

肌萎缩侧索硬化症肠道菌群的研究进展

龚振翔,丁凤菲,巴黎,温咪咪,唐嘉蕙,黄丽芳,李泽慧,杨园,张旻

摘要 肌萎缩侧索硬化症是一种神经系统变性疾病,具体发病机制尚未明确。近年来,人们发现“脑-肠-微生物轴”异常可能在肌萎缩侧索硬化症的发病过程中起重要作用。肠道菌群失调可以造成物质代谢、免疫防御及神经分泌等肠道生理功能的异常,以肠道菌群为靶点的微生态疗法可能是治疗肌萎缩侧索硬化症的新方法。

关键词 肌萎缩侧索硬化;肠道菌群;脑肠轴;微生态疗法

中图分类号 R741;R741.02;R744.8 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200433

本文引用格式:龚振翔,丁凤菲,巴黎,温咪咪,唐嘉蕙,黄丽芳,李泽慧,杨园,张旻.肌萎缩侧索硬化症肠道菌群的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2021,16(1):29-32.

肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种累及大脑皮质、脑干及脊髓前角上下运动神经元的神经系统变性疾病,临床表现为腱反射亢进、病理征等锥体束征及进行性加重的肌肉萎缩、无力,最终将导致吞咽困难和呼吸无力,大部分患者确诊3~5年内死于严重的肺部感染^[1]。ALS的发生和发展被认为是风险遗传背景存在前提下,环境风险因素和机体老化共同作用的结果^[2],但具体发病机制尚未明确。目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于ALS治疗的药物仅有利鲁唑和依达拉奉^[3],探索病理机制仍是寻找ALS治疗方法的关键一步。近年来,肠道菌群研究成为神经系统变性病的热点。本文全面回顾了近年来有关ALS肠道菌群的动物研究和临床研究,创新性地从肠道菌群对于ALS可能的致病和治疗机制综合讨论,旨在探索ALS病理机制新方向、寻找ALS潜在治疗靶点。

1 肠道菌群

人体远端结肠及直肠中有大约10万亿至100万亿微生物,其中95%以上是细菌,这些细菌的遗传物质远超人类基因组^[4]。在基因测序技术问世以前,人类对细菌的研究方法仅限于成功分离培养后进行形态学观察和药物测试等。然而受制于分离技术和培养条件,人类仅能分离并培养很少一部分细菌。基因测序技术的出现和革新,尤其是高通量的二代测序技术使得细菌研究实现质的飞跃^[5]。Carl Woese教授开创性地使用了16S rDNA对细菌进行分类,即扩增子测序分类技术。16S rDNA是细菌染色体上编码16S rRNA(细菌核糖体成分之一)相对应的DNA序列,存在于所有细菌染色体基因中,其长度适合测序,进化具有高度的保守性。利用扩增子测序,可实现短时间内对细菌种类及功能的鉴定^[6]。这使得细菌与疾病的研究不再局限于少数感染性疾病,细菌与众多其他疾病的关系逐渐

被揭示。

2 肠道菌群与ALS

肠道内的细菌作为人体微生态环境的主要构成部分,与疾病的发生发展有着密不可分的关系。有关肠道菌群异常与疾病的研究始于肠道疾病,如肠易激综合征、炎症性肠病等都被证实与肠道菌群失调有关。甚至有些疾病与肠道菌群的研究已从基础研究过渡至临床治疗,粪移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在难治性溃疡性结肠炎的治疗中已取得显著疗效^[7]。在非消化系统疾病的研究中,神经系统变性疾病已成为热点,原因在于肠道作为一个消化器官却拥有和颅内同样数目的神经元,迷走神经从脑干发出后一直延伸至腹腔成为终末支^[8]。大量临床研究证实阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病患者存在肠道菌群失调^[9],淀粉样蛋白和 α 突触核蛋白都被发现存在于肠道神经中。由于发病率低和生存周期短等原因,同为神经系统变性病的ALS受到的关注不如前两者多,但目前的研究肯定了ALS发病过程中,存在肠道菌群失调及细菌相关代谢、免疫等方面的异常。

2.1 ALS肠道菌群组成异常

想要清楚肠道菌群在ALS中扮演的角色,首先要明确ALS患者肠道菌群组成在数量上的变化。目前已发表的关于ALS肠道菌群组成的临床研究有以下几个。

安丙辰等^[10]的研究纳入8例ALS患者和8例对照组,结果显示与对照组相比,ALS患者肠道菌群的 α 多样性升高。在不同分类水平各种细菌的相对丰度比较中,患者组和对照组都以厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)占绝对优势。在门水平,患者组厚壁菌门增多,拟杆菌门和变形菌门减少;在纲

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

基金项目

白求恩公益基金会“共享阳光-重大疾病临床科研项目”

收稿日期

2020-04-27

通讯作者

张旻

zhang_min_3464@126.com

水平,患者组革兰氏阴性菌纲(Negativicutes)和芽孢杆菌纲(Bacillibacteria)增多;而在属水平,患者组甲烷短杆菌属(Methanobrevibacter)增多,粪杆菌属(Faecalibacterium)和拟杆菌属(Bacteroides)减少。腹腔疾病、肠易激综合症及哮喘常伴粪杆菌属的减少,因此粪杆菌属通常被认为是有益菌。而甲烷短杆菌属可消耗短链脂肪酸产生甲烷气体,产甲烷的细菌增多常伴随体重减轻,甲烷短杆菌属被认为是有害菌。总体来看,此研究中ALS肠道菌群构成与对照不同,某些有利健康的细菌减少,有害健康的细菌增多。

方鑫等^[11]研究纳入6例ALS患者和5例对照者,结果显示ALS患者的肠道菌群物种丰富度高于对照组,2组 β 多样性(反映菌群的整体构成)也明显不同。在相对丰度比较中,在门水平,患者组厚壁菌门减少,拟杆菌门增多;在属水平,患者组毛螺菌属(Lachnospira)、颤杆菌属(Oscillibacter)、双歧杆菌属(Bifidobacterium)减少,Dorea增多。Dorea消耗葡萄糖后的终产物为乙醇,对机体可造成损害,而双歧杆菌属、毛螺菌属都可以产生对肠道稳态有益的短链脂肪酸。厚壁菌门与拟杆菌门的比值(F/B)是肠道健康状态的一个指标,过高或过低的F/B都提示肠道菌群失稳态。

Rowin等^[12]的研究纳入5例ALS患者,并使用一个健康者肠道菌群样本库作对照。在相对丰度比较中,5例患者中有3例F/B过低,而1例正使用益生菌补充制剂的患者则没有这种变化。

Brenner等^[13]的研究纳入25例ALS患者和32例对照者,对所有受试者的粪便进行16s RNA测序,结果显示ALS患者肠道菌群分类单元数目多于对照组,但2组之间肠道菌群在 α 多样性、 β 多样性方面并无明显差异,在不同分类学水平的各种细菌相对丰度比较中也仅有瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)的相对丰度不同。

F/B的比值作为已知的衡量肠道菌群健康状况的重要指标^[14],在现有的ALS患者研究中均显示出异常,同时ALS患者中有益细菌的减少以及有害细菌的增多,也提示ALS患者的肠道菌群失调。但由于纳入研究的ALS患者的异质性、测序技术(如使用的引物)等不同,部分研究结果不一致,这也是当前ALS肠道菌群临床研究的不足之处。随着大样本、高质量研究的开展,ALS患者肠道菌群改变的共性特点必将被揭示。

2.2 ALS肠道菌群与肠道功能异常

已有研究利用放射性核素和放射性不透明物证实ALS患者存在肠道功能异常,包括胃排空延迟、结肠转运延迟和肛门括约肌异常,这些可能是导致部分ALS患者出现便秘症状的生理机制^[15]。由肠道上皮细胞紧密连接和黏附连接构成的顶端连接复合体是维持肠道完整性的选择性屏障,具有防止病原微生物通过的重要功能。ALS模型小鼠(G93A)与野生型小鼠相比,在未表现出运动症状之前,其肠道菌群构成已出现异常,溶纤维丁酸弧菌(*Butyrivibrio Fibrisolvens*)和大肠杆菌(*E.coli*)显著减少,溶纤维丁酸弧菌对维持肠道上皮完整性至关重要。同时,ALS模型小鼠肠道潘氏细胞的数目减少且形态异常,潘氏细胞分泌

的5 α 抗菌肽也减少,且肠道上皮紧密连接蛋白ZO-1和钙粘蛋白的表达也明显减少。使用荧光素对小鼠进行灌胃处理后,G93A小鼠血液中可检测到的荧光素较野生型小鼠增多2倍^[16]。以上实验说明在ALS的病理过程中,肠道结构和生理功能的损害可能与某些细菌有关,肠道菌群失调和生理功能异常都早于ALS临床症状出现。

2.3 ALS肠道菌群与代谢异常

部分合并认知功能障碍的ALS患者可能出现饮食偏好改变,倾向于摄入含饱和脂肪酸多、热量更高的食物,从而导致体重暂时性升高^[17]。但总体来看,随着病程的进展,患者体重会进行性下降。疾病后期的体重下降可能是由于咽喉部肌肉受累导致的进食困难,但是相当一部分患者从疾病确诊开始体质量指数(body mass index, BMI)就持续性下降^[18]。通过间接热量测定法,研究人员证实约半数的ALS患者会出现静息态能量消耗升高(resting energy expenditure, REE),这种改变在家族型ALS中更为常见。REE患者往往疾病进展更快,生存期更短^[19]。肠道菌群与能量代谢密不可分,高BMI与低BMI的患者拥有不同的肠道菌群分型,一个关于肥胖人群的研究指出,厚壁菌门少而拟杆菌门多的人往往拥有更高的静息态能量消耗^[20]。ALS患者能量代谢的异常也可能与某些特定肠道菌群的改变有关,安丙辰等的研究发现ALS患者粪便内广古菌门中的甲烷杆菌属相对丰度明显升高,产甲烷的细菌是一类可以消耗大量碳水化合物生成甲烷气体的古细菌,这可能是ALS患者基础代谢率升高和体重减轻的原因之一。

膳食纤维是一类不能被肠道内的酶分解的物质,摄入后基本以完整的形式到达结肠,曾被认为是“无营养物质”。然而随着营养学发展,膳食纤维被证实是某些肠道菌群的主要“食物”,比如普雷沃氏菌属^[21]。膳食纤维在肠道菌群的参与下,在结肠内经发酵过程可以产生一类被称为“短链脂肪酸”的物质,包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸等^[21]。短链脂肪酸对维持肠道上皮完整性,抵抗病原微生物入侵起着重要作用。在人体研究中,Rowin等测定5例ALS患者粪便中的短链脂肪酸浓度,其中2例患者的短链脂肪酸减少。

除能量代谢和短链脂肪酸代谢外, γ 氨基丁酸、亚硝酸盐、内毒素等都是ALS有关肠道菌群代谢产物^[22]。这些代谢物大多是对人体有害的物质,因此代谢紊乱是肠道菌群重要的致病途径。

2.4 ALS肠道菌群与免疫异常

尸检证实ALS患者皮质脊髓束、前角和中央前回都有淋巴细胞浸润,大多数是CD8⁺的细胞毒性T细胞,混合着巨噬细胞和CD4⁺辅助T细胞^[23]。ALS患者血清和脑脊液中的白细胞介素17(IL-17)和白细胞介素23(IL-23)均较非炎症性神经系统疾病明显升高^[24]。IL-17由Th17细胞产生,是破坏自身免疫的重要免疫因子^[25]。IL-23由巨噬细胞和树突状细胞产生,具有辅助Th17细胞持续分泌IL-17的作用^[26]。肠道内分布着大量肠道相关的淋巴样组织,大致可分两类,一类是以派氏淋巴结为代表的组织样淋巴组织,另一类是散在分布在肠壁中的淋巴细胞^[27]。从出生起,肠道内的免疫细胞和肠道菌群相互作用,诱导口服免

疫耐受,建立对病原微生物的识别系统。肠道菌群的数量和结构遭到破坏,免疫系统必然出现异常,肠菌失调可能是ALS免疫异常的原因之一。前文已述ALS患者肠内短链脂肪酸的生成减少,而丁酸盐具有抑制促炎症转录因子NF- κ B,进而改善肠道上皮屏障功能并对抗肠道炎症的作用^[28]。潘氏细胞是小肠内一种调节自噬活性和宿主-细菌的相互作用的特殊上皮细胞,富含溶菌酶并分泌抗菌肽,功能类似于中性粒细胞,丁酸盐可以维持潘氏细胞正常形态和功能^[14]。肠道菌群异常的G93A小鼠血清中的IL-17浓度升高,这种肠道菌群和免疫因子水平异常的关联不仅局限于动物模型。Rowin等发现,ALS患者肠道菌群失调的同时,粪便中的炎症标志物(粪便分泌性IgA、钙网蛋白、嗜酸性蛋白X)升高。AD患者的尸检已经发现大肠杆菌碎片和颅内淀粉样斑块存在共定位关系,促炎因子也与AD患者的认知障碍有关^[29,30]。ALS同为神经系统变性病,有足够的理由推测肠道菌群异常导致的肠道免疫异常可能促进激活的T细胞甚至是细菌进入血液后穿过血脑屏障,进一步激活胶质细胞,最终完成从肠道到大脑的病理迁徙。

3 肠道菌群与ALS治疗

调节肠道菌群,促使肠道菌群向有益健康的方向改变是一个复杂的过程,目前已有的方法主要包括饮食调整、补充益生菌和益生元、FMT。顾名思义,饮食调整和口服补充益生菌制剂容易实施,而FMT较为复杂。FMT是将提前制备好的菌株接种至患者结肠特定部位,人为调控肠道菌群稳态建立。微生物疗法对于ALS患者来说,可能通过修复受损的肠道上皮屏障、调节免疫和降低体循环中炎症因子水平等途径延缓ALS病程加重。

动物实验中,G93A小鼠的饮食中添加丁酸盐后其生存周期平均延长38 d,肠道上皮紧密连接蛋白ZO-1和钙粘蛋白表达增多,潘氏细胞的形态趋于正常化。在体外培养时加入丁酸盐处理,ALS-SOD1基因质粒转染的人类肠道上皮细胞中蛋白质聚集体明显减少^[14]。以地中海饮食为代表的健康饮食方式可以提供更多的肠道菌群代谢底物并改变肠菌构成比例,从而提高肠道内短链脂肪酸的浓度,这对于ALS等存在肠道上皮屏障功能受损的神经退行性疾病可能是有效的。口服补充双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌混合制剂,在年龄相关模型小鼠中可以调节颅内组织免疫相关基因表达,减少小胶质细胞的激活并增加脑源性神经营养因子^[31]。在胰岛素抵抗和AD模型小鼠中,补充益生菌制剂可以减少体循环中的促炎因子,包括趋化因子1、白介素6、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子 α 等^[32,33]。肠道菌群通过调节免疫、降低炎症治疗神经系统退行性疾病的机制尚未阐明,目前还处于起步阶段。

在神经退行性疾病的人体临床研究中,帕金森病患者口服益生菌制剂有助于改善神经源性便秘,轻度认知功能障碍的患者补充益生菌24周后其认知功能得到改善^[34]。鉴于ALS发病率较低、口服益生菌制剂和FMT临床研究的安全性和研究伦理等方面的原因,目前ALS领域尚无已发表的以肠道菌群为治疗

靶点的临床研究。临床实验注册网站上有一项编号为NCT03324399的针对ALS的小型益生菌口服试验正在进行。此外,也有一项编号为NCT0376632的针对ALS患者的FMT随机双盲对照实验正在进行^[35]。

4 总结与展望

目前的研究已经发现肠道菌群在ALS病理过程中扮演重要角色,肠道菌群失调造成ALS相关代谢、免疫、神经分泌异常,即脑-肠-微生物轴的异常运转,提示肠道菌群是有可能成为潜在的ALS治疗靶点。

肠道菌群给探索ALS发病机制、寻找新的治疗方法带来了希望,但目前的研究也有很多不足之处。一方面,在动物实验中用于研究的小鼠在饮食、生活环境等方面的异质性较小,而世界各地不同人群在饮食、文化、作息等方面差异很大,饮食等是影响肠道菌群的重要因素。小鼠与人类的物种差异本身也决定了肠道菌群构成上的区别,对于小鼠肠道菌群的研究结果很可能并不适用于人体。另一方面,目前ALS肠道菌群临床研究基本只是对患者的肠道菌群进行16S rDNA测序。扩增子测序对肠道菌群组成仅能部分描述,且对功能的描述只能依靠算法进行预测,尚未实现对真实功能的测定。肠道菌群失调对疾病的影响是蛋白质水平的,单是基因层面的丰度区别不足以揭示细菌的致病作用。除此之外,ALS是一个进展性疾病,目前尚缺乏对肠道菌群的纵向队列研究。

未来对于ALS与肠道菌群的研究应注意以下三点:①ALS的诊断目前仍依赖于心电图和临床表现,尚缺乏特异性的生物标记物^[36]。早期诊断对于改善ALS患者生存质量至关重要。因此,在缺乏新的有效药物的情况下,是否有某些特定的细菌、不同细菌的构成比或是细菌代谢产物可以作为诊断ALS的早期生物标记物值得深入探索。②由于不同人群的异质性,多中心合作的大型ALS患者肠道菌群队列研究显得尤为必要^[37]。只有在不同人群中寻找共同点,并探索随着病程进展ALS患者肠道菌群变化的特点,才可能明确肠道菌群的基本致病机制,早日实现研究结果的临床转化。③多组学研究是一种把基因组、表观遗传组、蛋白组、代谢组等结合起来的疾病研究方法^[38],对于ALS肠道菌群研究来说,仅仅依赖宏基因组水平的分类学研究是远远不够的,从多方面、多角度进行探索是疾病研究的必经之路。

ALS作为一种发病率有上升趋势的疾病,对患者、患者家庭及社会造成了巨大影响,冰桶挑战也让人们越来越了解“渐冻症”群体。肠道菌群研究不论是在ALS还是其他疾病中都刚起步,相信随着研究的不断深入,在不久的将来这一领域将取得势如破竹的突破。

参考文献

- [1] Talbot K. Motor neuron disease: the bare essentials[J]. Pract Neurol, 2009, 9: 303-309.
- [2] Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9: 617-628.

- [3] Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39: 733-748.
- [4] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533.
- [5] Levy SE, Myers RM. Advancements in Next-Generation Sequencing [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2016, 17: 95-115.
- [6] Rodicio Mdel R, Mendoza Mdel C. [Identification of bacteria through 16S rRNA sequencing: principles, methods and applications in clinical microbiology][J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2004, 22: 238-245.
- [7] [No authors listed]. [Symposium][J]. *Nihon Saikingaku Zasshi*, 2018, 73: 6-20.
- [8] Cheng X, Voss U, Ekblad E. Tuft cells: Distribution and connections with nerves and endocrine cells in mouse intestine[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369: 105-111.
- [9] Marizzoni M, Provasi S, Cattaneo A, et al. Microbiota and neurodegenerative diseases[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30: 630-638.
- [10] Zhai CD, Zheng JJ, An BC, et al. Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: establishment of bacterial and archaeal communities analyses[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132: 1815-1822.
- [11] Fang X, Wang X, Yang S, et al. Evaluation of the Microbial Diversity in Amyotrophic Lateral Sclerosis Using High-Throughput Sequencing[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1479.
- [12] Rowin J, Xia Y, Jung B, et al. Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease[J]. *Physiol Rep*, 2017, 5: e13443.
- [13] Brenner D, Hiergeist A, Adis C, et al. The fecal microbiome of ALS patients[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 61: 132-137.
- [14] Zhang YG, Wu S, Yi J, et al. Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Clin Ther*, 2017, 39: 322-336.
- [15] Nubling GS, Mie E, Bauer RM, et al. Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15: 174-179.
- [16] Wu S, Yi J, Zhang YG, et al. Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3: e12356.
- [17] Ahmed RM, Caga J, Devenney E, et al. Cognition and eating behavior in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival[J]. *J Neurol*, 2016, 263: 1593-1603.
- [18] Funalot B, Desport JC, Sturtz F, et al. High metabolic level in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10: 113-117.
- [19] Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, et al. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 1016-1023.
- [20] Kocelak P, Zak-Golab A, Zahorska-Markiewicz B, et al. Resting energy expenditure and gut microbiota in obese and normal weight subjects [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17: 2816-2821.
- [21] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165: 1332-1345.
- [22] Zhang R, Miller RG, Gascon R, et al. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS)[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 206: 121-124.
- [23] Kawamata T, Akiyama H, Yamada T, et al. Immunologic reactions in amyotrophic lateral sclerosis brain and spinal cord tissue[J]. *Am J Pathol*, 1992, 140: 691-707.
- [24] Rentzos M, Rombos A, Nikolaou C, et al. Interleukin-17 and interleukin-23 are elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients with ALS: a reflection of Th17 cells activation?[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 122: 425-429.
- [25] Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage[J]. *Nat Med*, 2007, 13: 139-145.
- [26] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage[J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18: 349-356.
- [27] Rubio CA, Petris G DE, Puppa G. Gut-associated Lymphoid Tissue (GALT) Carcinoma in Ulcerative Colitis[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38: 919-921.
- [28] Bach Knudsen KE, Laerke HN, Hedemann MS, et al. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation[J]. *Nutrients*, 2018, 10: 1499.
- [29] Zhan X, Stamova B, Jin LW, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2016, 87: 2324-2332.
- [30] 徐珊珊, 金雪红, 吕圣龙, 等. 阿尔兹海默病早期认知功能障碍与代谢指标及炎症因子的相关性研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 647-649.
- [31] Distrutti E, O'Reilly JA, McDonald C, et al. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL#3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e106503.
- [32] Westfall S, Lomis N, Kahouli I, et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 3769-3787.
- [33] Le TK, Hosaka T, Le TT, et al. Oral administration of *Bifidobacterium* spp. improves insulin resistance, induces adiponectin, and prevents inflammatory adipokine expressions[J]. *Biomed Res*, 2014, 35: 303-310.
- [34] Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, et al. *Bifidobacterium Breve* A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2019, 6: 70-75.
- [35] Mandrioli J, Amedei A, Cammarota G, et al. FETR-ALS Study Protocol: A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1021.
- [36] Steinbach R, Gaur N, Stubendorff B, et al. Developing a Neuroimaging Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Multi-Center Data Sharing and the Road to a "Global Cohort"[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1055.
- [37] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 14691-14696.
- [38] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. *Nature*, 2019, 569: 655-662.

(本文编辑:王晶)