



减重手术改善肥胖症认知功能障碍及其机制*

杨 斌¹⁾ 张丽芝²⁾ 陈琦芳²⁾ 朱熙熙²⁾ 王正春^{2)**}

(¹⁾ 宁波大学附属第一医院, 宁波 315000; (²⁾ 宁波大学医学部基础医学院, 宁波 315211)

摘要 越来越多的证据表明, 肥胖会对大脑功能和结构产生负面影响。肥胖个体在食物线索、味觉和嗅觉、静息状态活动和功能连接方面显示出异常的神经反应, 同时在决策、抑制控制、学习、记忆和注意力等认知任务中表现出异常。减重手术作为一种专门的治疗方案, 可以改变消化系统解剖和生理机制, 从而限制食物摄入或改变营养吸收来实现短期和长期的减重效果, 改善并发症, 降低死亡率, 并提高生活质量。最近的研究表明, 减重手术对改善肥胖症相关的认知功能障碍具有积极的影响。本文概述了肥胖与认知功能之间的关联, 并重点阐述了近年来减重手术改善肥胖相关认知损伤的研究进展。涉及的内容包括奖励处理、食物摄入控制、大脑区域对认知功能的调控、大脑结构异常的恢复、激素调节改变以及对肠道微生物组成的改变, 这些变化可能会影响脑功能和认知过程, 这些研究成果有望为改善肥胖症患者的认知功能提供新的治疗策略和临床指导。

关键词 肥胖, 减重手术, 认知障碍

中图分类号 R741, R749

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0250

近年来, 全球范围内肥胖的发病率急剧增加, 肥胖已成为一个严峻的全球公共健康问题^[1]。重度肥胖 (severe obesity) 通常被定义为体重指数 (body mass index, BMI) 达到 40 kg/m² 或更高^[2]。BMI 是根据个人身高和体重计算的指标, 通过将体重 (以千克为单位) 除以身高 (以米为单位) 的平方来计算^[3]。重度肥胖及其相关并发症对人们的身体和心理健康造成严重危害^[3]。减重手术 (bariatric surgery) 又被称为肥胖手术, 是一种通过手术来实现减重和治疗肥胖症的方法。该手术通过改变胃和/或肠道的大小或功能来降低食物摄入量或营养吸收^[4]。对于重度肥胖患者, 减重手术被认为是实现短期和长期持续减重、改善并发症、降低死亡率以及提高生活质量的唯一干预措施。常见的减重手术包括腹腔镜可调节胃束带术 (laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB)、Roux-en-Y 胃旁路术 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)、袖状胃切除术 (sleeve gastrectomy, LSG) 以及胆胰转流合并或不合并十二指肠转位术^[5]。这些手术通过不同的方式改变消化系统的解剖和生理机制, 从而达到减重的效果。减重手术

对于肥胖症患者来说具有重要意义, 它不仅可以帮助他们减重, 还可以改善肥胖症患者的认知功能障碍, 提高他们的生活质量。

近年的研究表明, 肥胖与认知功能障碍之间存在密切关联^[6]。其中, 肥胖患者往往表现出注意力降低、记忆受损和认知灵活性下降等问题^[7]。减重手术通过促进显著体重减轻和改善与减重相关的健康问题, 被认为可以改善接受手术者的认知障碍。减重手术后认知改善的一个假设机制是解决或改善了肥胖相关并发症, 如 2 型糖尿病 (type2 diabetes mellitus, T2DM) 和高血压等, 这些并发症可能导致认知功能障碍^[6]。因此, 通过减重手术改善这些并发症可能带来认知改善的益处。此外, 一些激素如胃饥饿素 (ghrelin)、瘦素 (leptin) 和胰岛素不仅参与了食欲控制和代谢过

* 宁波市自然科学基金 (202003N4236), 浙江省自然科学基金 (LY21C090001, LGF21C010001), 宁波市科技计划 (2022S027), 国家自然科学基金 (31800874) 和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609589, E-mail: wangzhengchun@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-26, 接受日期: 2023-08-08

程,还在认知过程中发挥重要作用。减重手术可以改变这些激素的水平,从而对认知功能产生影响^[8]。此外,肠道微生物群是一种存在于胃肠道的复杂微生物群落,对认知和健康起着关键作用^[9]。减重手术后,可能会引起肠道微生物群组成和多样性的改变,尤其是与肠-脑轴相关的调节,这被认为与认知功能障碍密切相关^[10]。

本文首先概述了肥胖与认知功能之间的密切关联,然后重点综述了近年来减重手术改善肥胖相关认知损伤的研究进展,包括激素调节的改变和肠道微生物群的变化等机制。相关机制的理解有助于进一步理解减重手术与认知功能之间的联系,并为研究减重干预肥胖问题提供更广泛的认知。这将有助于制定更有效的干预措施,改善肥胖患者的认知功能,并提升他们的整体健康状况。

1 过度肥胖是认知功能下降的关键因素之一

认知功能是指记忆、注意力和执行功能等心理过程。过度肥胖是与认知功能下降密切相关的一个关键因素。研究表明,肥胖对大脑结构和功能产生不利影响,可能导致认知功能的降低^[11]。过度肥胖可引起慢性炎症反应、血流紊乱、神经损伤以及激素和代谢异常,这些因素都与认知功能下降密切相关,包括注意力减退、记忆受损和认知灵活性降低^[12]。既往在欧洲、北美、东亚以及非洲人群中开展的观察性研究显示,肥胖症及其相关代谢紊乱是认知功能损伤与痴呆症的风险因素^[13]。一项基于多种族亚洲人群的分析数据的研究表明,过度肥胖与认知功能之间存在独立因果关联^[14]。此外,这些肥胖个体的认知障碍在控制潜在混杂因素(如年龄、教育水平和合并疾病)后仍然存在。现有文献为肥胖与认知功能之间的关联提供了大量证据。

需要指出的是,肥胖和认知功能损伤之间的关系可能是相互影响的,而不是简单的因果关系。肥胖和认知功能损伤可能受到共同的生物学因素的影响。例如,慢性炎症、代谢紊乱和心血管疾病等因素可能同时影响脑部和身体健康,导致肥胖和认知功能损伤的发生。另外,生活方式和行为习惯对肥胖和认知功能都具有重要影响。不良的饮食习惯、缺乏体力活动、不良的睡眠质量等行为因素可能同时对身体健康和认知功能产生负面影响。还有心理社会因素如压力、抑郁和社交隔离等可能对肥胖和认知功能产生影响。这些因素可能导致饮食习惯的

改变、睡眠质量下降以及认知功能的减退。肥胖可能增加认知功能损伤的风险,同时认知功能损伤可能导致行为和代谢的改变,从而促使肥胖的发生^[15]。需要进一步的研究来深入探究肥胖和认知功能损伤之间的关系及其潜在机制。

1.1 肥胖与注意力减退和认知控制障碍

多项研究表明,肥胖与注意力减退和认知控制障碍之间紧密相关^[16]。肥胖个体在维持专注力方面常遇到困难,并容易受到干扰,这对需要持续集中注意力和多任务处理能力产生负面影响^[16]。此外,肥胖与认知功能下降以及神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)的风险增加之间也存在关联,进一步支持肥胖与注意力减退和认知控制障碍之间的联系^[17]。综上所述,肥胖与注意力减退和认知控制障碍密切相关。进一步的研究将有助于更深入地了解这种关系,并为预防和干预肥胖相关的认知问题提供更有措施。

1.2 肥胖与记忆障碍

肥胖与记忆障碍之间存在关联的研究也日益增多。多项研究表明,肥胖个体在学习和记忆任务中的表现较差^[18],尤其是在需要进行复杂记忆和信息处理的任务中^[19-20]。研究发现,肥胖个体还可能面临更高的认知衰退风险,如轻度认知障碍和老年痴呆症^[21-23]。

此外,研究表面肥胖与情景记忆障碍有关^[24]。情景记忆是指记住特定事件或经历的能力,涉及将记忆中的信息与上下文环境联系起来。研究表明,肥胖个体在情景记忆方面可能存在困难,导致记忆表现较差。肥胖个体可能在信息编码和检索方面遇到困难,这意味着他们可能会更难将新的信息存储到记忆中或者从记忆中检索出相关的信息^[25]。这可能与肥胖对大脑结构和功能的影响有关,包括对记忆相关脑区的影响^[26]。这种记忆问题可能对日常生活的各个方面产生影响。肥胖个体可能在学习新信息时遇到困难,回忆过去的事件时可能面临挑战,以及在组织思维和整合信息时可能感到困难^[27]。这可能对学习、工作和日常任务的完成产生影响。

尽管肥胖与记忆障碍之间的确切机制还需要进一步的研究,但这些研究结果表明肥胖可能对记忆功能产生负面影响。进一步了解这种关联对于制定预防和干预肥胖相关记忆问题的策略具有重要意义,以提高个体的认知健康和生活质量。

1.3 肥胖与认知灵活性下降

认知灵活性是指人们在面对不同情境和任务时,能够迅速调整注意力、思维和行为的能力。研究表明,肥胖个体可能在认知灵活性方面表现较差,表现为解决问题困难、适应新环境和产生替代解决方案的困难^[28]。认知过程中的这种认知僵化可能阻碍适应性行为和有效决策的进行^[29]。认知灵活性下降可能表现为难以适应新情境、切换任务时较为迟缓、固执于一种思维方式或行为模式、难以处理多任务等。这可能会对日常生活中需要灵活思维和行动的各种情境产生影响,包括学习、工作、社交和问题解决等方面。

有研究通过对正常体重和肥胖个体进行认知灵活性测试,显示肥胖个体在灵活性任务中的表现较差,表明肥胖与认知灵活性下降之间存在关联^[29]。另一项研究发现,肥胖与认知灵活性下降之间的关系可能受到心理健康因素的调节。研究人员发现肥胖个体中存在更高的焦虑和抑郁症状,这些心理健康问题与认知灵活性的下降相关,这表明心理健康问题可能在肥胖与认知灵活性之间的关系中发挥着重要的调节作用^[30]。另外,一项关于老年人的研究发现,中年肥胖对认知灵活性的影响可能会延续到老年阶段。研究人员发现,中年时期的肥胖与老年时期的认知灵活性下降之间存在持续的关联,这表明肥胖可能对认知灵活性产生长期的影响,即使在老年人群中也是如此^[28]。

虽然目前已有一些临床研究结果支持肥胖与认知灵活性之间的关联,但确切的机制和潜在的干预措施仍需进一步研究。这些研究结果对于深入理解肥胖与认知功能关系以及改善肥胖个体的认知灵活性具有指导意义,并为相关干预措施的制定提供支持。

2 肥胖相关认知损伤的机制

过度肥胖可引起慢性炎症反应、血流紊乱、神经损伤以及激素和代谢异常,这些因素都与认知功能下降密切相关。首先,慢性炎症反应是肥胖患者普遍存在的情况^[31]。脂肪细胞分泌的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6 (interleukin-6, IL-6)可以通过多种途径进入大脑^[31],导致神经炎症反应,从而损害神经元的功能和连接性,进而影响认知功能的正常运作。其次,过度肥胖引起的血流紊乱也可能导致认知功能下降。肥胖者常伴随心血管疾病,如高血压

和动脉硬化^[32],这些疾病可引起脑血管病变和脑灌注不足,影响大脑的氧供和营养供应,损害脑区域的功能,可能导致神经元损伤和功能异常,进而影响认知功能的正常运作。另外,肥胖引起的激素和代谢异常可能对认知功能产生直接或间接的影响^[32]。例如,胰岛素抵抗和脂肪组织激素的异常分泌可能干扰神经元的功能和正常的神经调节,直接或间接地影响认知过程^[33]。此外,过度肥胖常伴有情绪障碍,如自尊心降低、抑郁和焦虑等^[34]。这些心理社会因素可能对认知功能产生负面影响,如注意力不集中和记忆力下降^[35]。

最近的一项研究发现,海马多巴胺2型受体(hippocampal dopamine type 2 receptor, hD2R)神经元在食物摄入时被激活,并影响食物与场所的联系。这些hD2R神经元与嗅内皮层(lateral entorhinal cortex, LEC)和间隔区(septal area, SA)相连,形成LEC-hD2R-SA神经环路,控制进食行为,防止动物过度进食,调整动物与食物的关系^[36]。这些研究强调了大脑在饮食行为和体重方面扮演的复杂角色。了解肥胖对认知功能的影响对于确定改善肥胖个体的认知结果的潜在干预措施,并促进整体健康和个体生活质量至关重要。

综上所述,过度肥胖作为一个重要的因素,与认知功能下降密切相关。减重手术等干预措施可以通过改善肥胖相关的炎症反应、血流紊乱和代谢异常等问题,有助于改善认知功能。因此,减重干预对于肥胖者的认知健康具有重要意义。

3 减重手术对肥胖相关的认知障碍的影响

常见的减重手术类型包括RYGB、LSG、LAGB、胆胰转流合并或不合并十二指肠转位术。其中,RYGB和LSG是临床应用最广泛的手术类型^[37]。在RYGB中,一个小的胃袋与小肠连接,绕过胃、十二指肠和近端空肠,这是一个限制性和可逆的过程^[37]。在LSG中,胃底部会被垂直切除,留下一个管状的残余胃,这个手术通过减小胃的容量来减少食物摄入量,从而达到减轻体重的目的^[37]。在临床实践中,推荐为BMI ≥ 35 kg/m²且至少有1种合并症或BMI ≥ 40 kg/m²的患者进行减重手术^[38]。尽管减重手术主要以其在减重和改善减重健康方面的有效性而闻名,但新出现的证据表明它可能对认知功能产生影响^[39]。Gunstad等^[40]和Alosco等^[41]指出,接受RYGB手术的患者在短期和长期随访中的记忆能力优于肥胖对照组。Pearce

等^[42]发现, LSG对执行功能具有类似的益处。也有报道认为减重手术对认知功能没有显著影响^[43]。减重手术对认知的影响是一个复杂而广泛的研究领域, 探索减重手术如何影响认知功能具有重要意义。

3.1 减重手术对注意力和执行功能的改善

研究发现, 在减重手术后, 患者在注意力、执行功能和信息处理速度方面表现出改善^[44]。减重手术在一些研究中显示对注意力和执行功能的改善有积极的影响^[45]。注意力和执行功能是认知过程中的重要组成部分, 对于日常生活中的注意、集中和决策起着关键的作用。一项针对肥胖人群的研究发现, 在接受减重手术后, 许多患者在注意力和执行功能方面表现出明显的改善^[46], 他们在任务执行的准确性和反应时间上表现更好, 显示出更好的认知控制和灵活性^[28]。另一项研究通过使用认知评估工具, 比较了减重手术前后患者的注意力和执行功能, 结果显示, 手术后的患者在认知测试中表现出更好的注意力和执行功能, 包括更好的集中力、注意分配和反应灵敏度^[47]。

虽然这些研究结果支持减重手术对注意力和执行功能的改善, 但需要指出的是, 研究结果存在一定的异质性, 且仍有一些研究结果不一致。因此, 对于注意力和执行功能的改善, 还需要进一步的研究来确认其效果, 并深入探究减重手术对认知功能的潜在机制。此外, 注意力和执行功能的改善可能受多种因素影响, 包括手术类型、术后的营养状态、心理健康等, 因此需要综合考虑这些因素的影响。

总的来说, 尽管减重手术在一些研究中显示出对注意力和执行功能的改善, 但需要更多的研究来深入了解减重手术对认知功能的影响, 并确定最佳的治疗策略和术后管理, 以最大程度地提高患者的认知功能和整体生活质量。

3.2 减重手术对记忆和学习能力的改善

有证据表明, 减重手术可能改善患者的记忆和学习能力^[46, 48]。一些研究表明, 接受减重手术后的患者在记忆和学习方面可能表现出一定的改善。有报道称, 手术后的患者在记忆任务中表现更好, 包括词汇学习、空间导航和工作记忆任务等^[47]。另一项研究对手术前后的肥胖人群进行了认知评估, 发现减重手术后的患者在学习和记忆任务中表现出显著的改善。他们在学习新信息、保持信息和回忆信息方面表现更好^[48]。然而, 也有一些研究

未能观察到明显的记忆和学习能力改善。一项系统综述回顾了减重手术对认知功能的影响, 并发现在记忆和学习方面的改善结果不一致^[49]。一些研究显示手术后的患者在这些认知任务中表现出改善, 而其他研究则未观察到明显的变化^[50]。需要注意的是, 减重手术可能对记忆和学习能力产生的影响受到多种因素的影响, 如手术类型、术后的营养状况、心理健康等。此外, 个体差异和研究设计的差异也可能解释了研究结果的不一致性。

综上所述, 尽管一些研究表明减重手术对记忆和学习能力可能有积极的影响, 但仍需要更多的研究来进一步了解减重手术对认知功能的影响, 并确定其潜在的机制。此外, 对于记忆和学习能力的改善, 综合考虑手术后的管理和康复计划, 包括营养补充、心理支持和认知训练等, 可能对提高患者的认知功能和整体生活质量更为重要。另外, 减重手术可能有助于预防与年龄相关的认知下降和神经退行性疾病的发展^[51]。

3.3 减重手术对认知灵活性的改善

减重手术可能对认知灵活性产生一定的影响。认知灵活性是指人们在面对不同任务和情境时, 能够灵活调整认知策略和思维方式的能力。它在日常生活中的重要性体现在适应性问题解决、创造性思维和情绪调节等方面。一些研究发现, 接受减重手术的患者在认知灵活性方面可能表现出改善^[47]。减重手术可通过改变大脑中的神经途径和调节机制, 从而对认知功能产生积极的影响。例如, 手术后的患者可能表现出更好的认知灵活性, 包括任务切换、反应抑制和灵活性思维等方面^[52]。一项对肥胖人群进行的研究发现, 减重手术后的患者在认知灵活性测试中表现出更好的表现^[52]。他们在任务切换、反应抑制和抽象推理等方面显示出更高的灵活性^[52]。此外, 还有一些研究发现, 减重手术后的患者在认知灵活性任务中的执行效率和准确性有所提高。他们可能更好地适应任务的需求变化, 更快地转换注意力和思维策略。

需要指出的是, 减重手术对认知灵活性的改善可能受到多种因素的影响, 如手术类型、手术后的身体状况、心理状态和康复计划等。此外, 个体差异和研究设计的差异也可能解释了研究结果的不一致性。综上所述, 减重手术可能对认知灵活性的改善产生积极的影响, 但仍需要更多的研究来深入了解手术对认知灵活性的具体影响机制, 并确定最有效的康复策略, 以提高患者的认知灵活性和整体生

活质量。

然而, 需要指出的是, 研究结果存在一定的差异和不确定性。影响认知的因素可能受到个体差异、手术类型、术后遵循的生活方式变化以及营养状况等多种因素的影响。此外, 一些研究发现, 在手术后的一段时间后, 认知功能可能出现下降或稳定。因此, 继续的研究和长期的随访是必要的, 以更好地理解减重手术对认知的影响。

4 减重手术改善肥胖症认知功能障碍的机制

减重手术改善肥胖症相关的认知功能障碍可能涉及多种机制 (图1)。潜在机制包括体重减轻、激素调节的改变 (例如胃饥饿素、瘦素)、胰岛素敏感性的改善、全身性炎症的减少以及肠道菌群的变化^[39]。减重手术与认知之间的关系是复杂且多因素的, 其确切的机制仍在探索中。在这里, 将讨论减重手术后解决肥胖相关并发症、激素变化、肠-脑-轴、炎症、脑结构和营养因素对认知功能的影响的研究进展。识别这些机制可以帮助发现干预的新靶点, 并为在减重和认知功能方面优化患者的结果提供基础。

4.1 肥胖相关合并症的改善

减重手术可以改善与肥胖相关的多种合并症, 如T2DM、心脏病、高血压、中风、睡眠呼吸暂停、肥胖性肺部疾病和哮喘等, 这些合并症可能通过多种机制对认知产生负面影响。减重手术后, 解决或改善肥胖相关并发症可能有助于恢复认知功能。具体来说, 通过改善糖尿病控制和降低心血管疾病风险等因素, 这些疾病的解决可能与手术后的认知改善相关联^[53]。T2DM是一种常见的与肥胖相关的合并症, 而减重手术可以显著改善T2DM的病情^[54]。手术后, 许多患者的胰岛素敏感性得到改善, 血糖控制稳定, 甚至有些患者可以停用糖尿病药物^[55], 这种改善可能与认知功能的恢复有关。此外, 减重手术还可以降低心血管疾病的风险, 如心脏病、高血压和中风^[56], 这些疾病与认知功能下降有关。通过降低这些风险因素, 减重手术可能有助于改善认知功能。

4.2 减重手术引起的激素变化

减重手术后出现的食欲下降被归因于肠道激素和神经肽的变化, 这些变化会影响大脑中的饱腹感信号。减重手术会引起个体胃饥饿素、瘦素、胰岛素和胃肽样肽1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)

等激素变化, 这些变化可能直接或间接地影响大脑, 从而影响认知功能和神经可塑性^[57]。研究表明, 减重手术后胃饥饿素水平下降, 从而减少食欲和食物摄入量^[58]。此外, 术后调节能量平衡的瘦素可能也会受到影响^[8]。胃饥饿素和瘦素等调节食欲的激素的改变可能通过影响神经递质系统和神经保护因子来影响认知功能。胰岛素抵抗常与肥胖相关, 并与认知功能障碍有关。减重手术改善胰岛素敏感性, 增强的胰岛素敏感性可能改善脑部对葡萄糖的利用和供应, 支持神经元功能和认知表现^[59]。

4.3 减重手术后肠道微生物组成的变化与肠-脑-轴

肠道微生物群是寄居在胃肠道中的各种微生物的群体, 对人类健康起着至关重要的作用^[60]。研究表明, 肠道微生物群的组成和多样性的改变与各种健康状况相关, 包括肥胖、减重性疾病甚至认知功能障碍^[61]。探究减重手术对肠道微生物群的影响可以为肠-脑-轴在减重干预对认知的影响中的潜在作用提供有价值的见解。肠-脑-轴是指肠道微生物组与中枢神经系统之间的双向通信。肠道微生物组会产生影响大脑功能的减重物和神经递质。减重手术会改变肠道微生物组的组成和多样性, 手术后肠道微生物组的这些变化可能导致肠-脑-轴通信的变化, 从而影响认知功能, 尽管具体机制仍在研究中。

肠道微生物组通过发酵膳食纤维产生多种减重物和神经递质, 这些物质可以影响认知功能和行为^[62]。肠道微生物组通过膳食纤维的发酵产生乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs)^[63]。这些短链脂肪酸具有神经活性, 可以调节神经信号传导和神经炎症, 被认为与认知功能的改善以及神经保护效应有关^[64]。肠道微生物组中的乳酸菌属 (*Lactobacillus*) 和双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 被认为可以刺激血清素的产生^[65]。血清素在调节情绪、食欲和睡眠中扮演了重要的角色^[66]。肠道微生物组的组成变化可能影响血清素水平, 从而影响认知功能和行为。肠道微生物组中的某些细菌能够产生 γ -氨基丁酸 (gamma amino butyric acid, GABA)。GABA被认为参与调节压力、焦虑和认知功能^[67]。肠道微生物组可以影响多巴胺的产生和信号传导, 从而与动机、注意力和学习相关的认知过程^[68]。此外, 肠道微生物组可以产生神经递质的前体物质, 例如

色氨酸是血清素的前体物质，酪氨酸是多巴胺的前体物质^[69-70]。肠道微生物组的变化可能影响这些前体物质的可用性，从而可能影响神经递质水平和认知功能。

临床研究发现，与LSG或可调节胃束带手术相比，RYGB手术后观察到最显著的肠道微生物群变化^[71]。在RYGB手术后的3个月内，微生物多样性和丰富度增加，甚至在手术后一两年仍然持续增加。革兰氏阴性菌*E. coli*的相对丰度在RYGB手术后被发现增加。与术前相比以及未进行减重手术的肥胖患者相比，在RYGB手术后观察到了肠道中拟杆菌门（Bacteroidetes）、变形菌门（Proteobacteria）和疣微菌门（Verrucomicrobia）（如嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia muciniphila*））增加，以及厚壁菌门（Firmicutes）减少。且RYGB手术后，拟杆菌属（*Bacteroides*）和普雷沃菌属（*Prevotella*）比值较高与体重减轻和瘦素水平升高相关^[72]。此外，RYGB术后患者肠道中厚壁菌门（Firmicutes）、梭状芽胞杆菌（*Clostridia*）和疣微菌门（Verrucomicrobia）的丰度较低，而 γ -变形菌纲（Gammaproteobacteria）的丰度明显增加。术后减重组的肠杆菌科（Enterobacteriaceae）、梭杆菌科（Fusobacteriaceae）和嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia*）的相对丰度显著增加^[73]。为了进一步了解RYGB手术后体重减轻良好（strong weight loss, SWL）和体重减轻不佳（poor weight loss, PWL）个体之间的微生物组成和功能差异，研究人员使用小鼠模型进行了实验。结果显示，尽管两组小鼠的食物摄入量没有差异，接受PWL微生物群移植的小鼠体重增加超过接受SWL微生物群移植的小鼠。此外，与SWL和非手术对照组（non-surgical control group, NSC）的小鼠相比，PWL组的小鼠肠道中巴恩斯氏菌属（*Barnesiella*）的丰度较高。因此，研究人员认为PWL个体的微生物群独立于食物摄入量，在RYGB手术后对体重增加有贡献^[74]。不同研究中观察到的RYGB术后的微生物变化并不完全一致，这可能是由于微生物组分析方法的差异（例如，热释放测序、宏基因组、逆转录定量聚合酶链反应（RT-qPCR））、手术后不同的随访时间框架、术前存在T2DM和队列中使用的药物（例如，质子泵抑制剂、他汀类药物或抗糖尿病药物）所致。

有研究报道，无论手术前还是手术后的任何时间点，在接受RYGB或LSG手术的患者之间肠道

细菌的相对丰度和 β 多样性没有差异，且患者的体重减轻在两种手术之间是相似的^[75]。该研究排除了术前极低热量饮食（very low-calorie diet, VLCD）的影响，认为肥胖手术本身导致了肠道微生物组成的显著和持久变化^[71]。也有报道表明，RYGB或LSG手术后存在不同的肠道微生物群^[76-79]。LSG手术与嗜黏蛋白阿克曼菌（*Akkermansia*）、真细菌（Eubacterium）、流感嗜血杆菌（*Haemophilus*）和经黏液真杆菌属（*Blautia*）水平较高相关，而RYGB手术则导致韦荣氏球菌属（*Veillonella*）、史雷克氏菌属（*Slackia*）和氨基酸球菌属（*Acidaminococcus*）水平增加。在LSG受试者中观察到乳酸杆菌目（Lactobacillales）的相对丰度增加^[80-81]，在物种水平上观察到单形拟杆菌（*Bacteroides uniformis*）^[82-83]和肠道罗斯拜瑞氏菌（*Roseburia intestinalis*）的增加，以及厚壁菌门^[84-85]、双歧杆菌科（Bifidobacteriaceae）^[78, 85]和粪球菌（*Coprococcus*）种^[83-84]的减少。Murphy等^[77]研究了患有T2DM的肥胖患者在RYGB或LSG手术后的肠道菌群变化，在进行基线粪便采样时，所有患者在过去至少2周内一直进行VLCD。RYGB手术后检测到厚壁菌门和放线菌门（Actinobacteria）增加以及拟杆菌门减少。相反，LSG手术导致拟杆菌门的增加。

总体而言，肠道微生物组产生的物质对认知功能的影响突显了肠-脑-轴的重要性和肠道与大脑之间的双向通信。需要进一步研究，以充分了解肠道微生物组及其产物如何影响认知功能和行为的具体机制。

4.4 减重手术降低系统性炎症标记物变化

肥胖以慢性低度炎症为特征，这可能对认知功能产生负面影响^[86]。减重手术已被证明能够降低系统性炎症标志物，如C反应蛋白（C reactive protein, CRP）和促炎细胞因子^[39]。降低炎症水平可能有助于保护认知功能，促进认知改善。术后的炎症减少可能通过增强血管健康，从而改善肥胖相关的认知障碍^[87]。

4.5 减重手术带来的脑结构和功能变化

减重手术与脑结构变化相关。研究发现，减重手术后，在涉及认知控制和奖赏加工的区域，灰质体积和皮质厚度增加，这些结构变化可能有助于观察到的认知改善。减重手术伴有大脑中枢系统反应活性的改变，功能性磁共振成像（fMRI）研究结果显示，减重手术患者术后中枢奖励系统反应活性

降低, 而中枢认知控制系统的抑制性控制功能增强^[86]。神经影像学研究发现, 肥胖造成大脑功能和结构的显著变化, 而减重手术在降低肥胖患者体重的同时, 能够调节大脑功能异常和促进大脑结构的可塑性变化。减重手术调节肥胖患者静息态网络功能连接, 逆转大脑结构及功能异常, 使其趋向于正常体重者。一些神经影像学研究结果显示, 减重手术能够减少脑萎缩、增强局部神经网络^[58]。这些对脑保护作用可能是脂肪因子、肠道激素和肠道微生物的变化, 但确切的机制仍需进一步探究。考虑到该手术在治疗 T2DM 并发肥胖中的高效性及安全性, 作者提出需要进行长期随访的随机对照试验, 从而准确评估减重手术对 T2DM 相关认知功能障碍 (type 2 diabetes related cognitive dysfunction,

TDACD) 的影响^[88]。减重手术还通过改变额-中边缘回路的功能和结构来影响对食物偏好和认知功能, 产生重大影响。

需要注意的是, 这些机制在减重手术对认知影响中的相对贡献尚未完全理解, 可能涉及复杂的相互作用。需要进一步研究来阐明这些机制及其在减重手术后观察到的认知变化中的具体作用。此外, 虽然减重手术可能对认知功能的改善有积极的影响, 但具体的认知改善程度可能因个体差异而异。其他因素, 如手术本身对身体的影响、手术后的生活方式改变、营养状况和对生活方式改变的遵循程度以及心理因素等, 也可能对认知产生影响。因此, 在考虑减重手术时, 综合评估和讨论这些因素非常重要。

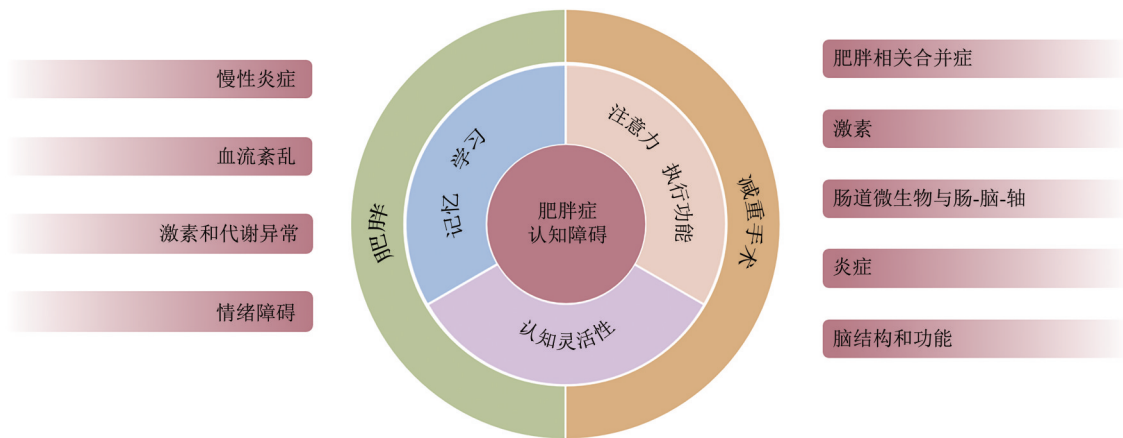


Fig. 1 Possible mechanisms of cognitive impairment associated with obesity, and bariatric surgery improves obesity-related cognitive impairment and its mechanisms

图1 过度肥胖伴随的认知障碍及其可能的机制和减重手术改善肥胖相关的认知障碍及其机制

5 总结和展望

肥胖与大脑功能和结构改变有关, 包括对外部刺激 (即食物线索、味觉和嗅觉) 的神经反应、静息状态活动和功能连接、大脑激活和认知任务 (即冲动性决策、抑制控制、学习/记忆和注意力) 中的功能连接^[89]。研究表明, 肥胖本身与认知障碍有关, 包括注意力减退、记忆受损和认知灵活性降低^[90]。减重手术是一种旨在帮助严重肥胖者实现显著和持久减重的外科手术, 通过减小胃的大小或绕过部分消化系统来实现。尽管越来越多的证据表明, 减重手术对认知功能具有积极影响, 但其潜在机制尚未完全阐明, 可能涉及复杂的相互作用。目

前提出的可能机制包括解决肥胖相关合并症、激素调节的变化 (如胃饥饿素、瘦素和胰岛素)、炎症改善以及通过肠道微生物群介导的肠-脑-轴的改变等。减重手术与认知之间的关系是复杂且多因素的, 涉及各种生理和心理因素, 需要进一步研究来阐明这些机制及其在减重手术后观察到的认知变化中的具体作用。

然而, 需要注意的是, 尽管诸多研究报道了减重手术后认知功能的改善, 但改善的程度和性质存在差异或无显著变化^[47]。这些研究结果的不一致性很可能与现有研究的局限性有关, 如样本量小和潜在混杂因素, 譬如年龄、手术前认知状况、手术类型、术后营养缺乏症状以及术后生活方式改变的

遵守程度等因素都可能影响结果^[50]。因此,为了全面阐明减重手术后认知改善的程度,并确定其中的潜在机制,未来需要进行更大样本量和更长随访期的进一步研究。长期随访研究对于了解认知改善在时间上的稳定性以及在手术后初始阶段是否会出现认知衰退至关重要。另外,使用神经影像学技术,如fMRI和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI),可以揭示减重手术后大脑结构和功能的变化。这有助于确定涉及观察到的认知改善的大脑区域和神经网络。未来需要系统地研究减重手术后肠道菌群的作用及其对认知功能的影响,了解肠道菌群组成和减重产物如何与认知结果相关,以更好地了解激素变化、减重改善及其与减重手术后认知功能的相互作用。

参 考 文 献

- [1] Jaacks L M, Vandevijvere S, Pan A, *et al.* The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, **7**(3): 231-240
- [2] Rhee E J, Cho J H, Kwon H, *et al.* Association between abdominal obesity and increased risk for the development of hypertension regardless of physical activity: a nationwide population-based study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, **20**(10): 1417-1426
- [3] Ma Y, Ajnakina O, Steptoe A, *et al.* Higher risk of dementia in english older individuals who are overweight or obese. *Int J Epidemiol*, 2020, **49**(4): 1353-1365
- [4] Bini J, Norcross M, Cheung M, *et al.* The role of positron emission tomography in bariatric surgery research: a review. *Obes Surg*, 2021, **31**(10): 4592-4606
- [5] Zeng Q, Li N, Pan X F, *et al.* Clinical management and treatment of obesity in china. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, **9**(6): 393-405
- [6] Morys F, Dadar M, Dagher A. Association between midlife obesity and its metabolic consequences, cerebrovascular disease, and cognitive decline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, **106**(10): e4260-e4274
- [7] Sánchez-Sansegundo M, Zaragoza-Martí A, Martín L I, *et al.* The role of bmi, body fat mass and visceral fat in executive function in individuals with overweight and obesity. *Nutrients*, 2021, **13**(7): 2259
- [8] Nozari Y, Park C, Brietzke E, *et al.* Correlation between improved leptin signaling and cognitive function post bariatric surgery. *J Affect Disord*, 2023, **326**: 225-231
- [9] Olsthoom L, Vreeken D, Kiliaan A J. Gut microbiome, inflammation, and cerebrovascular function: link between obesity and cognition. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 761456
- [10] Enaud R, Cambos S, Viaud E, *et al.* Gut microbiota and mycobiota evolution is linked to memory improvement after bariatric surgery in obese patients: a pilot study. *Nutrients*, 2021, **13**(11): 4061
- [11] Nota M H C, Vreeken D, Wiesmann M, *et al.* Obesity affects brain structure and function- rescue by bariatric surgery?. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, **108**: 646-657
- [12] Solas M, Milagro F I, Ramírez M J, *et al.* Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, **37**: 87-92
- [13] Lentoor A G, Myburgh L. Correlation between body mass index (bmi) and performance on the montreal cognitive assessment (moca) in a cohort of adult women in south africa. *Behav Neurol*, 2022, **2022**: 8994793
- [14] Mina T, Yew Y W, Ng H K, *et al.* Adiposity impacts cognitive function in asian populations: an epidemiological and mendelian randomization study. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, **33**: 100710
- [15] Smith E, Hay P, Campbell L, *et al.* A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes Rev*, 2011, **12**(9): 740-755
- [16] Lokken K L, Boeka A G, Austin H M, *et al.* Evidence of executive dysfunction in extremely obese adolescents: a pilot study. *Surg Obes Relat Dis*, 2009, **5**(5): 547-552
- [17] Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, *et al.* An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, 2003, **163**(13): 1524-1528
- [18] Elias M F, Elias P K, Sullivan L M, *et al.* Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, **27**(2): 260-268
- [19] Yang Y, Zhong Z, Wang B, *et al.* Early-life high-fat diet-induced obesity programs hippocampal development and cognitive functions via regulation of gut commensal akkermansia muciniphila. *Neuropsychopharmacology*, 2019, **44**(12): 2054-2064
- [20] Pino J M V, Silva V F, Mônico-Neto M, *et al.* Severe obesity in women can lead to worse memory function and iron dyshomeostasis compared to lower grade obesity. *Int J Endocrinol*, 2023, **2023**: 7625720
- [21] Natale G, Zhang Y, Hanes D W, *et al.* Obesity in late-life as a protective factor against dementia and dementia-related mortality. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2023, **38**: 1533317522111658
- [22] Dye L, Boyle N B, Champ C, *et al.* The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc*, 2017, **76**(4): 443-454
- [23] Mattson M P, Longo V D, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 2017, **39**: 46-58
- [24] Leng X, Huang Y, Zhao S, *et al.* Altered neural correlates of episodic memory for food and non-food cues in females with overweight/obesity. *Appetite*, 2022, **175**: 106074
- [25] Eichen D M, Kang Sim D E, Appleton-Knapp S L, *et al.* Adults with overweight or obesity use less efficient memory strategies compared to adults with healthy weight on a verbal list learning task modified with food words. *Appetite*, 2023, **181**: 106402
- [26] Marqués-Iturria I, Pueyo R, Garolera M, *et al.* Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Res*, 2013, **214**(2): 109-115
- [27] Liang J, Matheson B E, Kaye W H, *et al.* Neurocognitive correlates

- of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 2014, **38**(4): 494-506
- [28] La Marra M, Ilardi C R, Villano I, *et al.* Functional relationship between inhibitory control, cognitive flexibility, psychomotor speed and obesity. *Brain Sci*, 2022, **12**(8): 1080
- [29] Uddin L Q. Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci*, 2021, **22**(3): 167-179
- [30] Moscovici M, Wnuk S, Okrainec A, *et al.* Psychosocial predictors of cognition in bariatric surgery. *Psychosomatics*, 2019, **60**(2): 164-171
- [31] Utkan T, Sahin T D, Gocmez S S, *et al.* Neuroinflammation and impairment of hippocampal neurogenesis underlies depressive-like behaviors of obese rats: role of tnf-alpha inhibition. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, 2018, **28**: 102-103
- [32] Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, *et al.* Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the whitehall ii study. *Alzheimers Dement*, 2018, **14**(2): 178-186
- [33] Wang J, Li L, Zhang Z, *et al.* Extracellular vesicles mediate the communication of adipose tissue with brain and promote cognitive impairment associated with insulin resistance. *Cell Metab*, 2022, **34**(9): 1264-1279. e1268
- [34] Öz B, Kıvrak A C. Evaluation of depression, anxiety symptoms, emotion regulation difficulties, and self-esteem in children and adolescents with obesity. *Arch Pediatr*, 2023, **30**(4): 226-231
- [35] 刘琼珍, 吕文婷, 蔡旻煊, 等. 代谢性疾病对情绪和认知功能的影响及其可能机制研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, **29**(5): 847-858
- Liu Q Z, Lü W T, Cai M X, *et al.* *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2015, **29**(5): 847-858
- [36] Azevedo E P, Ivan V J, Friedman J M, *et al.* Higher-order inputs involved in appetite control. *Biol Psychiatry*, 2022, **91**(10): 869-878
- [37] Peterli R, Wölnerhanssen B K, Peters T, *et al.* Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the sm-boss randomized clinical trial. *JAMA*, 2018, **319**(3): 255-265
- [38] Wolfe B M, Kvach E, Eckel R H. Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circ Res*, 2016, **118**(11): 1844-1855
- [39] Hawkins M A, Alosco M L, Spitznagel M B, *et al.* The association between reduced inflammation and cognitive gains after bariatric surgery. *Psychosom Med*, 2015, **77**(6): 688-696
- [40] Gunstad J, Strain G, Devlin M J, *et al.* Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2011, **7**(4): 465-472
- [41] Alosco M L, Spitznagel M B, Strain G, *et al.* Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, **22**(1): 32-38
- [42] Pearce A L, Mackey E, Cherry J B C, *et al.* Effect of adolescent bariatric surgery on the brain and cognition: a pilot study. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, **25**(11): 1852-1860
- [43] Prehn K, Profitlich T, Rangus I, *et al.* Bariatric surgery and brain health-a longitudinal observational study investigating the effect of surgery on cognitive function and gray matter volume. *Nutrients*, 2020, **12**(1): 127
- [44] Alosco M L, Spitznagel M B, Strain G, *et al.* The effects of cystatin c and alkaline phosphatase changes on cognitive function 12-months after bariatric surgery. *J Neurol Sci*, 2014, **345**(1-2): 176-180
- [45] Gurnani N, Gupta M, Aggarwal S, *et al.* Cognitive improvement following sleeve gastrectomy and roux-en-y gastric bypass procedures. *J Bariatric Surg*, 2022, **1**(2): 82-87
- [46] Smith K R, Steele K E, Papantoni A, *et al.* The relationship between weight loss and cognitive function in bariatric surgery. *Surg Endosc*, 2023, **37**(3): 1976-1984
- [47] Handley J D, Williams D M, Caplin S, *et al.* Changes in cognitive function following bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*, 2016, **26**(10): 2530-2537
- [48] Alosco M L, Galioto R, Spitznagel M B, *et al.* Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg*, 2014, **207**(6): 870-876
- [49] Thiara G, Cigliobianco M, Muravsky A, *et al.* Evidence for neurocognitive improvement after bariatric surgery: a systematic review. *Psychosomatics*, 2017, **58**(3): 217-227
- [50] Li C M, Song J R, Zhao J, *et al.* The effects of bariatric surgery on cognition in patients with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*, 2022, **18**(11): 1323-1338
- [51] Shariati B, Hajieghrari S, Alavi K, *et al.* Effects of bariatric surgery on cognitive function in older adults: a prospective longitudinal study. *Surg Obes Relat Dis*, 2023. doi: 10.1016/j.soard.2023.04.336
- [52] Meghelli B L, Joaquim A G, Bertocini-Silva C, *et al.* Effect of bariatric surgery on neurocognitive function after 6 months of follow-up: a pilot study. *Nutr Hosp*, 2022, **39**(2): 305-312
- [53] 魏魏, 陆媛. 糖尿病相关治疗对认知功能影响的研究进展. *中国全科医学*, 2019, **22**(12): 1501-1506
- Wei W, Lu Y. *Chinese General Practice*, 2019, **22**(12): 1501-1506
- [54] Powell S B, Khan A, Young J W, *et al.* Early adolescent emergence of reversal learning impairments in isolation-reared rats. *Dev Neurosci*, 2015, **37**(3): 253-262
- [55] Casella G, Soricelli E, Castagneto-Gissey L, *et al.* Changes in insulin sensitivity and secretion after sleeve gastrectomy. *Br J Surg*, 2016, **103**(3): 242-248
- [56] Tang B, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. *Surg Obes Relat Dis*, 2022, **18**(8): 1074-1086
- [57] Mejido D C P, Peny J A, Vieira M N N, *et al.* Insulin and leptin as potential cognitive enhancers in metabolic disorders and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2020, **171**: 108115
- [58] Mccarty T R, Jirapinyo P, Thompson C C. Effect of sleeve gastrectomy on ghrelin, glp-1, ppy, and gip gut hormones: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 2020, **272**(1): 72-80
- [59] Chen W, Cai W, Hoover B, *et al.* Insulin action in the brain: Cell types, circuits, and diseases. *Trends Neurosci*, 2022, **45**(5): 384-400
- [60] De Vos W M, Tilg H, Van Hul M, *et al.* Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 2022, **71**(5): 1020-1032

- [61] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*, 2021, **19**(1): 55-71
- [62] Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*, 2021, **13**(6): 2099
- [63] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 2016, **165**(6): 1332-1345
- [64] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, **16**(8): 461-478
- [65] Cao Y N, Feng L J, Wang B M, *et al.* Lactobacillus acidophilus and bifidobacterium longum supernatants upregulate the serotonin transporter expression in intestinal epithelial cells. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, **24**(1): 59-66
- [66] Oikonomou G, Altermatt M, Zhang R W, *et al.* The serotonergic raphe promote sleep in zebrafish and mice. *Neuron*, 2019, **103**(4): 686-701. e688
- [67] Duranti S, Ruiz L, Lugli G A, *et al.* Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of gaba. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 14112
- [68] Dohnalová L, Lundgren P, Carty J R E, *et al.* A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise. *Nature*, 2022, **612**(7941): 739-747
- [69] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, **23**(6): 716-724
- [70] Zhou M, Fan Y, Xu L, *et al.* Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression: roles of the gut microbiota in the regulation of tryptophan-derived neurotransmitters and behaviors in human and mice. *Microbiome*, 2023, **11**(1): 145
- [71] Crommen S, Mattes A, Simon M C. Microbial adaptation due to gastric bypass surgery: the nutritional impact. *Nutrients*, 2020, **12**(4): 1199
- [72] Furet J P, Kong L C, Tap J, *et al.* Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 2010, **59**(12): 3049-3057
- [73] Zhang H, Dibaise J K, Zuccolo A, *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(7): 2365-2370
- [74] Fouladi F, Brooks A E, Fodor A A, *et al.* The role of the gut microbiota in sustained weight loss following roux-en-y gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 2019, **29**(4): 1259-1267
- [75] Guo Y, Liu C Q, Shan C X, *et al.* Gut microbiota after roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, **33**(3): e2857
- [76] Ilhan Z E, Dibaise J K, Isern N G, *et al.* Distinctive microbiomes and metabolites linked with weight loss after gastric bypass, but not gastric banding. *Isme J*, 2017, **11**(9): 2047-2058
- [77] Murphy R, Tsai P, Jüllig M, *et al.* Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. *Obes Surg*, 2017, **27**(4): 917-925
- [78] Sánchez-Alcoholado L, Gutiérrez-Repiso C, Gómez-Pérez A M, *et al.* Gut microbiota adaptation after weight loss by roux-en-y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surg Obes Relat Dis*, 2019, **15**(11): 1888-1895
- [79] Palmisano S, Campisciano G, Silvestri M, *et al.* Changes in gut microbiota composition after bariatric surgery: a new balance to decode. *J Gastrointest Surg*, 2020, **24**(8): 1736-1746
- [80] Kikuchi R, Irie J, Yamada-Goto N, *et al.* The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass on intestinal microbiota differs from that of laparoscopic sleeve gastrectomy in japanese patients with obesity. *Clin Drug Investig*, 2018, **38**(6): 545-552
- [81] Wang F G, Bai R X, Yan W M, *et al.* Differential composition of gut microbiota among healthy volunteers, morbidly obese patients and post-bariatric surgery patients. *Exp Ther Med*, 2019, **17**(3): 2268-2278
- [82] Campisciano G, Cason C, Palmisano S, *et al.* Bariatric surgery drives major rearrangements of the intestinal microbiota including the biofilm composition. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2018, **10**(3): 495-505
- [83] Liu R, Hong J, Xu X, *et al.* Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*, 2017, **23**(7): 859-868
- [84] Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger A E, *et al.* Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*, 2015, **2015**: 806248
- [85] Sanmiguel C P, Jacobs J, Gupta A, *et al.* Surgically induced changes in gut microbiome and hedonic eating as related to weight loss: preliminary findings in obese women undergoing bariatric surgery. *Psychosom Med*, 2017, **79**(8): 880-887
- [86] 赵筱汐, 麻微微. 肥胖、炎症与认知功能的相关性研究进展. *生理科学进展*, 2018, **49**(4): 299-304
Zhao X X, Ma W W. *Prog Physiol Sci*, 2018, **49**(4): 299-304
- [87] Tucker W J, Thomas B P, Puzifferri N, *et al.* Impact of bariatric surgery on cerebral vascular reactivity and cognitive function: a non-randomized pilot study. *Pilot Feasibility Stud*, 2020, **6**: 21
- [88] Luo A, Xie Z, Wang Y, *et al.* Type 2 diabetes mellitus-associated cognitive dysfunction: advances in potential mechanisms and therapies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **137**: 104642
- [89] Opel N, Thalamuthu A, Milaneschi Y, *et al.* Correction: Brain structural abnormalities in obesity: relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(12): 7854
- [90] Ramírez S, Haddad-Tóvolli R, Radosevic M, *et al.* Hypothalamic pregnenolone mediates recognition memory in the context of metabolic disorders. *Cell Metab*, 2022, **34**(2): 269-284. e269

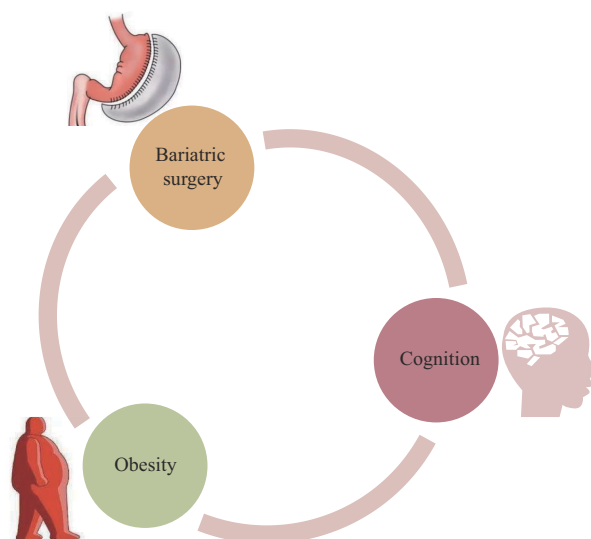
Bariatric Surgery Alleviates Cognitive Dysfunctions Associated With Obesity Through Multi Mechanisms*

YANG Bin¹⁾, ZHANG Li-Zhi²⁾, CHEN Qi-Fang²⁾, ZHU Xi-Zhao²⁾, WANG Zheng-Chun^{2)**}

¹⁾The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China;

²⁾School of Basic Medical Sciences, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



Abstract Growing evidence suggests that obesity has negative effects on brain function and structure. Obese individuals exhibit abnormal neural responses in relation to food cues, taste and smell, resting-state activity, and functional connectivity. They also demonstrate impairments in cognitive tasks such as decision-making, inhibitory control, learning and memory, and attention. Bariatric surgery, as a specialized treatment approach, can alter the anatomy and physiological mechanisms of the digestive system, thereby restricting food intake or modifying nutrient absorption to achieve short-term and long-term weight loss effects. It can also improve complications, reduce mortality rates, and enhance quality of life. Recent studies have shown that bariatric surgery has a positive effect on improving obesity-related cognitive dysfunction. This article provides an overview of the association between obesity and cognitive function and focuses on the research progress in recent years regarding the improvement of obesity-related cognitive impairments through bariatric surgery. Several mechanisms may be

* This work was supported by grants from Ningbo Natural Science Foundation (202003N4236), Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY21C090001, LGF21C010001), Ningbo Science and Technology Plan Project (2022S027), The National Natural Science Foundation of China (31800874), and the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609589, E-mail: wangzhengchun@nbu.edu.cn

Received: June 26, 2023 Accepted: August 8, 2023

involved in bariatric surgery to improve obesity-related cognitive dysfunction. Potential mechanisms include weight loss, altered hormone regulation (*e. g.*, ghrelin, leptin), improved insulin sensitivity, reduced systemic inflammation, and changes in gut microbiota. The relationship between bariatric surgery and cognition is complex and multifactorial, and the exact mechanisms are still being explored. Effects of obesity-related complications, hormonal changes, gut-brain-axis, inflammation, brain structure, and nutritional factors on cognitive function after bariatric surgery were discussed. Identifying these mechanisms could help uncover new targets for intervention and provide a basis for optimizing patient outcomes in terms of weight loss and cognitive function.

Key words obesity, bariatric surgery, cognition impairment

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0250