如乳酸杆菌的富集,并影响其代谢活性和代谢物的产生,导致碳水化合物代谢下降,氨基酸含量上升,如肌氨酸和二甲基甘氨酸等改善 AD 模型小鼠的相关病理表现和认知功能,这一结论有力支持了实验室先前的发现^[78]。然而,在一项 AD 大鼠模型中,虽然 IF 显著降低了大鼠脑内 A β 的沉积与记忆功能,但是对肠道微生物相对丰度没有产生显著性影响^[79]。这可能与禁食周期的长短、动物品系、IF 作用的多靶点等有关。另外一篇关于 IF 对 AD 模型动物脑内 A β 沉积影响的综述指出,5 项研究中,有 3 篇研究中未发现 A β 水平的显著性变化,2 项研究证明了 A β 水平的改善和降低^[80]。甚至 IF 还被证明会加重雌性 AD 模型小鼠 (5xFAD) 的病理发展与相关认知障碍^[81]。鉴于相关研究中存在不一致甚至矛盾的结果,在将 IF 用作治疗 AD 的预防方法之前,还需进行大量的纵向研究,以充分掌握饮食习惯如何通过肠道菌群或其它途径影响 AD 病理学发展,从而帮助缓解疾

病进程的。

2.4.2 血管性痴呆 血管性痴呆 (Vascular dementia) 是最常见的神经精神综合征,也是第二常见的痴呆类型^[82]。其特征是突触功能障碍、神经炎症和认知功能障碍。血管性痴呆与各种环境、遗传和生活方式风险因素有关。此外,肠道微生物群最近已成为血管性痴呆研究的新热点。肠道微生物群通过多种途径影响大脑的生理与认知。微生物群失调可能直接或间接影响动脉粥样硬化、脑血管疾病和内皮功能障碍的病理进程,而这些疾病的发生是血管性痴呆的主要危险因素^[83]。

研究指出,IF 是预防或抑制血管性认知障碍与血管性痴呆的有效干预手段^[84]。IF 可通过抑制神经炎症反应和氧化应激水平等改善永久性双血管闭塞血管性痴呆模型大鼠,慢性脑灌注不足血管性认知障碍模型小鼠以及皮质下血管痴呆模型小鼠病理发展与相关认知功能障碍^[84-89]。遗憾的是,目前尚无研究表明 IF 是通过调节肠道菌群发挥血管性认知障碍改善作用。研究发现,禁食会显著增加乳酸杆菌和双歧杆菌的相对丰度,而补充乳酸杆菌发酵产品可改善血管性认知障碍^[90-92]。因此,肠道微生物群可能在 IF 改善血管性认知障碍中发挥着重要作用。

2.4.3 帕金森症 帕金森症 (Parkinson's disease, PD) 是一种以运动障碍为主要表现的神经退行性疾病。PD 被认为是一种多因素疾病,在大多数情况下,是由多种风险和保护因素(包括遗传和环境因素)的综合影响引起的。从 1990 年到 2015 年,PD 患者人数翻了 1 番,超过 600 万。这一增长主要受老龄化影响,预计到 2040 年,这一数字将再次翻番,达到 1 200 多万^[93]。虽然 PD 相关研究主要集中在 PD 运动状态的评估和管理方面,但是 PD 患者常常表现出不同程度的认知功能障碍,从个体认知缺陷到最小认知损伤的临床表现,甚至呈现出完全类似痴呆症的症状^[94]。因此,更多的研究应该关注 PD 相关的认知功能障碍,以便更好地评估和治疗 PD 患者的认知功能障碍。

肠道微生物群可能参与 PD 的病理发展。研究发现,PD 患者肠道内的嗜黏蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia*) 相对丰度增加,而产生短链脂肪酸的细菌减少^[95]。这将促进肠神经丛暴露于脂多糖

等毒素中,从而导致 α -突触核蛋白原纤维的异常聚集^[95]。目前,关于IF减缓PD进展的机制,目前更多的关注点在于其对线粒体功能的保护作用。然而,有关肠道菌群在IF减缓PD进展中发挥的介导作用的研究仍然非常有限^[96]。

2.5 糖脂代谢紊乱相关疾病

大量研究发现糖脂代谢紊乱的慢行代谢性疾病,如肥胖(Obesity)、糖尿病(Diabetes)等与脑认知功能和神经变性联系紧密^[97]。最新研究指出,应将肥胖视为一种衰老性疾病,因为肥胖是一种能加速衰老的疾病,与此同时,衰老也会促进肥胖的发生^[98]。国际糖尿病联盟发布的《2019全球糖尿病地图(第9版)》显示,2019年糖尿病影响65~99岁人群约1.36亿人,占老年人的19.3%^[99]。中国是世界上糖尿病人口最多的国家,60岁以上人群糖尿病和糖尿病前期的发病率明显高于60岁以下人群,其中老年人糖尿病前期的患病率高达45.8%^[100]。大量研究表明,人类肥胖与认知能力呈负相关关系,并随着时间的推移增加认知障碍和痴呆的风险^[101]。发表于柳叶刀的1篇综述指出,1型糖尿病和2型糖尿病(Diabetes mellitus type 2, T2DM)都有引发认知功能障碍的风险,并且T2DM患者通常(但并非总是)在学习和记忆方面的表现不佳^[102]。此外,流行病学研究表明,糖尿病患者患痴呆的风险会大大增加^[103-106]。

肠道微生物群可能参与肥胖与糖尿病相关认知障碍的进展。研究发现,在饮食诱导的肥胖模型小鼠中,其肠道生物群组成结构发生显著变化,肠道通透性与全身炎症反应增加,行为上伴随着识别记忆与空间记忆受损^[107]。为了分析伴有认知障碍的T2DM患者与认知正常的T2DM患者的肠道微生物群的多样性,1项包括73名正常受试者与81名认知受损受试者的研究发现,在属水平上的比较显示,患有认知障碍的T2DM患者的双歧杆菌、未分级-RF39(unranked-RF39)、韦荣氏球菌属(*Veillonella*)和片球菌属(*Pediococcus*)的相对丰度降低,而消化球菌属(*Peptococcus*)和未分级-明串球菌科(unranked-Leuconostocaceae)的丰度增加^[108]。因此,靶向于肠道菌群的干预可能对于改善肥胖、糖尿病等糖脂代谢疾病相关认知功能障碍具有潜在的应用价值。

研究证明,IF可以调节通过改变肠道微生物群、脂肪组织重塑、纠正昼夜节律紊乱和增加外周组织自噬来触发代谢转化,以改善全身代谢并诱导组织特异性代谢适应^[109]。最近1项综述阐明IF可作为T2DM管理的新方法,并且提供了有关在糖尿病患者中实施IF的不同方案的信息,提供了重要的安全建议^[110]。此外,团队于2020年研究发现,IF通过增加乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、气球菌属(*Aerococcus*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)、*Odoribacter*相对丰度,降低链球菌(*Streptococcus*)、*Rummeliibacillus*和*Candidatusarthromitu*相对丰度来重塑肠道菌群组成结构,从而调节色氨酸、短链脂肪酸以及胆汁酸相关微生物代谢水平,进而增强海马体中的线粒体生物发生和能量代谢基因表达,改善T2DM相关认知功能障碍^[111]。与此一致的是,IF通过重塑肠道微生物群调节胆汁酸代谢,进而预防视网膜病变并延长db/db小鼠的存活期^[112]。另外,一些IF的替代或演变饮食方式,如禁食模拟饮食和中国医学营养疗法(一种药食同源植物和全谷物饮食伴随间歇性能量限制)等也能有效影响T2DM进展^[113-114]。总体而言,IF可以调节肠道微生物群并改善T2DM及相关认知功能障碍。然而,这些发现需要使用纵向研究,在人类队列中得到验证,以确定IF在改善T2DM过程中能否保持长期有效性。

3 展望

目前关于IF的作用效果多集中于动物研究,而临床研究主要关注超重的年轻人和中年人以及部分老年人群中。因此在将这些研究中观察到的IF的益处和安全性推广到其他人群(如怀孕或哺乳期的人、12周岁以下儿童等)时需谨慎,因为迄今为止没有研究评估这些饮食在这些人群中的安全性。考虑到不同人群的营养素需求不一,未来有必要探究间歇性禁食与营养素补充等联合使用的协同效果,以期更好地预防与改善疾病的发生、发展。

目前,肠道微生物是精准营养研究关注的一大热点。了解肠道微生物群在各类疾病中的参与机制,有助于为精准营养饮食干预提供最佳设计信息,以改善和维持个人健康。相关组学技术(如

宏基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学)的联合应用可能更好地揭示肠道微生物群在各类疾病等中的作用机制。多组学数据的获取和分析可为针对特定人群或个体开展精准营养干预提供重要参考,而同样值得注意的是,在精准营养不断发展的大背景下,涉及个人信息的伦理与法律问题也会随之产生。未来的研究应继续加强伦理和法律监管,将遗传信息和其它敏感的生物、文化和行为信息等以安全的形式整合到精确营养方法当中,以实现安全、可靠、科学的个性化营养干预。

近年来,精准营养的研究与产业转化成为国内外营养科学和相关领域的前沿和热点。在未来,相关产业转化应秉持“多维度、准确性、便捷性、动态性”的原则,为改善个体疾病发展或健康状态等进行精准营养相关产品的设计、研发与验证。了解机体功能与肠道菌群对于饮食节律的响应,揭示不同饮食节律对于肠脑健康的影响及机制,可为精准营养领域功能食品研发、人群选择等问题提供重要的理论支撑。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Ageing and health [R]. (2022-10-01) [2023-02-19]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- [2] CALDERÓN-LARRAÑAGA A, VETRANO D L, ONDER G, et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: A proposal for its operationalization[J]. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2017, 72(10): 1417-1423.
- [3] LIU P, WU L, PENG G P, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 80: 633-643.
- [4] LI L L, WANG Z, ZUO Z Y. Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66069.
- [5] CASTELLO L, FROIO T, MAINA M, et al. Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- κ B activation[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 48(1): 47-54.
- [6] LEE J, HERMAN J P, MATTSON M P. Dietary restriction selectively decreases glucocorticoid receptor expression in the hippocampus and cerebral cortex of rats [J]. *Experimental Neurology*, 2000, 166(2): 435-441.
- [7] MANZANERO S, ERION J R, SANTRO T, et al. Intermittent fasting attenuates increases in neurogenesis after ischemia and reperfusion and improves recovery [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism; Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2014, 34(5): 897-905.
- [8] HONJOH S, YAMAMOTO T, UNO M, et al. Signalling through RHEB-1 mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans* [J]. *Nature*, 2009, 457(7230): 726-730.
- [9] HU D D, XIE Z B, YE Y Q, et al. The beneficial effects of intermittent fasting: An update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota [J]. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2020, 9(5): 597-602.
- [10] PIERCE A L, BULLAIN S S, KAWAS C H. Late-onset Alzheimer disease [J]. *Neurologic Clinics*, 2017, 35(2): 283-293.
- [11] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2018 [R]. (2018-09-27) [2023-02-19]. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2018.pdf>.
- [12] SEIDLER K, BARROW M. Intermittent fasting and cognitive performance - Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health [J]. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2022, 65: 100971.
- [13] BROCCHI A, REBELOS E, DARDANO A, et al. Effects of intermittent fasting on brain metabolism [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1275.
- [14] SHOJAIE M, GHANBARI F, SHOJAIE N. Intermittent fasting could ameliorate cognitive function against distress by regulation of inflammatory response pathway [J]. *Journal of Advanced Research*, 2017, 8(6): 697-701.
- [15] KIM C, PINTO A M, BORDOLI C, et al. Energy restriction enhances adult hippocampal neurogenesis-associated memory after four weeks in an adult human population with central obesity; a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 638.

- [16] ZHAO Y H, JIA M Z, CHEN W X, et al. The neuroprotective effects of intermittent fasting on brain aging and neurodegenerative diseases via regulating mitochondrial function[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2022, 182: 206–218.
- [17] GUDDEN J, ARIAS VASQUEZ A, BLOEMENDAAL M. The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3166.
- [18] ZEISEL S H. Precision (personalized) nutrition: Understanding metabolic heterogeneity[J]. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2020, 11: 71–92.
- [19] DOMINGUEZ L J, VERONESE N, BAIAMONTE E, et al. Healthy aging and dietary patterns[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 889.
- [20] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biology*, 2016, 14(8): e1002533.
- [21] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337–340.
- [22] CHU C, MURDOCK M H, JING D, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 543–548.
- [23] MORAIS L H, SCHREIBER H L T, MAZMANIAN S K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(4): 241–255.
- [24] 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.
- [25] SIMPSON C A, DIAZ–ARTECHE C, ELIBY D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review[J]. *Clinical Psychology Review*, 2021, 83: 101943.
- [26] WANG Z, WANG Z, LU T, et al. The microbiota–gut–brain axis in sleep disorders[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2022, 65: 101691.
- [27] HASHIM H M, MAKPOL S. A review of the pre-clinical and clinical studies on the role of the gut microbiome in aging and neurodegenerative diseases and its modulation[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 16: 1007166.
- [28] MOSER B, MILLIGAN M A, DAO M C. The microbiota –gut –brain axis: Clinical applications in obesity and type 2 diabetes[J]. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 2022, 74(6): 302–313.
- [29] ANGOORANI P, EJTAHED H S, SIADAT S D, et al. Is there any link between cognitive impairment and gut microbiota? A systematic review[J]. *Gerontology*, 2022, 68(11): 1201–1213.
- [30] ZEB F, OSAILI T, OBAID R S, et al. Gut microbiota and time–restricted feeding/eating: A targeted biomarker and approach in precision nutrition [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 259.
- [31] SOLIMAN G A. Intermittent fasting and time–restricted eating role in dietary interventions and precision nutrition[J]. *Frontiers in Public Health*, 2022, 10: 1017254.
- [32] AZIZ R, STEFFENS D C. What are the causes of late–life depression?[J]. *The Psychiatric Clinics of North America*, 2013, 36(4): 497–516.
- [33] BOTTO R, CALLAI N, CERPELLI A, et al. Anxiety and depression in Alzheimer’s disease: A systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline[J]. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2022, 43(7): 4107–4124.
- [34] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(38): 16050–16055.
- [35] BEAR T L K, DALZIEL J E, COAD J, et al. The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety[J]. *Advances in Nutrition*, 2020, 11(4): 890–907.
- [36] SOARES N L, DORAND V A M, CAVALCANTE H C, et al. Does intermittent fasting associated with aerobic training influence parameters related to the gut–brain axis of Wistar rats?[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2021, 293: 176–185.
- [37] ZHANG X, ZOU Q H, ZHAO B T, et al. Effects of alternate–day fasting, time–restricted fasting and intermittent energy restriction DSS–induced on colitis and behavioral disorders[J]. *Redox Biology*, 2020,

- 32: 101535.
- [38] ELESAWY B H, RAAFAT B M, MUQBALI A A, et al. The impact of intermittent fasting on brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3, and rat behavior in a rat model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Brain Sciences*, 2021, 11(2): 242.
- [39] LIU Y, CHENG A, LI Y J, et al. SIRT3 mediates hippocampal synaptic adaptations to intermittent fasting and ameliorates deficits in APP mutant mice[J]. *Nature Communications* 2019, 10(1): 1886.
- [40] GULIA K K, KUMAR V M. Sleep disorders in the elderly: A growing challenge [J]. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 2018, 18(3): 155-165.
- [41] KO C Y, LIU Q Q, SU H Z, et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities [J]. *Clinical Science*, 2019, 133(7): 905-917.
- [42] LIU Z, WEI Z Y, CHEN J, et al. Acute sleep-wake cycle shift results in community alteration of human gut microbiome [J]. *mSphere*, 2020, 5(1): e00914-19.
- [43] LI Y, ZHANG B, ZHOU Y, et al. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia[J]. *Nature and Science of Sleep*, 2020, 12: 895-905.
- [44] SILVA V, PALACIOS-MUÑOZ A, OKRAY Z, et al. The impact of the gut microbiome on memory and sleep in *Drosophila*[J]. *The Journal of Experimental Biology*, 2021, 224(3): jeb.233619.
- [45] WANG Z, CHEN W H, LI S X, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(11): 6277-6292.
- [46] MANOOGIAN E N C, CHOW L S, TAUB P R, et al. Time-restricted eating for the prevention and management of metabolic diseases[J]. *Endocrine Reviews*, 2022, 43(2): 405-436.
- [47] BIJNENS S, DEPOORTERE I. Controlled light exposure and intermittent fasting as treatment strategies for metabolic syndrome and gut microbiome dysregulation in night shift workers[J]. *Physiology & Behavior*, 2023, 263: 114103.
- [48] CIENFUEGOS S, GABEL K, KALAM F, et al. The effect of 4-h versus 6-h time restricted feeding on sleep quality, duration, insomnia severity and obstructive sleep apnea in adults with obesity [J]. *Nutrition and Health*, 2022, 28(1): 5-11.
- [49] KALAM F, GABEL K, CIENFUEGOS S, et al. Alternate day fasting combined with a low carbohydrate diet: Effect on sleep quality, duration, insomnia severity and risk of obstructive sleep apnea in adults with obesity[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 211.
- [50] COLLADO M C, RAUTAVA S, AAKKO J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 23129.
- [51] CONG X, XU W, ROMISHER R, et al. Gut microbiome and infant health: Brain-gut-microbiota axis and host genetic factors[J]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2016, 89(3): 299-308.
- [52] LYNCH D B, JEFFERY I B, O'TOOLE P W. The role of the microbiota in ageing: Current state and perspectives[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*, 2015, 7(3): 131-138.
- [53] LI H, NI J J, QING H. Gut microbiota: Critical controller and intervention target in brain aging and cognitive impairment[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 671142.
- [54] ODAMAKI T, KATO K, SUGAHARA H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study[J]. *BMC Microbiology*, 2016, 16: 90.
- [55] PARKER A, ROMANO S, ANSORGE R, et al. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 68.
- [56] D'AMATO A, DI CESARE MANNELLI L, LUCARINI E, et al. Faecal microbiota transplant from aged donor mice affects spatial learning and memory via modulating hippocampal synaptic plasticity- and neurotransmission-related proteins in young recipients [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 140.
- [57] BOEHME M, GUZZETTA K E, BASTIAANSEN T F S, et al. Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits[J]. *Nature Aging*, 2021, 1(8): 666-676.
- [58] CATTERSON J H, KHERICHA M, DYSON M C, et al. Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension [J]. *Current Biology: CB*, 2018, 28(11):

- 1714–1724.
- [59] HERNANDEZ A R, WATSON C, FEDERICO Q P, et al. Twelve months of time-restricted feeding improves cognition and alters microbiome composition independent of macronutrient composition[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3977.
- [60] HERNANDEZ A R, KEMP K M, BURKE S N, et al. Influence of aging, macronutrient composition and time-restricted feeding on the Fischer344 x Brown Norway rat gut microbiota[J]. *Nutrients* 2022, 14 (9): 1758.
- [61] BRAY E E, ZHENG Z, TOLBERT M K, et al. Once-daily feeding is associated with better health in companion dogs: Results from the dog aging project[J]. *GeroScience*, 2022, 44(3): 1779–1790.
- [62] STEKOVIC S, HOFER S J, TRIPOLT N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans[J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(3): 462–476.e6.
- [63] ANTON S D, LEE S A, DONAHOO W T, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: A pilot study[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (7): 1500.
- [64] CURRENTI W, GODOS J, CASTELLANO S, et al. Association between time restricted feeding and cognitive status in older Italian adults [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 191.
- [65] WINBLAD B, AMOUYEL P, ANDRIEU S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society[J]. *The Lancet. Neurology*, 2016, 15(5): 455–532.
- [66] BRAYNE C, MILLER B. Dementia and aging populations – A global priority for contextualized research and health policy[J]. *PLoS Medicine*, 2017, 14(3): e1002275.
- [67] CATTANEO A, CATTANE N, GALLUZZI S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49: 60–68.
- [68] CHEN Y J, FANG L H, CHEN S, et al. Gut microbiome alterations precede cerebral amyloidosis and microglial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020: 8456596.
- [69] SHEN L, LIU L, JI H F. Alzheimer's disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2017, 56(1): 385–390.
- [70] BRANDSCHEID C, SCHUCK F, REINHARDT S, et al. Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5xFAD Alzheimer's mouse model [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2017, 56 (2): 775–788.
- [71] CUERVO –ZANATTA D, GARCIA –MENA J, PEREZ –CRUZ C. Gut microbiota alterations and cognitive impairment are sexually dissociated in a transgenic mice model of Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2021, 82 (s1): S195–S214.
- [72] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APP/PS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41802.
- [73] CHEN C, AHN E H, KANG S S, et al. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model[J]. *Science Advances*, 2020, 6 (31): eaba0466.
- [74] CHEN C, ZHOU Y, WANG H, et al. Gut inflammation triggers C/EBP β / δ -secretase-dependent gut-to-brain propagation of A β and Tau fibrils in Alzheimer's disease[J]. *The EMBO Journal*, 2021, 40(17): e106320.
- [75] World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [R]. (2019 –01 –01) [2023 –02 –19]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>.
- [76] CHU C Q, YU L L, QI G Y, et al. Can dietary patterns prevent cognitive impairment and reduce Alzheimer's disease risk: Exploring the underlying mechanisms of effects[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2022, 135: 104556.
- [77] JIA M, SHI L, ZHAO Y, et al. Intermittent fasting mitigates cognitive deficits in Alzheimer's disease via the gut-brain axis[J]. *BioRxiv*, (2022–05–15) [2023 –02 –19]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.05.11.491466v1>.
- [78] PAN R Y, ZHANG J, WANG J, et al. Intermittent fasting protects against Alzheimer's disease in mice

- by altering metabolism through remodeling of the gut microbiota[J]. *Nature Aging*, 2022, 2(11): 1024–1039.
- [79] PARK S, ZHANG T, WU X, et al. Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer's disease rat model [J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2020, 67(2): 188–198.
- [80] NASARUDDIN M L, SYED ABD HALIM S A, KAMARUZZAMAN M A. Studying the relationship of intermittent fasting and β -amyloid in animal model of Alzheimer's disease: A scoping review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3215.
- [81] LAZIC D, TESIC V, JOVANOVIC M, et al. Every-other-day feeding exacerbates inflammation and neuronal deficits in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2020, 136: 104745.
- [82] SAHATHEVAN R, BRODTMANN A, DONNAN G A. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review [J]. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 2012, 7(1): 61–73.
- [83] LI S, SHAO Y, LI K, et al. Vascular cognitive impairment and the gut microbiota [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2018, 63(4): 1209–1222.
- [84] RAJEEV V, FANN D Y, DINH Q N, et al. Intermittent fasting attenuates hallmark vascular and neuronal pathologies in a mouse model of vascular cognitive impairment[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(16): 6052–6067.
- [85] HU Y, ZHANG M, CHEN Y, et al. Postoperative intermittent fasting prevents hippocampal oxidative stress and memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *European Journal of Nutrition*, 2019, 58(1): 423–432.
- [86] HU Y, YANG Y, ZHANG M, et al. Intermittent fasting pretreatment prevents cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *The Journal of Nutrition*, 2017, 147(7): 1437–1445.
- [87] POH L, RAJEEV V, SELVARAJI S, et al. Intermittent fasting attenuates inflammasome-associated apoptotic and pyroptotic death in the brain following chronic hypoperfusion[J]. *Neurochemistry International*, 2021, 148: 105109.
- [88] SELVARAJI S, EFTHYMIOS M, FOO R S Y, et al. Time-restricted feeding modulates the DNA methylation landscape, attenuates hallmark neuropathology and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia[J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3007–3023.
- [89] ANDIKA F R, YOON J H, KIM G S, et al. Intermittent fasting alleviates cognitive impairments and hippocampal neuronal loss but enhances astrocytosis in mice with subcortical vascular dementia[J]. *The Journal of Nutrition*, 2021, 151(3): 722–730.
- [90] MOUSAVI S N, RAYYANI E, HESHMATI J, et al. Effects of ramadan and non-ramadan intermittent fasting on gut microbiome[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 860575.
- [91] CHENG M C, PAN T M. Prevention of hypertension-induced vascular dementia by *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101-fermented products[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2017, 55(1): 487–496.
- [92] LIU T H, CHIOU J, TSAI T Y. Effects of *Lactobacillus plantarum* TWK10-fermented soymilk on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension and associated dementia in rats[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 260.
- [93] ELBAZ A, CARCAILLON L, KAB S, et al. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *Revue Neurologique*, 2016, 172(1): 14–26.
- [94] DING W, DING L J, LI F F, et al. Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: A review[J]. *European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences*, 2015, 19(12): 2275–2281.
- [95] HIRAYAMA M, OHNO K. Parkinson's disease and gut microbiota[J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2021, 77(Suppl 2): 28–35.
- [96] NETH B J, BAUER B A, BENARROCH E E, et al. The role of intermittent fasting in Parkinson's disease[J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 682184.
- [97] DE LA MONTE S M, LONGATO L, TONG M, et al. Insulin resistance and neurodegeneration: Roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2009, 10(10): 1049–1060.
- [98] TAM B T, MORAIS J A, SANTOSA S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin[J]. *Obesity Reviews: An official Journal of the International Asso-*

- ciation for the Study of Obesity, 2020, 21(4): e12991.
- [99] SINCLAIR A, SAEEDI P, KAUNDAL A, et al. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020, 162: 108078.
- [100] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515–2523.
- [101] O'BRIEN P D, HINDER L M, CALLAGHAN B C, et al. Neurological consequences of obesity[J]. *The Lancet. Neurology*, 2017, 16(6): 465–477.
- [102] MCCRIMMON R J, RYAN C M, FRIER B M. Diabetes and cognitive dysfunction[J]. *Lancet*, 2012, 379(9833): 2291–2299.
- [103] BIESELS G J, STAEKENBORG S, BRUNNER E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review[J]. *The Lancet. Neurology*, 2006, 5(1): 64–74.
- [104] KOEKOEK P S, KAPPELLE L J, VAN DEN BERG E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care[J]. *The Lancet. Neurology*, 2015, 14(3): 329–340.
- [105] GUDALA K, BANSAL D, SCHIFANO F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2013, 4(6): 640–650.
- [106] ZHANG J Y, CHEN C X, HUA S Z, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017, 124: 41–47.
- [107] ZHANG P, YU Y H, QIN Y F, et al. Alterations to the microbiota-colon-brain axis in high-fat-diet-induced obese mice compared to diet-resistant mice [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 65: 54–65.
- [108] ZHANG Y, LU S, YANG Y, et al. The diversity of gut microbiota in type 2 diabetes with or without cognitive impairment[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2021, 33(3): 589–601.
- [109] CHEN L, TIAN F Y, HU X H, et al. Intermittent fasting in type 2 diabetes: From fundamental science to clinical applications[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023, 27(1): 333–351.
- [110] MUÑOZ-HERNÁNDEZ L, MÁRQUEZ-LÓPEZ Z, MEHTA R, et al. Intermittent fasting as part of the management for T2DM: From animal models to human clinical studies [J]. *Current Diabetes Reports*, 2020, 20(4): 13.
- [111] LIU Z G, DAI X S, ZHANG H B, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 855.
- [112] BELI E, YAN Y, MOLDOVAN L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice[J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1867–1879.
- [113] WEI S Y, HAN R M, ZHAO J Y, et al. Intermittent administration of a fasting-mimicking diet intervenes in diabetes progression, restores β cells and reconstructs gut microbiota in mice[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2018, 15: 80.
- [114] LUO W, ZHOU J, YANG X, et al. A Chinese medical nutrition therapy diet accompanied by intermittent energy restriction alleviates type 2 diabetes by enhancing pancreatic islet function and regulating gut microbiota composition[J]. *Food Research International*, 2022, 161: 111744.

Dietary Nutrition Intervention and Brain Health: Research Advances of the Gut-brain Axis Mechanism in Regulating Diet Rhythm

Liu Zhigang^{1,2}, Jia Mengzhen¹

¹College of Food Science and Engineering, Northwest Agricultural and Forestry University, Yangling 712100, Shaanxi

²Shenzhen Research Institute, Northwest Agricultural and Forestry University, Shenzhen 518031, Guangdong)

Abstract With the rapid pace of life and demographic changes, brain health-related problems such as anxiety, depression and age-related neurodegenerative diseases pose a serious threat to public and individual health. To mitigate these

issues, there is an emphasis on the importance of dietary nutrition interventions for specific populations in ‘Healthy China 2030’ and in the *National Nutrition Plan 2017–2030*. The structure and rhythms of a diet have a profound effect on the health. Recently, a number of team studies have demonstrated the effectiveness of adjusting diet rhythms and extending fasting periods in improving brain health. This review discussed recent advances regarding the effects of gut microbiota and their metabolites on central nervous system function via the gut-brain axis in nutritional interventions for regulating dietary rhythms. It provided an important theoretical reference for future precision nutrition interventions of special populations by summarizing the intervention effect and molecular mechanisms of dietary regulation in mental and neurological conditions, as well as chronic metabolic diseases.

Keywords diet rhythm; intermittent fasting; brain health; “gut-brain” axis; gut microbiota