

# 益生菌在阿尔茨海默病中的潜在作用

温瑶 李航 于蕾 任丹 丁聪 郑文旭

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)04-0413-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.019

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病,以其高发病率、高致残率和高病死率而显著增加了公共卫生的负担。过去几十年的药物研发仍未获得有明显疗效的治疗方案,寻求新的治疗思路是非常紧迫的。近年来的研究发现,肠道微生物群具有通过“肠-脑轴”与大脑双向沟通的能力,其因与淀粉样蛋白沉积、系统性和局灶性炎症、血管内稳态和肠道屏障受损、线粒体功能障碍等密切相关,而在 AD 相关研究中备受关注。其中,益生菌因其对健康有益、副作用小而普遍受欢迎,在众多菌群中脱颖而出,是治疗 AD 的 1 个有希望的候选者。本研究旨在回顾益生菌在治疗和预防 AD 方面的前沿知识。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病,主要见于老年人;其特征是脑部存在不溶性淀粉样蛋白  $\beta$  (Amyloid protein  $\beta$ , A $\beta$ ) 和神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFT),导致认知功能障碍。有研究表明,肠道微生物多样性的改变和肠-脑轴 (Gut-brain axis, GBA) 的缺陷与 AD 有关。一直以来益生菌的使用被认为是预防及改善 AD 认知功能下降的最佳措施之一,许多体内、体外试验和最近的临床试验证明了益生菌在延缓 AD 进展方面的有效性。事实证明,益生菌可起到调节炎症过程、减轻氧化应激、改变肠道微生物群等作用。因此,本综述总结了当前的证据、菌株的选择以及益生菌在预防及治疗 AD 中的潜在作用。

## 1 阿尔茨海默病

AD 是一种进行性神经退行性疾病,最常见的特征是最初的记忆障碍和认知能力下降,最终会影响行为、语言功能、视觉空间定向和运动功能等,是痴呆最常见的原因,其患病率会随着年龄的增长而显著增高。有调查显示,痴呆是全球第五大死亡原因,每年导致 240 万人死亡。关于 AD 病因的假说有很多种:(1)间质中 A $\beta$  斑块沉积;(2)神经元中的 Tau 神经原纤维缠结;(3)反应性胶质增生和神经炎症;(4)胆碱能神经元损伤;(5)糖代谢异常;(6)线粒体代谢受损也是 AD 进展的早期事件;(7)血管病变和功能障碍最近也被视为 AD 病理生理学的重要早期事件;(8)肠道微生物群对血

脑屏障的形成、髓鞘形成、神经发生和小胶质细胞成熟的影响。在过去的 20 年里我们已经看到了大量的努力来减少 AD 患者脑组织的病理变化。不幸的是,这些方法未能在轻中度 AD 患者的大型临床试验中显示出良好的治疗效果。现有治疗药物价格昂贵、治疗效果有限、有严重的副作用,明显增加了 AD 患者及家属经济负担且从中获益较低。因此,我们急需一种低成本、安全有效、容易被群众接受的治疗 AD 的方法及途径。

“微生物群-肠-脑轴”或“肠-脑轴”(GBA)是指胃肠道内的肠神经系统与中枢神经系统之间通过双向通讯系统而产生相互作用,该双向通讯系统由神经、免疫和内分泌途径组成,肠神经系统通常被称为“第二大脑”。肠道与大脑相关联的发现还要追溯到 19 世纪,当时便有观点认为神经衰弱是一种与肠道密切相关的疾病,且有研究发现常规饲养的小鼠与无菌小鼠相比,全脑组胺水平较高,这些发现开启了人们对于肠道与脑部疾病关联性研究的漫长之旅。GBA 的提出为寻找性价比高、副作用小的 AD 治疗方法提供了新的希望。因此,GBA 与 AD 关系的探索成为近十几年来基础和临床研究的热点。多年来对肠-脑连接的研究已经发现了三种不同但互相平行的双向通讯途径:(1)神经系统。通过肠神经系统直接连接;(2)内分泌系统。通过激素进行信号传导,尤其是下丘脑-垂体-肾上腺轴;(3)免疫系统。通过微生物释放的炎症因子调节粘膜和全身免疫。众多研究表明,合理调节肠道微生物群 (Gut microbiome, GM) 组成可能是预防或延缓 AD 发病及进展的一种有希望的方法。通过口服细菌治疗和粪便移植等方式对肠道微生物群进行调节的基础和临床研究表明,GM 可通过 GBA 来改善 AD 病理特征、行为和认知功能表现<sup>[1]</sup>。

## 2 益生菌对 AD 的影响

多项临床及实验室研究证明,肠道菌群通过 GAB 对 AD 疾病的发生及发展有很多影响。在众多肠道细菌中不得不提的便是益生菌。据调查,2017 年全球益生菌市场交易为 426.4 亿美元,到 2026 年可能达到 879.1 亿美元,足可见消费者健康意识的提高,对益生菌的认识及接受程度较高,应用依从性会更好,在应用前景方面较其他菌群具有明显优势。很多学者提出益生菌能够影响中枢神经系统,目前正在积极研究益生菌用于治疗 AD 的课题。众多研究表明,这些益生菌对脑部影响的信号传导是复杂的,可能包括神经、内分泌、免疫和代谢途径等。然而,其详细机制和信号通路仍有待进一步阐明。

基金项目:2023 年大连市科技创新基金计划(编码为 2023JJ13SN063)

作者单位:116001 大连市友谊医院老年医学研究中心[温瑶 李航 于蕾 任丹 丁聪 郑文旭(通信作者)]

## 2.1 双歧杆菌属对 AD 的影响

双歧杆菌是放线菌门中的 1 个属,放线菌门是人类健康肠道的主要门之一,其优势在婴儿中更为明显,尤其是在哺乳期,双歧杆菌物种多样性随着年龄的增长而减少。双歧杆菌使用一种特殊的单糖降解途径,即果糖-6-磷酸途径或双歧分流,该途径的最终代谢产物是醋酸盐、乳酸和乙醇。双歧杆菌及其代谢产物醋酸盐已被证明可以调节肠道微生物群和免疫系统。大多数对 AD 患者肠道菌群分析结果显示,双歧杆菌科和双歧杆菌属的减少。这一结果提醒人们,双歧杆菌属的减少可能与 AD 发病有一定的联系。虽然部分种类的双歧杆菌作为益生菌已被批准添加到食品及饲料中以促进健康,但其在疾病中的积极作用仍缺乏大量证据证明,一直是人们探索的焦点。

**2.1.1 基础研究** Yodai Kobayashi 等证明,短双歧杆菌 A1 非活性成分或其代谢产物醋酸盐可部分改善 AD 模型小鼠中的认知能力下降,且口服该细菌能抑制 A $\beta$  诱导的海马炎症和免疫反应基因的表达<sup>[2]</sup>。比非德氏双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*, BGN4) 和长双歧杆菌比非德氏龙根菌 (*Bifidobacterium longum*, BORI) 的治疗可通过改善神经炎症反应和增加脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达,有效抑制携带 5 个家族性基因突变的 AD 转基因模型小鼠 (Transgenic mice with five familial Alzheimer's disease, 5xFAD) 脑内淀粉样变和凋亡过程,改善突触可塑性,进而改善其认知功能<sup>[3]</sup>。我国学者也尝试应用 5 种短双歧杆菌对 AD 模型小鼠进行干预,发现短双歧杆菌 CCFM1025 (*Bifidobacterium breve*, CCFM1025) 和短双歧杆菌 WX (*Bifidobacterium breve*, WX) 可改善 AD 模型小鼠记忆功能,促进脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 生成,且干预后小鼠粪便中醋酸盐的水平显著增高,CCFM1025 组的丁酸水平也显著增高<sup>[4]</sup>,这些短链脂肪酸 (Short chain fatty acid, SCFA) 可能刺激神经递质的产生,神经递质通过 GBA 发挥强大的抗炎作用<sup>[5]</sup>。亦有证据表明,乳双歧杆菌 Probio-M8 (*Bifidobacterium animalis* subsp, Lactis Probio-M8) 可以缓解淀粉样蛋白前体蛋白 (Amyloid beta precursor protein, APP) 和早老素蛋白 1 (Presenilin 1, PS1) 双转基因小鼠 (简称 APP/PS1 转基因小鼠) 的认知功能障碍,降低全脑的 A $\beta$  斑块负荷,并对肠道微生物群失调有改善作用<sup>[6]</sup>。Hae 等从人类肠道微生物群中分离出抗炎性长双歧杆菌 NK46 (*Bifidobacterium longum*, NK46),通过对 5xFAD 小鼠和老年小鼠口服应用,证明其可以通过调节微生物群脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 介导的核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 激活来缓解认知能力下降<sup>[7]</sup>。近期,我国学者发现补充短双歧杆菌 CCFM1025 可以调节 AD 早期的血清和海马代谢组变化,氨基酸是潜在的驱动因素<sup>[8]</sup>。也有研究发现,口服短双歧杆菌 MCC1274 可预防 APP<sup>NL-GF</sup> 小鼠的记忆损伤,通过提高解整合素金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloproteinase10, ADAM10) 水平来降低海马 A $\beta$  水平;也可通过激活细胞外调节蛋白激酶/缺氧诱导因子-1 (Extracellular signal-regulated kinase/hypoxia inducible factor-1, ERK/HIF-1) 信

号通路,增高 ADAM10 水平、减弱小胶质细胞激活,从而使大脑中促炎细胞因子的 mRNA 表达水平降低。此外,补充短双歧杆菌 MCC1274 还可提高海马中突触蛋白的水平。提示口服短双歧杆菌 MCC1274 可能是预防 AD 进展的潜在治疗方法<sup>[9]</sup>。

**2.1.2 临床研究** 一项随机、双盲、安慰剂对照试验证实,短双歧杆菌 A1 是一种安全有效的改善轻度认知功能障碍 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 患者记忆功能的方法<sup>[10]</sup>。日本学者应用双歧杆菌 A1 对 117 例老年认知功能障碍患者进行随机、双盲、安慰剂对照试验,也支持其对认知功能的积极影响<sup>[11]</sup>。

## 2.2 乳酸菌属对 AD 的影响

乳酸菌属同双歧杆菌属一样,是人类微生物群的固有组成部分,是人体维生素的来源,一些乳酸菌能够合成生物胺作为氨基酸前体的脱羧产物,并通过蛋白质水解活性从不同的食物基质中释放加密的生物活性肽,且可产生神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -Aminobutyric acid, GABA)。针对乳酸菌属对 AD 的影响机制,很多学者也开展了一系列研究。

**2.2.1 基础研究** 产乙酰胆碱 (Acetylcholine, Ach) 的植物乳杆菌 MTCC325 (*Lactobacillus plantarum*, MTCC1325) 被证明不仅能改善 D-半乳糖处理的 AD 模型大鼠认知功能障碍,而且能提高其大脑皮层及海马的 Ach 水平,改善其组织病理学特征,提示植物乳杆菌 MTCC1325 可能具有抗 D-半乳糖诱导的 AD 的特性<sup>[12]</sup>。也有学者发现植物乳杆菌可通过重塑肠道菌群、抑制三甲胺-N-氧化物 (Trimethylamine N-oxide, TMAO) 合成和降低聚集素水平,增强美金刚对 APP/PS1 小鼠的有益治疗效果<sup>[13]</sup>。近期,有学者证明植物乳杆菌 DP189 (*D. L. plantarum* P189) 可以通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路来预防 D-半乳糖/氯化铝诱导的 AD 模型小鼠的认知功能障碍<sup>[14]</sup>。Nurul 等<sup>[15]</sup>发现乳酸菌发酵牛乳在体外可显著降低一氧化氮水平,减轻 LPS 诱导的小鼠记忆功能障碍,并证明乳酸菌发酵牛乳可以通过抑制乙酰胆碱酯酶、抗氧化活性、抗炎作用来减轻 LPS 诱导的神经炎症和记忆缺陷。Nesrine 等<sup>[16]</sup>在通过益生菌发酵技术 (Probiotic fermentation technology, PFT) 输送乳酸杆菌到链脉佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 诱导的 AD 模型小鼠体内发现其不仅可以改善小鼠的认知功能,还能改善 AD 小鼠的组织病理学标记物、减轻氧化应激、抑制神经炎症、减少细胞凋亡、减少 A $\beta$  沉积、降低 Tau 过度磷酸化等,证明其可作为一种安全有效的治疗 AD 的方式。此外,鼠李糖乳杆菌与姜黄素联合使用可增强姜黄素对东莨菪碱诱导的 AD 小鼠模型的记忆改善效果以及其提升抗氧化酶水平的能力<sup>[17]</sup>。因此,很多学者认为益生菌与 AD 常规药物治疗之间的关联也是 1 个值得关注的研究领域,可以研究同时服用益生菌和现有药物是否能产生协同有益效果。

**2.2.2 临床研究** 近期我国学者应用植物乳杆菌 C29 (*Lactobacillus plantarum* C29) 发酵大豆作为认知增强营养补充剂对 100 例轻度认知功能障碍 (MCI) 患者进行干预,认为其可安全地用于增强 MCI 患者的认知功能,并发现这种

植物乳杆菌 C29 发酵大豆给药后 MCI 患者血清 BDNF 水平得到提升<sup>[18]</sup>。

## 2.3 益生菌混合物对 AD 的影响

2.3.1 基础研究 Laura 等<sup>[19]</sup>发现一种乳酸菌和双歧杆菌的混合物可调节 3xTg-AD 小鼠肠道微生物菌群及其代谢产物的组成,减少炎症细胞因子,降低 A $\beta$  负荷,同时缓解大脑重量的减轻、皮质区域的减少以及脑组织损伤和萎缩,进而改善认知功能;进一步的研究发现其可使 3xTg-AD 小鼠脑内 Tau 磷酸化水平降低,通过恢复关键葡萄糖转运蛋白葡萄糖转运体 3(Glucose transporters 3, GLUT3)、葡萄糖转运体 1 和胰岛素样生长因子受体  $\beta$ (Insulin-like growth factors-insulin receptor  $\beta$ , IGF-IR $\beta$ )的大脑表达水平,改善葡萄糖摄取,对抗 AD 小鼠糖化血红蛋白的时间依赖性增加和晚期糖化终产物(Advanced glycation end products, AGE)的积累,并持续改善记忆<sup>[20]</sup>。此外,3xTg-AD 小鼠长期补充 SLAB51 可增强缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的脑内表达,并降低 HIF-1 $\alpha$  降解的氧依赖性调节因子脯氨酰羟化酶 2 的水平,能成功抵消 AD 小鼠诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)的脑内表达和一氧化氮血浆水平的增高。这是 SLAB51 在这种 AD 模型中发挥神经保护和抗炎作用的另一种机制<sup>[21]</sup>。口服益生菌与运动结合似乎也是一种较好的联合治疗。Dora 等<sup>[22]</sup>证明把口服长双歧杆菌和嗜酸乳杆菌裂解物及多种维生素的混合制剂与规律运动相结合可改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能、减少 A $\beta$  斑块沉积。用中等强度间歇训练与益生菌(植物乳杆菌和双歧杆菌)联合干预 AD 大鼠模型可使其短期记忆得到改善,脑组织死亡细胞减少,海马中乙酰胆碱转移酶水平和 BDNF mRNA 水平显著升高,这提示两者联合似乎可以对 AD 产生神经保护作用<sup>[23]</sup>。众所周知,细菌 LPS 是 AD 暴发的危险因素,从人类粪便细菌中分离出的植物乳杆菌 NK151(*Lactobacillus plantarum*, NK151)和长双歧杆菌 NK173(*Bifidobacterium longum*, NK173)可能通过抑制粪便和血液细菌 LPS 水平,上调 NF- $\kappa$ B 介导的 BDNF 表达,从而减轻结肠炎患者的认知功能障碍<sup>[24]</sup>。用瑞士乳杆菌 R0052(*Lactobacillus helveticus*, R0052)和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*, R0175)的混合制剂干预 LPS 诱导的大鼠可显著降低大鼠的循环和海马内促炎细胞因子的水平,通过升高 BDNF 水平来改善了 LPS 对记忆的不利影响<sup>[25]</sup>。罗伊氏乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌和婴儿双歧杆菌的益生菌混合物可提高 AD 模型大鼠超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)活性,降低海马组织中白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎性标志物水平,从而缓解神经炎症和氧化应激,减少 A $\beta$  斑块沉积,改善记忆功能<sup>[26]</sup>。由植物乳杆菌 NCIMB8826(*Lactobacillus plantarum*, NCIMB 8826)、发酵乳杆菌 NCIMB 5221 和长双歧杆菌属婴儿 NCI-MB 702255 三种益生菌菌株组合而成的合生元可提高 AD 转基因果蝇模型的存活率和运动性,挽救 A $\beta$  沉积和乙酰胆碱酯酶活性<sup>[27]</sup>。Zahra 等<sup>[28]</sup>发现嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和长双歧杆菌制成的益生菌混合物可改善 AD 大鼠模型的空

间认知功能,显著恢复其脑部神经突触长期增益作用(Long-term potentiation, LTP);对抗氧化/氧化生物标志物平衡存在有利影响,证明了益生菌对 AD 动物模型突触可塑性的积极作用。另一项研究也证实,乳酸杆菌和双歧杆菌的混合制剂可能通过释放神经递质或对血脂谱的保护作用,提升 AD 大鼠模型的学习能力,提高双脉冲易化比率和 LTP<sup>[29]</sup>。一项应用双歧杆菌 TMC3115(*Bifidobacterium bifidum*, TMC3115)、植物乳杆菌 45(*Lactobacillus plantarum*, LP45)对 APP/PS1 小鼠进行 22 周干预的研究表明,长期联合服用 TMC3115 和 LP45 可以改善 APP/PS1 小鼠的空间记忆损伤<sup>[30]</sup>。近期,我国学者应用含有双歧杆菌和嗜酸乳杆菌的益生菌饮食干预 3xTg-AD 小鼠,发现小鼠的学习和记忆能力有所改善,肠道菌群发生改变,海马及大脑皮层的 Tau 蛋白、离子化钙结合适配分子-1、神经胶质纤维酸性蛋白、可溶性及不溶性 A $\beta_{40}$  和 A $\beta_{42}$  的表达水平降低。以此证实,益生菌饮食可以通过改善 3xTg-AD 的肠道菌群来预防和治疗 AD<sup>[31]</sup>。与上述这些显著的阳性研究结果不同,Kaur 等人应用一种商用益生菌鸡尾酒 VSL#3(由 8 株产乳酸菌组成)对 APP<sup>NL-G-F</sup> 小鼠进行为期 8 周的干预,发现其可改变 APP<sup>NL-G-F</sup> 小鼠肠道微生物群,但对脑内 A $\beta$ 、细胞因子或胶质增生水平的影响较小,对记忆改善也并不显著,提示益生菌干预时间、途径及菌种等可能影响试验效果<sup>[32-33]</sup>。Kaur 等人在近期进行了进一步研究显示 VSL#3 仅对 APP<sup>NL-G-F</sup> 雌性小鼠有益,提示益生菌治疗效果还可能存性别差异<sup>[34]</sup>。

2.3.2 临床研究 一项随机、双盲、对照的临床试验证明,服用硒和嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和长双歧杆菌的混合制剂 12 周,对 AD 患者的简易精神状态检查表(Minimum mental state examination, MMSE)评分有良好影响<sup>[35]</sup>。一篇关于随机对照试验的 Meta 分析认为,益生菌治疗可改善 AD 患者及 MCI 患者的认知功能,降低炎症相关指标(丙二醛、超敏 C 反应蛋白)水平,降低脂质相关指标(极低密度脂蛋白、甘油三酯)水平,降低胰岛素抵抗水平<sup>[36]</sup>。另一篇对 AD 或 MCI 患者的随机对照试验的 Meta 分析则认为,益生菌仅在涉及 MCI 患者的研究中对认知功能有显著影响<sup>[37]</sup>。与上述令人欣喜的阳性结果不同,一项小型探索性临床研究应用包含干酪乳杆菌、乳双歧杆菌、双歧杆菌、植物乳杆菌等多种菌株的益生菌混合剂干预 AD 患者,发现 AD 患者补充多种益生菌会影响肠道细菌组成以及血清中的色氨酸代谢,且无明显副作用,但对认知功能改善不明显<sup>[38]</sup>。AzadehAgahi 等应用同时含有乳酸杆菌和双歧杆菌属(嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌和双歧杆菌)的益生菌混合物对 AD 患者进行了为期 12 周的试验,发现严重 AD 患者的认知功能和生化指标水平对益生菌补充不敏感。这提示除了益生菌的配方和剂量外,疾病的严重程度也会影响治疗效果<sup>[39]</sup>。此外,有多项 Meta 分析提示益生菌对认知功能并没有有益影响<sup>[40]</sup>。这些阴性结果提示,目前关于益生菌用于治疗痴呆患者的证据仍不足以支持其临床应用<sup>[41]</sup>。

## 2.4 其他益生菌对 AD 的影响

丁酸梭状芽孢杆菌(*Clostridium butyricum*, CB)可通过调节 GM 和产生丁酸盐来抑制 APP/PS1 小鼠脑内小胶质

细胞的激活和促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )的产生,从而显著改善认知功能缺陷、神经退行性变<sup>[42]</sup>。枯草芽孢杆菌能显著延缓秀丽隐杆线虫 AD 模型的衰老和神经元退化,而其在群体感应肽合成和肠道相关生物膜形成(与益生菌的抗衰老作用相关)方面的能力在枯草芽孢杆菌抗 AD 的作用中至关重要<sup>[43]</sup>。应用嗜粘蛋白阿克曼菌(Akkermansiamuciniphila, Akk)对 APP/PS1 小鼠治疗 6 个月,可使 APP/PS1 小鼠大脑皮质 A $\beta$ 40-42 减少,改善认知功能障碍<sup>[44]</sup>。

### 3 结束语

结合上述证据不难发现,目前针对益生菌与 AD 关系的实验室研究较多,且提示益生菌对 AD 有积极影响的试验结果很多,但是益生菌对 AD 的具体影响机制尚不明晰,对于阐明益生菌有益作用背后的分子机制的研究是绝对有必要的,这是能够确定菌株特异性效应的关键点。益生菌对 AD 动物模型的影响情况与其干预剂量、干预时间、干预途径及模型动物的性别、年龄、疾病严重程度、病程长短等因素的相关性研究仍较缺乏,影响了其在临床上的具体应用。

相比于基础研究,益生菌对 AD 影响的临床研究较少,且阴性结果较多。由此可见,许多益生菌菌株和配方的临床结果仍存在矛盾、争论及困惑。益生菌对 AD 的良好影响从动物研究到人类研究还有一段漫长的路程,需要更多的随机对照实验来印证其临床应用效果,以确保益生菌干预措施能符合医疗应用的安全、纯度和效力标准。通过进一步了解益生菌对宿主健康的利与弊的机制,希望能产生安全、有效、有针对性的治疗方法,最大限度地发挥益生菌对抗 AD 的潜力。

### 参 考 文 献

- [1] Bonfili L, Cecarini V, Gogoi O, et al. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease [J]. FEBS J, 2021, 288(9):2836-2855.
- [2] Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada KSE, et al. Therapeutic potential of bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):13510.
- [3] Kim H, Kim S, Park SJ, et al. Administration of bifidobacterium bifidum BGN4 and bifidobacterium longum BORI improves cognitive and memory function in the mouse model of Alzheimer's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 709091.
- [4] Zhu GS, Zhao JX, Zhang H, et al. Administration of bifidobacterium breve improves the brain function of A $\beta$ 1-42-treated mice via the modulation of the gut microbiome [J]. Nutrients, 2021, 13(5):1602.
- [5] Wang XY, Sun GA, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. Cell Res, 2019, 29(10):787-803.
- [6] CAO J, AMAKYE WK, QI C, et al. Bifidobacterium lactis Probio-M8 regulates gut microbiota to alleviate alzheimer's disease in the APP/PS1 mouse model [J]. Eur J Nutr, 2021, 60(7): 3757-3769.
- [7] Lee HJ, Lee KE, Kim JK, et al. Suppression of gut dysbiosis by

- bifidobacterium longum alleviates cognitive decline in 5XFAD transgenic and aged mice [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):11814.
- [8] Zhu GS, Guo M, Zhao JX, et al. Integrative metabolomic characterization reveals the mediating effect of bifidobacterium breve on amino acid metabolism in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Nutrients, 2022, 14(4):735.
- [9] Abdelhamid M, Zhou CY, Ohno K, et al. Probiotic bifidobacterium breve prevents memory impairment through the reduction of both amyloid- $\beta$  production and microglia activation in APP knock-in mouse [J]. J Alzheimers Dis, 2022, 85(4):1555-1571.
- [10] Xiao JZ, Katsumata N, Bernier F, et al. Probiotic bifidobacterium breve in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(1):139-147.
- [11] Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, et al. Effects of bifidobacterium breve a1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Benef Microbes, 2019, 10(5):511-520.
- [12] Nimgampalle M, Kuna Y. Anti-Alzheimer properties of probiotic, lactobacillus plantarum MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(8): KC01-KC05.
- [13] Wang QJ, Shen YE, Wang X, et al. Concomitant memantine and lactobacillus plantarum treatment attenuates cognitive impairments in APP/PS1 mice [J]. Aging, 2020, 12(1):628-649.
- [14] Song XP, Zhao ZJ, Zhao YJ, et al. Lactobacillus plantarum DP189 prevents cognitive dysfunction in D-galactose/AICl3 induced mouse model of Alzheimer's disease via modulating gut microbiota and PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway [J]. Nutr Neurosci, 2022, 25(12):2588-2600.
- [15] Musa NH, Mani V, Lim SM, et al. Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in vitro and in vivo [J]. J Dairy Res, 2017, 84(4):488-495.
- [16] El Sayed NS, Kandil EA, Ghoneum MH. Probiotics fermentation technology, a novel kefir product, ameliorates cognitive impairment in Streptozotocin-Induced sporadic Alzheimer's disease in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:5525306.
- [17] Patel C, Pande S, Acharya S. Potentiation of anti-Alzheimer activity of curcumin by probiotic lactobacillus rhamnosus UBLR-58 against scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020, 393(10): 1955-1962.
- [18] Hwang YH, Park S, Paik JW, et al. Efficacy and safety of lactobacillus plantarum C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Nutrients, 2019, 11(2):305.
- [19] Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):2426.
- [20] Bonfili L, Cecarini V, Gogoi O, et al. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2020, 87:35-43.
- [21] Bonfili L, Gong CM, Lombardi F, et al. Strategic modification of gut microbiota through oral bacteriotherapy influences hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ : therapeutic implication in

- Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):357.
- [22] Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice; role of microbiome[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 115: 122-131.
- [23] Shamsipour S, Sharifi G, Taghian F. Impact of interval training with probiotic (*L. plantarum* / *bifidobacterium bifidum*) on passive avoidance test, ChAT and BDNF in the hippocampus of rats with Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 756: 135949.
- [24] Lee DY, Shin YJ, Kim JK, et al. Alleviation of cognitive impairment by gut microbiota lipopolysaccharide production-suppressing *Lactobacillus plantarum* and *bifidobacterium longum* in mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10750-10763.
- [25] Mohammadi G, Dargahi L, Peymani A, et al. The effects of probiotic formulation pretreatment (*lactobacillus helveticus* R0052 and *bifidobacterium longum* R0175) on a lipopolysaccharide rat model[J]. *J Am Coll Nutr*, 2019, 38(3): 209-217.
- [26] Mehrabadi S, Sadr SS. Assessment of probiotics mixture on memory function, inflammation markers, and oxidative stress in an alzheimer's disease model of rats[J]. *Iran Biomed J*, 2020, 24(4): 220-228.
- [27] Westfall S, Lomis N, Prakash S. A novel synbiotic delays Alzheimer's disease onset via combinatorial gut-brain-axis signaling in *Drosophila melanogaster*[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214985.
- [28] Rezaei Asl Z, Sepehri G, Salami M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive performance and restores synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112183.
- [29] Rezaeiasl Z, Salami M, Sepehri G. The effects of probiotic *lactobacillus* and *bifidobacterium* strains on memory and learning behavior, long-term potentiation (LTP), and some biochemical parameters in  $\beta$ -amyloid-induced rat's model of Alzheimer's disease[J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2019, 24(3): 265-273.
- [30] Wang F, Xu T, Zhang YJ, et al. Long-term combined administration of *bifidobacterium bifidum* TMC3115 and *lactobacillus plantarum* 45 alleviates spatial memory impairment and gut dysbiosis in APP/PS1 mice[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2020, 367(7): fnaa048.
- [31] Tan CX, Liu Y, Zhang HY, et al. Neuroprotective effects of probiotic-supplemented diet on cognitive behavior of 3xTg-AD mice[J]. *J Healthe Eng*, 2022, 2022: 4602428.
- [32] Kaur H, Nagamoto CK, Golovko S, et al. Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 92: 114-134.
- [33] Kaur H, Golovko S, Golovko MY, et al. Effects of probiotic supplementation on short chain fatty acids in the AppNL-G-F mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(3): 1083-1102.
- [34] Kaur H, Nookal S, Singh S, et al. Sex-dependent effects of intestinal microbiome manipulation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2370.
- [35] Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(6): 2569-2575.
- [36] Xiang S, Ji JL, Li S, et al. Efficacy and safety of probiotics for the treatment of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 730036.
- [37] Zhu GS, Zhao JX, Zhang H, et al. Probiotics for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *FOODS*, 2021, 10(7): 1672.
- [38] Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, et al. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(12): 1106-1113.
- [39] Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, et al. Does severity of alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? a double blind clinical trial[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 662.
- [40] Li XR, Lv C, Song JX, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 757673.
- [41] Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, et al. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(2): 160-170.
- [42] Sun J, Xu JX, Yang B, et al. Effect of *clostridium butyricum* against microglia-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease via regulating gut microbiota and metabolites butyrate[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(2): e1900636.
- [43] Cogliati S, Clementi V, Francisco M, et al. *Bacillus subtilis* delays neurodegeneration and behavioral impairment in the Alzheimer's disease model *caenorhabditis elegans*[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 1035-1052.
- [44] Ou ZH, Deng LL, Lu Z, et al. Protective effects of *akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nutr Diabetes*, 2020, 10(1): 12.

(2023-12-11 收稿)

(上接第 412 页)

- [51] Szilágyi A, Takács B, Szekeres R, et al. Therapeutic properties of ayahuasca components in ischemia/reperfusion injury of the eye[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 997.
- [52] Weger M, Renner W, Stanger O, et al. Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in retinal artery occlusion[J]. *Stroke*, 2001, 32(12): 2759-2761.
- [53] Sierra-Cote MC, Muñoz-Ortiz J, Botero-Meneses JS, et al. Central retinal artery occlusion and subsequent amaurosis fugax in

the contralateral eye associated with the G20210A prothrombin gene (F2) variant: a case report[J]. *Ophthalmic Genet*, 2022, 43(5): 646-652.

- [54] Scheufele TA, Pieroni CG, Bauml CR. Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation in a 16-year-old girl with combined central retinal vein occlusion/cilioretinal artery occlusion[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2007, 1(3): 134-137.
- [55] Hartung T. Thoughts on limitations of animal models[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(Suppl 2): S81-S83.

(2024-04-03 收稿)