

운동에 의한 장내미생물과 유래 대사산물의 변화가 뇌혈관 건강 및 알츠하이머 질환에 미치는 잠재적 영향

심다희¹ BA, 이동현¹ PhD, 이준희² PhD, 홍광석^{3,4} PhD

¹중앙대학교 대학원 체육학과, ²경희대학교 체육대학 스포츠지도학과, ³중앙대학교 사범대학 체육교육과, ⁴중앙대학교 학교체육연구소

Potential Effects of Exercise-Induced Alterations in the Gut Microbiome and Its Metabolites on Cerebrovascular Health and Alzheimer's Disease

Da-Hui Sim¹ BA, Dong-Hyun Lee¹ PhD, Jun-Hee Lee² PhD, Kwang-Seok Hong^{3,4} PhD

¹Department of Physical Education, Graduate School, Chung-Ang University, Seoul; ²Department of Coaching, College of Physical Education, KyungHee University, Yongin; ³Department of Physical Education, College of Education, Chung-Ang University, Seoul; ⁴Physical Education Laboratory, Chung-Ang University, Seoul, Korea

PURPOSE: This review aimed to explore the potential effects of exercise-induced alterations in the gut microbiome and its metabolites on cognitive function and cerebrovascular health, focusing on the prevention and treatment of cerebrovascular dysfunction and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD).

METHODS: We used academic search engines, including PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, and Wiley Online Library, to gather studies on the gut-brain axis, exercise-induced changes in the gut microbiota, and their impact on cerebrovascular health and AD. Keywords used in the search included 'gut microbiome,' 'cerebrovascular health,' 'cognitive function,' 'Alzheimer's disease,' and 'exercise.'

RESULTS: Exercise-induced modifications in the gut microbiome, particularly an increase in beneficial metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs), are associated with improved neurovascular function. SCFAs, especially butyrate, exert protective effects on the blood-brain barrier and reduce neuroinflammation. Conversely, metabolites such as trimethylamine N-oxide (TMAO) contribute to vascular inflammation and cognitive decline. Regular exercise enhances microbiome diversity, promotes a favorable environment for cerebrovascular health, and potentially mitigates the progression of AD.

CONCLUSIONS: Exercise-driven improvements in the gut microbiota composition and metabolite production may offer a non-pharmacological approach to prevent cerebrovascular dysfunction and neurodegenerative diseases. Future research should focus on identifying the optimal exercise regimens to maximize gut health and cerebrovascular protection.

Key words: Gut-brain axis, Lipopolysaccharide, Neurodegenerative disease, Short-chain fatty acid, Trimethylamine N-oxide

서 론

장-뇌 축(gut-brain axis)으로 알려진 장내미생물과 뇌 사이의 복잡한 관계는 뇌혈관 건강 유지에 중요한 역할을 담당한다[1]. 최근 연구

에 따르면 장내미생물에서 유래한 대사산물(metabolites)은 신경혈관 기능에 직·간접적인 영향을 미치는 것으로 보고되었다[2]. 부티르산(butyric acid)과 같은 단쇄지방산(short-chain fatty acid, SCFA)은 신경 보호 효과가 있는 반면, 트리메틸아민 산화물(trimethylamine N-oxide,

Corresponding author: Kwang-Seok Hong Tel +82-2-820-5764 Fax +82-2-820-5764 E-mail kshong@cau.ac.kr

*이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1C1C1013054).

Keywords: 장-뇌 축, 리포다당, 퇴행성 뇌신경질환, 단쇄지방산, 트림에틸아민 산화물, 리포다당

Received 30 Oct 2024 **Revised** 25 Nov 2024 **Accepted** 26 Nov 2024

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

TMAO) 및 리포다당(lipopolysaccharide, LPS) 등의 대사산물은 혈관 염증과 산화 스트레스를 촉진하는 것으로 밝혀졌다[3].

노화는 혈관 기능을 크게 변화시키며 인지 기능 장애 및 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease, AD)과 같은 퇴행성 뇌신경질환(neurodegenerative disease)과 밀접하게 관련이 있다[4]. 동물 모델과 인간 대상 연구에서 뇌혈류량 감소는 인지 기능 저하를 초래하는 것으로 밝혀졌으며, 이와 같은 변화는 특히 알츠하이머 질환에서 두드러지게 나타난다[5,6]. 혈관 기능 장애는 산화 스트레스와 염증 반응의 축적에 의해 악화되며, 이는 장내미생물과 그 대사산물에 큰 영향을 받는 것으로 나타났다[7]. SCFA, 특히 부티르산은 혈뇌장벽(blood brain barrier, BBB)의 신경 염증을 줄이는 데 중요한 역할을 하여 뇌혈관 질환에 대한 보호 효과를 제공한다[8]. 반면 장내미생물에서 유래한 대사산물인 TMAO는 콜레스테롤 대사와 혈관 염증 과정을 통해 죽상동맥경화증과 뇌졸중 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다[2]. 또한, 심혈관 질환 및 퇴행성 뇌신경 질환자에서 장내미생물 불균형이 관찰되었으며, 이를 통해 장내미생물 균형이 뇌혈관 건강에 중요한 역할을 한다는 사실이 강조되고 있다.

장내미생물 및 유래 대사산물의 긍정적 변화를 통한 퇴행성 뇌신경 질환 예방 및 치료를 위해 다양한 방법이 존재하며, 비약물적 중재 방

법인 규칙적인 운동은 장내 환경뿐만 아니라 다양한 기전을 통해 뇌혈관 기능 개선 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 종설 논문은 장내미생물과 그 대사산물이 뇌혈관 기능 장애에 미치는 영향과 이와 관련된 기전에 대해 탐구하였으며, 운동에 의한 장내미생물과 유래 대사산물, 그리고 뇌혈관 기능의 변화가 인지기능에 미칠 수 있는 영향에 대해 체계적으로 요약·정리하였다(Fig. 1).

1. 뇌혈관 조절기전

정상적인 뇌 기능을 위해 적절한 뇌 혈류 공급은 필수이며, 저관류(hypoperfusion)와 과관류(hyperperfusion)가 발생하지 않도록 뇌 혈류량은 세밀하게 조절되어야 한다[9]. 뇌를 구성하는 신경세포는 에너지를 저장할 수 없으며, 신경세포 활성화에 따라 대사적 요구가 급격하게 변하므로 섬세한 뇌혈류 공급 조절 기전이 요구된다[7]. 뇌혈관 조절은 근원성 자율조절(myogenic autoregulation), 혈관내피세포 의존성 확장(endothelium-dependent vasodilation) 그리고 신경혈관 접합(neurovascular coupling) 기전으로 나누어진다.

근원성 자율조절은 관류 압력 변화에 따른 혈관 평활근 세포(vascular smooth muscle cells, VSMCs)의 수축과 이완 반응을 통해 혈관 저항을 조절하는 방식이다. 이는 혈류의 항상성을 유지하고, 높은 관

The onset and progression of Alzheimer's disease

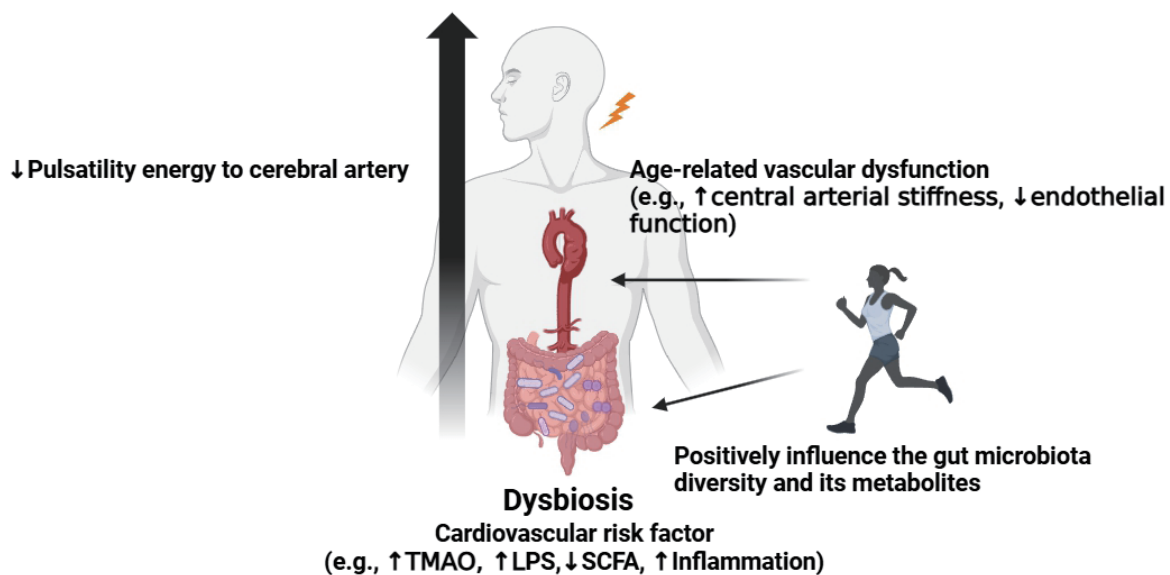


Fig. 1. Gut dysbiosis - an imbalance in gut microbiota diversity and changes in their functional and metabolic activities - may induce cerebrovascular dysfunction, which can, in turn, lead to the development of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease. Gut microbiota-derived metabolites (e.g., trimethylamine-N-oxide [TMAO], lipopolysaccharide [LPS]) impair vascular endothelial function and increase central arterial stiffness. These cardiovascular dysfunctions reduce cerebral blood flow, contributing to cognitive decline and driving the onset and progression of Alzheimer's disease. Although the mechanisms by which exercise influences gut microbiota composition are not yet fully understood, regular exercise has been shown to improve gut microbiota diversity and enhance levels of beneficial metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs), which may positively impact the prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

류 압력에 인한 혈관의 손상을 방지하는 뇌혈류 조절의 주요 기전이다 [10,11]. 뇌혈관의 근원성 자율조절에서 VSMCs의 작용 기전은 다음과 같다. 뇌 동맥에서 사이토크롬 P450 (cytochrome P450, CYP450) 4A 효소는 잠재적 혈관수축제인 아라키돈산(arachidonic acid) 대사물질인 20-hydroxyeicosatetraenoic-acid (20-HETE)의 생성을 촉진하며, 이는 뇌혈관 내 압력(intravascular pressure)이 증가할 때 유의하게 증가한다 [12,13]. 이는 단백질 인산화효소 C (protein kinase C, PKC)를 활성화해 칼슘 활성화 칼륨 이온 통로(Ca^{2+} -activated K^+ ion channels) 억제와 일시적 수용체 전위 이온 통로 6 (transient receptor potential cation channel 6, TRPC6) 활성을 초래하여 VSMCs의 탈분극을 유발하고, 이는 L-type voltage-dependent Ca^{2+} 이온 통로 활성화와 함께 VSMCs의 세포 내 칼슘 수준을 증가시킴으로써 혈관 수축을 일으킨다[14]. 20-HETE 외에도 stretch-activated TRP 이온 통로인 TRPM4 이온 통로(transient receptor potential melastatin-4 cation channel), 염화 이온 통로(chloride channels), 인테그린 (integrins), 세포 골격 요소(cytoskeleton) 및 혈관 평활근 칼슘 민감성(Ca^{2+} sensitivity) 변화에 의해서도 뇌혈관의 근원성 수축은 조절된다[15-17].

혈관 내피세포 의존성 경로는 뇌혈관의 내피세포(endothelium)에서 생성되는 산화질소(nitric oxide, NO), 에이코사노이드(eicosanoid) 매개 물질, 혈관 내피세포 의존형 과분극 인자(endothelium-derived hyperpolarizing factors, EDHFs) 및 엔도세린(endothelins) 등에 의해 나타나는 혈관 반응을 의미한다. 혈관 내피세포는 혈류 역학적 변화에 민감하며, 대표적으로 전단응력(shear stress) 증가에 의해 생성된 NO는 혈관 확장의 대표적인 물질에 해당한다. 혈관 내피세포의 NO 합성을 일시적으로 차단할 경우, 뇌 혈류량 감소로 인해 저관류가 나타나는 반면[18], NO 전구체인 L-아르기닌(L-arginine)의 전신 투여(systemic administration)는 뇌 혈류 속도를 증가시키는 것으로 확인되었다[19].

신경혈관 결합 반응은 뇌 세동맥의 신경세포, 성상세포(astrocytes), 혈관 내피세포, 평활근 세포의 상호작용으로 조절된다[20]. 성상세포는 신경세포와 혈관 세포 사이에 자리하여 혈관에서 신경 활성화를 일으키기에 이상적인 위치를 차지하고 있다. 신경세포 활성화 중 뇌혈류량 증가에 기여하는 성상세포의 주요 반응은 신경 접합부의 글루탐산(glutamate) 분비에 의해 유발된다[21]. 글루탐산은 성상세포에서 대사성 글루타메이트 수용체(metabotropic glutamate receptors, mGluR)와 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체를 활성화시킨다[22]. 이는 고리형 산소화효소(cyclooxygenase, COX)를 prostaglandin E2 (PGE2)로, epoxygenases를 epoxyeicosatrienoic acids (EETs)로 전환해 칼슘 유입을 증가시킴으로써 아라키돈산(arachidonic acid) 대사를 활성화한다[23]. 글루탐산에 의한 칼슘 증가는 CYP450와 COX 매개 혈관 확장 물질인 에이코사노이드의 생성을 활성화하여 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP) 방출을 유도한다. 이와 같이 생성된 성상세포 유도성

ATP는 P2Y1 수용체 활성화를 통해 NO 생성을 촉진한다[24,25]. 이와 같은 혈관 조절 매개물질은 혈관 평활근의 large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel (BK_{Ca}) 통로와 transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) 통로의 활성 기전을 거쳐 뇌혈관을 확장시킨다[26,27]. 그러나, 신경 혈관 단위에서의 병리적 상황은 아라키돈산의 20-HETE로의 전환은 뇌 세동맥의 수축을 유도함으로써 EETs, prostaglandin, NO에 인한 혈관 확장 반응과 반대의 양상을 보인다[28,29].

2. 노화로 인한 뇌혈관 기능 이상이 인지 기능 및 퇴행성 뇌신경질환에 미치는 영향

노화로 인한 혈관 기능 저하는 인지 장애와 퇴행성 뇌신경질환을 유발할 수 있다[4]. 알츠하이머 질환의 전단계인 경도인지장애(mild cognitive impairment)에서 뇌혈류량이 감소하는 것으로 보고되었으며 [6], 알츠하이머 질환자의 뇌혈류량 또한 동일 연령의 비질환자에 비해 약 40% 정도 낮은 것으로 나타났다[5]. 특히 알츠하이머 질환의 경우 대뇌 두정엽(precuneus), 해마(hippocampus), 후 대상회(posterior cingulate gyrus)에서 혈류량 감소가 두드러지게 나타났다[5,6]. 뇌혈류량과 인지 기능은 밀접한 관련이 있으며[30,31], 알츠하이머 질환자의 뇌 조직 내 저관류 역시 인지 기능 악화에 주요한 영향을 미친 것으로 보인다[32-35]. 따라서 알츠하이머 질환의 병리학적 요인(예: 뇌 조직 내 아밀로이드 베타 축적과 타우 단백질 과인산화 등)과 함께 인지 기능의 손상은 뇌혈류량 감소와 직간접적인 연관성이 있다고 볼 수 있다.

노화로 인한 혈관 내피세포 기능 이상(aging-induced endothelial cell dysfunction)은 퇴행성 뇌신경질환을 야기하는 중요한 요인 중 하나이다. 노화가 진행된 뇌 혈관에서는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 증가하며, 부분적으로 NADPH 산화 효소 활성도 증가로 이어진다[36,37]. 이는 혈관 내피세포의 NO 합성을 억제하고[38], 혈관 내 만성 염증 반응을 일으키며[39,40], 이와 같은 부정적인 변화는 혈관 내피세포 의존성 혈관 확장 능력 저하와 뇌 조직의 저관류를 유발하여 인지 기능 장애를 초래한다[41-43]. 또한, 혈관 내피세포의 기능 이상에 따른 NO 감소는 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid-beta precursor protein, APP) 수준을 높여 아밀로이드 베타의 축적을 야기하고 미세아교세포(microglia)의 증식과 활성화를 통해 알츠하이머 질환을 유발한다[44,45]. 이와 더불어, 혈관 내피세포 의존성 혈관 확장의 주요 원인 중 하나로 TRPV4 이온 채널 기능 이상을 손꼽을 수 있으며, 이는 활성화된 미세아교세포 수와 신경 염증성 물질 증가를 야기하여 알츠하이머 질환을 유발하는 것으로 보고되었다[46,47].

노화는 인슐린 유사성장인자(insulin like growth factor 1, IGF-1)의 수준을 낮춘다[48]. IGF-1의 감소는 글루탐산 관련 신호 전달(signaling pathways)을 방해하여 성상세포(astrocyte)로부터의 EETs (epoxyeicosatrienoic acids) 분비를 감소시키며, 20-HETE (20-hydroxyeicosatetrae-

noic acid)의 생성을 비정상적으로 높인다[49,50]. 이는 뇌 조직의 산화적 스트레스를 증가시키고 혈관 내피세포 기능 이상을 유발하며, 신경-혈관 연결(neurovascular coupling)의 손상을 통해 인지 능력 감퇴로 이어진다[49,51]. 신경-혈관 연결의 매개 물질을 억제한 동물실험에서 뇌 조직으로의 혈류 공급 장애가 확인되었으며, 공간 기억 장애의 직접적인 원인으로 보고되었다[52]. 알츠하이머 질환 노인을 대상으로 수행된 연구에서도 동물실험과 유사하게 신경-혈관 연결 반응의 악화가 관찰되었으며, 이는 인지 기능 감소에 기여한 것으로 보고되었다[53-55].

3. 장내미생물과 장내미생물 유래 대사산물에 의한 뇌혈관 기능이상과 퇴행성 뇌신경질환 유발 기전

장내미생물은 장-뇌 축과 전신 염증 및 면역 반응을 통해 뇌혈관 건강과 질환에 밀접하게 연결되어 있다[1]. 장내미생물 생태계 변화는 혈관 염증을 일으킬 수 있으며, 이는 뇌혈관 질환 발병에 중요한 원인이 된다[1]. 단쇄지방산(SCFA), 트리메틸아민 산화물(TMAO), 그리고 리포다당(LPS)은 대표적인 장내미생물 유래 대사산물로서 산화적 스트레스 및 신경-혈관 연결 등에 영향을 미치는 것으로 보고되었으며, SCFA는 신경 세포를 보호하는 반면 TMAO와 LPS는 혈관 염증을 촉진하여 동맥경화 및 허혈성 뇌졸중 위험도를 높이는 것으로 알려져 있다[3,56]. 그람 음성 세균에서 유래하는 LPS는 TLR4 (toll-like receptor 4)를 활성화하여 염증 수준을 높이고, 혈관 기능 장애와 뇌혈관 질환 악화를 초래한다[2]. 이는 장내미생물 조절이 뇌혈관 질환의 잠재적인 치료 전략이 될 수 있음을 알 수 있는 대목이다.

고혈압과 고혈압 전단계 질환자로부터 장내미생물 다양성 감소가 확인되었으며[57,58], 동물 실험에서도 동일한 결과[59-62]가 나타난 것으로 보아 장내미생물 환경의 불균형(gut dysbiosis)은 심혈관계의 부정적인 변화와 연관성이 있는 것으로 보인다. 3주간의 항생제 처치를 통해 장내미생물 불균형을 초래한 동물 모델의 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA)에서 L-NAME (NG-Nitro-L-arginine-methyl ester)에 의한 혈관 수축이 유의하게 감소한 것으로 보고되었다[63]. 이는 중대뇌동맥의 NO에 의한 혈관 확장 능력이 감소한 것을 의미하며, 동일 실험 모델에서 뇌혈관 내피세포의 산화 질소 생성효소(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 발현이 유의하게 감소한 것 또한 확인되었다. 이를 통해 장내미생물 불균형은 뇌혈관의 NO 생성과 이에 따른 혈관 확장 능력의 기능 이상을 초래하는 것으로 판단된다.

장내미생물의 불균형은 대장벽을 파괴하여 병원균과 독성 대사산물이 혈류로 전이되게 하여, 전신 염증과 면역 반응을 유발하고, 이는 혈관 염증 증가에 기여한다[64]. 장내미생물 유래 대사산물 TMAO는 혈관의 산화적 스트레스를 증가시켜 eNOS의 활성을 억제하며, 이는 혈관 내피세포 기능 이상으로 이어진다[65]. 혈중 TMAO 수준이 높은

노화 쥐의 대동맥에서 산화적 스트레스 지표인 니트로티로신(nitrotyrosine)이 상승하였으며, 혈관 내피세포의 기능 이상 또한 나타났다[2, 66]. 죽상경화성 뇌경색(atherosclerotic cerebral infarction)은 뇌졸중의 가장 흔한 원인으로 장내미생물 대사산물인 TMAO 증가와 밀접한 관련이 있다[1]. TMAO는 콜레스테롤 축적을 촉진하는 수용체의 발현을 증가시키며, MAPK 및 NF- κ B와 같은 염증 경로를 활성화한다[67,68]. 또한, TMAO는 콜레스테롤 7 α -하이드록실라제(cholesterol 7 α -hydroxylase)를 억제하여 담즙산(bile acids) 생성을 감소시키고, 결과적으로 콜레스테롤 축적, 혈관 내피세포 기능 이상 및 죽상동맥경화성 플라크 형성을 초래한다[69]. Clostridia와 Enterobacteriaceae 장내미생물에서 생성되는 TMAO의 증가는 정도 인지 장애 및 알츠하이머 질환자의 뇌척수액에서 현저하게 확인되며, 타우 단백질 과인산화, 아밀로이드 베타 축적 및 신경세포 퇴행 등 알츠하이머 질환의 다양한 병리학적 마커와 연관성이 높다[70]. TMAO 증가는 케톤 및 지방산 산화를 감소시켜 트리카르복실산(tricarboxylic acid) 회로에 부정적인 영향을 미치며, 결과적으로 에너지 대사를 저하시켜 미토콘드리아 기능 이상을 초래한다[71]. 또한, TMAO는 시냅스 가소성(synapse plasticity)을 손상시켜 인지 기능 저하를 야기하는 반면[72], TMAO 감소는 IL-2, IL-17, TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인 억제와 함께 염증 완화로 인한 인지 능력 개선이 보고되었다[73].

장내미생물은 탄수화물과 식물 다당류를 분해하는 과정에서 SCFA를 생성하며, 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 부티르산(butyric acid) 등은 전체 SCFA의 약 95%를 차지한다[71]. 장내미생물 Bacteroidetes와 Firmicutes는 프로피온산을 생성하며, 특히 Firmicutes (예: Eubacterium, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium prausnitzii)는 부티르산의 주요 생산자로 알려져 있다[71]. 이와 같은 SCFA는 장-뇌 축을 통해 이동할 수 있으며, 신경전달물질 합성, 미토콘드리아 기능, 지질 대사, 유전자 발현 조절에 영향을 미친다[74]. SCFA는 뇌졸중 질환 이후 회복 과정에서 중요한 역할을 담당하며, 신경세포 보호 기능이 있는 것으로 보고되었다[3]. 출혈성 뇌졸중 쥐는 비출혈성 쥐와 비교했을 때 부티르산(butyric acid)과 발레르산(valeric acid)의 SCFA 수준이 유의미하게 낮게 나타났으며[75], SCFA의 이식 또는 보충은 뇌에서 면역 세포 기능을 조절함으로써 뇌졸중 회복을 개선하는 것으로 확인되었다[1]. 또한, SCFA가 풍부한 분변 이식이 고령 쥐의 뇌졸중 후 염증 및 신경 결손을 완화하고 회복을 촉진함을 보고하였다[76]. 알츠하이머 질환자 분변의 표적 대사산물 분석에서 SCFA를 생성하는 Firmicutes, Clostridia, Ruminococcus와 같은 문(phylum)의 수준이 감소하여 SCFA 수준이 낮아지는 것이 확인되었다[77]. SCFA는 GPR43과 GPR109A 수용체에 결합하여 콜레스테롤 및 지질 대사를 조절하고, MAPK 경로를 활성화하며 NF- κ B 경로를 억제한다[78]. 아세트산은 GPR41 발현을 증가시키고, ERK/JNK/NF- κ B 경

로를 억제하며, 신경 염증을 완화하고 APP/PS1 쥐의 인지 기능을 개선하는 것으로 나타났다[79]. 프로피온산은 뇌 내피 세포에서 GPR41에 결합하여 저밀도 지단백 수용체 관련 단백질 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP-1) 발현을 방해하고, NRF2 신호를 통해 산화 스트레스로부터 혈뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 보호한다[80]. 또한, 부티르산은 히스톤 디아세틸화 효소 억제제로 작용하여 학습과 관련된 유전자의 발현을 증가시키고, 히스톤 아세틸화를 복원하며 알츠하이머 질환 동물 모델에서 학습 및 기억 능력을 현저히 향상시키는 것으로 나타났다[81]. 아세트산 역시 히스톤 H3K18 아세틸화를 촉진하여 인지 기능을 향상시키는 것으로 보고되었다[82].

LPS는 *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Salmonella enterica*와 같은 그람 음성 장내미생물에 의해 생성되는 독성 물질에 해당하며, 알츠하이머 질환자의 사후 뇌 조직에서 아밀로이드 플라크와 함께 공존하는 것을 발견하였다[83]. 알츠하이머 질환자의 혈중 LPS 수치는 유의미하게 높은 것으로 확인되었으며, 알츠하이머 질환자의 신피질(neocortex)과 해마(hippocampus)에서 LPS가 대조군보다 7배 이상 높은 수준으로 나타났다[84]. 이는 LPS가 인지 장애와 알츠하이머 질환 발병 및 악화의 위험 요인일 될 수 있음을 시사한다[85]. LPS는 혈뇌장벽을 파괴와 염증 유발에 기여하며, 아밀로이드 베타 축적과 더불어 타우 과인산화유도하는 것으로 보고되었다[86]. 또한, LPS는 APP 절단 효소인 BACE-1과 γ -시크레타아제의 활성을 증가시키는 한편, α -시크레타아제의 활성을 감소시켜 아밀로이드 베타 생성을 촉진한다[71]. LPS는 미세아교세포(microglia cell)에서 신경 염증을 유발하고 LRP-1의 발현을 억제함으로써 아밀로이드 베타 제거를 방해한다[87]. 동시에, LPS는 NOX2를 통해 산화 스트레스와 미토콘드리아 기능 장애를 유도하여 신경 손상과 시냅스 손실을 초래하며[85], LPS는 미세아교세포의 활성화 및 신경 염증과 밀접한 관련이 있으므로 알츠하이머 질환의 병리학적 주요 요인으로 간주해야 할 것이다[88].

4. 운동에 의한 장내미생물과 유래 대사산물의 변화

신체활동의 증가는 장내미생물 생태계와 기능의 변화를 일으키며, 규칙적인 운동은 장내미생물 군집과 SCFA 등의 장내미생물 유래 대사산물 생성에 직접적인 영향을 미친다[89]. 일회성 중강도 운동(<70% VO₂max)은 장 점막의 투과성을 감소시켜 병원균으로 인한 감염을 예방하는 것으로 알려져 있으며[90], 하프 마라톤 경기 참가자는 장내미생물의 일곱 가지 분류군(taxa)의 감소와 20가지 박테리아 계통군(clades)의 증가에 기여한 것으로 보고되었다[91]. 마라톤 경기 종료 후 속(genus) 수준에서는 *Pseudobutyrvibrio*, *Coproccoccus* 2, *Collinsella*, *Mitsuokella*의 장내미생물 증가가 나타났고, *Bacteroides coprophilus*가 가장 많이 감소한 것으로 나타났다[91]. 4일간의 크로스컨트리 스키 훈련 후 장내미생물의 α 다양성이 증가하였으며, 50% 이상의 장내미생물 속

의 구성 변화가 확인되었다[92]. 흥미롭게도 *Bacteroides*의 감소가 나타나면서 매우 적은 수준이었던 주요 분류군의 증가가 나타났다[92]. 또한, 5,000 km의 고강도 대양 횡단 조정경기(transoceanic rowing race) 후 장내미생물 다양성의 변화가 보고되었으며, 부티르산 생성 장내미생물(butyrate-producing species) 증가와 함께 인슐린 민감성이 향상되었다[93].

일시적인 운동 수행에 대한 장내미생물 생태계의 반응과 더불어 지속적인 운동 트레이닝은 장내미생물 군집 변화에 큰 영향을 미친다[94]. 규칙적인 운동 수행은 부티르산 생성 장내미생물인 *Firmicutes*의 *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae* 증가에 기여하는 것으로 보고되었다[95]. 건강한 20대 성인의 경우, 심폐지구력(최대 산소 섭취량) 수준이 높을수록 *Firmicutes*/*Bacteroidetes* 비율(F:B ratio)이 증가하였으며[96], 노인 여성을 대상으로 복합 운동(근력+유산소 걷기 운동)을 중재한 결과 *Bacteroides*의 유의한 증가를 확인하였다[97]. 그러나, 흥미롭게도 운동 중재에 의한 장내미생물의 긍정적인 변화는 운동 중단과 함께 모두 소멸하는 것으로 나타났다[98]. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 신체활동 권장 수준(중강도 유산소 신체 활동 주당 최소 150분 또는 격렬한 강도의 유산소 신체 활동을 주당 최소 75분)을 준수한 집단을 대상으로 장내미생물 군집을 분석한 결과, 11개의 속에서 신체활동 집단과 좌식 생활군의 유의한 차이가 확인되었다. 신체활동 집단은 유익균으로 보고된 *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphila*가 증가한 반면, 대조군은 감소하는 양상을 보였다[99].

6주간의 지구력 운동은 *Akkermansia* 증가와 *Proteobacteria* 감소에 기여하였으며[100], 전문 럭비 선수와 좌식 생활자의 장내미생물과 대사산물을 비교한 결과 럭비선수의 혈중 대사산물(예: SCFAs)이 현저하게 높은 것으로 보고되었다[89]. 지속적인 운동 트레이닝에 참여하는 프로 사이클 선수의 장내미생물을 분석한 결과, 세 종류의 속이 지배적인 집단 ① *Prevotella*, ② *Bacteroides*, 그리고 ③ *Bacteroides*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Akkermansia*으로 나눌 수 있었으나, 이는 아마추어 사이클 선수와 큰 차이가 없었다[101]. 그러나, 주당 사이클 운동 시간이 16시간을 초과한 경우 *Prevotella* 가장 높게 나타났다. *Prevotella*의 증가는 아미노산 및 탄수화물 대사 증가와 연관성이 있는 것으로 확인되었다[101]. 동물연구에서도 인간대상 연구와 일관되게 규칙적인 운동은 장내미생물 다양성과 특정 분류군에 긍정적인 영향을 미친 것으로 보고되었다. 운동 중재에 따라 *Firmicutes* 감소와 *Bacteroidetes* 증가가 확인되었으며[102-104], 20주간의 트레드밀 운동은 AD 동물모델에서 SCFA 생성에 기여하는 장내미생물인 *Firmicutes*와 *Actinobacteria*를 증가시킨 것으로 나타났으며, 이는 인지 기능 개선에 크게 기여한 것으로 보고되었다[105,106].

결 론

노화는 장내미생물의 α , β 다양성 감소와 더불어 유해균과 유익균의 불균형(예: Firmicutes의 감소 및 Bacteroidetes의 증가)을 초래하며, 이와 같은 변화는 뇌혈관 기능 이상을 야기함으로써 퇴행성 뇌신경질환(예: 알츠하이머 질환)을 유발하는 것으로 보고되고 있다. 장내미생물 유래 대사산물 중 하나인 TMAO는 eNOS 활성을 억제하여 혈관 내피세포 기능 이상을 초래하며, 반응산소종 생성을 높여 혈관의 산화적 스트레스를 증가시킨다. 이와 같은 혈관 내피세포 기능 이상은 뇌혈류량 감소로 이어져 인지 기능 저하를 일으키며, 알츠하이머 질환의 주요 원인인 뇌조직 내 아밀로이드 베타 축적과 타우 단백질 과인산화를 초래한다. 운동이 장내미생물 균형에 미치는 영향에 관한 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나, 규칙적인 운동에 따른 장내미생물 다양성 개선과 SCFA와 같은 장내미생물 유래 대사산물 증가는 퇴행성 뇌신경질환 예방 및 치료에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 판단된다. 장내미생물과 유래 대사산물 조절은 뇌혈관 기능 이상과 퇴행성 뇌신경질환 예방 및 치료에 새로운 치료 전략이 될 수 있음을 시사하며, 후속 연구를 통해 장내미생물 표적 중재에 효과적인 운동 프로그램 개발이 필요할 것으로 보인다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

AUTHOR CONTRIBUTION

Conceptualization: DH Shim, JH Lee, KS Hong; Data curation: DH Shim, DH Lee; Formal analysis: DH Shim, DH Lee, JH Lee, KS Hong; Funding acquisition: KS Hong; Methodology: DH Shim, JH Lee, KS Hong; Project administration: DH Shim, DH Lee, KS Hong; Visualization: DH Shim, DH Lee; Writing original draft: DH Shim, KS Hong; Writing-review & editing: DH Shim, DH Lee, JH Lee, KS Hong.

ORCID

Da-Hui Sim	https://orcid.org/0009-0008-5941-3244
Dong-Hyun Lee	https://orcid.org/0000-0003-0885-2972
Jun-Hee Lee	https://orcid.org/0000-0002-5103-7415
Kwang-Seok Hong	https://orcid.org/0000-0003-4691-5807

REFERENCES

- Xu H, Xu Z, Long S, Li Z, Jiang J, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in cerebrovascular diseases. *Front Microbiol.* 2023;14:1097148.
- Chen ML, Zhu XH, Ran L, Lang HD, Yi L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9).
- Huang Q, Di L, Yu F, Feng X, Liu Z, et al. Alterations in the gut microbiome with hemorrhagic transformation in experimental stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(1):77-91.
- Corriveau RA, Koroshetz WJ, Gladman JT, Jeon S, Babcock D, et al. Alzheimer's disease-related dementias summit 2016: national research priorities. *Neurology.* 2017;89(23):2381-91.
- Austin BP, Nair VA, Meier TB, Xu G, Rowley HA, et al. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26 (Suppl 3):123-33.
- Binnewijzend MA, Kuijper JP, Benedictus MR, van der Flier WM, Wink AM, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *Radiology.* 2013;267(1):221-30.
- Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(1):H1-H20.
- Yan S, Ji Q, Ding J, Liu Z, Wei W, et al. Protective effects of butyrate on cerebral ischaemic injury in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2024;18:1304906.
- De Silva TM, Faraci FM. Microvascular dysfunction and cognitive impairment. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):241-58.
- Bohlen HG, Harper SL. Evidence of myogenic vascular control in the rat cerebral cortex. *Circ Res.* 1984;55(4):554-9.
- Brayden JE, Earley S, Nelson MT, Reading S. Transient receptor potential (TRP) channels, vascular tone and autoregulation of cerebral blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(9):1116-20.
- Fan F, Geurts AM, Murphy SR, Pabbidi MR, Jacob HJ, et al. Impaired myogenic response and autoregulation of cerebral blood flow is rescued in CYP4A1 transgenic Dahl salt-sensitive rat. *Am J Physiol Regul*

- Integr Comp Physiol. 2015;308(5):R379-90.
13. Ge Y, Murphy SR, Fan F, Williams JM, Falck JR, et al. Role of 20-HETE in the impaired myogenic and TGF responses of the Af-Art of Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(5):F509-15.
 14. Harder DR, Narayanan J, Gebremedhin D. Pressure-induced myogenic tone and role of 20-HETE in mediating autoregulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(5):H1557-65.
 15. Cipolla MJ, Gokina NI, Osol G. Pressure-induced actin polymerization in vascular smooth muscle as a mechanism underlying myogenic behavior. *FASEB J*. 2002;16(1):72-6.
 16. Reading SA, Brayden JE. Central role of TRPM4 channels in cerebral blood flow regulation. *Stroke*. 2007;38(8):2322-8.
 17. Schubert R, Lidington D, Bolz SS. The emerging role of Ca²⁺ sensitivity regulation in promoting myogenic vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2008;77(1):8-18.
 18. Hortobagyi L, Kis B, Hrabak A, Horvath B, Huszty G, et al. Adaptation of the hypothalamic blood flow to chronic nitric oxide deficiency is independent of vasodilator prostanoids. *Brain Res*. 2007;1131(1):129-37.
 19. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*. 1989;3(9):2007-18.
 20. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468(7321):232-43.
 21. Porter JT, McCarthy KD. Hippocampal astrocytes in situ respond to glutamate released from synaptic terminals. *J Neurosci*. 1996;16(16):5073-81.
 22. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. 1976;53(4):720-7.
 23. Rand AA, Rajamani A, Kodani SD, Harris TR, Schlatt L, et al. Epoxyeicosatrienoic acid (EET)-stimulated angiogenesis is mediated by epoxy hydroxyeicosatrienoic acids (EHETs) formed from COX-2. *J Lipid Res*. 2019;60(12):1996-2005.
 24. Davis CM, Liu X, Alkayed NJ. Cytochrome P450 eicosanoids in cerebrovascular function and disease. *Pharmacol Ther*. 2017;179:31-46.
 25. Fleming I. The pharmacology of the cytochrome P450 epoxygenase/soluble epoxide hydrolase axis in the vasculature and cardiovascular disease. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4):1106-40.
 26. Fernandes J, Lorenzo IM, Andrade YN, Garcia-Elias A, Serra SA, et al. IP3 sensitizes TRPV4 channel to the mechano- and osmotransducing messenger 5'-6'-epoxyeicosatrienoic acid. *J Cell Biol*. 2008;181(1):143-55.
 27. Nilius B, Watanabe H, Vriens J. The TRPV4 channel: structure-function relationship and promiscuous gating behaviour. *Pflugers Arch*. 2003;446(3):298-303.
 28. Cheng J, Wu CC, Gotlinger KH, Zhang F, Falck JR, et al. 20-hydroxy-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid mediates endothelial dysfunction via I κ B kinase-dependent endothelial nitric-oxide synthase uncoupling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332(1):57-65.
 29. Liu X, Li C, Falck JR, Roman RJ, Harder DR, et al. Interaction of nitric oxide, 20-HETE, and EETs during functional hyperemia in whisker barrel cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(2):H619-31.
 30. Eggermont L, Swaab D, Luiten P, Scherder E. Exercise, cognition and Alzheimer's disease: more is not necessarily better. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(4):562-75.
 31. Tosun D, Schuff N, Jagust W, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Discriminative power of arterial spin labeling magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography changes for amyloid-beta-positive subjects in the Alzheimer's disease continuum. *Neurodegener Dis*. 2016;16(1-2):87-94.
 32. Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MA, Kuijter JP, Scheltens P, et al. Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. 2017;27(3):1169-75.
 33. Chao LL, Buckley ST, Kornak J, Schuff N, Madison C, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(1):19-27.
 34. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, et al. Cerebral perfusion and the risk of dementia: a population-based study. *Circulation*. 2017;136(8):719-28.
 35. Xekardaki A, Rodriguez C, Montandon ML, Toma S, Tombeur E, et al. Arterial spin labeling may contribute to the prediction of cognitive deterioration in healthy elderly individuals. *Radiology*. 2015;274(2):490-9.
 36. Park L, Anrather J, Girouard H, Zhou P, Iadecola C. Nox2-derived reactive oxygen species mediate neurovascular dysregulation in the aging mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(12):1908-18.

37. Toth P, Tarantini S, Tucsek Z, Ashpole NM, Sosnowska D, et al. Resveratrol treatment rescues neurovascular coupling in aged mice: role of improved cerebromicrovascular endothelial function and downregulation of NADPH oxidase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014; 306(3):H299-308.
38. Deer RR, Stallone JN. Effects of estrogen on cerebrovascular function: age-dependent shifts from beneficial to detrimental in small cerebral arteries of the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(10): H1285-94.
39. de Cavanagh EM, Insera F, Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(1):H15-44.
40. Flavahan S, Chang F, Flavahan NA. Local renin-angiotensin system mediates endothelial dilator dysfunction in aging arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(3):H849-54.
41. Park SY, Ives SJ, Gifford JR, Andtbacka RH, Hyngstrom JR, et al. Impact of age on the vasodilatory function of human skeletal muscle feed arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(2):H217-25.
42. Sabayan B, Westendorp RG, Grond J, Stott DJ, Sattar N, et al. Markers of endothelial dysfunction and cerebral blood flow in older adults. *Neurobiol Aging.* 2014;35(2):373-7.
43. Wang N, Allali G, Kesavadas C, Noone ML, Pradeep VG, et al. Cerebral small vessel disease and motoric cognitive risk syndrome: results from the kerala-einstein study. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(3):699-707.
44. Austin SA, Santhanam AV, Hinton DJ, Choi DS, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem.* 2013;127(5):691-700.
45. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol.* 2018;217(2):459-72.
46. Diaz-Otero JM, Yen TC, Ahmad A, Laimon-Thomson E, Abolibdeh B, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channels are important regulators of parenchymal arteriole dilation and cognitive function. *Microcirculation.* 2019;26(6):e12535.
47. Kaur D, Sharma V, Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2019;27(4):663-77.
48. Toth L, Czigler A, Hegedus E, Komaromy H, Amrein K, et al. Age-related decline in circulating IGF-1 associates with impaired neurovascular coupling responses in older adults. *Geroscience.* 2022;44(6): 2771-83.
49. Tarantini S, Tran CHT, Gordon GR, Ungvari Z, Csiszar A. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol.* 2017;94:52-8.
50. Toth P, Tarantini S, Davila A, Valcarcel-Ares MN, Tucsek Z, et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11): H1837-45.
51. Toth P, Tarantini S, Ashpole NM, Tucsek Z, Milne GL, et al. IGF-1 deficiency impairs neurovascular coupling in mice: implications for cerebromicrovascular aging. *Aging Cell.* 2015;14(6):1034-44.
52. Toth P, Tarantini S, Springo Z, Tucsek Z, Gautam T, et al. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection. *Aging Cell.* 2015;14(3): 400-8.
53. Hock C, Villringer K, Muller-Spahn F, Wenzel R, Heekeren H, et al. Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)--correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res.* 1997; 755(2):293-303.
54. Janik R, Thomason LA, Chaudhary S, Dorr A, Scouten A, et al. Attenuation of functional hyperemia to visual stimulation in mild Alzheimer's disease and its sensitivity to cholinesterase inhibition. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):957-65.
55. Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ, Machielsen WC, Witter MP, et al. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(10):1869-75.
56. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016;165(1):111-24.
57. Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, et al. Gut microbiota composition and blood pressure. *Hypertension.* 2019;73(5):998-1006.
58. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331-40.
59. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics.* 2017;49(2):96-104.
60. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Alvarez-Quintero R, Velasquez-

- Mejia EP, Sierra JA, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*. 2018;11(1).
61. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135(10):964-77.
62. Waghulde H, Cheng X, Galla S, Mell B, Cai J, et al. Attenuation of microbial dysbiosis and hypertension in a CRISPR/Cas9 gene ablation rat model of GPER1. *Hypertension*. 2018;72(5):1125-32.
63. Rustia AJ, Paterson JS, Best G, Sokoya EM. Microbial disruption in the gut promotes cerebral endothelial dysfunction. *Physiol Rep*. 2021;9(21):e15100.
64. Cryan JE, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, et al. The Microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
65. Brunt VE, Gioscia-Ryan RA, Casso AG, VanDongen NS, Ziemba BP, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes age-related vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in mice and healthy humans. *Hypertension*. 2020;76(1):101-12.
66. Sun X, Jiao X, Ma Y, Liu Y, Zhang L, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;481(1-2):63-70.
67. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2).
68. Zhang X, Li Y, Yang P, Liu X, Lu L, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (Nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) Inflammasome and NF-kappaB (Nuclear factor kappaB) signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):751-65.
69. Ma G, Pan B, Chen Y, Guo C, Zhao M, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*. 2017;37(2).
70. Vogt NM, Romano KA, Darst BF, Engelman CD, Johnson SC, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):124.
71. Luo YX, Yang LL, Yao XQ. Gut microbiota-host lipid crosstalk in Alzheimer's disease: implications for disease progression and therapeutics. *Mol Neurodegener*. 2024;19(1):35.
72. Zhou S, Liu J, Sun Y, Xu P, Liu JL, et al. Dietary choline metabolite TMAO impairs cognitive function and induces hippocampal synaptic plasticity declining through the mTOR/P70S6K/4EBP1 pathway. *Food Funct*. 2023;14(6):2881-95.
73. Gao Q, Wang Y, Wang X, Fu S, Zhang X, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(19):8642-63.
74. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111661.
75. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: a review. *Nutrients*. 2020;12(10).
76. Ling Y, Gong T, Zhang J, Gu Q, Gao X, et al. Gut microbiome signatures are biomarkers for cognitive impairment in patients with ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:511562.
77. Wu L, Han Y, Zheng Z, Peng G, Liu P, et al. Altered gut microbial metabolites in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: signals in host-microbe interplay. *Nutrients*. 2021;13(1).
78. Qian XH, Xie RY, Liu XL, Chen SD, Tang HD. Mechanisms of short-chain fatty acids derived from gut microbiota in Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2022;13(4):1252-66.
79. Liu J, Li H, Gong T, Chen W, Mao S, et al. Anti-neuroinflammatory effect of short-chain fatty acid acetate against Alzheimer's disease via Upregulating GPR41 and Inhibiting ERK/JNK/NF-kappaB. *J Agric Food Chem*. 2020;68(27):7152-61.
80. Hoyles L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*. 2018;6(1):55.
81. Govindarajan N, Agis-Balboa RC, Walter J, Sananbenesi F, Fischer A. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):187-97.
82. Ge X, Zheng M, Hu M, Fang X, Geng D, et al. Butyrate ameliorates quinolinic acid-induced cognitive decline in obesity models. *J Clin Invest*. 2023;133(4).
83. Zhan X, Stamova B, Jin LW, DeCarli C, Phinney B, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2016;87(22):2324-32.
84. Zhao Y, Cong L, Jaber V, Lukiw WJ. Microbiome-derived lipopolymers.

- saccharide enriched in the perinuclear region of alzheimer's disease brain. *Front Immunol.* 2017;8:1064.
85. Kim HS, Kim S, Shin SJ, Park YH, Nam Y, et al. Gram-negative bacteria and their lipopolysaccharides in Alzheimer's disease: pathologic roles and therapeutic implications. *Transl Neurodegener.* 2021;10(1):49.
 86. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):180.
 87. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain Behav Immun.* 2017;65:350-61.
 88. Yao C, Liu X, Tang Y, Wang C, Duan C, et al. Lipopolysaccharide induces inflammatory microglial activation through CD147-mediated matrix metalloproteinase expression. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30(12):35352-65.
 89. Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut.* 2018;67(4):625-33.
 90. Cook MD, Martin SA, Williams C, Whitlock K, Wallig MA, et al. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain Behav Immun.* 2013;33:46-56.
 91. Zhao X, Zhang Z, Hu B, Huang W, Yuan C, et al. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol.* 2018;9:765.
 92. Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, Murphy NE, Castellani JW, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(6):G559-71.
 93. Keohane DM, Woods T, O'Connor P, Underwood S, Cronin O, et al. Four men in a boat: ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. *J Sci Med Sport.* 2019;22(9):1059-64.
 94. Clauss M, Gerard P, Mosca A, Leclerc M. Interplay between exercise and gut microbiome in the context of human health and performance. *Front Nutr.* 2021;8:637010.
 95. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016;4(1):42.
 96. Durk RP, Castillo E, Marquez-Magana L, Grosicki GJ, Bolter ND, et al. Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29(3):249-53.
 97. Morita E, Yokoyama H, Imai D, Takeda R, Ota A, et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women. *Nutrients.* 2019;11(4).
 98. Allen JM, Mailing LJ, Niemiro GM, Moore R, Cook MD, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):747-57.
 99. Munukka E, Ahtiainen JP, Puigbo P, Jalkanen S, Pakkala K, et al. Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in over-weight women. *Front Microbiol.* 2018;9:2323.
 100. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Loytyniemi E, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(1):94-104.
 101. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, Hanson BM, Chen L, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome.* 2017;5(1):98.
 102. Brandt N, Kotowska D, Kristensen CM, Olesen J, Luthoft DO, et al. The impact of exercise training and resveratrol supplementation on gut microbiota composition in high-fat diet fed mice. *Physiol Rep.* 2018;6(20):e13881.
 103. Denou E, Marcinko K, Surette MG, Steinberg GR, Schertzer JD. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(11):E982-93.
 104. McCabe LR, Irwin R, Tekalur A, Evans C, Schepper JD, et al. Exercise prevents high fat diet-induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice. *Bone.* 2019;118:20-31.
 105. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Szabo D, Dobolyi A, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp Gerontol.* 2019;115:122-31.
 106. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes.* 2019;10(5):555-68.