

Research Progress on the Relationship between Intestinal Flora and Alzheimer's Disease

Jiahui Wei¹, Feng Zhao², Jingwei Dong², Xiaofeng Wang², Peng Guo¹

¹The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

²The Anesthesiology Department of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi
Email: 2092840132@qq.com

Received: May 6th, 2019; accepted: May 22nd, 2019; published: May 29th, 2019

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a central nervous system degenerative disease that has become one of the major health and socioeconomic problems facing the world. No effective prevention and treatment methods have been found so far. Studies have shown that the intestinal flora can affect the typical pathological features of AD such as deposition of amyloid β ($A\beta$), hyperphosphorylation of tau, and neuroinflammation through the brain-gut axis. Microbial preparations and fecal transplantation methods that have emerged in recent years can prevent the development of AD-related cognitive dysfunction. Therefore, this article reviews the correlation between intestinal flora and AD, aiming to find new strategies for prevention and treatment of AD.

Keywords

Intestinal Flora, Alzheimer's Disease, Brain-Gut Axis, Cognitive Dysfunction

肠道菌群与阿尔茨海默病的相关性研究进展

魏佳慧¹, 赵峰², 董靖玮², 王晓峰², 郭鹏¹

¹山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原

²山西医科大学麻醉学院, 山西 太原
Email: 2092840132@qq.com

收稿日期: 2019年5月6日; 录用日期: 2019年5月22日; 发布日期: 2019年5月29日

摘要

阿尔茨海默病(AD)是一种中枢神经退行性病变, 目前已成为全球面临的重大健康和社会经济问题之一, 至

今仍未找到有效的防治方法。研究显示,肠道菌群可以通过脑-肠轴影响 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积、tau蛋白的过度磷酸化和神经炎症等AD典型病理特征。近几年兴起的微生物制剂和粪菌移植方法能够阻止AD相关的认知功能障碍的发生发展。因此,本文就肠道菌群与AD的相关性研究展开综述,旨在寻找防治AD的新策略。

关键词

肠道菌群, 阿尔茨海默病, 脑-肠轴, 认知功能障碍

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种中枢神经退行性病变,患者主要表现为认知功能障碍、记忆力逐渐衰退、行为异常及社交障碍等,直至痴呆[1]。《2018年全球阿尔茨海默病报告》指出AD是人类的问题,也是一个全球性的问题。全球每3秒钟就将有1例痴呆患者产生。2018年全球约有5千万人患有AD,到2050年,这一数字将增至1.52亿。据估计,2018年全球社会AD相关成本为1万亿美元,到2030年,这一数字将增至2万亿美元。随着人口老龄化进程的不断加剧,AD已成为全球面临的重大健康和社会经济问题之一。

1.1. 病理特征

AD患者的病理解剖检查可见大脑半球皮质弥漫性萎缩,脑回皱缩,脑沟增宽,以颞、顶和前额叶最明显,颞叶特别是海马区萎缩。组织病理学典型改变是老年斑、神经原纤维缠结、胶质增生和神经元缺失[2]。老年斑的中心是 β 淀粉样蛋白,周围缠绕着无数的蛋白和细胞碎片,老年斑形成的同时,伴随着广泛的进行性大脑突触的丢失,这与最早的临床表现即短时记忆障碍有关。神经元纤维缠结的主要组分是高度磷酸化的微管相关蛋白,即tau蛋白。高度磷酸化的tau蛋白丧失了对微管的稳定作用,可导致细胞骨架结构分解破坏。神经炎症即星型胶质细胞和小胶质细胞的大量增生最终导致神经元的缺失。

1.2. 发病机制

1.2.1. A β 级联假说

β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)是由其前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)经过剪辑加工后形成的,A β 异常沉积对神经元的毒性作用在AD的发病过程中起重要作用。AD患者脑中APP主要经过 β -分泌酶途径剪辑降解形成不溶性多肽斑块形成等。有报道显示,A β 引起的细胞内钙超载被视为A β 发挥神经毒性作用的一个共同通路,细胞内的钙持续升高,可最终造成细胞器受损,细胞功能减退,神经元出现凋亡[3]。大量研究证实,A β 尚可通过抑制胆碱能神经元乙酰胆碱合成、诱导神经元凋亡、引发氧化应激反应等途径促进AD的发生[4]。

1.2.2. tau蛋白过度磷酸化学说

tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFTs)是AD的另一主要病理特征。现有的研究证实,tau蛋白的过度磷酸化和tau蛋白聚集的量与AD的病程进展和严重程度呈正相关。tau蛋白的过度磷酸化促进微管组装的生物学活性,且蛋白水解酶的抗性增强,一是与微管分离,

加速微管集聚,二是 tau 蛋白的自身集聚加速导致 NFTs,产生神经毒性[5]。Zhou 等[6]发现,致病性 Tau 蛋白可通过其 N 末端结构域来结合突触囊泡,干扰突触囊泡的迁移和释放,降低神经递质的传递效率,损害神经元突触传递。

1.2.3. 神经炎症

流行病学调查发现,长期服用非甾体类抗炎药的人群中,AD 的发病率明显低于普通人群[7],提示 AD 的发病可能与神经炎症相关。小胶质细胞是脑内主要的炎症反应细胞,Weinreb [8]等证明 AD 患者脑组织中胶质细胞异常活化,分泌多种炎症物质,导致下游一系列病理变化,最终引起神经元死亡,造成神经功能丧失和 AD 的发生。研究者在 AD 患者脑内的老年斑周围发现有大量小胶质细胞聚集,且斑块内也有小胶质细胞的浸润, $A\beta$ 作为构成老年斑的主要成分,可诱导小胶质细胞转为促炎的激活状态,产生大量的神经毒性因子和神经免疫炎症因子[9]。

目前,临床用于治疗 AD 的药物主要是非竞争性 N - 甲基 - D - 天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂和胆碱酯酶抑制剂。但是药物治疗仍以改善临床症状为主,尚不能逆转或阻止病情进展[10]。有关 AD 患者的神经营养性因子疗法、代谢增强剂、细胞膜调节剂、抗毒抗炎治疗、抗淀粉样蛋白、基因治疗与神经细胞移植等治疗方法也越来越引起人们的关注,但均尚未取得良好疗效。关于 AD 的治疗方法有待人们进一步探索。

2. 肠道菌群

2.1. 肠道菌群组成

人体肠道内有 1,000~1,150 种,约 100 万亿细菌,是人体细胞数量的 10 倍,总重量约为 1.5 kg,相当人体肝脏的重量。人体肠道微生物群落的宏基因组学中,所包含的基因目约为人体自身基因数的 100 倍[11]。在健康人体的胃肠道细菌中,拟杆菌门和厚壁菌门多于 90%。

研究表明,随着年龄的增长,人体肠道菌群的结构也发生改变,改变的总趋势是双歧杆菌检出率下降,肠杆菌科细菌和肠球菌则增加。双歧杆菌和乳杆菌是人体肠道中最重要的两种益生菌,其数量和组成对维持健康肠道环境和提高免疫功能起着关键作用[12]。Mitsuoka [13]的研究也证实了这一点,即随着年龄的增长,双歧杆菌数量下降,而梭菌属、链球菌和肠杆菌科数量增加。B/E 值(肠道菌群中双歧杆菌与肠杆菌数量之比)可反映肠道菌群的状况,是反映肠道定植抗力的一个重要指标。研究表明,少年组 B/E 值是老年组的 57.5 倍,可见双歧杆菌与年龄密切相关[14]。

2.2. 肠道菌群的功能

肠道菌群有促进人体营养物质的吸收、合成维生素、促进免疫、系统发育、维护免疫系统正常功能等重要作用。定植于人体肠道的微生物能够分解人体不易消化的多糖、寡聚糖以及糖蛋白质等,生成短链脂肪酸为宿主提供能量以及为肠道菌群生长繁殖提供营养物质[15]。肠道菌群能通过构建黏膜屏障,包括物理屏障和化学屏障,通过自身屏蔽和影响机体免疫系统,抵御外来病原微生物的入侵,维持肠道内环境的稳定和微生态平衡[16]。

随着对肠道菌群和 AD 的相关性的研究逐渐深入,越来越多的证据表明,肠道菌群与中枢神经系统之间通过脑 - 肠轴相互影响,如图 1 所示。中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)通过影响营养有效性的饱足信号肽、影响肠道功能的内分泌物质和神经通路来控制肠道微生物组的组成。饱足信号肽是实现这种向下调控的关键分子中介,主要产生于胃肠道,但大多数同时也在大脑中合成[17],如肽 YY (PYY) 在餐后通过血液运输到大脑,以发挥其对饱腹感的影响[18]。中枢神经系统还可以通过皮质醇的 HPA 轴和自主神经系统(ANS)调节肠道运动、肠道上皮通透性和黏膜屏障完整性[19],Santos 等人也研究发现应激反应会引起上皮屏障缺损,并导致黏膜肥大细胞活化[20]。

肠道菌群可通过神经(微生物组直接激活神经元)、内分泌(如ECC释放5-HT)、代谢(微生物群合成神经活性分子)和免疫(中枢神经系统浸润免疫)影响中枢神经系统的活动。神经通路是通过肠神经系统(ENS)和迷走传入神经(VAN)运作的,前者是掌管胃肠道功能的ANS的主要分支,后者负责将感觉信息从内脏传递到中枢神经系统。有研究表明,肠道微生物群和肠神经元之间存在直接的相互作用,如tlr-3,7(识别病毒RNA)和tlr-2,4(识别肽聚糖和脂多糖)分别由ENS在鼠和人体内表达[21][22]。Kunze等观察到罗伊氏乳杆菌可通过抑制钙依赖钾通道增强初生大鼠结肠神经元的兴奋性[23]。Chiu等研究表明,金黄色葡萄球菌激活感觉神经元可诱导痛觉传导[24]。在内分泌通路中,肠道微生物群在HPA轴的发育和调节中起着重要作用,进而对应激反应产生重要影响。Sudo对无菌小鼠的研究表明,出生后暴露于肠道微生物组会影响HPA轴的设置值[25]。此外,血管活性肠肽(VIP)作为一种在肠道内合成的肽激素,在中枢神经系统炎症过程中也可介导免疫调节。肠道菌群的一个主要功能便是促进宿主的代谢,因此代谢途径也可影响CNS功能,色氨酸代谢的5-羟色胺能和犬尿氨酸通路的失调会影响痴呆、亨廷顿病和阿尔茨海默病的中枢神经系统病理状态[26]。而益生菌处理可以改变犬尿氨酸水平,改善中枢神经系统的病理[19]。免疫通路则是微生物-内脏-中枢神经系统信号转导的独立机制。共生细菌是已知的形成宿主免疫系统的微生物,Berer等人研究发现它可以影响周围免疫细胞对中枢神经系统的自反应活性[27]。

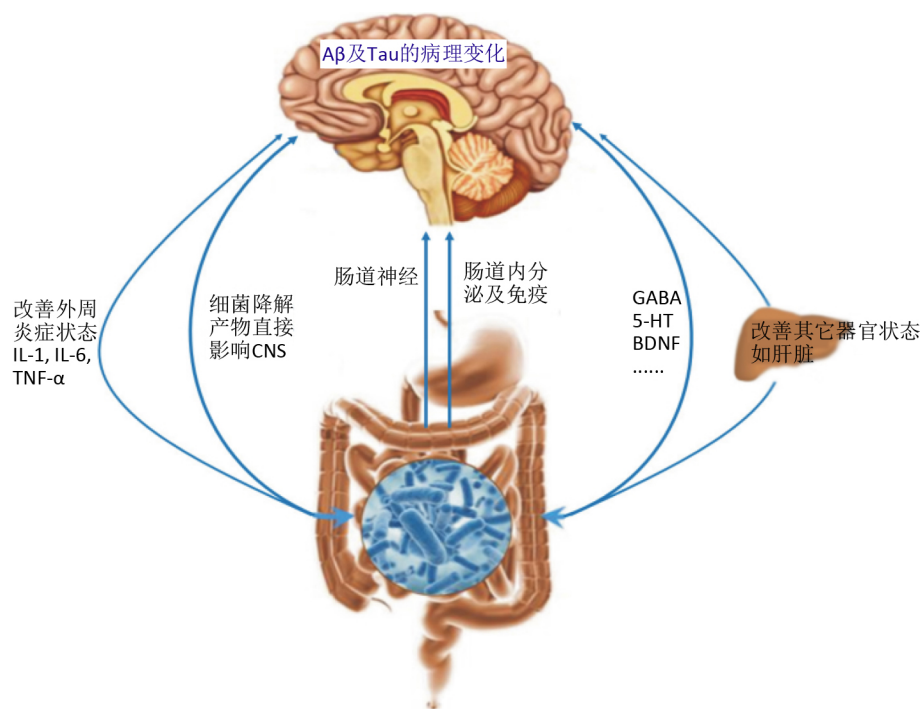


Figure 1. Possible pathways of intestinal flora affecting pathological changes in AD brain [28]

图 1. 肠道菌群影响 AD 脑内病理改变的可能途径[28]

3. 肠道菌群与 AD 的相关性

3.1. AD 中肠道菌群的变化

在 2013 年, FOX 和他的同事[29]通过对 192 个国家的微生物环境和 AD 发病率之间的关系对比,发现卫生条件差的国家,AD 的发病率显著降低。在卫生条件好的国家,肠道微生物多样性更低,AD 的发病率更高。Ziegler-Graham 等[30]调查显示,在发展中国家和乡村地区,微生物多样性更丰富并且有更充

足的机会接触微生物。然而，在发达国家和城市地区，由于良好的环境卫生状况，对比发展中国家和乡村地区，不仅微生物多样性低，且接触微生物的机会少。相比于居住在发展中国家的居民，居住在发达国家的居民患 AD 的几率更高，并且居住在北美和欧洲等发达地区的居民，其 80 岁以上老人，AD 的发病率比其他国家更高。杨璐[31]的实验结果显示，AD 小鼠肠道微生物多样性小于 WT 组肠道微生物。

3.2. 相关机制

3.2.1. A β 相关机制

肠道菌群可通过多种途径影响脑内 A β 蛋白的沉积。Pistollato 等[32]通过体外研究发现，可溶性的大肠杆菌内毒素脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)单体可加速 A β 单体聚合成不溶性的聚集体，这种促进作用随着时间的推移被强化。另外，有些肠道菌群自身也会产生淀粉样蛋白或其降解物。例如，链霉菌属(*Streptomyces*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、芽胞杆菌属(*Bacillus*)和大肠埃希菌(*Escherichia coli*)等分泌的淀粉样蛋白与 A β 42 的结构以及免疫原性相似，其能与小胶质细胞表面 TLR2 受体结合，激活细胞释放炎症因子、促进炎症反应，通过小胶质细胞监测系统识别 A β 42 肽及其错误折叠的聚集体，这种淀粉样蛋白错误折叠形成的 A β 寡聚体、纤维丝发生沉积可能导致 AD 的病理变化[33]。而小神经胶质细胞无法处理这些有毒的促炎性内含物，被认为是氧化应激升高，异常免疫激活和慢性病的分子基础。此外，肠道菌群来源的淀粉样蛋白能够诱导促炎因子 IL-17A 和 IL-22 的释放，这两个促炎因子与 AD 直接相关，可能通过胃肠道和血脑屏障进入脑内，进一步引发免疫活动、活性氧的释放以及激活在神经退行性疾病起一定作用的 TLR2/1、CD14 和 NF κ B 信号通路[34]。A β 通过肝脏清除，而 IM 紊乱可以通过影响肠道屏障、能量稳态等导致肝脏功能紊乱影响 A β 清除[35]。

3.2.2. tau 相关机制

肠道菌群影响 tau 蛋白磷酸化的途径主要有以下几条：1) 氧化应激反应：肠道微生物(Intestinal microorganism, IM)中的生孢梭菌(*Clostridium sporogenes*)能够利用色氨酸产生强抗氧化剂 3-吲哚丙酸[36]，IM 代谢产物如乳酸菌能显著提高血清中 SOD、GSH-Px 活性，提高机体抗氧化水平[37]，减轻氧化应激反应，减少 tau 蛋白的聚集。2) 炎症因子：通过尾静脉注射 Pg 菌液建立大鼠 Pg 外周感染模型实验发现，炎症反应所释放出的相关因子如白介素 1a(IL-1a)、IL-1b、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等，可以加速 tau 蛋白的过度磷酸化[38]。3) 还可能是细胞自噬的失调[39]，研究发现芍药苷可以通过减少磷酸化的 GSK-3 β ，使异常磷酸化 Tau 蛋白含量下降，降低自噬相关蛋白 LC3 II 的表达，进而对冈田酸诱导的 SH-SY5Y 细胞中的自噬活动发挥明显的抑制作用[40]。

3.2.3. 神经炎症相关机制

随着年龄的增大，肠道上皮层和血脑屏障的通透性增加，革兰阴性细菌和 LPS 发生移位，一方面侵入肠道固有层和肠系膜淋巴结、激活免疫细胞，释放促炎因子进入血液循环系统，导致“肠源性炎症反应”，使肠道屏障和血脑屏障功能进一步受损；另一方面，大量 LPS 直接通过血脑屏障进入脑内，与小胶质细胞的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)结合，激活免疫-炎症反应，释放促炎因子，产生神经炎症，进而导致 AD 的发生发展[41]。研究表明，AD 患者血浆中 LPS 的水平比健康对照组高 3 倍[42]。无菌小鼠通过炎症清除外来病原体的反应减弱，同时脑内 MG 的成熟度降低[43]。

3.3. 肠道菌群在 AD 中的应用

3.3.1. 微生物制剂

微生物制剂是在微生物学理论的指导下，调整生态失调保持生态平衡，提高宿主健康水平或增进健

康状态的生理性活菌制品及其代谢产物以及促进生理菌群生长繁殖的物质, 包括益生菌、益生元、合生素三种类型。实验研究显示, 对认知功能损伤模型小鼠经胃灌注戊糖乳杆菌植物变种(*L. pentosus* var. *plantarum*) C29后, 发现C29可明显改善小鼠的记忆功能障碍, 提高脑内BDNF的表达水平并激活了cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)的表达。此外, C29还能降低衰老标记P16、炎症标志物 p-p65 和 p-foxo3a 以及环氧合酶-2 和可诱导型一氧化氮合酶的表达[44]。比如, 离体实验显示, 屎肠球菌和鼠李糖乳杆菌可以减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生, 并且在动物试验中补充屎肠球菌和鼠李糖乳杆菌, 可以减少脑中氧化应激标记物并诱导抗氧化酶的产生[45]。Musa [46]等研究显示, 益生菌可以限制乙酰胆碱酯酶和氧化活动, 从而可以减少LPS诱发的神经炎症和记忆力下降。在一项临床试验中显示, 对于接受以乳酸杆菌和双歧杆菌为基础的益生菌治疗的AD患者, 其简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)的成绩得到了大幅提升[47]。实验结果显示, 经乳酸杆菌等益生菌发酵的牛奶产生的乙醇沉淀可以有效改善大鼠的APP代谢, 减少A β 的生成, 且有效减轻注射东莨菪碱小鼠的记忆能力损害。Liang 等[48]实验研究结果显示, 瑞士乳杆菌(*L. helveticus*)NS8 也可提高海马5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达, 并对动物模型认知功能具有明显改善作用。

3.3.2. 粪菌移植

“粪菌移植”(Fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者胃肠道内, 重建新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗。江春梅[49]等研究结果表明FMT能明显改善AD小鼠的学习记忆能力, 可能通过调节AD小鼠肠道菌群, 减少肠脑A β , 具体机制有待进一步研究。杨璐等[31]研究结果显示, 正常肠道菌群的移植影响了AD小鼠原有肠道菌群的组成进而促使AD小鼠在行为学方面的认知功能得到改善; 提高抗氧化损伤能力, 减少炎症反应水平, 促进神经元的发育、存活, 以及减少神经元凋亡, 一定程度上缓解了AD病理特征, 延缓了AD小鼠的衰老进程。

4. 结论

综上所述, 微生物制剂及FMT能够防治AD, 改善老年人的生活质量, 增加其寿命。对于肠道菌群和AD的相关性有待人们进一步的研究与探索。

基金项目

睡眠剥夺对三转基因阿尔兹海默症病模型小鼠学习记忆能力的影响及机制研究项目编号: 201810114002。

参考文献

- [1] Herrp, K. (2010) Reimagining Alzheimer's Disease-Anage-Based Hypothesis. *Journal of Neuroscience*, **30**, 16755-16762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4521-10.2010>
- [2] Mann, D.M. (1989) The Pathogenesis and Progression of the Pathological Changes of Alzheimer's Disease. *Annals of Medicine*, **21**, 133-163. <https://doi.org/10.3109/07853898909149200>
- [3] 刘晓杰, 杨威, 祁金顺. 氧化应激与阿尔茨海默病[J]. *生理学报*, 2012, 64(1): 87-95.
- [4] 刘菊. 阿尔茨海默病发病机制研究进展[J]. *黔南民族医学学报*, 2018, 31(4): 261-263.
- [5] 赵丽波, 付宏娟, 张健莉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(24): 4997-4998.
- [6] Zhou, L., McInnes, J., Wierda, K., et al. (2017) Tau Association with Synaptic Vesicles Causes Presynaptic Dysfunction. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15295. <https://doi.org/10.1038/ncomms15295>
- [7] Wyss-Coray, T. and Rogers, J. (2012) Inflammation in Alzheimer Disease—A Brief Review of the Basic Science and Clinical Literature. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a006346. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006346>

- [8] Weinreb, O., Mandel, S., Bar-Am, O. and Amit, T. (2011) Iron Chelating Backbone Coupled with Monoamine Oxidase Inhibitory Moiety as Novel Pluripotential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease: A Tribute to Moussa Youdim. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **118**, 479-492. <https://doi.org/10.1007/s00702-011-0597-6>
- [9] Combs, C., Karlo, J., Kao, S., et al. (2001) β -Amyloid Stimulation of Microglia and Monocytes Results in TNF α -Dependent Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and Neuronal Apoptosis. *Journal of Neuroscience*, **21**, 1179-1188. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-04-01179.2001>
- [10] Bianchetti, A., et al. (2006) Pharmacological Treatment of AD. *Aging Clinical and Experimental Research*, **18**, 158-162. <https://doi.org/10.1007/BF03327433>
- [11] Qin, J., Li, R., Raes, J., et al. (2010) A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature*, **464**, 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- [12] Tannock, G.W. (1998) Studies of the Intestinal Microflora Prerequisite for the Development of Probiotics. *International Dairy Journal*, **8**, 527-533. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(98\)00082-X](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(98)00082-X)
- [13] Mitsuoka, T. (1992) Intestinal Flora and Aging. *Nutrition Reviews*, **50**, 438-446. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1992.tb02499.x>
- [14] Ran, L., Chen, Z., Fu, P., et al. (1999) A Survey on the Criteria of Intestinal Flora of 184 Healthy People in Beijing. *Chinese Journal of Microecology*, **11**, 10-12. (In Chinese)
- [15] Soldavini, J. and Kaunitz, J.D. (2013) Pathobiology and Potential Therapeutic Value of Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Gut Inflammation and Obesity. *Digestive Diseases and Sciences*, **58**, 2756-2766. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2744-4>
- [16] 许爱梅, 张方华, 商永芳. 肠道菌群与代谢疾病关系的研究进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2017, 32(2): 235-237.
- [17] Romijn, J.A., Corssmit, E.P., Havekes, L.M. and Pijl, H. (2008) Gut-Brain Axis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **11**, 518-521. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328302c9b0>
- [18] Cummings, D.E. and Overduin, J. (2007) Gastrointestinal Regulation of Food Intake. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 13-23. <https://doi.org/10.1172/JCI30227>
- [19] Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J. and Dinan, T.G. (2008) The Probiotic Bifidobacteria Infantis: An Assessment of Potential Antidepressant Properties in the Rat. *Journal of Psychiatric Research*, **43**, 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.03.009>
- [20] Santos, J., Yang, P.C., Soderholm, J.D., Benjamin, M. and Perdue, M.H. (2001) Role of Mast Cells in Chronic Stress Induced Colonic Epithelial Barrier Dysfunction in the Rat. *Gut*, **48**, 630-636. <https://doi.org/10.1136/gut.48.5.630>
- [21] Barajon, I., Serrao, G., Arnaboldi, F., Opizzi, E., Ripamonti, G., Balsari, A. and Rumio, C. (2009) Toll-Like Receptors 3, 4, and 7 Are Expressed in the Enteric Nervous System and Dorsal Root Ganglia. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **57**, 1013-1023. <https://doi.org/10.1369/jhc.2009.953539>
- [22] Brun, P., Giron, M.C., Qesari, M., Porzionato, A., Caputi, V., Zoppellaro, C., Banzato, S., Grillo, A.R., Spagnol, L., De Caro, R., Pizzuti, D., Barbieri, V., Rosato, A., Sturniolo, G.C., Martines, D., Zaninotto, G., Palu, G. and Castagliuolo, I. (2013) Toll-Like Receptor 2 Regulates Intestinal Inflammation by Controlling Integrity of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology*, **145**, 1323-1333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.047>
- [23] Kunze, W.A., Mao, Y.K., Wang, B., Huizinga, J.D., Ma, X., Forsythe, P. and Bienenstock, J. (2009) *Lactobacillus reuteri* Enhances Excitability of Colonic AH Neurons by Inhibiting Calcium-Dependent Potassium Channel Opening. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **13**, 2261-2270. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x>
- [24] Chiu, I.M., Heesters, B.A., Ghasemlou, N., Von Hehn, C.A., Zhao, F., Tran, J., Wainger, B., Strominger, A., Muralidharan, S., Horswill, A.R., Wardenburg, J.B., Hwang, S.W., Carroll, M.C. and Woolf, C.J. (2013) Bacteria Activate Sensory Neurons That Modulate Pain and Inflammation. *Nature*, **501**, 52-57. <https://doi.org/10.1038/nature12479>
- [25] Sudo, N. (2012) Role of Microbiome in Regulating the HPA Axis and Its Relevance to Allergy. *Chemical Immunology and Allergy*, **98**, 163-175. <https://doi.org/10.1159/000336510>
- [26] Ruddick, J.P., Evans, A.K., Nutt, D.J., Lightman, S.L., Rook, G.A. and Lowry, C.A. (2006) Tryptophan Metabolism in the Central Nervous System: Medical Implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **8**, 1-27. <https://doi.org/10.1017/S1462399406000068>
- [27] Berer, K. and Krishnamoorthy, G. (2012) Commensal Gut Flora and Brain Autoimmunity: A Love or Hate Affair? *Acta Neuropathologica*, **123**, 639-651. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0949-9>
- [28] 赵浩伊, 王迪, 张玉凤, 吴琼. 肠道菌群异常与阿尔茨海默病发生相关性的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(4): 476-480.
- [29] Fox, M., Knapp, L.A., Andrews, P.W. and Fincher, C.L. (2013) Hygiene and the World Distribution of Alzheimer's Disease: Epidemiological Evidence for a Relationship between Microbial Environment and Age-Adjusted Disease Burden. *Evolution, Medicine, and Public Health*, **2013**, 173-186. <https://doi.org/10.1093/emph/eot015>

- [30] Ziegler-Graham, K., Brookmeyer, R., Johnson, E. and Arrighi, H.M. (2008) Worldwide Variation in the Doubling Time of Alzheimer's Disease Incidence Rates. *Alzheimer's Dementia*, **4**, 316-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.05.2479>
- [31] 杨璐. 粪菌移植对阿尔茨海默病小鼠的影响及分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2018: 1-74.
- [32] Pistollato, F., Sumalla Cano, S., Elio, I., *et al.* (2016) Role of Gut Microbota and Nutrients in Amyloid Formation and Pathogenesis of Alzheimer Disease. *Nutrition Reviews*, **74**, 624-634. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023>
- [33] Lei, Y.M.K., Nair, L. and Alegre, M.L. (2015) The Interplay between the Intestinal Microbiota and the Immune System. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **39**, 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.10.008>
- [34] Zhao, Y. and Lukiw, W.J. (2015) Microbiome-Generated Amyloid and Potential Impact on Amyloidogenesis in Alzheimer's Disease (AD). *Journal of Nature and Science*, **1**, pii: e138.
- [35] Haque, T.R. and Barritt, A.S. (2016) Intestinal Microbiota in Liver Disease. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, **30**, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.004>
- [36] Wall, R., Cryan, J.F., Ross, R.P., *et al.* (2014) Bacterial Neuroactive Compounds Produced by Psychobiotics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **817**, 221-239. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_10
- [37] Yan, M., Han, J., Xu, X., *et al.* (2016) GSY, a Novel Glucansucrase from *Leuconostoc Mesenteroides*, Mediates the Formation of Cell Aggregates in Response to Oxidative Stress. *Scientific Reports*, **6**, Article ID: 38122.
- [38] Savignac, H.M., Couch, Y., Stratford, M., *et al.* (2016) Prebiotic Administration Normalizes Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Anxiety and Cortical 5-HT_{2A} Receptor and IL-1 β Levels in Male Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, **52**, 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.007>
- [39] Jiang, T., Yu, J.T., Zhu, X.C., *et al.* (2014) Tamsirolimus Attenuates Tauopathy *in Vitro* and *in Vivo* by Targeting Tau Hyperphosphorylation and Autophagic Clearance. *Neuropharmacology*, **85**, 121-130.
- [40] Ma, X.H., Duan, W.J., Mo, Y.S., *et al.* (2018) Neuroprotective Effect of Paeoniflorin on Okadaic Acid-Induced Tau Hyperphosphorylation via Calpain/Akt/GSK-3 Beta Pathway in SH-SY5Y Cells. *Brain Research*, **1690**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.022>
- [41] Al-Asmakh, M. and Hedin, L. (2015) Microbiota and the Control of Blood Tissue Barriers. *Tissue Barriers*, **3**, e1039691. <https://doi.org/10.1080/21688370.2015.1039691>
- [42] Zhang, R., Miller, R.G., Gascon, R., *et al.* (2009) Circulating Endotoxin and Systemic Immune Activation in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (sALS). *Journal of Neuroimmunology*, **206**, 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.017>
- [43] Jaitin, D. (2015) Host Microbiota Constantly Control Maturation and Function of Microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, **18**, 965-977. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>
- [44] Woo, J.Y., Gu, W., Kim, K.A., Jang, S.E., Han, M.J. and Kim, D.H. (2014) Anaerobe *Lactobacillus pentosus* var. *plantarum* C29 Ameliorates Memory Impairment and Inflammation in a D-Galactose-Induced Accelerated Aging Mouse Model. *Anaerobe*, **27**, 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.03.003>
- [45] Divyashri, G., Krishna, G., Muralidhara and Prapulla, S.G. (2015) Probiotic Attributes, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuromodulatory Effects of *Enterococcus faecium* CFR 3003: *In Vitro* and *In Vivo* Evidence. *Journal of Medical Microbiology*, **64**, 1527-1540. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000184>
- [46] Musa, N.H., Mani, V., Lim, S.M., Vidyadaran, S., Abdul Majeed, A.B. and Ramasamy, K. (2017) Lactobacilli-Fermented Cow's Milk Attenuated Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation and Memory Impairment *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Dairy Research*, **84**, 488-495. <https://doi.org/10.1017/S0022029917000620>
- [47] Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., *et al.* (2016) Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **8**, 256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
- [48] Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., *et al.* (2015) Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 Improves Behavioral, Cognitive, and Biochemical Aberrations Caused by Chronic Restraint Stress. *Neuroscience*, **310**, 561-577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.033>
- [49] 江春梅. 粪菌移植改善阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 湛江: 广东医科大学, 2017: 1-81.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org