

阿尔茨海默病危险因素及预防策略的研究进展

段玉梅¹ 综述 文国强² 审校

1.南华大学附属海南医院,海南 海口 570000;

2.海南省人民医院神经内科,海南 海口 570000

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,近来研究明确发现其可干预的危险因素主要包括血压异常、糖尿病、血脂异常、睡眠障碍、金属离子代谢异常、抑郁症、教育缺乏及不良生活方式等。此外AD还与颅脑外伤、病毒感染、雌激素水平异常、甲状腺功能紊乱、听力丧失、精神障碍等有关。研究发现通过对主要的可干预危险因素进行干预,可延缓AD发病时间,文章就AD危险因素及预防策略的研究进展进行阐述。

【关键词】 阿尔茨海默病;认知功能;神经退行性病变;危险因素;预防策略

【中图分类号】 R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)02-0224-04

Research progress on risk factors and prevention strategies of Alzheimer's disease. DUAN Yu-mei¹, WEN Guo-qiang². 1.Hainan Hospital Affiliated to University of South China, Haikou 570000, Hainan, CHINA; 2. Hainan General Hospital Affiliated to University of South China, Haikou 570000, Hainan, CHINA

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disorder of central nervous system characterized by progressive cognitive dysfunction and behavioral impairment in the elderly and the pre-aging period. Recent studies have found that the main risk factors for intervention including abnormal blood pressure, diabetes, dyslipidemia, sleep disorders, abnormal metal ion metabolism, depression, lack of education and unhealthy lifestyle. In addition, AD has been associated with craniocerebral trauma, viral infection, abnormal estrogen levels, thyroid dysfunction, hearing loss, and functional disorders such as schizophrenia. Studies have found that the onset of AD can be delayed by the major risk factors for intervention. This paper reviews the research progress of AD risk factors and prevention strategies.

【Key words】 Alzheimer's disease (AD); Cognitive function; Neurodegenerative disorders; Risk factors; Prevention strategies

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,是老年期痴呆最常见类型^[1],已被世界卫生组织列为最核心的公众健康问题之一。而我国现已步入人口老龄化阶段,老年人口规模巨大,目前我国AD患者已达600万以上,预计到2050年AD患者将超过2000万^[2]。AD起病隐匿,病程长,其早期主要表现为近记忆力下降,不易与正常衰老相鉴别,很多患者就医时已到病程中晚期,在AD晚期,患者近记忆力进行性减退,吃饭、穿衣、洗漱等日常生活能力逐渐减退甚至丧失,部分患者还可出现人格障碍,如胡言乱语、自私自疑、幻觉、妄想或攻击他人等。此外,AD患者需要长期的医疗及护理,这给家庭和社会都带来了沉重的负担。而AD药物研究频频受挫^[3],此前美国食品药品监督管理局(FDA)共批准了5种适用于AD患者的药物,用于缓解患者的症状发展^[4],但药物治疗效果均欠佳,因此开展对AD的预防研究对国民健康及社会的发展具有重要意义。

目前AD的病因及发病机制尚不明确,已有的研究发现AD的主要病理表现包括 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)形成与清除失衡所致神经炎性斑、过

度磷酸化的tau蛋白影响神经元骨架微管蛋白稳定性致神经纤维缠结形成、淀粉样血管生成、神经元变性及突触功能异常等^[5-7]。除此之外还有细胞周期调节障碍、氧化应激、炎症机制、线粒体功能障碍等多种发病机制假说提出,今年1月发表在《Nature Medicine》上的一项研究揭示了血液中神经丝轻链(neuron filament light, NFL)也与AD发病之间明显相关^[8]。

从目前研究来看,AD或是一种多因素所致神经变性疾病,其可干预的危险因素主要包括血压异常、糖尿病、血脂异常、睡眠障碍、金属离子代谢异常、抑郁症、教育缺乏及不良生活方式等,此外还有颅脑外伤、病毒感染、雌激素水平异常、甲状腺功能紊乱、高同型半胱氨酸血症、听力丧失、精神障碍等因素。还有不可干预的危险因素如AD家族史、载脂蛋白(APOE) ϵ 4基因携带、高龄、母亲生育年龄过低或过高、免疫系统异常等因素。

1 主要危险因素

1.1 血压异常 有研究表明,75岁以上老年人的低血压会增加AD的风险,这与低血压促进脑萎缩的形成有关,而灰质(gray matter, GM)的萎缩可引起认知功能下降,中年期人群(平均年龄50岁)未经治疗的收

基金项目:海南省重点科技计划项目(编号:ZDYF2018151)

通讯作者:文国强,主任医师, E-mail: 13907692078@126.com

缩期或舒张期高血压也与 25 年后的 AD 发病相关,其可能的病理机制为 $A\beta$ 的沉积及降解启动失衡^[9]。

以往大量研究表明脑白质损害会引起认知功能下降^[10-11],并增加 AD 的发病风险,且脑白质病变(WML)严重程度与 AD 患者病情进展速度明显相关,AD 患者主要表现为选择性脑白质区域性损害,以扣带束后部、上纵束、胼胝体压部、额叶、颞叶、项叶皮层下脑白质损伤为主^[12-16]。江东东等^[17]也发现持续的高血压状态可对胼胝体、侧脑室周围的脑白质造成损害,并可导致前额叶、颞叶、海马等多个脑区的神经元损伤及大量缺失,进而表现出学习、运动、视觉空间记忆等认知功能损害。此外,他们还发现高血压性 WML 的大鼠皮质区 $A\beta$ 表达增多,且 $A\beta$ 的增多与血压升高及脑白质损害病变的进展呈正相关,这提示高血压可引起 WML,而高血压性 WML 会伴随着皮质内 $A\beta$ 异常沉积进而导致认知功能减退的发生和发展。长期的高血压还可导致颅内血液循环障碍从而引发 GM 萎缩及脑白质(WM)的病变^[18]。

1.2 糖尿病 近年大量研究表明糖尿病可增加 AD 风险,与无糖尿病的人群相比,糖尿病患者发生 AD 的风险明显增高,且血糖调节受损也可增加 AD 发病风险。胰岛素和胰岛素样生长因子及与之相关的信号转导通路均与 AD 密切相关,糖尿病患者长期外周血高胰岛素可下调血脑屏障的胰岛素受体并减少胰岛素转运到大脑,而长期的胰岛素抵抗或胰岛素缺乏可影响 β 淀粉样蛋白降解及增加 tau 蛋白磷酸化,进而导致神经元退行性变^[19-22]。

1.3 血脂异常 血浆中胆固醇水平增高可使 AD 风险增高,其机制可能为脂质调节过程产生多种不同的寡聚物亚型,使 $A\beta$ 聚集增加^[23]。此外,还有研究发现,脂肪细胞可分泌一种激素-脂联素(adiponectin, APN)^[24-25],此为一种具有胰岛素增敏作用的脂肪细胞因子,具有降糖、抗动脉粥样硬化及抗炎等作用^[26],其与 AD 有着密切的关系,被研究者们认为是一个新型认知障碍调节因子,其参与并调控 AD 的发生和发展,而 APN 则与高脂血症相拮抗^[27],由此也可推测出血脂异常可能与 AD 的认知功能损害相关。

1.4 睡眠障碍 越来越多的证据显示睡眠质量及睡眠节律异常与 AD 的发生及发展相关,睡眠受损可以导致认知功能下降。有研究者对 69 216 例参与者进行 Meta 分析后发现,睡眠质量差比昼夜节律异常对认知功能的损害更为显著^[28],改善睡眠质量可能成为早期改善认知及预防 AD 发生、发展的一个重要预防措施^[29]。

1.5 金属离子代谢异常 近来研究发现,金属离子的代谢异常也是 AD 患者发病的重要危险因素,如铁、铜、铝等金属离子已被证实参与 Tau 蛋白的磷酸化过程^[30]。JELLINGER 等^[31]的研究发现,阿尔茨海默病患者的基底节区、海马和齿状核等大脑多个区域均可

存在铁沉积,且铁沉积的量与患者的认知功能下降程度成正相关,其可能的病理机制为 $A\beta$ 与神经元内铁离子发生氧化还原反应,产生大量氧自由基,加速淀粉样前体蛋白的异常代谢,增加 $A\beta$ 的聚集,从而导致 AD 的发生。而铜代谢异常也与 AD 关系密切,铜在脑组织中过多聚集也可影响淀粉样前体蛋白的正常代谢,加速 Tau 蛋白的磷酸化过程,从而引起 AD 的发病。

1.6 抑郁症 有研究表明抑郁症发作的频率和严重程度与 AD 发病风险呈正相关^[32],抑郁心理可以独立影响 AD;但也有研究认为,晚年期抑郁症可能是 AD 的前驱症状^[30]。

1.7 教育缺乏 英国研究人员通过调查发现,AD 发病率与早期教育年限有关,受教育程度每增加 1 年,AD 风险约减少 7%^[33],受教育更多可增加神经元间的连接性,建立认知储备,使大脑能更好地承受神经退行性病变。

1.8 不良生活方式 据统计,长期吸烟或吸二手烟均可增加 AD 患病风险,随着吸烟年数的增加,脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)进展的风险增加,而 WMH 与 AD 发生存在显著正相关,其机制可能为脑白质与额叶皮质下功能的联络中断、胆碱能神经纤维网络连接中断及功能障碍相关^[34-35];周世明等^[36]研究也表明,吸烟可增加 1.1 倍的 AD 发病风险,饮酒可增加 1.3 倍 AD 发病风险,而同时吸烟饮酒则会增加 2 倍的 AD 发病风险。近来还有研究表明血同型半胱氨酸水平升高是 AD 患者认知功能减退的独立危险因素之一^[37],而高脂、低维生素及低膳食纤维饮食及长期缺乏体育锻炼也可增加 AD 风险,而徐波等^[38]通过大鼠试验发现有氧运动则通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的基因表达水平达到有效抑制 β -淀粉样前体蛋白和 tau 蛋白的基因表达水平的作用。

2 预防策略

随着我国人口老龄化,AD 将成为威胁老年人群健康的重大公共卫生问题,因此对 AD 发病危险因素进行干预,如积极降脂、调节血压、控制血糖、改善心境、加强社交、保证良好睡眠、戒烟酒、适当有氧运动、及时检测并干预金属离子代谢异常对 AD 的预防、延缓病程进展具有重要意义。此外学习地中海膳食模式,如增加蔬菜、水果、鱼和豆类及减少红肉摄入量,适当补充维生素 A、C、D、B₆、B₁₂、叶酸等对 AD 的预防也有积极的影响^[39]。

近来有研究表明,祖国医学在预防 AD 发病方面也起着重要作用,如针灸可改善轻度认知功能障碍(MCI)患者的认知功能,激活大脑认知区域,增强图像识别能力,改善记忆功能,还有耳穴按压疗法可通过刺激相应穴位,达到保健益智的作用。此外一些新的物理方法如重复经颅磁刺激(rTMS)在 AD 的预防甚至早期的治疗方面也取得了进展,rTMS 刺激脑部后可以有效提升大脑皮质神经元突触或突触间活性,同时

有利于增强突触的可塑性及突触的再生,从而达到改善认知的作用^[40-41]。

目前,调节肠道菌群也成为AD防治研究的新热点。多项研究表明,肠道菌群可通过自身代谢产物、改变人体生理功能状态、免疫及内分泌等多种途径来调控中枢神经系统功能,当肠道微生物发生变化时,大脑功能也会发生相应改变,进而影响认知功能,这可能与AD密切相关。有研究证实多途径植入益生菌如粪菌移植等可通过改变肠道微生态激活人体免疫系统、促进神经递质释放进而影响神经系统功能的发挥,其主要病理机制为调节血脑屏障、减少A β 沉积及减轻Tau蛋白过度磷酸化所致神经纤维缠结,从而发挥预防及延缓AD进展的作用^[42-44]。

3 总结

AD为一种渐进性疾病,目前其病因及发病机制尚不十分明确,临床药物治疗效果欠佳,而我国AD患者数量逐渐上升,已成为不可忽视的公众健康问题,未来积极开展对AD的预防研究,探讨影响AD的危险因素,对高危人群采取积极干预措施,延缓AD的发病及进展,将对国民健康及社会的发展具有重要意义,因此在AD的预防领域研究工作依然任重而道远。

参考文献

- [1] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 459-509.
- [2] FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study [J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117.
- [3] BECKER RE, GREIG NH. Increasing the success rate for Alzheimer's disease drug discovery and development [J]. *Expert Opinion Drug Discovery*, 2012, 7(4): 367-370.
- [4] SALJOUGHIAN M. Assessing Alzheimer's Medications [J]. *US Pharm*, 2016, 41(10): 41-44.
- [5] 李艳霞, 曹梦媛, 李艳萌, 等. 阿尔茨海默病中Tau蛋白与相关分子作用的探究[J]. *医学研究与教育*, 2014, 31(3): 72-75.
- [6] 何颖, 王超, 王德才. 阿尔茨海默病的非治疗药物及新靶点研究进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(6): 162-166.
- [7] CASELLI RJ, BEACH TG, KNOPMAN DS, et al. Alzheimer disease: scientific breakthroughs and translational challenges [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(6): 978-994.
- [8] PREISCHE O, SCHULTZ SA, APEL A, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 277-283.
- [9] RAJI CA, LOPEZ OL, KULLER LH, et al. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 834.e7-834.e16.
- [10] JOKINEN R, LIPSANEN J, SCHMIDT R, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study [J]. *Neurology*, 2012, 78(22): 1785-1792.
- [11] 陈运仰, 鲍娟, 谈跃, 等. 轻度认知功能障碍与脑白质弥散张量成像的相关性研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(2): 139-144.
- [12] 任津瑶, 龙森森, 祁吉, 等. DTI检测阿尔茨海默病脑白质的改变[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2017, 5(3): 189-193.
- [13] SWARDFAGER W, YU D, RAMIREZ J, et al. Peripheral inflammatory markers indicate microstructural damage within periventricular white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: a preliminary report [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 7: 56-60.
- [14] JOKINEN H, LIPSANEN J, SCHMIDT R, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study [J]. *Neurology*, 2012, 78(22): 1785-1792.
- [15] DEFFANCESCO M, MARKSTEINER J, DEISENHAMMER E, et al. Impact of white matter lesions and cognitive deficits on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(3): 665-672.
- [16] KIMURA N, NAKAMA H, NAKAMURA K, et al. Relationship between white matter lesions and progression of cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3(1): 96-101.
- [17] 江东东. 高血压性脑白质损害大鼠认知功能减退及脑内 β -淀粉样蛋白沉积的观察[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018: 1-79.
- [18] 吴玉超, 林岚, 宋爽, 等. 迁移学习和空间协方差模型在研究脑萎缩和白质高信号关系中的应用[J]. *医疗卫生装备*, 2019, 40(1): 10-13, 25.
- [19] OHARA T. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study [J]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2013, 115(1): 90-97.
- [20] DOMINGUEZ RO, PAGANO MA, MARSCHOFF ER, et al. Alzheimer disease and cognitive impairment associated with diabetes mellitus type 2: associations and a hypothesis [J]. *Neurologia*, 2014, 29(9): 567-572.
- [21] ARNOLD SE, ARVANITAKIS Z, MACAULEY-RAMBACH SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 168-181.
- [22] CRANE PK, WALKER R, HUBBARD RA, et al. Glucose levels and risk of dementia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6): 540-548.
- [23] RANGACHARI V, DEAN DN, RANA P, et al. Cause and consequence of A beta-lipid interactions in Alzheimer disease pathogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, pii: S0005-2736(18)30084-1.
- [24] WARAGAI M, ADAME A, TRINH I, et al. Possible involvement of adiponectin, the anti-diabetes molecule, in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(4): 1453-1459.
- [25] LI W, YU Z, HOU D, et al. Relationship between adiponectin gene polymorphisms and late-onset Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125186.
- [26] 党洁梅, 刘婵楨, 张洁清. 脂联素、胰岛素抵抗与子宫内膜癌的发生发展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(2): 159, 162.
- [27] FÜLÖP P, SERES I, LÖRINCZ H, et al. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(7): 1313-1320.
- [28] LIM MM, GERSTNER JR, HOLTZMAN DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2014, 4(5): 351-362.
- [29] YAFFE K, FALVEY CM, HOANG T. Connection between sleep and cognition in older adults [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 1017-1028.
- [30] SERÝ O, POVOVÁ J, MÍŠEK I, et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review [J]. *Folia Neuropathol*, 2013, 51(1): 1-9.
- [31] JELLINGER KA. The relevance of metals in the pathophysiology of neurodegeneration, pathological considerations [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 110: 1-47.
- [32] 邵文, 杜怡峰. 老年期抑郁症与阿尔茨海默病的关联性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(4): 298-300.
- [33] REED B, VILLENEUVE S, MACK W, et al. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(2): 195-200.

急性心肌梗死预后的影响因素

林春, 陈关海, 吴柱国

广东医科大学第二临床医学院, 广东 东莞 523808

【摘要】 随着社会经济的发展以及人民生活水平的提高,我国急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的发病率和病死率逐年升高,并呈年轻化趋势。AMI是指在原有狭窄的冠脉上不稳定斑块的破裂或糜烂导致冠脉内急性血栓形成,出现冠脉短暂或持续的缺血,导致心肌缺血,甚至坏死。尽管目前对于AMI的治疗有较成熟的方法,但由于各种原因使AMI未能及时血运重建所出现的严重并发症,仍然是导致冠心病致残率、致死率重要原因之一。本文对AMI患者预后因素进行小结,为降低AMI后死亡率和改善预后提供依据。

【关键词】 急性心肌梗死;发病率;死亡率;并发症;预后

【中图分类号】 R542.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)02—0227—04

Prognostic factors of acute myocardial infarction. LIN Chun, CHEN Guan-hai, WU Zhu-guo. The Second Clinical Medical College, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong, CHINA

【Abstract】 With the development of social economy and the improvement of people's living standards, the incidence and mortality of acute myocardial infarction (AMI) in China have increased year by year, and the disease now tends to occur in young people. AMI refers to the rupture or erosion of unstable plaque on the original narrow coronary artery leading to acute coronary thrombosis, transient or persistent ischemia of the coronary artery, resulting in myocardial ischemia and even necrosis. Although there are more mature methods for the treatment of AMI, serious complications caused by various reasons for delay of revascularization are still one of the most important reasons leading to the high incidence of disability and mortality in coronary heart disease. This article summarizes the prognostic factors of patients with AMI, and provides a basis for reducing mortality and improving prognosis in AMI.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Incidence rate; Mortality rate; Complication; Prognosis

最近世界卫生组织统计数据表明,心血管疾病死亡人数占有所有死亡人数的33.7%^[1]。近年来,由于生活水平的提高,我国冠心病的发病率和病死率逐年升高,并呈年轻化趋势,而急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发病率也随之升高,且逐渐年轻化。AMI是由冠状动脉血液供应和心肌需求之间的不平衡^[2]所致

的急性和持续性缺血^[3]、缺氧^[4]引起心肌坏死的急性爆发以及随后的结构和功能适应的级联^[5]。由于冠状动脉闭塞所致的长期缺血和缺氧而引起有氧化代谢紊乱,导致心肌细胞间质充血、水肿和退行性坏死,并发一系列事件,包括心力衰竭^[6-7]、衰弱和死亡^[8]。也可能发生恶性心律失常,这可能导致进一步的心室重塑和心

基金项目:广东省省级科技计划项目(编号:2013B021800066)

通讯作者:吴柱国,医学博士,主任医师,教授,硕士生导师, E-mail:wugdmc@126.com

[34] OTUYAMA LJ, OLIVEIRA D, LOCATELLI D, et al. Tobacco smoking and risk for dementia: evidence from the 10/66 population-based longitudinal study [J]. *Aging Ment Health*, 2019, 12: 1-11.

[35] ETLLEERTON MR, WU O, ROST NS. Recent advances in leukoaraiosis white matter structural-integrality and functional outcomes after acute ischemic stroke [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(12): 123.

[36] 周世明. 吸烟、饮酒及脂联素基因多态性与阿尔茨海默病发生的关系[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.

[37] 朱焯, 吴雅利, 李宝香. 阿尔茨海默病患者同型半胱氨酸的表达水平及认知功能减退的危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(10): 2406-2408.

[38] 徐波, 余锋, 张宪亮, 等. 跑台运动对D-半乳糖致阿尔茨海默病模型大鼠海马β-淀粉样蛋白和Tau蛋白基因表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(11): 1010-1013.

[39] 黄秋敏, 贾小芳, 王柳森, 等. 膳食营养与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. *营养学报*, 2019, 41(1): 95-98, 101.

[40] SALMA A, VASILAKIS M, TRACY PT. Deep brain stimulation for cognitive disorders: insights into targeting nucleus basalis of meynert in Alzheimer dementia [J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(1): e4-e5.

[41] DILKOV D, HAWKEN ER, KALUDIEV E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 78: 61-65.

[42] KEANEY J, CAMPBELL M. The dynamic blood-brain barrier [J]. *FEBS J*, 2015, 282(21): 4067-4079.

[43] YAN M, HAN J, XU X, et al. Gsy, a novel glucansucrase from *Leuconostoc mesenteroides*, mediates the formation of cell aggregates in response to oxidative stress [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38122.

[44] 杨璐, 李庆华, 许玲, 等. 粪菌移植对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(6): 702-706.

(收稿日期:2019-08-27)