

益生菌制剂联合盐酸多奈哌齐治疗轻、中度阿尔茨海默病的研究

王晶¹, 江秀丽², 雷小晶¹, 李加梅², 郑加平²

摘要 **目的:**探讨益生菌制剂联合盐酸多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效。**方法:**AD患者66例,随机分为联合组(给予多奈哌齐片+双歧杆菌三联活菌胶囊)及对照组(多奈哌齐片+淀粉胶囊),治疗12周后评估疗效,包括:认知功能评分、炎症因子、肠道菌群及不良反应发生情况。**结果:**治疗后,2组的简易智力状态检查量表(MMSE)评分、日常生活能力量表(ADL)评分均较治疗前改善($P<0.05$),且联合组的MMSE评分较对照组升高($P<0.05$),但ADL评分差异无统计学意义。治疗后,2组血清IL-1 β 、CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且在联合组中IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平下降程度较对照组更明显($P<0.05$),CRP差异无统计学意义($P>0.05$)。肠道菌群组间物种分布比较显示:门水平上厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门为各组优势菌门,经治疗后,联合组中厚壁菌门丰度较对照组显著增多($P<0.05$)。治疗后在属水平上,对照组较治疗前梭菌属显著减少($P<0.05$);联合组中布劳特氏菌属和伯克霍尔德氏属较治疗前明显减少($P<0.05$),而罗氏菌属、乳杆菌属显著增加($P<0.05$),双歧杆菌属也略有增加。治疗后与对照组比较,乳杆菌属、梭菌属、粪球菌属、瘤胃球菌属、巨单胞菌属、萨特氏菌属等丰度在联合组中偏高($P<0.05$)。炎症因子与罗斯氏菌属、颤螺菌属、Anaerostipes等有益菌属呈负相关,与伯克霍尔德氏菌属、苏黎世杆菌属等有害菌属呈正相关。肠道菌群组间多样性比较显示, α 多样性及 β 多样性无改变。**结论:**益生菌联合多奈哌齐治疗轻中度AD患者进一步获益,且安全性好。

关键词 阿尔茨海默病;益生菌;盐酸多奈哌齐片;认知功能;肠道菌群;炎症因子

中图分类号 R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220143

作者单位
1. 潍坊医学院神经病学专业
山东 潍坊 261000
2. 日照市人民医院神经内科
山东 日照 276800
收稿日期
2022-02-19
通讯作者
郑加平
rzzjp@126.com

Efficacy Analysis of Donepezil Combined with Probiotics in Treatment of Mild and Moderate Alzheimer's Disease WANG Jing¹, JIANG Xiu-li², LEI Xiao-jing¹, LI Jia-mei², ZHENG Jia-ping². 1. Department of Neurology, Weifang Medical University, Shandong 261000, China; 2. Department of Neurology, People's Hospital of Rizhao, Shandong 276800, China

Abstract **Objective:** To explore efficacy of probiotics combined with donepezil in the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease (AD). **Methods:** Sixty-six AD patients were randomly divided into group A (donepezil tablets + Bifidobacterium triple viable capsules) and group B (donepezil tablets + starch capsules). After 12 weeks of treatment, the efficacy was evaluated, including cognitive function score, inflammatory factors, intestinal flora, and incidence of adverse reactions. **Results:** After treatment, the mini-mental state examination (MMSE) score and activities of daily living (ADL) score of both groups improved compared with before treatment ($P<0.05$); the MMSE score of group A was significantly higher than that of group B ($P<0.05$), but the difference in ADL score was not statistically significant. After treatment, serum levels of inflammatory factors such as IL-1 β , IL-6, TNF- α , and CRP were significantly lower in both groups than before treatment ($P<0.05$), although the reduction in levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α was more pronounced in group A than in group B ($P<0.05$); the difference in CRP between the groups was not statistically significant ($P>0.05$). Comparison of the distribution of bacterial species among the intestinal flora groups showed that at the portal level after treatment, Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria, and Actinomycetes were predominant in each group. After treatment, the abundance of Firmicutes was significantly higher in group A compared to group B ($P<0.05$). Clostridium in group B was significantly reduced compared with that before treatment ($P<0.05$). In group A, Blautia and Burkholderia were significantly decreased compared with before treatment ($P<0.05$), while Roseburia and Lactobacillus were significantly increased ($P<0.05$), and Bifidobacteria were also slightly increased. After treatment, the relative abundance of Lactobacillus, Clostridium, Coprococcus, Ruminococcus, Megamonas, and Suttelia was higher in group A ($P<0.05$). Correlation analysis found that the inflammatory factor was negatively correlated with butyric acid-producing bacteria such as Roseburia, Oscillospira, and Anaerostipes and positively correlated with harmful bacteria such as Burkholderia and Turicibacter. A comparison of intestinal flora group diversity showed no significant change in α diversity and β diversity. **Conclusion:** Probiotics combined with donepezil in the treatment of patients with mild to moderate AD offers enhanced benefits and good safety.

Key words Alzheimer's disease; probiotics; donepezil hydrochloride; cognitive function; intestinal flora;

inflammatory cytokines

人体内胃肠道中微生物数量高达 $10^{13} \sim 10^{14}$ 种,编码了数百万种特殊基因,构成极其复杂的生态系统^[1]。肠道微生物群体的稳态已成为肠道健康的标志之一,可影响人体的营养代谢及免疫应答等生理功能^[2]。研究发现肠道菌群与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)存在相关性^[3]。肠道微生物可通过“微生物-肠-脑轴”多途径驱动神经炎症,从而影响AD的发生发展,补充益生菌重塑肠道菌群稳态已成为中枢神经系统疾病的一种新型干预措施^[4]。但是,益生菌干预AD治疗的人群研究有限,且联合常规治疗药物时的疗效尚不明确。因此,本研究通过观察益生菌联合多奈哌齐治疗轻、中度AD患者疗效,以期AD防治提供一种新的选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2021年1月至2021年8月在日照市人民医院招募轻、中度AD患者,入组标准:年龄60~85岁,性别不限;符合“NIA-AA诊断标准”;简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)得分10~26分,Hachinski缺血分级评分 <4 分;头颅CT或MRI排除其他疾病;有稳定可靠的陪护者,能陪伴受试者参加研究访视并辅助评估者进行认知障碍诊断;签署知情同意书。排除标准:重度痴呆,或伴意识障碍,严重听力、视力障碍等不能配合量表评估;酒精或药物成瘾,或脑外伤、癫痫等其他引起认知障碍;合并肝肾功能损伤、恶性肿瘤、严重心脑血管疾病;有抑郁症或精神分裂症等;入组前2周内服用过益生菌、抗生素等影响胃肠功能的药物^[5];入组前3个月内长期服用其他影响认知功能的药物,如胆碱酯酶抑制剂、抗焦虑药、安眠药等^[6];入组前半年内有确诊消化系统疾病,胃肠手术史及导致影响药物吸收的其他情况;对多奈哌齐、益生菌制剂、淀粉过敏或有严重不良反应史;正在参加其它药物临床研究。本项目研究方案及知情同意书均已通过我院伦理委员会审核(伦理号:2021-KY-伦审-32)。

1.2 方法

本研究遵循随机、对照、双盲设计。根据患者的入组先后顺序数字编号,应用SPSS 26.0软件产生随机种子数,并对其个案排序,根据排序号分为2组:A组(联合治疗组)和B组(多奈哌齐组)。根据随机数字码进行药物编码,作为盲底被保存在密闭信封之中,由主要

负责者和统计人员保管。对受试者与研究者均实施盲法,通过二次揭盲最后完成数据整理和分析。2组均给予盐酸多奈哌齐常规治疗,联合组联合使用双歧杆菌三联活菌胶囊,对照组联合使用安慰剂,疗程12周。盐酸多奈哌齐片(浙江华海药业股份有限公司生产,国药准字H20183417)用法:5 mg/次,1次/d,睡前服用,服药1月后加量至10 mg/次。双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司生产,国药准字S10950032,规格:0.21 g $\times$ 30粒)用法:3粒/次,温水送服,2次/d。淀粉胶囊(安慰剂)用法与双歧杆菌三联活菌胶囊相同。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价指标 分别于治疗前后由不知分组情况的认知小组成员采用MMSE和日常生活功能量表(activities of daily living, ADL)评定2组的认知功能和生活自理能力。MMSE评分范围0~30分,分数越高认知受损越轻。ADL分数越低说明独立生活能力越强。

1.3.2 血清炎症因子 分别于治疗前后采集2组清晨空腹肘静脉血,以3 000转/分钟离心5 min,采用酶联免疫吸附法检测血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒由深圳普门科技股份有限公司提供。

1.3.3 肠道菌群 指导患者或家属协助利用特殊粪便收集装置(由深圳微科盟科技集团有限公司提供,可常温保存14 d),采集新鲜粪便约3 g,立即-80℃冰箱冻存,分批经干冰保存运至微科盟科技集团有限公司,经16S r DNA序列扩增和高通量测序分析肠道菌群。

1.4 随访及安全性评估

在基线、(28 $\pm$ 7)d、(84 $\pm$ 7)d、末次药后(14 $\pm$ 7)d评估患者生命体征、血常规、肝肾功、心电图等;记录不良事件及采取措施;观察患者服药依从性。当研究需要或提前退出试验时也需要访视评估。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0软件分析数据,计数资料以率(百分比)表示, χ^2 检验或Fisher精确概率法;符合正态分布和方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验、单因素方差分析(ANOVA检验);非正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(QR)$ 表示,秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入 66 例患者,随机分为 2 组各 33 例:①联合组,男 14 例,女 19 例;平均年龄(74.97±6.78)岁;病程 4(3~5)年;学历为小学及以下 21 例(63.6%),初中 9 例(27.3%);高中或中专 2 例(6.1%),大专及以上 1 例(3.0%);高血压 18 例(54.5%),高血脂 5 例(15.2%),糖尿病 7 例(21.2%)。②对照组,男 15 例,女 18 例;平均年龄(72.21±8.74)岁;病程 4(2.5~5)年;学历为小学及以下 17 例(51.5%),初中 15 例(45.5%);高中或中专 1 例(3.0%),大专及以上 0 例;高血压 14 例(42.4%),高血脂 3 例(9.1%),糖尿病 6 例(18.2%)。2 组基线各项指标间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。研究过程中联合组失访 4 例,对照组失访 3 例。

2.2 2 组治疗前后量表评分比较

治疗 12 周后,2 组 MMSE、ADL 评分均较治疗前改善,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组 MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($P=0.025$),但 ADL 评分 2 组差异无统计学意义($P=0.105$),见表 1。

2.3 2 组治疗前后炎症因子水平比较

治疗后 2 组炎症因子水平较治疗前均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗后联合组的 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平较对照组降低($P<0.05$),但治疗后 2 组 CRP 水平差异无统计学意义,见表 2。

2.4 药物对肠道菌群的影响

表 1 2 组 MMSE、ADL 量表评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别		例数	MMSE	ADL
对照组	治疗前	33	17.09±3.15	38.52±11.05
	治疗后	30	18.30±0.17	37.13±11.10
联合组	治疗前	33	16.33±3.89	40.58±12.10
	治疗后	29	19.05±0.17	37.72±10.75
t_1 值			-0.869	0.723
P_1 值			0.388	0.473
t_2 值			5.311	2.714
P_2 值			0.025	0.105

注: t_1 、 P_1 值为治疗前联合组与对照组比较, t_2 、 P_2 值为治疗后联合组与对照组比较

表 2 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	IL-1 β /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	CRP/(mg/L)
对照组	治疗前	33	7.192±1.964	9.633±4.505	7.297±2.267	2.628±1.883
	治疗后	30	5.628±0.383 ^①	6.889±1.513 ^①	5.354±1.771 ^①	1.268±1.357 ^①
联合组	治疗前	33	8.360±2.759	11.613±4.536	7.893±2.266	3.024±1.904
	治疗后	29	5.377±0.350 ^{①②}	8.963±4.878 ^{①②}	4.413±1.243 ^{①②}	1.495±1.182 ^①

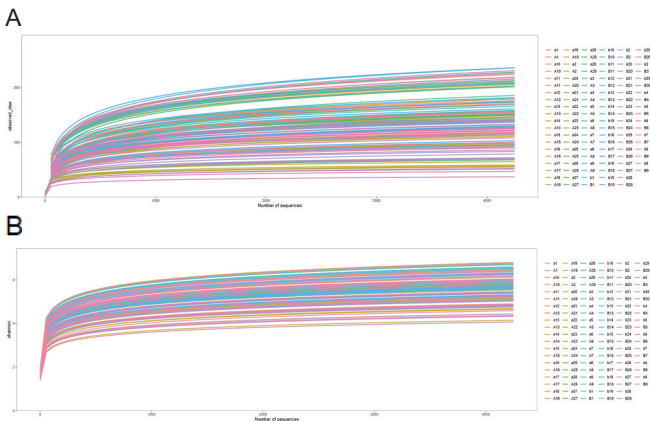
注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

提取粪便标本中的 DNA 经 16S r RNA 序列测序得到代表 OTUs,依据扩增特征序列和 Shannon 指数分别绘制稀释性曲线(rarefaction curve)和香农曲线(Shannon curve)评价测序质量和深度,当曲线逐渐趋向平坦,说明测序数据可信。本研究所得测序量满足后续生物信息分析的要求,见图 1。

测序得到最终 OTU 数据集,由 3 100 个 OTU 组成。将 OTUs 与数据库(Greengenes Database 13_8 版本)比对后获得物种注释信息,在界、门、纲、目、科、属、种分类水平上进行统计。韦恩图展示各组共有或独有 OTUs 数目,初步展现了肠道菌群的组成差异,见图 2。

因技术局限性,对种水平注释准确度尚存在争议,本研究选取门属水平进行分析。在门水平,共获得 15 个不同的门。各组均由 4 个优势菌门组成:厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)和放线菌门(Actinobacteria),见图 3A。治疗前后,2 组组内比较菌群丰度变化未发现显著差异。治疗后,联合组中厚壁菌门丰度较对照组增多($P<0.05$),见图 3B。在属水平,共获得 132 个不同的属。治疗 12 周后,对照组梭菌属(Clostridium)减少($P<0.05$);联合组中布劳特氏菌属(Blautia)、伯克霍尔德氏属(Burkholderia)减少($P<0.05$),罗氏菌属(Roseburia)、Lactobacillus(乳杆菌属)增加($P<0.05$),Bifidobacterium(双歧杆菌属)也略有增加。治疗前 2 组菌属丰度差异无统计学意义,治疗后,联合组中乳杆菌属(Lactobacillus)、梭菌属(Clostridium)、粪球菌属(Coprococcus)、瘤胃球菌属(Ruminococcus)、巨单胞菌属(Megamonas)、萨特氏菌属(Sutterella)等丰度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。

Alpha 多样性(Alpha diversity)分析反映了物种的丰度和多样性,其包括 chao1 指数、shannon 指数、simpson 指数和 Faith's Phylogenetic Diversity 指数等。Kruskal Wallis 精确比较显示各指数 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$),见图 5。Beta 多样性(Beta diversity)反映样本间微生物群落构成差异性。置换多元方差分析再次验证数据离散度,各组事后两两比较 β 多样性差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 6。



注:A:观测 OTUs 数量绘制曲线,B:香农曲线
图1 稀释性曲线

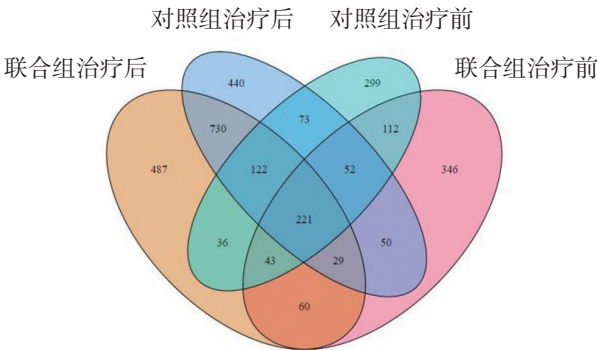
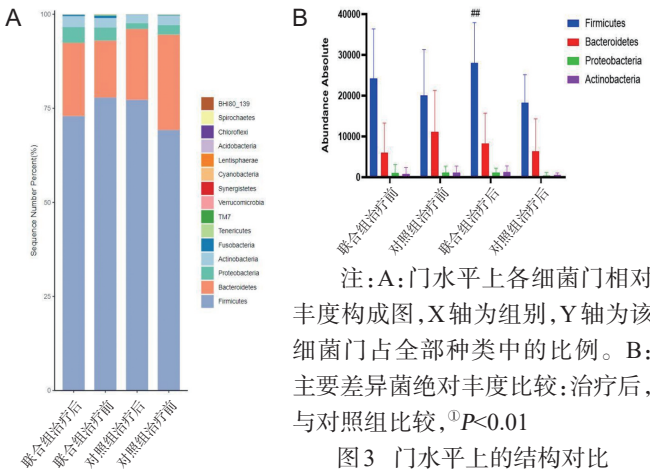


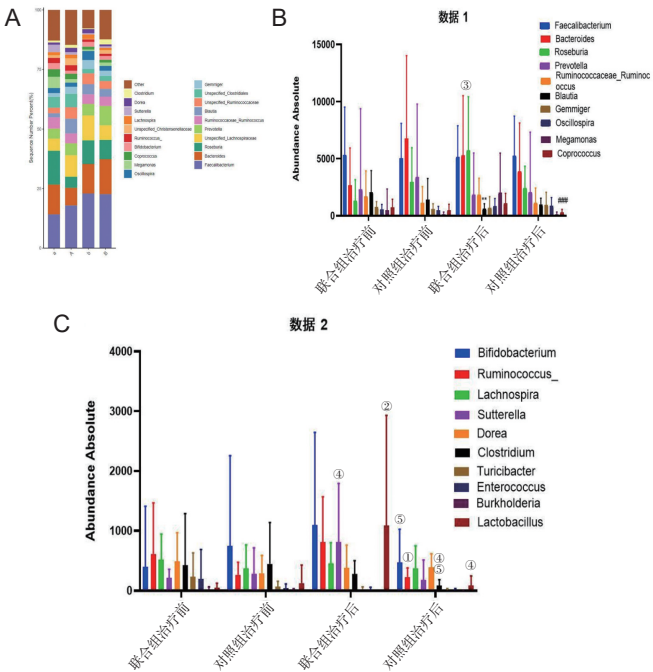
图2 韦恩图



注:A:门水平上各细菌门相对丰度构成图,X轴为组别,Y轴为该细菌门占全部种类中的比例。B:主要差异菌绝对丰度比较:治疗后,与对照组比较,①P<0.01

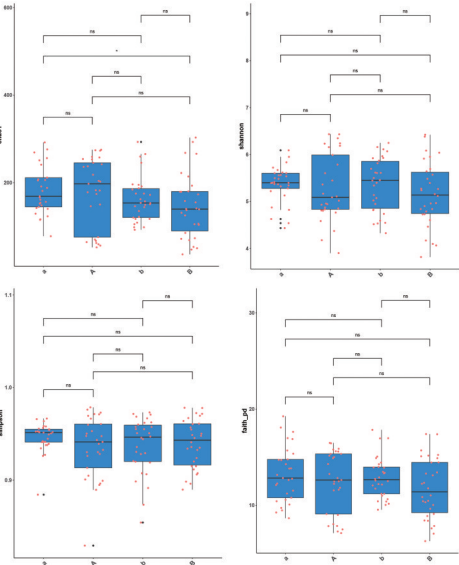
图3 门水平上的结构对比

利用相关性热图分析炎症因子与肠道菌群之间是否有相关性。IL-6 与 Anaerostipes、罗氏菌属(Rothia)呈明显负相关,魏斯氏菌属(Weissella)、苍白杆菌属(Ochrobactrum)呈正相关;IL-1 β 与与伯克霍尔氏菌属(Burkholderia)呈显著正相关,与罗斯氏菌属(Roseburia)和巨单胞菌属(Megamonas)呈明显负相关;TNF- α 与罗斯氏菌属呈显著负相关,与伯克霍尔氏菌属和 Turicibacter(苏黎世杆菌属)呈明显正相关;CRP 与 Anaerostipes、罗斯氏菌属、颤螺菌属(Oscillospira)呈明显负相关,与伯克霍尔氏菌属明显正相关,见图7。



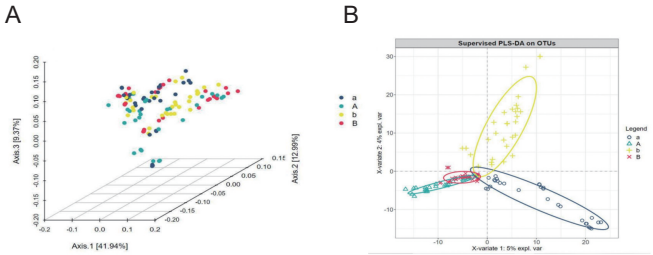
注:A:属水平相对丰度构成比较。B、C:主要差异菌绝对丰度比较。与治疗前比较,①P<0.05,②P<0.01,③P<0.001;治疗后与对照组比较,④P<0.05,⑤P<0.01

图4 属水平上的结构对比



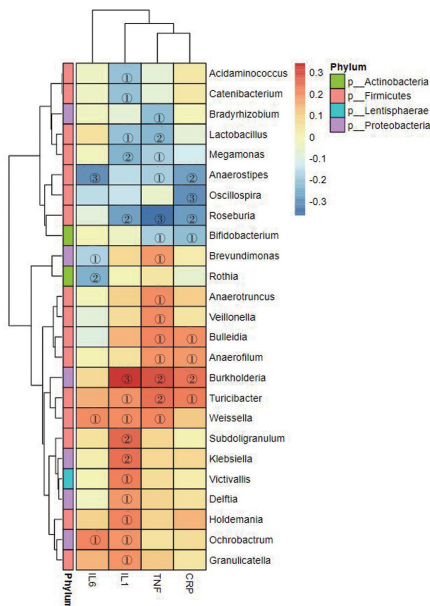
注:ns表示线段所相连的2组差异无统计学意义

图5 Alpha多样性指数分析



注:图中一个点代表一个样本,两点间距离越近,表明物种组成结构越相似。A:Weighted Unifrac 距离PCoA_3D;B:偏最小二乘判别分析(PLS-DA)分析

图6 β 多样性指数分析



注:X轴上方所示为相关菌属,下方则为所属细菌门,色条标注出物种所属门。Y轴为炎症因子。计算了R值(秩相关)和P值。计算得到的R值以颜色编码,正相关显示为红色,负相关显示为蓝色,图例解释了不同R值所在的颜色区间。① $P<0.05$ 、② $P<0.01$ 、③ $P<0.001$

图7 属水平肠道菌群与炎症因子相互关系热图

2.5 安全性评价

治疗期间联合组发生腹泻1例、瘙痒1例;对照组发生头痛1例。2组治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.001$, $P=0.976$)。

3 讨论

AD是老年痴呆症中的常见类型,人群患病风险会随年龄增长而递增^[7]。早期主要以“ $A\beta$ 级联假说”来解释AD的发病,然而以清除 $A\beta$ 为靶点的临床研究却接连失败,当前最新批准上市 aducanumab 的疗效也存在争议^[8]。随着研究的深入,新发现肠道微生物与人类健康和疾病的发生发展相关,并提出“微生物-肠-脑轴”的概念^[9,10]。AD患者中肠道微生物构成及丰度与健康人相比存在差异,主要为有益菌群丰度和多样性减少^[11]。

探索AD治疗之道路阻且长,基于其病因与病理机制的复杂,治疗策略已逐步由单一治疗策略转化为联合治疗。盐酸多奈哌齐片是临床上应用成熟的二代胆碱酯酶抑制剂,可改善患者认知功能。研究发现联合美金刚^[12]、丁苯酞软胶囊^[13]、中药^[14]等较单用多奈哌齐治疗可显著改善AD患者认知。近年来重塑肠道菌群稳态成为一种新型治疗靶点。国内外多项研究结果也证实益生菌对认知功能的积极作用,主要是动物研究,关于人群研究有限^[15]。Akbari等^[16]报道,益生菌治

疗12周后显著提高AD患者的MMSE评分,这是益生菌改善人类大脑认知功能的首次报道。但是也有研究报道阴性结果。Agahi等^[17]发现益生菌对重度AD无效。因为,重度AD患者中神经原纤维缠结的发展和突触的丢失已不可逆转。这提示益生菌的作用有限。既往研究多以单一或复合益生菌制剂改善认知为主,本研究创新性选用双歧杆菌三联活菌胶囊与盐酸多奈哌齐联合治疗轻中度AD患者,目的是探究两者是否具有叠加或协同效应。

智能障碍是AD的核心症状,神经心理评估是评价AD治疗的重要指标^[12]。本研究结果显示,多奈哌齐能改善患者认知水平和提高日常生活能力,这与既往研究一致。益生菌联合治疗12周后,尽管联合组与对照组在ADL评分方面未显示出优越性,但2组的MMSE评分差异有统计学意义($P<0.05$),可见益生菌联合多奈哌齐对认知功能的改善有叠加效果。

AD患者的认知障碍与机体炎症反应有关^[4]。推测AD可能是一种慢性的全身炎症反应,促炎因子在AD脑中过度表达已被证实,但是,关于其在外周血中的水平变化仍有争议^[18]。一些研究发现AD患者炎症因子水平偏高^[19],然而,还有部分研究持相反观点^[20]。本研究与既往研究结果一致^[20],炎症因子水平未超出正常范围。经12周治疗后,联合组的TNF- α 、IL-6和IL-1 β 水平较对照组降低($P<0.05$),但CRP水平差异无统计学意义($P>0.05$)。大量临床研究显示多奈哌齐或益生菌单用也能显著降低血清炎性细胞因子水平^[21]。尽管两者作用机制不同,但联合应用显示一定的协同抗炎作用。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子主要由活化的小胶质细胞分泌^[22]。益生菌联合治疗产生的优势,考虑与肠道菌群影响小胶质细胞的功能相关,其具体机制需进一步验证。

在属水平相关性热图中,罗斯氏菌属、颤螺菌属、Anaerostipes、巨单胞菌属等与炎症因子呈负相关。罗斯氏菌属是人体内主要产丁酸菌属之一^[23]。颤螺菌属和Anaerostipes也能产生丁酸^[23,24]。巨单胞菌属可产生乙酸、丙酸和乳酸,它是中国人群的特征菌属^[25]。此外,苏黎世杆菌属与炎性细胞因子呈正相关。Kong等^[26]发现丁酸水平与苏黎世杆菌属丰度呈负相关。因此,笔者推测抗炎产丁酸菌属与炎性细胞因子呈负相关。另外,伯克霍尔德氏菌属与炎性细胞因子呈正相关,部分菌株已被证实为条件致病菌,与人类感染相关^[27]。因此,肠道微生物可通过影响炎症因子水平参与AD的发生和发展。

以肠道菌群为靶点,促使菌群向有益健康的方向变化是一个复杂的过程。联合组经治疗后,与对照组相比,在门水平上厚壁菌门丰度显著增多;属水平上,罗氏菌属、乳杆菌属、双歧杆菌属等有益菌属相对丰度较治疗前增加,而布劳特氏菌属、普拉梭菌属等有益菌却呈下降趋势,这表明益生菌干预的非特异性。机体内肠道微生物群落间相互作用较复杂。伯克霍尔德菌属为有害菌属,其丰度则明显减少。既往文献报道^[28],梭菌属、颤螺旋菌属、粪芽孢菌属等与中国AD患者相关,本研究显示2组治疗后梭菌属均较前下降,且在对照组中呈显著改变。同样有报道^[29]发现卡巴拉汀可改善AD模型小鼠肠道菌群,优化了认知功能。这提示改善认知的常规药物除目前已知的作用机理外,也可能通过影响肠道菌群,间接达到疗效。韦恩图也直观展示,各组之间菌群结构既有聚类又有重叠。治疗方案对不同分类水平下菌类丰度的增加或减少,及菌类间的相互作用产生影响,其中联合组菌群变化更加复杂多样。联合治疗并未增加不良反应,与既往研究结果相似^[12-14]。综上所述,益生菌治疗可增加有益菌属丰度,重塑菌群稳态,联合多奈哌齐协同降低炎症因子水平,进一步改善认知功能。这对临床药物的选择具有一定的指导价值。然而,由于样本量和单中心观察的限制,仍需多中心、大样本量的临床研究来验证这些结果。

参考文献

[1] Sundman MH, Chen NK, Subbian V, et al. The bidirectional gut-brainmicrobiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 31-44.

[2] Kundu P, Blacher E, Elinav E, et al. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self [J]. Cell. 2017,171: 1481-1493.

[3] Paley EL. Discovery of Gut Bacteria Specific to Alzheimer's Associated Diseases is a Clue to Understanding Disease Etiology: Meta-Analysis of Population-Based Data on Human Gut Metagenomics and Metabolomics[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72: 319-355.

[4] 薛志远, 徐平. 肠道微生物群驱动炎症导致阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 159-161.

[5] 袁涛, 赵维纲, 曹勇, 等. 双歧杆菌四联活菌片对糖尿病患者血糖的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25: 205-213.

[6] 肖军, 谭斯怡, 云小琴, 等. 盐酸美金刚与卡巴拉汀联合治疗对比卡巴拉汀单药对阿尔茨海默病患者日常生活能力的影响[J]. 中国医药科学, 2016, 6: 23-27.

[7] 刘慧瑛, 夏兆云, 刘旺, 等. 基于阿尔茨海默病常见症状的非药物治疗[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 26-28.

[8] 徐雅楠, 赵志刚. 治疗阿尔茨海默病的新药 Aducanumab[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38: 352-355.

[9] 曹莉, 夏萌, 刘广志. 肠道微生物在阿尔茨海默病发病机制及治疗前景方面的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16: 1743-1746.

[10] Manderino L, Carroll I, Azcarate-Peril MA, et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2017, 23: 700-705.

[11] Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain[J]. Nat Neurosci, 2007, 10: 1387-1394.

[12] 郭忠伟, 陈杏丽. 美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12: 755-757.

[13] 林昭敏, 邱桂梅, 吴静, 等. 丁苯酞联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10: 28-30.

[14] 孟森, 李玉方, 康宪政. 红景天胶囊联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及氧化应激指标的影响[J]. 实用医药杂志, 2021, 38: 596-598, 601.

[15] Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, et al. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Rev, 2020, 79: 160-170.

[16] Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial [J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 256.

[17] 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.

[18] Marzabadi LR, Sadigh SE, Mahnaz T. Circulating inflammatory cytokine levels correlates with cognitive impairment[J]. Clin Exp Neuroimmunol, 2020, 12: 66-71.

[19] Teunissen C, De Vente J, Steinbusch H, et al. Biochemical markers related to Alzheimer's dementia in serum and cerebrospinal fluid[J]. Neurobiol Aging, 2002, 23: 485-508.

[20] Tarkowski E, Liljeroth AM, Minthon L, et al. Cerebral pattern of pro-and anti-inflammatory cytokines in dementias[J]. Brain Res Bull, 2003, 61: 255-260.

[21] 白银, 王淑贞, 郭洪志, 等. 盐酸多奈哌齐治疗轻、中度阿尔茨海默病患者临床疗效及血清炎性介质水平变化的动态观察[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36: 1871-1873.

[22] Yuan C, Aierken A, Xie Z, et al. The age-related microglial transformation in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Neurobiol Aging, 2020, 92: 82-91.

[23] 梁胜男, 柯楚新, 黄鹤, 等. 肠道内产丁酸细菌及其产物丁酸生理功能的研究进展[J]. 微生物学通报, 2021, 48: 948-959.

[24] Yang J, Li Y, Wen Z, et al. Oscillospira - a candidate for the next-generation probiotics[J]. Gut Microbes, 2021, 13: 1987783.

[25] 纪仲岚, 朱彧. 肠道巨单胞和大肠杆菌属对脑卒中的诊断效能[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36: 1-3.

[26] Kong Q, Wang B, Tian P, et al. Daily intake of Lactobacillus alleviates autistic-like behaviors by ameliorating the 5-hydroxytryptamine metabolic disorder in VPA-treated rats during weaning and sexual maturation[J]. Food Function, 2021, 12: 2591-2604.

[27] Galyov EE, Brett PJ, DeShazer D. Molecular insights into Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei pathogenesis[J]. Annu Rev Microbiol, 2010, 64: 495-517.

[28] 裴杨柳. 基于16SrRNA序列分析的阿尔茨海默病患者肠道菌群的差异性研究[D]. 蚌埠医学院, 2021.

[29] 李旭蕊, 李剑, 李岩鹏, 等. 卡巴拉汀对阿尔茨海默病模型小鼠肠道菌群及认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20: 3827-3831.

(本文编辑:王晶)