

# 卒中后抑郁与肠道微生物的相关性分析

赵欢, 牟君\*

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2023年6月3日; 录用日期: 2023年6月28日; 发布日期: 2023年7月4日

## 摘要

脑卒中是全球第二大死亡原因, 也是中国第一位死亡原因。它与各种长期的生理及病理改变和神经心理变化有关。肠道微生物可以通过脑肠轴来影响生理、心理的改变, 从而介导抑郁的发生。本文旨在介绍卒中后抑郁、肠道微生物及其相关性的研究结果。通过对卒中后抑郁、肠道微生物的介绍, 探索利用肠道微生物来预防和治疗卒中后抑郁的可能性。卒中后抑郁与肠道微生物的相关性值得更深层次的探讨。

## 关键词

卒中, 卒中后抑郁, 肠道微生物, 饮食结构, 相关性

# Analysis of the Relativity between Post-Stroke Depression and Gut Microbiome

Huan Zhao, Jun Mu\*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 3<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Jun. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 4<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Stroke is the second leading cause of death in the world and the first cause of death in China. It is related to various long-term physiological and pathological changes and neuropsychological changes. Gut microbes can affect physiological and psychological changes through the brain gut axis, thereby mediating the occurrence of depression. This article aims to introduce the research results of post-stroke depression, gut microbiota and their correlation. Through the introduction of post-stroke

\*通讯作者。

**depression and gut microbiota, explore the possibility of using gut microbiota to prevent and treat post-stroke depression. The correlation between post-stroke depression and gut microbiota deserves further exploration.**

## Keywords

Stroke, Post-Stroke Depression, Gut Microbiome, Diet, Relativity

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

2022 世界卫生组织表明卒中仍然是全球导致死亡的第二大原因和导致死亡和残疾的第三大原因[1]。研究表明, 卒中是我国第一大致残和第二大致死疾病[2] [3]。卒中后抑郁(PSD), 指卒中后发生的、以情绪改变为主要表现的一组精神障碍, 作为卒中后常见的并发症, 往往容易被忽视, 与没有抑郁的中风患者相比, 死亡率更高, 自杀风险更高。卒中后抑郁严重影响卒中患者的心理健康, 降低患者的生活质量, 精神错乱可能会对长期预后产生持久的影响, 延缓患者的功能恢复, 增加复发率和病死率[4], 研究表明, PSD 的死亡率是全因死亡率的 1.59 倍[5], 并且, PSD 患者的自杀率升高, 约 1/8 的 PSD 患者有自杀倾向[6]。并且, PSD 的发病机制尚不清楚, 研究表明, 肠道微生物可以通过脑肠轴来影响生理、心理的改变, 从而导致抑郁的发生; 肠道微生物也被证实在脑卒中的病理生理中也有着重要作用。近年来, 许多科学家及研究团队对卒中后抑郁与肠道微生物的研究发现肠道微生物与卒中后抑郁关系紧密, 且相互作用及影响。近年来, 关于 PSD 及肠道菌群的研究进展迅速, 本文拟对相关文章进行分析及综述。

## 2. 卒中后抑郁

### 2.1. 定义及流行病学

卒中后抑郁(Post-Stroke Depression, PSD), 指在卒中发生后出现, 除了卒中本身所致感觉、运动障碍的神经缺损症状以外, 常表现为情绪低落、兴趣减退等一系列症状, 并伴有不同程度的躯体症状, 可导致患者出现食欲下降、恶心呕吐、失眠、体重减轻等症状。PSD 是卒中后最常见的精神症状, 尤其多见于卒中恢复期及后遗症期[7]。对于卒中后抑郁的发病率目前各项研究所报道结果不一。Mitchell AJ 等人 2017 的一项荟萃分析表明卒中后抑郁的发生率为 33.5%, 并且该研究表明左(显性)半球中风, 失语症以及有家族史和既往情绪障碍史的人患抑郁症的相对风险较高[8]。一项纵向研究的荟萃分析发现, 在血管事件发生后有 55% 的幸存者会在某个时间点(即中风后)会出现抑郁[9]。2022 年一项大型 meta 分析结果表明, 卒中后抑郁的发病率在 11% 至 41% 不等[10]。PSD 的发病率有以上不同的原因可能是: 1) 评估的时间节点不一致; 2) PSD 的诊断标准不同; 3) 采取的评估工具不同。临床上推荐重度抑郁障碍(MDD)在美国精神障碍诊断和统计手册第 5 版(DSM-V)中的诊断标准以及《2016 年中国卒中后抑郁专家共识》推荐 PSD 诊断标准协助诊断。

### 2.2. 病理生理机制

目前研究对卒中后抑郁的发病机制尚不清楚, 尚没有统一的理论对 PSD 的发生作出解释, 包括生物

因素、心理社会因素等多种因素与卒中后抑郁的发病相关。研究发现缺血缺氧、炎症反应、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴的应激激活和适应性反应(神经发生)的损害及遗传易感性均可能引起卒中后抑郁的发生[11]。

### 2.2.1. 卒中后抑郁与炎症

卒中后抑郁可能与身体炎症反应有关。Moulton 等人的 2019 年的一项研究表明, 卒中后抑郁患者的炎症标志物(如 C-反应蛋白、白细胞计数等)水平会升高, 而且升高的水平与抑郁症状的严重程度呈正相关[12]。唐文静等人 2022 年关于卒中后抑郁与炎症因子的研究表明促炎因子(白细胞介素  $1\beta$ 、白细胞介素 6、白细胞介素 8、白细胞介素 18、肿瘤坏死因子  $\alpha$  及干扰素  $\gamma$ )、抗炎因子(白细胞介素 4、白细胞介素 10 及转化生长因子  $\beta 1$ )和其他非特异因子(C-反应蛋白、新蝶呤、脂联素、NLRP3 炎症小体、基质金属蛋白酶 9、生长分化因子 15 及血清淀粉样蛋白 A)等 16 种炎症因子可能与卒中后抑郁关联[13]。

### 2.2.2. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴), 是一条神经内分泌轴, 参与了人体对压力的适应和调节。其中, 皮质醇是 HPA 轴中的主要激素, 其具有多种生理效应, 如升高血糖、免疫抑制、抗炎作用等。HPA 轴通过神经内分泌应激反应系统来调节情绪、机体免疫力和新陈代谢, 与许多生理和病理过程相关, 如心血管疾病、免疫失调、情感和认知障碍等[14] [15]。中风后炎症反应引发下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴失调, 引起糖皮质激素释放进入循环, 慢性炎症反应和糖皮质激素水平的升高与 PSD 的发生有着密切关系[11]。研究表明, 高糖皮质激素水平可能导致特定大脑结构的功能改变有关, 如前额叶皮层、海马, 加剧炎症相关的神经损伤, 导致抑郁的发生[16]。

## 3. 肠道微生物

作为人体最大、最直接的外环境, 肠道微生物对人体健康的稳定性有着重要影响, 人体内肠道菌群的数量以及基因总量超过人体的 10 倍及 150 倍[17] [18]。人类肠道内寄生着大量的微生物, 包括细菌、真菌、病毒和寄生虫等, 这些微生物和宿主之间存在着复杂的相互作用, 近年来, 人类对肠道微生物的研究越来越深入, 认识到肠道微生物与人类健康密切相关。肠道微生物群是肠脑轴内的关键调节剂: 细菌物种调节神经递质及其前体(如血清素、GABA、色氨酸)的产生, 并可以分泌和上调参与神经肽和肠道激素释放的基本蛋白质和代谢物, 如短链脂肪酸和脑源性神经营养因子[19] [20]。研究表明, 肠道微生物群的组成和功能的紊乱可以破坏肠道屏障功能, 导致生物相关代谢内毒素血症, 这种由炎症细菌碎片通过肠道屏障功能障碍流入循环导致的低度慢性炎症, 与肥胖和胰岛素抵抗密切相关[21]。随着对肠道菌群的深入研究, 发现肠道菌群与阿尔茨海默、帕金森病、抑郁等诸多疾病有着密切关系。Vogt NM 等人的研究发现厚壁菌门减少, 拟杆菌门增加和双歧杆菌减少与 AD 相关[22]。Bedarf JR 等人的一项对照研究将 31 例早期 L-DOPA 初治 PD 患者的粪便微生物组与 28 例年龄匹配的对照组进行宏基因组分析, 发现在 PD 样本中, 疣微菌科和未分类的厚壁菌门增加, 而普雷沃菌科和白粉菌科显著降低[23]。Yin 等人发现中国人群中发生卒中和 TIA 的患者肠道内三大共生菌(拟杆菌属、普雷沃菌属、粪杆菌属)丰度显著降低, 而条件性致病菌(肠杆菌属、巨球形菌属、脱硫弧菌属等)则明显增多, 提示肠道微生态紊乱与卒中转归密切相关[24]。Simpson CA 等人 2020 年的一篇关于焦虑抑郁与肠道菌群的综述发现抑郁患者有着较高丰度的促炎物种(例如肠杆菌科和脱硫弧菌), 以及较低的短链脂肪酸产生细菌(例如, 粪杆菌属), 并且分析表明放线菌门在抑郁的患者中含量较高, 与抑郁症状呈正相关[25]。在一项纳入 163 名 AIS 患者的研究中, 证明 PSD 患者的粪肠球菌和大肠杆菌水平升高, 双歧杆菌水平降低[26]。

#### 4. 卒中后抑郁与肠道微生物的相关性

肠道微生物群通过影响肠道屏障功能, 调节多种炎症因子, 从而影响脑血管病后抑郁的发生。卒中后抑郁患者肠道菌群多样性降低, 并在一些亚组中出现有益菌群降低、有害菌群增加。目前已有研究证实: PSD 大鼠的粪便肠道菌群与对照组和卒中组相比, 在厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和软壁菌门水平上存在明显差异。范文涛等人的一项临床研究指出卒中后抑郁患者的肠道微生物表型与正常人群存在明显差异[27]。

研究表明, 肠道微生物的改变, 导致下丘脑 - 垂体 - 肾上腺功能发生变化, 导致单胺类神经递质及其受体、糖皮质激素等相关激素水平发生变化, 改变脑源性神经营养因子(BDNF)的丰度; Luo Y 等人的研究指出肠道微生物群可能通过糖皮质激素受体的下游途径导致小鼠的行为异常[28], 皮质醇激素的改变会导致肠道微生物群失调, 改变肠道微生物群落结构的多样性[29]。Song J 等人通过缓慢注射 ACTH 诱导的抑郁样表型小鼠伴随着外周 5-羟色胺下调和 HPA 轴过度激活(ACTH 和皮质醇上调), 且 ACTH 与小鼠粪便微生物群落结构的变化有关[30]。一项研究纳入了 456 名年龄在 50~79 岁的新发缺血性脑卒中(AIS)患者。结果显示, 与无菌对照组相比, 服用益生菌和双歧杆菌治疗的患者情绪障碍症状均有改善。此外, 肠道微生物的改变还能引起体内炎症因子的变化, 炎症可能由细菌的结构成分引发, 这可能导致涉及白细胞介素和其他细胞因子的炎症途径级联[31]。急性脑缺血诱导局部神经炎症反应并同时改变外周免疫稳态, 中风病变导致肠道微生物群失调, 并反过来通过免疫介导的机制影响中风结果[32]。这些都与抑郁的发生有着密切联系。

#### 5. 饮食与肠道菌群

人类肠道中数万亿微生物的结构和活动受长期饮食结构的影响, 短时间完全由动物或植物产品组成的饮食可迅速改变微生物群落结构, 生物群落结构还可通过益生元、益生菌等进行修改[33] [34]。Kazemi 等人的一项病例对照研究结果表明使用益生菌可改善情绪, 实验包括 110 名抑郁症参与者, 其中 36 人接受益生菌, 38 人接受安慰剂, 35 人接受益生元, 8 周后, 与安慰剂和益生菌补充组相比, 益生菌组的 BDI 评分显著下降[35]。地中海饮食以植物为重点, 富含纤维和 omega-3 脂肪酸, 低动物蛋白和饱和脂肪, 可引起双歧杆菌上调, 与炎症标志物 CRP、IL-17 和 IL-2 呈负相关, 产生短链脂肪酸和抗炎特性, 降低慢性炎症疾病的风险[36]。高脂肪、高糖食物组成, 也与慢性低度炎症、代谢疾病和肥胖有关, 最近的研究表明, 富含动物和饱和脂肪的饮食有可能通过增加脂多糖(LPS)、增加三甲胺-N-氧化物(TMAO)和减少短链脂肪酸(SCFA)来改变肠道微生物群, 诱发炎症反应[37] [38]。低脂肪、高纤维饮食能够以积极的方式改变微生物肠道成分, 方法是将微生物组环境转向有益的细菌普雷沃菌属和拟杆菌属, 同时远离厚壁菌属[39], 高纤维饮食与肠道内 SCFA 产量的增加有关, 增加了 SCFA 的产量, 从而减少了炎症[40]。Beam A 等人的研究指出肥胖人群的高脂肪、高糖、低纤维饮食, 影响肠道微生物结构, 导致有益细菌普雷沃菌属和拟杆菌属发生了变化, 引起慢性低度炎症, 可能导致代谢综合征和 II 型糖尿病[41]。

#### 6. 结论

目前, 卒中后抑郁的发病率仍在上升, 但其发生机制仍未得到清楚解释。PSD 的发生与肠道微生物之间存在一定相关性已有得到充分的验证, 肠道菌群的改变通过脑肠轴引起神经内分泌的紊乱, 进一步导致炎症因子、代谢物等失衡, 从而引起抑郁的发生。并且, 许多研究表明, 肠道微生物与饮食结构密切, 高纤维、低脂肪的饮食结构有助于增加肠道微生物的多样性, 有助于缓解慢性炎症和肥胖等代谢性疾病。但目前针对 PSD 的诊断主要依靠主观症状, 国内外尚无研究报告卒中后抑郁的客观生物标志物。因此, 我们可以尝试通过对 PSD 患者的肠道微生物及其相关影响因素进行研究, 探索利用肠道微生物来

预防和治疗卒中后抑郁的可能性, 以期找到 PSD 早期诊断的标志物。

## 参考文献

- [1] Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., *et al.* (2022) World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*, **17**, 18-29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- [2] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.
- [3] Pohjasvaara, T., Leskelä, M., Vataja, R., *et al.* (2002) Post-Stroke Depression, Executive Dysfunction and Functional Outcome. *European Journal of Neurology*, **9**, 269-275. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00396.x>
- [4] 公蕾. 卒中后认知障碍共病卒中后抑郁人群特征的 meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [5] Cai, W., Mueller, C., Li, Y.J., Shen, W.D. and Stewart, R. (2019) Post Stroke Depression and Risk of Stroke Recurrence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **50**, 102-109. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.013>
- [6] Bartoli, F., Pompili, M., Lillia, N., Crocamo, C., Salemi, G., Clerici, M. and Carrà, G. (2017) Rates and Correlates of Suicidal Ideation among Stroke Survivors: A Meta-Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **88**, 498-504. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315660>
- [7] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.
- [8] Mitchell, A.J., Sheth, B., Gill, J., *et al.* (2017) Prevalence and Predictors of Post-Stroke Mood Disorders: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Depression, Anxiety and Adjustment Disorder. *General Hospital Psychiatry*, **47**, 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001>
- [9] Ayerbe, L., Ayis, S., Wolfe, C.D. and Rudd, A.G. (2013) Natural History, Predictors and Outcomes of Depression after Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *The British Journal of Psychiatry*, **202**, 14-21. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107664>
- [10] Guo, J., Wang, J., Sun, W. and Liu, X. (2022) The Advances of Post-Stroke Depression: 2021 Update. *Journal of Neurology*, **269**, 1236-1249. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10597-4>
- [11] Villa, R.F., Ferrari, F. and Moretti, A. (2018) Post-Stroke Depression: Mechanisms and Pharmacological Treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, **184**, 131-144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
- [12] Moulton, C.D., Pickup, J.C., Ismail, K. and Williams, D.M. (2019) Diabetes and Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Age and Ageing*, **48**, 482-489.
- [13] 唐文静, 伍思源, 杨晨, 陶希. 炎症反应与卒中后抑郁[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(8): 1278-1285.
- [14] Charmandari, E., Tsigos, C. and Chrousos, G. (2005) Endocrinology of the Stress Response. *Annual Review of Physiology*, **67**, 259-284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
- [15] Chrousos, G.P. (2009) Stress and Disorders of the Stress System. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- [16] Hill, A.R. and Spencer-Segal, J.L. (2021) Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness. *Endocrinology*, **162**, Article No. bqaa242. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa242>
- [17] Clemente, J.C., Ursell, L.K., Parfrey, L.W. and Knight, R. (2012) The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, **148**, 1258-1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>
- [18] Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., *et al.* (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, **99**, 1877-2013.
- [19] Bercik, P., Verdu, E.F., Foster, J.A., *et al.* (2010) Chronic Gastrointestinal Inflammation Induces Anxiety-Like Behavior and Alters Central Nervous System Biochemistry in Mice. *Gastroenterology*, **139**, 2102-2112. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.063>
- [20] Parada Venegas, D., De la Fuente, M.K., Landskron, G., *et al.* (2019) Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1486. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01486>
- [21] Patterson, E., Ryan, P.M., Cryan, J.F., *et al.* (2016) Gut Microbiota, Obesity and Diabetes. *Postgraduate Medical Journal*, **92**, 286-300. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285>
- [22] Vogt, N.M., Kerby, R.L., Dill-McFarland, K.A., *et al.* (2017) Gut Microbiome Alterations in Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 13537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
- [23] Bedarf, J.R., Hildebrand, F., Coelho, L.P., *et al.* (2017) Functional Implications of Microbial and Viral Gut Metagenome Changes in Early Stage L-DOPA-Naïve Parkinson's Disease Patients. *Genome Medicine*, **9**, Article No. 39.

- <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0428-y>
- [24] Yin, J., Liao, S.-X., He, Y., *et al.* (2015) Dysbiosis of Gut Microbiota with Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients with Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e002699. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002699>
- [25] Simpson, C.A., Diaz-Arteche, C., Eliby, D., *et al.* (2021) The Gut Microbiota in Anxiety and Depression—A Systematic Review. *Clinical Psychology Review*, **83**, Article ID: 101943. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
- [26] Kang, Y., Yang, Y., Wang, J., Ma, Y., Cheng, H. and Wan, D. (2021) Correlation between Intestinal Flora and Serum Inflammatory Factors in Post-Stroke Depression in Ischemic Stroke. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **31**, 1224-1227. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.10.1224>
- [27] 范文涛, 闫咏梅, 别玉龙, 王倩. 脑卒中后抑郁症患者肠道菌群的多样性分析[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(10): 1305-1311.
- [28] Luo, Y., Zeng, B., Zeng, L., *et al.* (2018) Gut Microbiota Regulates Mouse Behaviors through Glucocorticoid Receptor Pathway Genes in the Hippocampus. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0240-5>
- [29] Song, J., Zhou, N., Ma, W., *et al.* (2019) Modulation of Gut Microbiota by Chlorogenic Acid Pretreatment on Rats with Adrenocorticotrophic Hormone Induced Depression-Like Behavior. *Food & Function*, **10**, 2947-2957. <https://doi.org/10.1039/C8FO02599A>
- [30] Song, J., Ma, W., Gu, X., Zhao, L., Jiang, J., *et al.* (2019) Metabolomic Signatures and Microbial Community Profiling of Depressive Rat Model Induced by Adrenocorticotrophic Hormone. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1970-8>
- [31] Al Bander, Z., Nitert, M.D., Mousa, A. and Naderpoor, N. (2020) The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
- [32] Singh, V., Roth, S., Llovera, G., Sadler, R., *et al.* (2016) Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *Journal of Neuroscience*, **36**, 7428-7440. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016>
- [33] David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., *et al.* (2014) Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome. *Nature*, **505**, 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- [34] Zmora, N., Soffer, E. and Elinav, E. (2019) Transforming Medicine with the Microbiome. *Science Translational Medicine*, **11**, eaaw1815. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw1815>
- [35] Kazemi, A., Noorbala, A.A., Azam, K., Eskandari, M.H. and Djafarian, K. (2019) Effect of Probiotic and Prebiotic vs Placebo on Psychological Outcomes in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Clinical Nutrition*, **38**, 522-528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- [36] Ghosh, T., Rampelli, S., Jeffery, I.B., *et al.* (2020) Mediterranean Diet Intervention Alters the Gut Microbiome in Older People Reducing Frailty and Improving Health Status: The NU-AGE 1-Year Dietary Intervention Across Five European Countries. *Gut*, **69**, 1218-1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319654>
- [37] Bisanz, J.E., Upadhyay, V., Turnbaugh, J.A., Ly, K. and Turnbaugh, P.J. (2019) Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell Host & Microbe*, **26**, 265-272. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.013>
- [38] Zhang, C., Zhang, M., Pang, X., *et al.* (2012) Structural Resilience of the Gut Microbiota in Adult Mice under High-Fat Dietary Perturbations. *The ISME Journal*, **6**, 1848-1857. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.27>
- [39] Matijašič, B.B., Obermajer, T., Lipoglavšek, L., *et al.* (2014) Association of Dietary Type with Fecal Microbiota in Vegetarians and Omnivores in Slovenia. *European Journal of Nutrition*, **53**, 1051-1064. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0607-6>
- [40] Kopf, J.C., Suhr, M.J., Clarke, J., *et al.* (2018) Role of Whole Grains versus Fruits and Vegetables in Reducing Sub-clinical Inflammation and Promoting Gastrointestinal Health in Individuals Affected by Overweight and Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Nutrition Journal*, **17**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0381-7>
- [41] Beam, A., Clinger, E. and Hao, L. (2021) Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*, **13**, Article No. 2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>