

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.005

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*

李旭蕊¹ 李 剑^{1Δ} 李岩鹏¹ 马志超¹ 李灿灿¹ 曹 宏²

(1 河北省人民医院全科医疗科 河北 石家庄 050000; 2 南通大学附属医院内分泌科 江苏 南通 226019)

摘要 目的:探究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。方法:将所选取的大鼠随机分组,第一组,模型组(MO组):该组大鼠制作阿尔茨海默病大鼠模型;第二组,假手术组(SS组):该组大鼠在颅脑处做切口后不做任何处理;第三组,治疗组(TR组):该组大鼠制作阿尔茨海默病模型后给予卡巴拉汀进行治疗,每组5只。通过避暗实验、qRT-PCR法、流式细胞仪、水迷宫行为测试、Western blot方法分析三组小鼠被动学习记忆能力、空间学习记忆能力、脑细胞凋亡情况、肠道菌群分布情况、TNF- α 、IL-6的蛋白含量的差异性来探究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。结果:由表可知,SS组、TR组、MO组小鼠潜伏期分别为158.39 $\pm$ 84.26、127.54 $\pm$ 71.84、65.82 $\pm$ 21.03 s,错误次数分别为0.75 $\pm$ 0.14、1.21 $\pm$ 0.35、1.79 $\pm$ 0.67,SS组小鼠潜伏期最长,错误次数最少,MO组则与之相反,TR组与MO组相比较,TR组被动学习记忆能力显著比MO组优良($P<0.05$)。实验结果显示,SS组小鼠潜伏期时间最长,错误次数最少,MO组小鼠潜伏期时间最短,错误次数最多,TR组与MO组相比较,TR组空间学习记忆能力显著比MO组优良($P<0.05$)。检测结果显示,SS组、TR组、MO组小鼠脑细胞凋亡率分别为13.59%、43.68%、89.38%。SS组小鼠脑细胞凋亡数量最少,MO组小鼠脑细胞大量凋亡,MO组与TR组、SS组相比较细胞凋亡率显著下降,TR组与MO组相比较,TR组小鼠脑细胞凋亡数量显著比MO组少(均 $P<0.05$)。qRT-PCR检测结果显示,SS组、TR组、MO组小鼠肠道菌群分布有显著差异,SS组小鼠肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌数量最多,大肠杆菌数量最少,MO组小鼠肠道细菌与之相反,MO组与TR组相比较,TR组小鼠肠道菌群分布优于MO组(均 $P<0.05$)。通过Western blot法,对SS组、TR组、MO组小鼠脑细胞内的TNF- α 、IL-6蛋白进行免疫印迹,灰度显示,SS组的TNF- α 、IL-6蛋白含量最低,MO组蛋白含量最高,MO组和SS组、TR组相比较,脑细胞中TNF- α 、IL-6蛋白表达水平显著上升,TR组与SS组相比较,TR组显著比SS组高(均 $P<0.05$)。结论:卡巴拉汀对阿尔茨海默病模型小鼠有显著治疗作用,能够对小鼠的认知功能、肠道菌群有改善效果。

关键词: 阿尔茨海默病;模型;小鼠;认知功能;卡巴拉汀;肠道菌群

中图分类号:R-33;R749.16 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)20-3827-05

Effect of Rivastigmine on Intestinal Flora and Cognitive Function in Mice with Alzheimer's Disease*

LI Xu-rui¹, LI Jian^{1Δ}, LI Yan-peng¹, MA Zhi-chao¹, LI Can-can¹, CAO Hong²

(1 General medical department of Hebei People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

2 Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226019, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of carbamazepine on the intestinal flora and cognitive function of Alzheimer's disease model mice. **Methods:** Randomly select the selected rats, the first group, the model group (MO group): this group of rats make Alzheimer's disease rat model; the second group, the sham operation group (SS group): this group Rats did not do any treatment after making an incision in the craniocerebral group; the third group, the treatment group (TR group): the rats in this group were treated with carbamazepine after making Alzheimer's disease model, 5 rats in each group. The three groups of mice were analyzed for passive learning and memory, spatial learning and memory, brain cell apoptosis, and intestinal flora distribution through dark avoidance experiments, qRT-PCR method, flow cytometry, water maze behavior test, Western blot method, etc. Situation, differences in protein content of TNF- α and IL-6 to explore the effect of carbamazepine on the intestinal flora and cognitive function of Alzheimer's disease model mice. **Results:** From the table, the latency of mice in SS group, TR group, and MO group were 158.39 $\pm$ 84.26, 127.54 $\pm$ 71.84, 65.82 $\pm$ 21.03 s, and the number of errors were 0.75 $\pm$ 0.14, 1.21 $\pm$ 0.35, 1.79 $\pm$ 0.67, SS group. The mice had the longest incubation period and the least number of errors, while the MO group had the opposite. Compared with the MO group, the TR group had significantly better passive learning and memory abilities than the MO group ($P<0.05$). The experimental results showed that the mice in the SS group had the longest incubation period and the fewest errors, and the mice in the MO group had the shortest incubation period and the most errors. Compared with the MO group, the TR group had significantly better spatial learning and memory ability than the MO group ($P<0.05$). The

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81870544);河北省医学科学研究项目(20190215)

作者简介:李旭蕊(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:全科医学,E-mail: chenya654@sina.com

Δ 通讯作者:李剑,男,硕士,主治医师,研究方向:急诊和危重症,E-mail: lijian20043140@163.com

(收稿日期:2020-03-03 接受日期:2020-03-27)

test results showed that the brain cell apoptosis rates in the SS group, TR group, and MO group were 13.59%, 43.68%, and 89.38%, respectively. The number of brain cells in the SS group was the least, and the brain cells in the MO group were largely apoptotic. Compared with the TR group and the SS group, the apoptosis rate of the MO group was significantly reduced, and the TR group was compared with the MO group and the TR group. The number of brain cell apoptosis was significantly less than that in the MO group (both $P < 0.05$). The results of qRT-PCR showed that there were significant differences in the distribution of intestinal flora in mice in SS group, TR group, and MO group. The amount of bifidobacteria and lactobacilli in the intestine of SS group was the largest, and the number of *E. coli* was the smallest. In contrast to intestinal bacteria, compared with the TR group, the distribution of intestinal flora in the TR group was better than that in the MO group (all $P < 0.05$). Western blotting was used to immunoblot the TNF- α and IL-6 proteins in the brain cells of the SS group, the TR group and the MO group. The gray level showed that the SS group had the lowest TNF- α and IL-6 protein content. The protein content of MO group was the highest. Compared with SS group and TR group, the expression levels of TNF- α and IL-6 protein in brain group of MO group were significantly increased. Compared with SS group, TR group was significantly higher than that of SS group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Kapalatin has a significant therapeutic effect on Alzheimer's disease model mice and can improve the cognitive function and intestinal flora of mice.

Key words: Rivastigmine; Alzheimer's disease; Intestinal flora; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R749.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3827-05

前言

阿尔茨海默病(AD)是一种神经功能减退和神经元细胞凋亡的疾病,在全球的发病率极高,阿尔茨海默病通常发生在 70 岁以上的人群中,其中,小于 65 岁发病的病人被称为早老年痴呆^[1,2]。AD 的本质是神经系统出现退化及病变。该病发病前期无任何显著变化,且病情发展缓慢,因此,多数患者的发病时间不能确定^[3,4]。AD 患者的临床表现为失认、行为大幅度改变、记忆严重丧失等^[5]。肠道菌群是肠道中的一类微生物的总称。其中,基本上是由细菌组成的,分为:有益菌,例如:乳酸杆菌等;有害菌,数量过多的有害菌会影响机体发系统功能,导致疾病的产生。有研究表明肠道菌群可能与 AD 发生有一定的关系^[6]。肠道菌群通过各种途径参与了 AD 以及其他神经系统疾病的发生和发展。由此就自然而然地形成了调控肠道菌群防治 AD 的理念。目前较为确定的是,双歧杆菌具有一定的抗衰老能力,且随着年龄的增长呈下降趋势,添加双歧杆菌对衰老相关的认知障碍有预防作用。认知功能是大脑将外界接收到的信号处理、加工、转换成其他活动,包括:空间、理解、计算等^[7,8]。当认知功能出现异常时,患者可能同时伴有思维、记忆等方面的障碍等。卡巴拉汀是临床上治疗 AD 的常用药,对该病有显著的治疗作用^[9,10]。我们本篇文章旨在探究卡巴拉汀对 AD 小鼠的治疗效应情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在中国医学科学院实验动物中心购买 15 只 BALB/c-nu 小鼠模型,雌雄各半,体重 231-289 g,鼠龄接近 4-6 周。

1.2 模型制备与分组

将所选取的大鼠随机分组,第一组,模型组(MO 组):该组大鼠制作阿尔茨海默病大鼠模型;第二组,假手术组(SS 组):该组大鼠在颅脑处做切口后不做任何处理;第三组,治疗组(TR 组):该组大鼠制作阿尔茨海默病模型后给予卡巴拉汀进行治疗,每组 5 只。

常规麻醉小鼠,向 TR 组、MO 组颅脑内注入凝聚态 A β 1-403 ng,同时,SS 组大鼠注射等量生理盐水。依据诊断确定小鼠造模成功(模型大鼠一次性避暗回避实验滞留时间低于 300 s,电击次数及潜伏期出现显著增多、缩短)^[11],给予 TR 组大鼠卡巴拉汀进行治疗,每天两次,MO 组、SS 组大鼠灌服等体积的生理盐水,持续治疗 1 个月。在此期间,所有大鼠在相同环境下生活。实验完成后,将三组大鼠分别杀死并选取关节软骨组织,检测病变程度,再常规制成细胞并进行保存,用于后续实验。

1.3 仪器与试剂

Morris 水迷宫(中国医学科学院药物研究所);-80℃低温冰箱(青岛海尔公司);恒温水浴箱(上海路进医疗仪器厂);超净工作台(苏州净化设备厂);离心机(美国 Sigma 公司);荧光定量 PCR 仪(美国 BioRad 公司);卡巴拉汀(四川维克生物公司)。

1.4 避暗实验

该实验装置由暗室、明室两部分组成。两室之间有圆洞,可供小鼠通行,底部均铺通电不锈钢栅。造模后第 12 d 进行该实验,将小鼠背向洞口放入明室,动物通过洞口进入暗室受到电击后取出,24 h 后重做测试,记录动物 300 s 内首次遭到电击时间即潜伏期遭受电击次数即错误次数。

1.5 水迷宫行为测试

造模后 13 d,将小鼠放在起点开始水迷宫训练,适应后,将 5 个盲端全部开放,记录小鼠从水迷宫起点到达终点安全台所需时间作为潜伏期,同时记录每只小鼠中途进入盲端的错误次数。每天上午训练,每天每只小鼠重复训练 3 次。

1.6 流式细胞仪检测脑细胞凋亡情况

三组小鼠脑细胞以 5×10^5 个/mL 浓度置于 6 孔板,培养 24 h,用 0.25%胰蛋白酶消化细胞,用冷的 70%的乙醇固定,4℃放置一天,后离心 5 min 倒掉上清液,用 PBS 洗涤 5 min,重复三次。在 37℃、无光照下染色 30 min,用流式细胞仪分析三组细胞凋亡程度。

1.7 qRT-PCR 法检测检测肠道菌群

取各组大鼠的直肠粪便,-20℃保存,加 PBS 混合 10 min,离心,取沉淀的细菌,PBS 复洗,破碎菌体,在菌体培养液中加入

入氯仿,摇荡,离心,使溶液呈乳白状,干燥,-80℃保存。总RNA提取反转录成cDNA,按照说明书进行实验,反应程序为:大肠杆菌:95℃、15 s、60℃、1 min、72℃、45 s、87℃、5 s,循环次数以40为准,双歧杆菌:95℃、15 s、60℃、1 min、72℃、45 s、87℃、5 s,循环次数以40为准,乳酸杆菌:95℃、15 s、60℃、1 min、72℃、45 s、87℃、5 s,循环次数以40为准,实验次数至少3次。

1.8 Western blot 法检测大鼠脑细胞中 TNF- α 、IL-6 的蛋白含量

取脑细胞 50 μ g,洗净烘干电泳槽及其它部件,制备 12% 分离胶,制作 1 cm 的水层。将电泳装置放置聚胶 1 h,配制灌注成层胶。90 V 电泳,溴酚蓝倒入分离胶,取出凝胶,放入 PVDF 膜 5-10 s。加进转膜液,冰浴。4℃过夜(杂交液稀释一抗, GAPDH: 1:1000)。清洗 3 次,把膜放入对应的二抗中常温孵育 1.5 h,轻轻晃动。加入 ECL A 和 B 混合液约 1 min,PVDF 膜检

测采用自动化学发光成像分析。

1.9 统计学分析

所得数据均使用 SPSS23.00 统计软件进行分析,通过分析 MO 组、TR 组、SS 组大鼠脑组织病变程度、水迷宫行为测试、TNF- α 、IL-6 的蛋白含量、避暗实验、脑细胞凋亡情况、肠道菌群的差异性判断, ($\bar{x} \pm s$) 表示计量结果,组间比较采用独立样本 t 检验,n (%) 表示计数资料,组内比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为有意义。

2 结果

2.1 三组小鼠被动学习记忆能力比较

由表可知,SS 组小鼠潜伏期最长,错误次数最少,MO 组则与之相反,TR 组与 MO 组相比较,TR 组被动学习记忆能力显著优于 MO 组($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 三组小鼠避暗实验结果

Table 1 Results of three groups of mice avoiding darkness

Groups	n	Incubation period(s)	Error count
SS group	5	158.39 $\pm$ 84.26	0.75 $\pm$ 0.14
TR group	5	127.54 $\pm$ 71.84*	1.21 $\pm$ 0.35*
MO group	5	65.82 $\pm$ 21.03* $\sqrt{}$	1.79 $\pm$ 0.67* $\sqrt{}$
F		26.235	4.849
P		<0.001	0.009

Note: *: $P < 0.05$ compared with SS group, $\sqrt{}$: $P < 0.05$ compared with TR group.

2.2 三组小鼠水迷宫行为测试检测空间学习记忆能力

实验结果显示,SS 组小鼠潜伏期时间最长,错误次数最少,MO 组小鼠潜伏期时间最短,错误次数最多,TR 组与 MO

组相比较,TR 组空间学习记忆能力显著比 MO 组优良($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 三组小鼠空间学习记忆能力

Table 2 Spatial learning and memory abilities of three groups of mice

Groups	n	Incubation period(s)	Error count
SS group	5	174.26 $\pm$ 36.59	1.26 $\pm$ 0.67
TR group	5	123.64 $\pm$ 24.15*	2.89 $\pm$ 1.01*
MO group	5	62.31 $\pm$ 11.08* $\sqrt{}$	5.49 $\pm$ 1.68* $\sqrt{}$
F		162.148	111.425
P		<0.001	<0.001

Note: ★: $P < 0.05$ compared with SS group, $\sqrt{}$: $P < 0.05$ compared with TR group.

2.3 流式细胞仪检测三组小鼠脑细胞凋亡情况比较

检测结果显示,SS 组、TR 组、MO 组小鼠脑细胞凋亡率分别为 13.59 $\pm$ 3.59%、43.68 $\pm$ 8.64%、89.38 $\pm$ 9.58%。SS 组小鼠脑细胞凋亡数量最少,MO 组小鼠脑细胞大量凋亡,MO 组与 TR 组、SS 组相比较细胞凋亡率显著下降,TR 组与 MO 组相比较,TR 组小鼠脑细胞凋亡数量显著比 MO 组少(均 $P < 0.05$)。结果如图 1。

2.4 qRT-PCR 法检测三组小鼠肠道菌群分布情况

qRT-PCR 检测结果显示,SS 组、TR 组、MO 组小鼠肠道菌群分布有显著差异,SS 组乳酸杆菌、双歧杆菌数量最多,大肠

杆菌数量最少,MO 组小鼠肠道细菌与之相反,MO 组与 TR 组相比较,TR 组小鼠肠道菌群分布优于 MO 组(均 $P < 0.05$)。结果见图 2,如表 3。

2.5 脑细胞中 TNF- α 、IL-6 蛋白含量比较

通过 Western blot 法,对 SS 组、TR 组、MO 组小鼠脑细胞内的 TNF- α 、IL-6 蛋白进行免疫印迹,灰度显示,SS 组的 TNF- α 、IL-6 蛋白含量最低,MO 组蛋白含量最高,MO 组和 SS 组、TR 组相比较,脑细胞中 TNF- α 、IL-6 蛋白表达水平显著上升,TR 组与 SS 组相比较,TR 组显著比 SS 组高(均 $P < 0.05$)。结果见图 3、表 4。

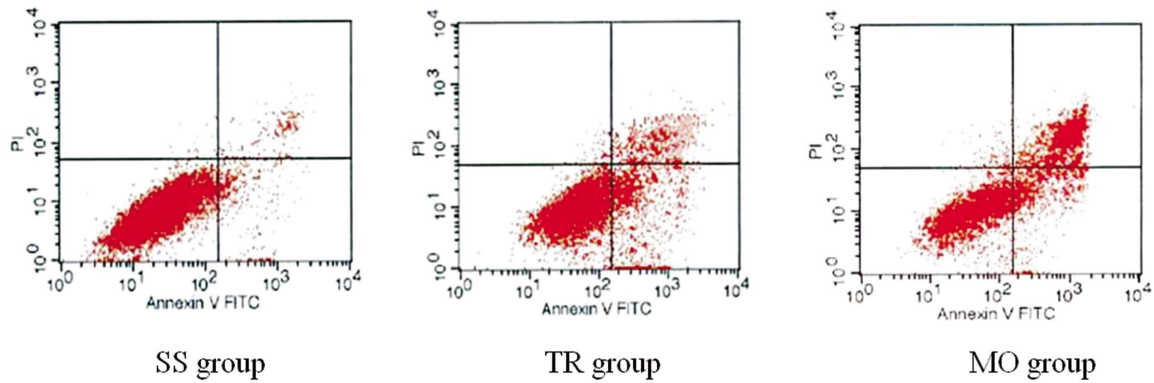


图 1 三组小鼠脑细胞凋亡情况

Fig.1 Apoptosis of brain cells in three groups of mice

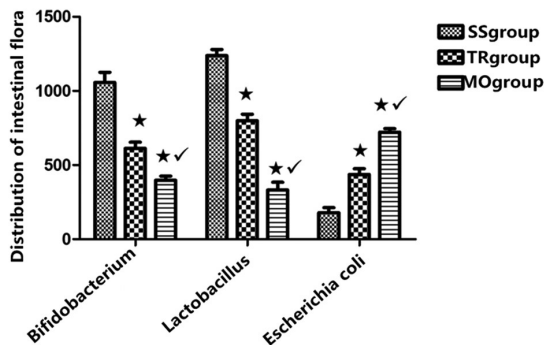


图 2 三组小鼠肠道菌群分布差异性比较

Fig.2 Comparison of differences in the distribution of intestinal flora in three groups of mice

3 讨论

阿尔茨海默病是老年人最为常见的神经功能减退疾病,近年来,我国阿尔茨海默病的患病人数逐渐增多,该病好发于 65 以上的老年人和长期睡眠不好的患者群体。但具体发病机制还未十分清楚,多认为其可能与多种因素有关,在其多种因素的共同作用下导致发生的疾患^[12,13]。有研究表明,阿尔茨海默病的病程进展较快,若不及时治疗,8-10 年后会丧失基本生活及认知能力,严重者甚至会导致患者死亡^[14]。临床上采用 NINCDS-ADRDA 的诊断标准来诊断阿尔茨海默病。通常采用治疗精神疾病的药物针对阿尔茨海默病的临床治疗^[15,16]。

SS 组小鼠空间、被动学习记忆能力最佳,TR 组空间、被动

表 3 三组小鼠肠道菌群分布情况

Table 3 Distribution of intestinal flora in three groups of mice

Groups	n	Bifidobacterium	Lactobacillus	Escherichia coli
SS group	5	1038.59± 286.59	1376.46± 247.13	117.21± 37.58
TR group	5	694.52± 345.69*	714.23± 204.51*	489.35± 124.73*
MO group	5	417.36± 147.95* [√]	311.08± 94.77* [√]	640.87± 201.55* [√]
F		41.796	271.364	132.468
P		<0.001	<0.001	<0.001

Note: *: $P < 0.05$ compared with SS group, [√]: $P < 0.05$ compared with TR group.

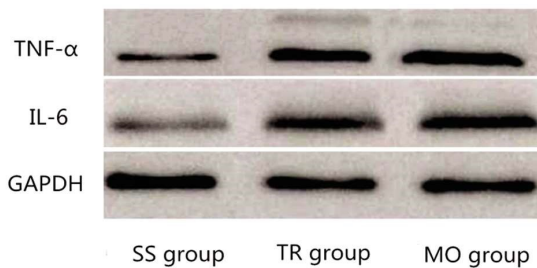


图 3 小鼠脑细胞中 TNF-α、IL-6 的蛋白含量

Fig.3 Protein content of TNF-α and IL-6 in mouse brain cells

学习记忆能力显著比 MO 组优良。检测结果显示,MO 组与 TR 组、SS 组相比较细胞凋亡率显著下降,TR 组与 MO 组相比较,TR 组细胞凋亡数量少于 MO 组。MO 组与 SS 组、TR 组相比较,大肠杆菌数量显著升高,双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著下降。MO 组和 SS 组、TR 组相比较,脑细胞中 TNF-α、IL-6 蛋白表达水平显著上升。文献研究表明,阿尔茨海默病患者大脑皮

层中的胆碱能神经元显著减少,同时,胆碱乙酰转移酶活性被抑制,减慢神经传导速度,因此,阿尔茨海默病患者会出现神经功能障碍,例如:认知功能改变等神经症状^[17,18]。动物实验研究结果表明,制做阿尔茨海默病大鼠模型成功后,大鼠大脑皮层与海马组织部位都出现显著变化,尤其在空间记忆的存储、应用的变化较为显著^[19,20]。分析认为,卡巴拉汀可靶向胆碱酯酶,抑制乙酰胆碱酯酶及丁酰胆碱酯酶活性,可有效抑制颅内海马区及皮质区的胆碱酯酶活性,具有较好的临床效应。在临床实践中,卡巴拉汀对阿尔茨海默病患者有显著治疗作用,卡巴拉汀能够通过增强患者大脑的神经兴奋传导活性、改善脑部代谢循环,进一步改善患者的认知功能,有助于恢复相关的认知能力及其灵活性、思维、空间记忆能力、语言能力的改善^[21-23]。研究显示,阿尔茨海默病大鼠肠道菌群数量及种类都与健康大鼠存在一定差异,某种菌群减少或增多,提示肠道菌群与阿尔茨海默病的发生、发展有一定相关性^[24,25]。在卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病大鼠后,肠道菌群出现明显的回落状态,逐渐趋于健康水

表 4 三组小鼠小鼠脑细胞中 TNF- α 、IL-6 的蛋白含量Table 4 Protein content of TNF- α and IL-6 in brain cells of three groups of mice

Groups	n	TNF- α	IL-6
SS group	5	0.62 $\pm$ 0.11	0.34 $\pm$ 0.09
TR group	5	0.98 $\pm$ 0.46*	0.67 $\pm$ 0.38*
MO group	5	1.37 $\pm$ 0.84* [↓]	1.12 $\pm$ 0.74* [↓]
F		15.904	22.991
P		<0.001	<0.001

Note: *: $P < 0.05$ compared with SS group, [↓]: $P < 0.05$ compared with TR group.

平。临床研究表明,其卡巴拉汀与阿尔茨海默病的相关性及临床治疗效应为以后阿尔茨海默病的诊断和治疗发展提供新的科研方向^[26-28]。本实验的研究结果支持上述结论。但本实验在研究过程中还存有一定的不足,由于小鼠的数量的制约等问题,未对大数据进行整体系统检测等,在今后应增加实验时间及数量等,为阿尔茨海默病的研究治疗提供更多有利的临床参考依据^[29-31]。

综上所述:卡巴拉汀对阿尔茨海默病模型小鼠有显著临床治疗效应,有助于对小鼠的肠道菌群调节并改善其认知功能,值得临床进一步探究。

参考文献(References)

- [1] 李海,马敏敏,黎艾,等.复方苈蓉益智胶囊联合卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,49(9): 2213-2217
- [2] 徐以强,郑国峰,邵广亮,等.吡拉西坦与卡巴拉汀对阿尔茨海默病患者精神症状及认知功能的影响研究[J].国际精神病学杂志,2018,45(06): 111-114
- [3] 韩明亮.健胃愈脑汤治疗阿尔茨海默病气血亏虚证疗效观察[J].中国医学报,2018,240(05): 189-192
- [4] Yang R H, Zou Z, Yang H, et al. Synchronous Screening Multiplexed Biomarkers of Alzheimer's Disease by Length-encoded Aerolysin Nanopore-Integrated Triple-helix Molecular Switch [J]. Chemical Communications, 2019, 55(45): 282-297
- [5] 张建强,高红安,宋程光,等.酒石酸卡巴拉汀联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者轻度认知功能障碍的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,33(03): 116-118
- [6] 丁未尧,周凯,谢航.氧化苦参碱对阿尔茨海默病认知功能障碍的作用研究[J].湖北科技学院学报:医学版,2017,66(31): 374
- [7] Anti-diabetic vanadyl complexes reduced Alzheimer's disease pathology independent of amyloid plaque deposition [J]. Science China(Life Sciences), 2019, 62(01): 128-141
- [8] 雷幸幸,顾彬,宋鲁平.经颅直流电刺激对老化和阿尔茨海默病认知功能影响的研究进展[J].中国康复理论与实践,2019,25(03): 13-18
- [9] 余艳.阿尔茨海默病早期认知功能障碍与血糖、血脂及炎症因子异常的相关性研究[J].沈阳医学院学报,2019,35(11): 6-10
- [10] 李锦,龙志新,李青.石杉碱甲治疗阿尔茨海默病认知功能的疗效观察[J].当代医学,2018,24(27): 101-103
- [11] Piemontese L. An innovative approach for the treatment of Alzheimer's disease: the role of peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands in development of alternative therapeutic interventions[J]. Neural Regeneration Research, 2019, 14(01): 45-47
- [12] 胡昉.阿尔茨海默病患者血清同型半胱氨酸水平与认知功能减退的关系研究[J].实用临床医药杂志,2017,28(3): 78-80
- [13] 林茂,王敏,高仕琴,等.白藜芦醇对阿尔茨海默病小鼠认知功能及脑皮质 A β 1-40 和 A β 1-42 表达的影响[J].现代医药卫生,2017,33(16): 2425-2427
- [14] 于恩彦,廖峰,谭云飞,等.复方海蛇胶囊预防遗忘型轻度认知功能障碍向阿尔茨海默病转化效果的研究[J].中华老年医学杂志,2017,36(03): 278-281
- [15] 李琳,刘颖,李伟,等.血管紧张素转换酶与阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(23): 141-143
- [16] Kenney P M, Bennett J P. Alzheimer's Disease Frontal Cortex Mitochondria Show a Loss of Individual Respiratory Proteins but Preservation of Respiratory Supercomplexes [J]. International Journal of Alzheimer's Disease, 2019, 19(57): 1-8
- [17] 陈伟明,徐武华.阿尔茨海默病的肠道菌群研究进展[J].中华神经医学杂志,2017,16(10): 1073-1076
- [18] 吴怀宽,戴柯君,苏永鑫,等.肠道菌群与阿尔茨海默病研究进展[J].实用老年医学,2018,32(05): 23-25
- [19] 蔡秋伶,陈炜,黄庆嘉,等.基于"肠道菌群"探讨从脾胃论治阿尔茨海默病的理论基础[J].四川中医,2019,37(02): 32-34
- [20] 赵浩伊,王迪,张玉凤,等.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,2017,77(4): 56-59
- [21] 刘荣强,王艳秋,淮文英,等.中医药调节肠道菌群防治阿尔茨海默病研究进展[J].亚太传统医药,2019,15(01): 173-175
- [22] 王虹,牛辰,汪慧菁,等.从肠道菌群角度认识阿尔茨海默病的潜在发病机制[J].微生物与感染,2019,14(5): 310-316
- [23] 张林杰,詹莹,周哲屹,等.肠道菌群与阿尔茨海默病的相关研究进展[J].医学综述,2019,25(18): 24-27
- [24] 张丽景,汪晨净,杨战利.白藜芦醇防治阿尔茨海默病的研究进展[J].华西药理学杂志,2018,25(5): 185-189
- [25] 杨梦琳,张运辉,伍大华.淫羊藿和石菖蒲及其有效成分防治阿尔茨海默病研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2019,38(15): 57-59
- [26] 汪白云,刘国良,朴成玉,等.基于网络药理学的补阳还五汤防治阿尔茨海默病的机制研究[J].中国医药导报,2019,16(06): 18-21
- [27] 雷筱菁,第五永长.补益脾胃元气方药防治阿尔茨海默病的作用及相关机制研究进展[J].河北中医,2018,27(7): 27-29
- [28] 刘诺,王真真,陈乃宏.肠道菌群在阿尔茨海默病发病中的作用[J].神经药理学,2017,35(5): 28-33
- [29] 鹿亮亮,蔡广,杨成业,等.芪蓉润肠口服液治疗阿尔茨海默病便秘患者的临床疗效[J].北京医学,2017,39(5): 14-16
- [30] 宋楠.矢车菊素-3-O-葡萄糖苷对 APP-(swe)/PS1-(Δ E9)转基因阿尔茨海默病模型小鼠神经保护的作用机制及其对肠道菌群的影响[D].北京协和医学院,2016
- [31] 胡旭,王涛,金锋.阿尔茨海默病与肠道微生物[J].中国科学:生命科学,2016,46(02): 1191-1193