

阿尔茨海默病与肠道微生态研究进展*

樊玉健 综述, 刘 静, 王培昌, 曹敬荣[△] 审校

首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是临床上最常见的一种痴呆类型,肠道微生态失调引起的肠道和血脑屏障的通透性增加可能是影响 AD 发病的重要诱因。肠道菌群通过肠道微生物-肠道-脑轴(肠-脑轴)调节中枢神经系统,在 AD 患者的认知功能、临床症状的变化及发展中发挥重要的作用。该文对目前 AD 中肠道菌群失调和炎症因子变化的关系,以及以肠道菌群为 AD 治疗靶点的方法等进行综述,以阐明肠道微生态的改变影响 AD 患者的认知功能、在 AD 发病早期的诊断潜力,了解肠道菌群参与调控 AD 的潜在机制等研究新进展,为 AD 的治疗提供新的思路。

关键词: 肠道菌群; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 肠-脑轴; 神经炎症; 血脑屏障

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.013 **中图法分类号:** R446.5; R749.16

文章编号: 1673-4130(2024)18-2244-06 **文献标志码:** A

Research progress of Alzheimer's disease and intestinal microecology*

FAN Yujian, LIU Jing, WANG Peichang, CAO Jingrong[△]

Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common types of dementia in clinical practice. The increased permeability of the gut and blood-brain barrier caused by intestinal microecological dysbiosis may be an important incentive to affect the incidence of AD. Gut microbiota regulates the central nervous system through the gut microbiota-gut-brain axis (gut-brain axis), and plays an important role in the cognitive function, occurrence and development of clinical symptoms in AD patients. This review comprehensively reviewed the current literature on the relationship between gut microbiota dysregulation and inflammatory cytokine changes in AD, and the treatment of AD targeting with gut microbiota, so as to clarify the new progress in the influence of intestinal microecology changes on the cognitive function of AD patients, the potential diagnosis in the early onset of AD, and the potential mechanism of gut microbiota participating in the regulation of AD. It provides a new idea for the treatment strategy of AD.

Key words: gut microbiota; Alzheimer's disease; β -amyloid protein; gut-brain axis; neuroinflammation; blood-brain barrier

阿尔茨海默病(AD)是一种与衰老及特定神经病理学表现相关的慢性退行性疾病^[1],呈进行性隐匿性发病,疾病初期无明显症状,病程中后期患者的临床表现为记忆突然恶化。AD 的发病因纤维神经元的损伤,导致患者出现认知功能障碍、精神行为异常、远期记忆力的缺失、丧失以往已掌握的基本生活技能和常识,并且出现性格上的改变,患者的精神及躯体持续受到严重危害,进而死亡^[2]。目前 AD 的病因尚不明确,但其发病呈家族聚集性,多在 65 岁以后发病,推

测可能与遗传及环境因素有关。近年来,许多研究显示肠道微生态的变化与 AD 的发病及疾病进展有关^[3-5],并在 AD 的相关致病机制中发挥潜在作用。

1 肠道微生态及其与疾病关系

肠道微生态由肠道正常菌群及其生活的环境构成,肠道菌群是其核心部分,肠道菌群及其代谢产物与自身免疫、衰老等有着密不可分的联系。因此,研究肠道微生态与疾病的关系,多集中在肠道菌群及其代谢产物方面。肠道菌群是寄生于人体肠道内的微

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(82030064);国家自然科学基金项目(81871714,81901406,82102487);首都医科大学宣武医院“汇智”人才工程学者计划(HZ2021PYLJ023);首都医科大学科研培育基金项目(PYZ23052);北京市高层次公共卫生技术人才建设项目(学科骨干-01-023)。

[△] 通信作者, E-mail: 13683581168@126.com。

生物群,其数量多达 100 万亿,细胞数量约为人体自身细胞数量的 10 倍。肠道菌群包括超过 1 000 个不同种系,细菌基因的数量多达 300 万个,大约是自身基因数量的 150 倍。据估计,人体整个肠道菌群的总质量为 1.5~3 kg。但是,由于肠道菌群的样本采集、培养基的选择、培养条件、培养时间和鉴定方法等多方面因素的影响,肠道菌群的培养与鉴定具有一定的局限性,目前临床工作者对肠道菌群的确切组成尚不完全清楚。有研究发现,正常人体肠道微生物群主要由两个门组成,即厚壁菌门和拟杆菌门,二者的比值厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)可以作为评估肠道菌群健康程度的指标,婴儿期为 0.4 左右,随着人体发育,比值逐渐增长,成年后约为 10.9 左右,并且在成年后保持稳定。随着衰老,比值开始逐步下降,老年人群的 F/B 值约为 0.6 左右^[6]。

肠道菌群与人类健康之间的关系越来越受到重视。华盛顿大学等机构的科学家们通过研究^[7]发现,脆弱拟杆菌数量在息肉患者的黏膜组织活检中出现明显上升。该研究揭示了肠道菌群中特定菌群水平增加,机体结肠息肉发生癌变的可能性会更大。维也纳大学的研究^[8]发现,胃肠道中克雷伯菌的过度生长可能与早产儿机体特定免疫细胞数量的增加和神经性损伤的发生有关。此外,许多研究表明,肠道菌群与精神分裂症、类风湿关节炎、多发性硬化症及 AD 等疾病有关,肠道菌群有望成为其潜在的生物学标志物^[9-12]。

2 AD 及其流行病学

AD 是老年痴呆类型中最常见的类型,约占全部痴呆类型的 60%~70%。AD 是一种中枢神经系统退行性疾病,其临床特征为进行性认知功能障碍,症状开始于记忆衰退和独立生活能力的降低^[1]。据世界卫生组织估计,目前全球有超过 5 500 万人患有痴呆症。估计这一数字到 2030 年时将上升到 7 800 万人,到 2050 年时则将达到 1.39 亿人。根据《The China Alzheimer Report 2022》报道,我国的痴呆患者约有 1 507 万,包括 983 万 AD 患者^[13]。随着全球人口预期寿命的增加,AD 的发病率持续显著上升,这给家庭和社会造成了沉重的负担。

AD 是一种复杂的、多因素的疾病且 AD 的致病机制十分复杂。根据疾病进展,分为轻度认知功能障碍(MCI)期和痴呆期。MCI 期分为遗忘型 MCI(aMCI)和非遗忘型 MCI(naMCI)。AD 的病理表现为细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)沉积所形成的老年斑和细胞内过度磷酸化的 Tau 蛋白堆积所形成的神经纤维缠结(NFTs)。这些病理学变化通常伴随着丰富的微血管损伤,包括血管淀粉样沉积,以及受影响的大脑区域出现明显炎症。然而,目前的临床试验中,靶向清

除 A β 的药物,均未能减轻患者的症状,目前尚未找到能够改变 AD 病理过程的有效药物。因此,研究人员普遍认为,应当在老年斑和神经纤维缠结形成前,提早对 AD 患者的病程进行干预,预防神经损伤及 A β 和 Tau 蛋白的沉积。但在疾病发生早期,缺乏有效而敏感的生物标志物组合成为 AD 早期诊断的瓶颈。

基于目前的研究困境,除了以往的血液、脑脊液和影像学标志物外,科研人员关注到肠道菌群作为 AD 早期诊断标志物的可能,并且有越来越多的证据表明,人类肠道共生菌群通过肠道微生物-肠道-大脑轴(肠-脑轴)调节大脑的功能,且肠道菌群在 AD 早期发展的相关机制中起着潜在的作用,有望成为有效的肠道标志物^[14-19]。

3 肠道微生物生态与 AD 的发生发展关系

3.1 肠-脑轴机制 近年来,不断有研究表明肠道微生物生态改变与 AD 具有密切关系^[14-19]。肠道菌群是人体内最庞大和复杂的微生物群,其对机体健康,尤其是中枢神经系统退行性病变具有重要的调节作用。其中肠-脑轴机制是肠道微生物干预中枢神经系统退行性病变的重要途径。肠-脑轴是一种连接大脑、中枢神经系统、肠神经系统以及自主神经系统的神经双向通路。该机制主要通过以下 3 种途径来调控大脑功能:一是肠道菌群可以通过影响直接与迷走神经相连的肠道神经元,从而直接影响传递到大脑的肠道信号;二是肠道细菌可以参与合成一些化学物质,包括神经递质和激素,它们可以通过其他周围神经网络向大脑发出信号;三是肠道细菌或其代谢产物通过刺激肠道免疫系统,使肠道免疫细胞产生炎症因子来干扰大脑的免疫反应^[20-21]。

3.2 AD 患者肠道菌群变化 AD 与肠道菌群的多样性和丰度变化显著相关。AD 患者的肠道中,肠道菌群的多样性明显降低,优势菌种变化明显^[22-23]。老年人的肠道菌群优势菌种以瘤胃菌科、拟杆菌科和毛螺菌科为主,其肠道细菌衰老的特点是亚优势细菌丰度增加,优势细菌丰度降低^[22]。有研究对比了健康老年人(≥ 60 岁)和健康中年人(50~<60岁)的粪便菌群组成^[23],结果显示:两组另枝菌属相对丰度与年龄呈负相关;中年组脱硫弧菌属和普氏栖粪杆菌属相对丰度与年龄呈负相关;老年组粪球菌属相对丰度显著升高,乳酸杆菌属和草酸杆菌属相对丰度与年龄呈负相关,萨特菌属相对丰度与年龄呈正相关;中年组的拟杆菌门和老年组以嗜黏蛋白阿克曼菌为代表的瘤胃菌门的相对丰度与血清免疫球蛋白(两组分别对应 IgG 和 IgA)水平和 CD8⁺T 细胞呈正相关、与 CD4⁺/CD8⁺呈负相关,说明衰老过程中肠道菌群组成的改变和多样性的下降与免疫老化相关。

这些与年龄相关的肠道菌群变化可以诱发局部

和全身的炎症反应,导致胃肠道发生炎症反应,通透性增强,并且促进血脑屏障损伤和神经炎症。各种肠道微生物及其代谢物可通过调节 AD 发病过程中所涉及的各种病理生理过程,如神经炎症和其他炎症过程、A β 沉积、神经营养因子(BDNF)和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)信号通路等,在 AD 发病中发挥重要作用^[24]。

3.3 肠道微生态失调与 AD 发生的可能机制 近年来许多研究表明,肠道微生态中菌群失调与 AD 的发病机制有关^[25-26]。肠道菌群失调可能通过以下几种机制破坏 AD 患者的大脑神经,引发患者的认知功能下降。

3.3.1 肠道菌群激发炎症反应 肠道细菌的产物如脂多糖,可以损伤肠道的黏膜,导致肠道黏膜生成大量的黏液,引起肠道黏膜上皮的异常增生,使肠道通透性提升,这在很大程度上破坏了患者机体肠道黏膜的屏障作用。机体受到刺激产生内毒素血症,免疫系统受到刺激产生免疫反应,患者出现神经炎症,导致患者认知能力降低,尤其抑制形成长期记忆的能力。有研究显示,果糖喂养的小鼠粪便中的肠道菌群组成改变且短链脂肪酸(SCFAs)的浓度显著低于普通小鼠,研究表明,SCFAs 塑造了肠道菌群,改善了果糖喂养小鼠的肠道上皮屏障损伤和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(NLRP6)炎症小体功能障碍^[27]。近期研究发现,肠道菌群的组成发生变化可导致肠道细菌代谢产物异常,引起苯丙氨酸和异亮氨酸的外周积累,从而刺激辅助性 T(Th)1 细胞的分化和增殖,脑浸润的外周 Th1 细胞与 M1 型小胶质细胞激活相关,可引起脑内 M1 型小胶质细胞的活化,导致 AD 相关神经炎症的发生,最终导致认知功能障碍;甘露特钠胶囊能够抑制肠道菌群失调和相关的苯丙氨酸与异亮氨酸的积累,同时减少 A β 的沉积和 Tau 蛋白的磷酸化,控制神经炎症并逆转认知障碍,达到治疗 AD 的目的^[28]。

3.3.2 肠道菌群引发 A β 聚集 肠道菌群中许多菌种,如芽孢杆菌、葡萄球菌、链霉菌及大肠埃希菌等均可分泌淀粉样蛋白或其降解物,这些菌种可以诱发氧化应激反应,激活小胶质细胞,释放大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、Toll 样受体 4(TLR4)等。肠道菌群所分泌的淀粉样蛋白或其降解物可以通过激活这些受体将信号传递至中枢神经系统,且随着宿主的衰老,肠道通透性和血脑屏障通透性的升高,信号的传递不断加速,进一步加速 AD 的进展。有研究发现,APP/PS1 小鼠注射脂多糖后,可引发炎症反应,激活 NLRP3 炎症小体,可以降低小胶质细胞对 A β 的清除率,从而进一步加重 AD 的进展^[29-30]。科研人员利用细菌 16S rRNA

测序技术发现,与健康小鼠相比,APP/PS1 小鼠的肠道细菌构成有明显差异,无菌小鼠大脑中 A β 水平明显更少^[3]。另一研究发现,间歇性禁食的小鼠肠道菌群的种属和丰度均发生了明显的变化,说明间歇性禁食对肠道菌群的组成有显著的影响,并且,间歇性禁食小鼠的海马和皮质的 A β 斑块的沉积明显减少,AD 小鼠的反应性小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生明显减弱^[31]。还有研究表明,肠道菌群及其代谢物可启动 CCAAT/增强子结合蛋白 β /天冬氨酸内肽酶(C/EBP β /AEP)信号传导途径,进一步产生更多的异常切割的 β 淀粉样前体蛋白和 Tau 蛋白,引起大量 A β 聚集,而且 R13 前体药物诱导的唾液乳杆菌拮抗 C/EBP β /AEP 轴,可以减轻肠道泄漏及氧化应激反应^[32]。这些发现都阐述了肠道菌群与 A β 斑块的形成相关。

3.3.3 肠道菌群有益代谢产物减少 肠道菌群的代谢产物如 5-羟色胺(5-HT)由肠道产孢类细菌通过影响色氨酸羟化酶(TpH)来控制其表达的量。5-HT 由肠内分泌细胞或黏膜肥大细胞产生,控制平滑肌细胞收缩或舒张。大脑特定区域(海马)的 5-HT 的水平与 AD 患者的攻击性和焦虑状态有明显的相关性,而且抑郁患者长期服用抗抑郁药物可以降低 A β 水平,降低 AD 发生风险。研究发现,丁酸能在体外实验中抵制 A β 肽链形成有神经毒性的蛋白,并且丁酸可以改善并恢复组蛋白乙酰化相关的学习相关基因的表达,提升神经可塑性和长期记忆的形成能力,改善大脑健康^[33]。 γ -氨基丁酸(GABA)是双歧杆菌和乳酸杆菌分解谷氨酸所产生的代谢物,它可以在大脑中充当神经递质的作用。GABA 是大脑的主要抑制性神经递质和肠道功能的调控物质,并且研究发现 GABA 的失调与 AD 明显相关,GABA 有望成为 AD 药物治疗的新靶点^[34]。

综上所述,肠道菌群及其代谢产物通过上述机制多方面参与 AD 的发生发展。肠道菌群通过调节神经炎症、诱导 A β 聚集、肠道菌群有益代谢产物减少等多种途径在 AD 的发生发展中发挥重要的作用。但目前缺少系统、连续的基础实验和临床研究,尚未有公认的标志性肠道菌群,需要进一步讨论肠道菌群及其代谢产物作为 AD 诊断生物标志物的应用前景。

3.4 以肠道菌群及其代谢产物作为 AD 诊断的生物标志物 近年来,肠道微生态中的肠道菌群及其代谢产物作为 AD 早期诊断的生物标志物的研究受到较多学者关注并一度成为研究热点。LIU 等^[35]基于优势菌群的鉴别模型能有效区分 aMCI、AD 与健康对照[曲线下面积(AUC)分别为 0.890、0.940]及 AD 与 aMCI(AUC 为 0.925)。基于肠杆菌科细菌家族丰度的模型可区分 AD 与 aMCI(AUC 为 0.688)和健康对

照(AUC 为 0.698),提示肠杆菌科细菌有望成为 MCI 期患者新的治疗靶点,为 AD 的提前干预或疾病预防提供新的线索。WU 等^[36]研究发现,利用吡啶丙酮酸(IPYA)和 5 种 SCFAs(甲酸、乙酸、丙酸、2-甲基丁酸和异戊酸)的生物标志物组合,可有效鉴别 aMCI、AD 与健康对照(AUC 均为 0.999),尤其 IPYA 可准确地区分 aMCI 和 AD,对 AD 的早期检测和干预非常关键。另有研究发现,肠道中阿克曼菌属与海马萎缩呈正相关,乳酸菌属丰度与 A β 沉积水平呈正相关^[37]。该团队根据 AD 患者肠道微生物数据建立的诊断模型,诊断 MCI 的灵敏度为 93%,分类错误率仅 6.3%。该研究还发现,AD 患者粪便中的毛螺菌科、乳杆菌属、链球菌属、双歧杆菌属、布劳特菌属、大肠埃希菌等增加,另枝菌属、拟杆菌属、狄氏副拟杆菌、萨特菌属、帕拉普菌属则减少^[37]。以上述肠道菌群区分 MCI 和 AD 患者的准确度可达 93%。另有研究发现,与健康对照组或淀粉样阴性对照组相比,认知受损的脑淀粉样变性患者的粪便中抗炎大肠埃希菌的丰度降低,促炎大肠埃希杆菌属及志贺杆菌的丰度增加,且脑淀粉样变性患者血清中促炎细胞因子(包括 IL-6、CXCL2、CXCL3、NLRP3 和 IL-1b)水平升高,而抗炎因子(如 IL-10)水平降低^[38]。

上述研究充分展示了肠道菌群及其代谢产物作为 AD 诊断生物标志物的可能性,肠道菌群及其代谢产物作为 AD 早期诊断的生物标志物具有良好的应用前景。

3.5 以肠道菌群作为 AD 靶点的治疗方法

3.5.1 益生菌 益生菌也可以调节肠-脑轴 益生菌混合物的使用通过增加放线菌和拟杆菌来改善 AD 动物模型中的肠道菌群,对增强长期记忆、炎症和神经可塑性有明显影响^[39]。最近,一项对转基因 AD 小鼠的研究表明,给予多菌株益生菌制剂 SLAB51 治疗,可诱导激活沉默信息调节因子 1(SIRT1)依赖机制,显著降低 AD 小鼠大脑中的氧化应激^[40]。此外,乳酸杆菌和双歧杆菌的多物种混合物的益生菌整合已被证明能够改变特定的脑代谢物,如 GABA 和谷氨酸^[41]。益生菌与双歧杆菌短 A1 菌株整合后,免疫反应和神经炎症也受到抑制^[42]。此外,嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌、乳芽孢杆菌和长芽孢杆菌的整合改善了海马内注射 A β 1-42 大鼠的学习障碍和氧化应激^[43]。

3.5.2 粪便微生物群移植(FMT) FMT 是一种将来自供体的粪便物质溶液(通过结肠镜检查、鼻胃管或口服药片)转移到受体肠道的过程,目的是直接改变肠道菌群组成。将野生型小鼠的健康粪便微生物群移植到 AD 小鼠模型中,可以改善认知障碍、减少 A β 沉积并降低促炎标志物的循环水平^[44]。另一项研究也证实,FMT 可以改善认知障碍、降低 A β 沉积和

Tau 蛋白表达、增强突触可塑性及增加肠道内产生 SCFAs 的细菌^[45]。FMT 在人类的实验中,也有成功案例。HAZAN 等^[46]研究证实,1 例 82 岁男性在接受 1 例 85 岁女性(接受者的妻子)的 FMT 后,AD 症状(认知功能、记忆和情绪)得到改善。另有案例研究显示,1 例患有 AD 和严重艰难梭菌感染的 90 岁女性,接受了 1 例 27 岁健康男性的 FMT 治疗后,认知功能、菌群多样性和 SCFAs 产生均得到改善^[47]。

3.5.3 抗菌药物 抗菌药物通常用于清除或防止细菌在人体内的定植,而不针对特定类型的细菌。如果肠道菌群在 AD 中起重要作用,那么能够改变肠道菌群组成的物质,如抗菌药物,可以对疾病产生积极或消极的影响。2004 年,一项多西环素和利福平联合治疗 AD 患者的随机对照试验显示,治疗 6 个月时,抗菌药物组标准化 AD 评估量表认知量表(SADAS-cog)评分的恶化程度明显低于安慰剂组,患者的认知障碍有明显改善^[48]。但使用抗菌药物治疗 AD 和其他神经退行性疾病目前缺乏有效科学依据,亦有可能导致细菌耐药发生,仍需进一步评估和验证。

4 展 望

肠道微生态与 AD 的相关研究为 AD 的发病机制、临床诊断和治疗方法都提供了新的线索,也为 AD 临床药物的研发提供了新的研究思路。例如,通过益生菌、FMT、抗菌药物等手段干预肠道菌群的构成来治疗 AD,通过抑制或减少肠道菌群有害代谢物、减轻 A β 沉积来治疗 AD 等。但是细菌与 AD 发病机制的相关性仍待进一步研究,并且菌群影响 AD 患者认知症状之间的具体机制尚不清楚。同时,以肠道菌群作为 AD 的治疗手段,仍然缺少基础实验与大规模的临床试验。因此,需要在这一领域进行更多的探索,以推动 AD 的研究。

参考文献

- [1] QUERFURTH H W, LAFERLA F M. Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(4): 329-344.
- [2] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(3): 327-406.
- [3] SAJI N, NIIDA S, MUROTANI K, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1008.
- [4] VOGT N M, KERBY R L, DILL-MCFARLAND K A, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13537.
- [5] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, et al. Reduction of abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41802.
- [6] MARIAT D, FIRMESE O, LEVENEZ F, et al. The Fir-

- micutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9:123.
- [7] KORDAHI M C, STANAWAY I B, AVRIL M, et al. Genomic and functional characterization of a mucosal symbiont involved in early-stage colorectal cancer[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(10):1589-1598. e6.
- [8] SEKI D, MAYER M, HAUSMANN B, et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(10):1558-1572. e6.
- [9] GAO Y, LIU X, PAN M, et al. Integrated untargeted fecal metabolomics and gut microbiota strategy for screening potential biomarkers associated with schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 156:628-638.
- [10] iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course[J]. *Cell*, 2022, 185(19):3467-3486. e16.
- [11] CORREALE J, HOHLFELD R, BARANZINI S E. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9):544-558.
- [12] CHENG M, ZHAO Y, CUI Y, et al. Stage-specific roles of microbial dysbiosis and metabolic disorders in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(12):1669-1677.
- [13] REN R, QI J, LIN S, et al. The China Alzheimer Report 2022[J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(1):e100751.
- [14] ANGELUCCI F, CECHOVA K, AMLEROVA J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):108.
- [15] KOWALSKI K, MULAK A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(1):48-60.
- [16] LIN C, ZHAO S, ZHU Y, et al. Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17:1309-1317.
- [17] CHANG C H, LIN C H, LANE H Y. D-glutamate and gut microbiota in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2676.
- [18] PLUTA R, UŁAMEK-KOZIOŁ M, JANUSZEWSKI S, et al. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(6):5539-5550.
- [19] ZHANG M, ZHAO D, ZHOU G, et al. Dietary pattern, gut microbiota, and Alzheimer's disease[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(46):12800-12809.
- [20] ROMIJN J A, CORSSMIT E P, HAVEKES L M, et al. Gut-brain axis [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(4):518-521.
- [21] MONTIEL-CASTRO A J, GONZÁLEZ-CERVANTES R M, BRAVO-RUISECO G, et al. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality[J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7:70.
- [22] BIAGI E, FRANCESCHI C, RAMPELLI S, et al. Gut microbiota and extreme longevity [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(11):1480-1485.
- [23] SHEN X, MIAO J, WAN Q, et al. Possible correlation between gut microbiota and immunity among healthy middle-aged and elderly people in southwest China[J]. *Gut Pathog*, 2018, 10:4.
- [24] NAGU P, PARASHAR A, BEHL T, et al. Gut microbiota composition and epigenetic molecular changes connected to the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(7):1436-1455.
- [25] WU S C, CAO Z S, CHANG K M, et al. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila* [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):24.
- [26] BÄUERL C, COLLADO M C, DIAZ CUEVAS A, et al. Shifts in gut microbiota composition in an APP/PSS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease during lifespan[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 66(6):464-471.
- [27] LI J M, YU R, ZHANG L P, et al. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation; a benefit of short-chain fatty acids[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1):98.
- [28] WANG X, SUN G, 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.
- [29] SAKSIDA T, KOPRIVICA I, VUJIČIĆ M, et al. Impaired IL-17 production in gut-residing immune cells of 5xFAD mice with Alzheimer's disease pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(2):619-630.
- [30] QIAN X H, SONG X X, LIU X L, et al. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68:101317.
- [31] PAN R Y, ZHANG J, WANG J, et al. Intermittent fasting protects against Alzheimer's disease in mice by altering metabolism through remodeling of the gut microbiota[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(11):1024-1039.
- [32] CHEN C, AHN E H, KANG S S, et al. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(31):eaba0466.
- [33] NAGPAL R, NETH B J, WANG S, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47:529-542.
- [34] CALVO-FLORES GUZMÁN B, VINNAKOTA C, GOVINDPANI K, et al. The GABAergic system as a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2018, 146(6):649-669.

- [35] LIU P, WU L, PENG G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80:633-643.
- [36] WU L, HAN Y, ZHENG Z, et al. Altered gut microbial metabolites in Amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: signals in host-microbe interplay [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1):228.
- [37] LI B, HE Y, MA J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(10):1357-1366.
- [38] CATTANEO A, CATTANE N, GALLUZZI S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49:60-68.
- [39] DISTRUTTI E, O'REILLY J A, 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(9): e106503.
- [40] BONFILI L, CECARINI V, CUCCIOLONI M, et al. SLAB51 probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(10):7987-8000.
- [41] O'HAGAN C, LI J V, MARCHESI J R, et al. Long-term multi-species Lactobacillus and Bifidobacterium dietary supplement enhances memory and changes regional brain metabolites in middle-aged rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 144:36-47.
- [42] KOBAYASHI Y, SUGAHARA H, SHIMADA K, et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13510.
- [43] ATHARI NIK AZM S, DJAZAYERI A, SAFA M, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1-42) injected rats[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2018, 43(7):718-726.
- [44] KIM M S, KIM Y, CHOI H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model[J]. *Gut*, 2020, 69(2):283-294.
- [45] SUN J, XU J, LING Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):189.
- [46] HAZAN S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6):300060520925930.
- [47] PARK S H, LEE J H, SHIN J, et al. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report[J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(10):1739-1744.
- [48] LOEB M B, MOLLOY D W, SMIEJA M, et al. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52(3):381-387.

(收稿日期:2024-01-17 修回日期:2024-06-28)

(上接第 2243 页)

- 统性疾病相关性的研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5):463-466.
- [17] WOLLENBERG A, WERFEL T, RING J, et al. Atopic dermatitis in children and adults: diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(13):224-234.
- [18] 王志亮, 逢越, 李庆伟. 白细胞衍生趋化因子 2 及其受体介导的信号通路与疾病[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(9):879-885.
- [19] L'HERMITTE A, PHAM S, CADOUX M, et al. Lect2 controls inflammatory monocytes to constrain the growth and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):160-178.
- [20] ZHAO K, XU F, JIANG X, et al. Serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 level is associated with atopic dermatitis patients [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):11006-11012.
- [21] 王冬雪, 谢瑶, 舒晓明, 等. 类风湿关节炎患者外周血 TL1A 表达水平及其临床意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2011, 17(6):337-339.
- [22] 陈新敬, 浦晓东. TL1A: 一个新的 TNF 家族成员[J]. *国际免疫学杂志*, 2007, 30(5):1-5.
- [23] HISAMOTO T, SUGA H, YOSHIKAZI-OGAWA A, et al. Increased serum levels of tumor necrosis factor-like ligand 1a in atopic dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):1813-1821.
- [24] BAMIAS G, EVANGELOU K, VERGOU T, et al. Up-regulation and nuclear localization of TNF-like cytokine 1A (TL1A) and its receptors DR3 and DcR3 in psoriatic skin lesions[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(9):725-731.
- [25] 张丽芳, 盛晚香, 缪泽群, 等. TL1A 及其受体 DcR3 在寻常型银屑病皮损中的表达[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016, 32(11):648-652.

(收稿日期:2024-04-26 修回日期:2024-07-01)