



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目： 益生菌在神经退行性疾病防治中的研究进展——以阿尔茨海默病为例
作者： 李悦，严章明，张乐帅
收稿日期： 2025-12-12
网络首发日期： 2026-06-04
引用格式： 李悦，严章明，张乐帅. 益生菌在神经退行性疾病防治中的研究进展——以阿尔茨海默病为例[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260603.1815.009>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

益生菌在神经退行性疾病防治中的研究进展——以阿尔茨海默病为例

李悦¹, 严章明², 张乐帅¹✉

(1. 苏州大学苏州医学院生命科学学院, 江苏 苏州 215123; 2. 艾可泰生物科技(浙江)有限公司, 浙江 金华 321016)

*通信作者 张乐帅 (1980—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 细胞 3D 培养、毒理学及肿瘤免疫学研究。E-mail: zhangls@suda.edu.cn

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经退行性疾病, 其主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白(A β)异常沉积、Tau 蛋白过度磷酸化, 并伴随神经炎症、氧化应激等病理过程。近年来, 研究认为肠道微生物群及微生物群-肠-脑轴参与 AD 的发生发展过程。益生菌可通过调节肠道微生物群组成及代谢功能、改善炎症反应和氧化应激状态、增强肠道屏障功能以及调控神经递质代谢等途径发挥神经保护作用。本文综述了 AD 的主要发病机制及典型病理改变, 系统总结了益生菌干预 AD 的作用机制、动物实验和临床研究进展, 并探讨其在其他神经退行性疾病防治中的潜在应用。现有研究表明, 益生菌在改善认知功能和延缓疾病进展方面具有一定潜力, 但其作用机制及临床疗效仍需进一步验证。

关键词 益生菌; 阿尔茨海默病(AD); 神经退行性疾病; 肠道微生物群; 微生物群-肠-脑轴

Advances in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases by probiotics: Alzheimer's disease as an example

LI Yue¹, YAN Zhangming², ZHANG Leshuai¹✉

(1. School of Life Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, China. 2. Excellent Biotechnology (Zhejiang) Co., Ltd., Jinhua 321016)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder characterized by β -amyloid (A β) deposition and Tau protein hyperphosphorylation, accompanied by pathological processes such as neuroinflammation and oxidative stress. In recent years, increasing evidence has suggested that the gut microbiota and the microbiota-gut-brain axis are involved in the pathogenesis and progression of AD. Probiotics may exert neuroprotective effects through multiple mechanisms, including modulation of gut microbial composition and metabolic function, attenuation of inflammation and oxidative stress, enhancement of intestinal barrier integrity, and regulation of neurotransmitter metabolism. This review summarizes the major pathogenic mechanisms and characteristic pathological changes of AD, systematically discusses the mechanisms of probiotic intervention, as well as findings from animal studies and clinical trials, and further explores the potential applications of probiotics in the prevention and treatment of other neurodegenerative diseases. Current evidence suggests that probiotics have the potential to improve cognitive function and delay disease progression; however, their underlying mechanisms and clinical efficacy require further investigation.

Key words probiotics; Alzheimer's disease (AD); neurodegenerative diseases; gut microbiota; microbiota-gut-brain axis

神经退行性疾病是以神经元原发性变性为主要病变的中枢神经系统疾病。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最典型的神经退行性疾病之一。在中国, AD 的年龄标化患病率为 788.3/10 万, 年龄标化死亡率为 309/10 万^[1], 是中老年群体中的常见疾病。神经元不可逆、累积性地损伤或丢失是神经退行性疾病的共同特征, 在 AD 患者身上表现为进行性的认知功能障碍和行动能力

收稿日期: 2025-12-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32171403)。

作者简介: 李悦(2006—), 女, 本科在读, 研究方向: 毒理学。E-mail: 2430408014@stu.suda.edu.cn

网络首发时间: 2026-06-04 10:07:49 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260603.1815.009>

下降。初期,患者可能出现主观上的认知功能下降;随着病程的进行,位于颞叶内侧的海马体及其周围结构受损,逐步发展为“痴呆”,可能伴随记忆力明显下降,需要人辅助进食等表现;当病理变化从颞叶发展到额叶,患者的性格也会出现变化,譬如变得易怒、不爱说话;到了病程终末期,脑灰质普遍萎缩加重,患者将丧失自理能力,无法自主控制排泄和行动^[2]。除了病痛本身,患 AD 对生活还会有其他影响(看护者不能正常进行原本的工作生活,患者的尊严也会因自理能力的下降而难以保障,并且易与社会脱节等),极易导致心理问题。综上所述,AD 带来的不仅是患者身体上的病痛,还有对患者、亲友、社会的经济和精神压力,关于 AD 的研究是十分必要且紧迫的。遗憾的是,目前还没有成熟的、易推广的 AD 预防治疗方法。

目前,多项研究认为益生菌在神经退行性疾病的预防和治疗中具有潜在作用。益生菌是一类具有生物活性的微生物,主要包括双歧杆菌、乳杆菌、链球菌等。益生菌可通过改善微生物平衡、增强肠道物理屏障功能及调控宿主免疫反应等途径发挥作用^[3]。研究表明,益生菌可通过调控肠道微生物群组成及代谢功能,促进神经保护作用,进而改善中枢神经系统(central nervous system, CNS)功能^[4];增高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平,促进神经元的生长和分化;并调节血清素、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和多巴胺(dopamine, DA)等脑内生化成分水平,从而改善记忆缺陷和精神障碍^[5]。以上研究提示益生菌在治疗 AD 认知功能下降、神经元受损等方面有很大潜力。因此,本文系统综述 AD 相关发病机制及益生菌干预研究进展,分析其潜在作用机制与研究局限,以期为益生菌在 AD 及其他神经退行性疾病中的应用研究提供参考。

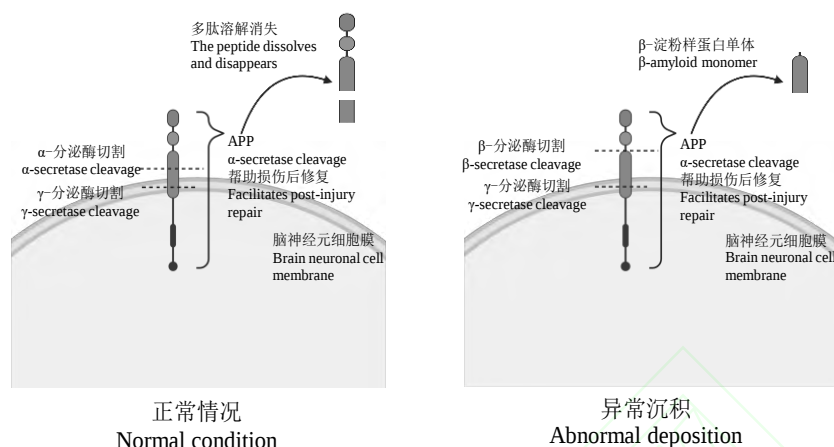
1 AD 的发病机制及典型病理改变

1.1 AD 的发生机制相关理论

关于 AD 的发生机制,至今仍未有定论。有研究认为,约 60%~80%的 AD 发病风险与遗传因素相关^[6];也有研究提出,乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)生物合成减少可能参与 AD 的发生。异常折叠蛋白的聚集及传播被认为是多种中枢神经系统疾病的重要病理特征。该理论认为,错误折叠的蛋白质可诱导正常蛋白发生相同折叠,并进一步形成淀粉样纤维聚集,这一现象广泛存在于 AD、亨廷顿病及肌萎缩侧索硬化症等疾病中。AD 相关的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)被认为具有朊病毒样特性,其异常聚集过程与朊病毒传播机制存在相似性,因此 AD 也被认为具有朊病毒样传播特征。已有研究证明,肠道在朊病毒蛋白的传播过程中发挥重要作用^[7]。因此,通过益生菌调节肠道微生态以干预 AD 的发生发展具有一定可行性。

1.2 AD 典型病理改变

AD 的典型病理改变涉及组织、细胞、分子等多个层面。在组织水平,患者常表现为大脑皮层和海马等脑区萎缩,并伴随神经元数量减少;在细胞水平,主要表现为 A β 沉积形成的老年斑,以及 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs);在分子水平,则表现为 A β 异常聚集及 Tau 蛋白异常磷酸化等病理过程。其中,A β 产生过程如图 1 所示。虽然 AD 的具体发病机制仍是未知的,但已有临床实验表明,疾病缓解疗法(disease-modifying therapy, DMT)通过抑制 A β 沉积、减少 Tau 蛋白过度磷酸化等病理过程,可以在一定程度上延缓 AD 进展^[8]。



注：APP，淀粉样前体蛋白；A β ， β -淀粉样蛋白。正常情况下， α -分泌酶和 γ -分泌酶切割 APP 后形成多肽，最终多肽溶解消失，APP 的量达到动态平衡。异常沉积过程中， β -分泌酶和 γ -分泌酶切割 APP，产生 β -淀粉样蛋白单体（A β 40 或 A β 42），A β 42 经过聚集最终形成 β -淀粉样蛋白斑块。在病理聚集过程中，有可溶性 A β 单体、可溶性寡聚体（神经毒性最强）、原纤维、不溶性纤维与斑块（导致物理性损伤）等过程。

图 1 β -淀粉样蛋白形成过程

Note. APP, amyloid precursor protein; A β , β -amyloid protein. Under normal conditions, APP is cleaved by α -secretase and γ -secretase to form peptides, which eventually dissolve and disappear, maintaining a dynamic balance in the amount of APP. In the abnormal deposition process, APP is cleaved by β -secretase and γ -secretase, producing β -amyloid monomers (A β 40 or A β 42). A β 42 aggregates and ultimately forms β -amyloid plaques. Pathological aggregation involves stages such as soluble A β monomers, soluble oligomers (the most neurotoxic), protofibrils, insoluble fibrils, and plaques (causing physical damage).

Figure 1 Formation process of β -amyloid protein.

2 益生菌在 AD 预防和治疗中的作用

2.1 肠道微生物与 AD 的关系

越来越多的研究表明，肠道微生物及微生物群-肠-脑轴可能参与 AD 的发生发展。部分肠道微生物，如大肠杆菌、肠沙门氏菌等，可向周围环境释放淀粉样蛋白、细菌脂多糖（lipopolysaccharides, LPS）等代谢产物。其中，微生物来源的淀粉样蛋白可被宿主的免疫系统识别并诱导炎症反应，进一步促进活性氧自由基（reactive oxygen species, ROS）和活性氮自由基（reactive nitrogen species, RNS）的产生，并激活核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）信号通路。上述变化是多种年龄相关神经系统疾病和淀粉样蛋白相关疾病的重要病理特征。氧化应激能促进 β -分泌酶和 γ -分泌酶的表达，从而增加 A β 沉积；NF- κ B 激活后，还可通过下调髓系细胞触发受体 2 抗体（triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2）表达，削弱小胶质细胞对 A β 40 和 A β 42 的清除能力^[9]。此外，由细菌、LPS 或内毒素介导的炎症反应还可进一步增加淀粉样蛋白的神经毒性^[10]。有研究发现，大肠杆菌来源的内毒素可在体外促进 A β 纤维化聚集。

另一方面，肠道微生物群失衡还可通过促进黏蛋白酶等黏液降解酶分泌，降低紧密连接相关蛋白表达，增加肠道通透性。肠道屏障功能受损后，可能进一步诱导海马、小脑等脑区炎症和功能障碍。综上，肠道微生物群参与 AD 发生发展的多个环节有关，因此，通过益生菌调节肠道微生态以干预 AD 具有重要研究价值。

2.2 益生菌对肠道微生物群的作用

益生菌主要通过抑制病原菌生长、增强肠道屏障功能以及分泌短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）和神经递质等方式发挥作用^[11]。SCFAs 可为肠上皮细胞提供能量，并通过促进上皮细胞增殖增强肠道物理屏障，同时改善肠上皮免疫防御功能。此外，SCFAs 还可调节上皮细胞分泌细

胞因子、趋化因子等免疫介质,从而参与免疫反应调控;并抑制外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中 LPS 诱导的干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 产生^[12]。IFN- γ 和 TNF- α 有神经毒性,可降低胰岛素降解酶水平,从而减少 A β 降解并促进其沉积。

多数研究认为, SCFAs 可诱导 T 细胞产生抗炎效应,但其作用受 SCFAs 种类、细胞类型及微环境等因素影响,在部分条件下也可能表现出促炎作用。研究表明,丁酸盐的免疫调节作用具有浓度依赖性。低浓度丁酸盐可抑制炎症反应,而高浓度丁酸盐则可能表现出促炎作用^[13,14]。除调节炎症反应外, SCFAs 还可通过作用于结直肠内分泌细胞表面的游离脂肪酸受体(free fatty acid receptor, FFA) 2 和 FFA3,介导胃肠激素的释放等生物学效应。研究发现,结肠内给予丙酸盐可促进啮齿类动物肠促胰岛素胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和促食道激素肽 YY (peptide YY, PYY) 释放^[15]。GLP-1 可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路^[16],促进 APP 转运,从而减少 A β 过度沉积。因此推测益生菌可能通过上述途径对 AD 产生干预作用。

需要指出的是,不同益生菌菌株可能通过调节肠道微生物群组成、代谢产物生成以及宿主免疫反应等不同途径发挥作用。例如,短双歧杆菌 A1 可以提高血浆乙酸盐水平、恢复海马区基因表达,并通过调节免疫炎症反应改善认知功能,其作用可能并不依赖菌体活性,而与其结构成分或代谢产物有关^[17];长双歧杆菌 BB68S 被证实具有改善认知功能及调节炎症反应的潜力,其作用可能与肠道微生物群组成改变有关^[18];德氏乳杆菌乳亚种 CKDB001 则可增加丁酸、吲哚类代谢物水平,调节炎症反应,并激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),促进 A β 清除^[19]。由于不同益生菌间存在较大差异,因此,在临床应用中应根据 AD 患者特点及治疗需求,筛选副作用小、作用温和且适合中老年群体长期使用的有效菌株。然而,目前针对具体菌种作用机制的研究仍较有限,未来仍需进一步探索。

3 益生菌对 AD 动物的病情改善

根据益生菌与肠道微生物群、AD 之间的关系可见,利用益生菌补充剂治疗 AD 具有一定的理论基础,但实际疗效仍需通过实验验证。目前,相关动物实验已积累了较多研究成果。经过筛选,本文选取其中具有代表性的研究进行介绍,具体菌株、给药剂量及实验条件见表 1。

SUN 等^[20]采用 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠开展研究,该模型通过引入人源 APP 和 PS1 突变基因促进 A β (尤其是 A β 42) 的产生;研究以丁酸梭菌(*Clostridium butyricum* CGMCC 9831, CB) 为益生菌补充剂进行干预,结果显示,治疗后小鼠脑内 A β 沉积显著减少,小胶质细胞活化受到抑制,认为 CB 可能通过调节肠道微生物群组成、提高丁酸盐水平以及抑制小胶质细胞介导的神经炎症,从而减轻 A β 相关病理改变。BONFILI 等^[21,22]采用 SLAB51 益生菌制剂干预 AD 早期的 8 周龄雄性 3xTg-AD 小鼠;研究发现,短期治疗后,受损的神经元蛋白质水解途径部分恢复,认知水平下降减缓,脑组织损伤有所改善;长期治疗后,小鼠 Tau 蛋白过度磷酸化、糖代谢异常进一步减轻,认知功能得到改善。综合多个实验结果表明,持续补充益生菌可能有助于增强干预效果。

以上研究主要采用转基因 AD 模型。此类模型引入家族性 AD (familial Alzheimer's disease, FAD) 相关人类基因,如淀粉样前体蛋白基因 APP、载脂蛋白 E 基因 APOE 以及早老素基因(presenilin, PSEN1/PSEN2) 等,具有繁殖周期短、维护成本较低和实验体系成熟等优点。同时,不同模型具有不同病理学特征,可满足多样化研究需求。例如,3xTg-AD 模型携带 3 种与额颞叶痴呆、家族性 AD 相关的突变,在 12 月龄时即可观察到 A β 斑块和 NFTs,适用于 Tau 蛋白病和淀粉样蛋白病理学发展的相关研究。此外,许多研究还采用东莨菪碱、D-半乳糖等药物诱导模型,或自发衰老模型模拟 AD 相关认知损伤。PATEL 等^[23]采用鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58) 联合姜黄素干预东莨菪碱诱导的瑞士白化雌性小鼠 AD 模型;结果表明,与单独使用姜黄素相比,联合治疗可进一步改善模型小鼠的学习记忆能力和抗氧化功能,并减轻神经元损伤。QIAN 等^[24]采用 6 月龄

自发衰老加速小鼠 SAMP8, 连续灌胃益生菌 8 周。其中一组给予 P2 复合益生菌制剂 (乳双歧杆菌和鼠李糖乳杆菌), 另一组给予 P3 复合益生菌制剂 (乳双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌); 结果显示, 两种配方均可改善水迷宫测试表现, 降低 Tau 磷酸化水平并减少 A β 沉积, 但不同配方间的改善程度存在差异。NIMGAMPALLE 等^[25]采用植物乳杆菌 MTCC1325 干预 D-半乳糖诱导的雄性 Wistar 大鼠 AD 模型; 结果显示, 治疗后大鼠海马和大脑皮层中的 ACh 水平升高, A β 斑块及 NFTs 减少, 认知功能得到明显改善。

综合上述实验, 益生菌能够从多个病理环节对 AD 产生干预作用, 包括调节肠道微生态、改善短链脂肪酸代谢、提高 ACh 水平、减轻神经炎症、减少 A β 沉积以及降低 Tau 蛋白异常磷酸化等。尽管不同菌株或复合制剂的具体作用机制存在差异, 但改善认知功能和延缓 AD 病理进展的效果具有较好的一致性。此外, PATEL 等^[23]的研究提示, 益生菌还可能与其他药物产生协同作用, 为 AD 联合治疗和精准干预策略的构建提供新的研究思路。

表1 益生菌改善阿尔茨海默病动物模型病情的相关实验
Table 1 Experiments on the improvement of Alzheimer's disease animal models by probiotics

菌株/制剂 Strain/Preparation	剂量 Dosage	动物模型 Animal model	时间 Duration	效果 Effects
丁酸梭菌 CGMCC 9831 <i>Clostridium butyricum</i> CGMCC 9831	1×10^9 CFU/mL, 200 μ L/d	APP/PS1 小鼠 APP/PS1 mice	4 周 4 weeks	A β 沉积减少 Reduced A β deposition 小胶质细胞活化受抑 Inhibited microglial activation 神经元蛋白质水解途径部分恢复 Partially restored neuronal proteolytic pathways
SLAB51 复合益生菌制剂 (Mendes SA 配方) SLAB51 probiotic preparation (Mendes SA formulation)	2×10^{11} CFU/ (kg·d)	3xTg-AD 小鼠 3xTg-AD mice	16 周 16 weeks	认知水平下降减缓 Slowed cognitive decline Tau 蛋白过度磷酸化降低 Reduced Tau hyperphosphorylation 糖代谢改善 Improved glucose metabolism
SLAB51 复合益生菌制剂 (Ormendes SA 配方) SLAB51 probiotic preparation (Ormendes SA formulation)	2×10^{11} CFU/ (kg·d)	3xTg-AD 小鼠 3xTg-AD mice	56 周 56 weeks	认知功能改善 Improved cognitive function 记忆和学习能力改善 Improved memory and learning ability 抗氧化能力增强 Enhanced antioxidant capacity
鼠李糖乳杆菌 UBLR-58 联合姜黄素 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> UBLR-58 combined with curcumin	1×10^6 CFU/d +姜黄素 205 mg/(kg·d) 1×10^6 CFU/d + curcumin 205 mg/ (kg·d)	东莨菪碱诱导瑞士白化雌性 小鼠模型 Scopolamine-induced female Swiss albino mice	10 d	短链脂肪酸代谢改善 Improved short-chain fatty acid metabolism 缬酸、异缬酸和己酸水平降低 Reduced valeric acid, isovaleric acid and hexanoic acid levels 海马体、大脑皮层中 ACh 水平升高 Increased ACh levels in the hippocampus and cerebral cortex 斑块和 NFTs 减少 Reduced A β plaques and NFTs 认知功能改善 Improved cognitive function
P2 复合益生菌制剂 (乳双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌) P2 probiotic preparation (<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>)	1×10^9 CFU/d	6 月龄雄性 SAMP8 小鼠 6-month-old male SAMP8 mice	8 周 8 weeks	A β 沉积减少 Reduced A β deposition TNF- α 水平降低 Reduced TNF- α level
P3 复合益生菌制剂 (乳双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌) P3 probiotic preparation (<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i>)	1×10^9 CFU/d	6 月龄雄性 SAMP8 小鼠 6-month-old male SAMP8 mice	8 周 8 weeks	短链脂肪酸代谢改善 Improved short-chain fatty acid metabolism 缬酸、异缬酸和己酸水平降低 Reduced valeric acid, isovaleric acid and hexanoic acid levels 海马体、大脑皮层中 ACh 水平升高 Increased ACh levels in the hippocampus and cerebral cortex 斑块和 NFTs 减少 Reduced A β plaques and NFTs 认知功能改善 Improved cognitive function
植物乳杆菌 MTCC1325 <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> MTCC1325	12×10^8 CFU/mL, 10 ml/ (kg·d)	D-半乳糖诱导雄性 Wistar 大鼠 模型 D-galactose-induced male Wistar rats	60 天 60 d	斑块和 NFTs 减少 Reduced A β plaques and NFTs 认知功能改善 Improved cognitive function

注: 除特殊说明外, 益生菌均采用口服方式给药。SLAB51 为复合益生菌制剂。Mendes SA 配方包含嗜热链球菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、副干酪乳杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、短乳杆菌; Ormendes SA 配方包含嗜热链球菌 DSM32245、乳双歧杆菌 DSM32246、乳酸双歧杆菌 DSM32247、嗜酸乳杆菌 DSM32241、瑞士乳杆菌 DSM32242、副干酪乳杆菌 DSM32243、乳杆菌植物 DSM32244 和短乳杆菌 DSM27961。

Note. Unless otherwise indicated, probiotics were administered orally. SLAB51 is a multi-strain probiotic preparation. The Mendes SA formulation contains *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Lactobacillus brevis*. The Ormendes SA formulation contains *Streptococcus thermophilus* DSM32245, *Bifidobacterium lactis* DSM32246, *Bifidobacterium lactis* DSM32247, *Lactobacillus acidophilus* DSM32241, *Lactobacillus helveticus* DSM32242, *Lactobacillus paracasei* DSM32243, *Lactobacillus plantarum* DSM32244 and *Lactobacillus brevis* DSM27961.

4. 益生菌的临床试验效果

目前针对 AD 患者的益生菌干预临床研究数量仍然有限, 尚未形成成熟的治疗方案。部分研究表明, 益生菌可改善 AD 患者的认知情况, 但尚未形成成熟的治疗方法。大多数实验结果表明, 益生菌可在一定程度上调节炎症反应和氧化应激等病理过程; 但也有研究未观察到明显获益, 因此其临床应用价值仍需进一步验证。

部分临床研究获得了较为积极的结果。TAMTAJI 等^[26]以 79 名 55~100 岁的 AD 患者为研究对象, 给予双歧杆菌和长双歧杆菌 (2×10^9 CFU/d, Tak Gen Zist 制药公司) 联合硒 ($200 \mu\text{g/d}$) 干预 12 周, 结果显示患者 PBMC 中 TNF- α 基因表达显著下调, 认知功能得到改善。AKBARI 等^[27]以 60~95 岁的 AD 患者为研究对象, 每日补充 200 mL 益生菌牛奶, 其中含嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、双歧双歧杆菌和发酵乳杆菌 (各 2×10^9 CFU/g), 持续 12 周; 结果显示患者认知水平提高, 高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 和血清丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平降低, 但其他氧化应激和炎症相关指标未见显著变化。TON 等^[28]给予 AD 患者由乳杆菌、明串珠菌、醋酸杆菌等多种微生物组成的复合益生菌制剂 ($2 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{d})$) 干预 90 d, 结果表明, 患者认知功能提高, 同时 TNF- α 、IL-8 和 IL12p70 等促炎细胞因子水平下降, 氧化蛋白水平降低。HSU 等^[29]采用由婴儿长双歧杆菌亚种 BLI-02、短双歧杆菌 Bv-889、动物双歧杆菌乳亚种 CP-9、两歧双歧杆菌 VDD088 及植物乳杆菌 PL-02 组成的复合益生菌制剂 (1×10^{10} CFU/d) 干预 12 周, 发现患者血清 BDNF 水平显著升高, 氧化应激状态有所改善, 但 MMSE 等认知功能评分未见明显变化。

然而, 并非所有临床研究均获得一致结果。AGAHI 等^[30]以 65~90 岁的 AD 患者为研究对象, 连续 12 周补充复合益生菌制剂后发现, 患者测试记忆量表 (test your memory, TYM) 评分未见明显改善, 炎症因子、抗炎因子以及氧化应激相关指标均未产生显著变化。LEBLHUBER 等^[31]采用 Omnibiotic Stress Repair 复合益生菌制剂干预 AD 患者 28 d 后, 患者 MMSE 评分同样未见明显改善, 仅观察到血清犬尿氨酸浓度升高。研究者推测, 该现象可能与免疫系统激活有关, 但其对 AD 病程发展的具体影响尚不明确。

综合现有临床研究结果显示, 益生菌在改善 AD 患者认知功能及调节炎症反应、氧化应激等方面具有一定应用潜力, 但不同研究结果存在差异。这种差异可能与菌株种类、配方差异、干预方案及患者异质性等因素密切相关。目前相关临床证据仍有限, 普遍存在样本量较小、观察周期较短、多中心招募不足及标准化程度不高等问题, 限制了其临床转化价值。为进一步明确益生菌的疗效与作用机制, 未来研究应通过多中心随机对照试验及分层研究设计, 扩大样本规模, 系统比较不同菌株及复合制剂的干预效果, 并结合多组学手段深入解析其作用机制, 从而为精准干预提供可靠依据。

5 益生菌在其他神经退行性疾病中的应用

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 其病理特征包括炎症、氧化应激及肠道功能障碍。酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 是儿茶酚胺生物合成的限速酶, 在中枢神经系统中尤为关键。已有研究表明, 嗜热链球菌 CRL808、植物乳杆菌 CRL2130 及嗜热链球菌 CRL807 可增加 PD 动物模型中 TH 阳性细胞的数量^[32]。TH 表达下降会导致 DA 合成减少, 从而加重 PD 症状。而益生菌丁酸梭菌干预可改善 PD 动物模型中的突触功能障碍及 DA 能神经元丢失^[33]。鉴于肠道微生物群与益生菌作用的复杂性, 个性化益生菌干预方案可能获得更佳疗效^[34]。此外, 益生菌在多种中枢神经系统疾病中也显示出潜在治疗益处, 包括焦虑、抑郁及自闭症谱系障碍^[35]。综上, 益生菌在 PD 及其他神经系统疾病中显示出神经保护和症状改善的潜力, 为未来个性化干预提供了研究依据。

6 结论和展望

本文以 AD 为例, 总结了益生菌在神经系统疾病防治方面的研究。动物实验显示, 多数益生菌可

改善 AD 模型认知功能,降低相关生化指标,表明益生菌在神经系统疾病的预防与干预中具有潜在价值。然而,现有临床试验数量有限,且不同菌株、干预方案及受试人群之间存在较大异质性,导致研究结果尚缺乏一致性。

通过对动物及临床实验的分析,可得出几点启示:(1)益生菌与其他药物联合干预可能效果更佳,如益生菌与硒联合可改善认知功能,这提示未来应开展更多联合干预的临床研究;(2)不同益生菌间存在差异,应系统评估单一菌株的作用、适用范围及人群特征。目前多数研究采用多菌株组合,且临床对象年龄跨度大、排除标准不统一,未来可先按主要作用将益生菌分类(如调节肠道微生物群、减缓氧化应激、阻止 A β 沉积),再筛选最适合 AD 干预的菌株;(3)缺乏基于 AD 患者衍生细胞的类器官模型,这类模型有望更真实地模拟患者病理特征,其开发在符合伦理的前提下十分必要。未来有必要结合肠道微生物组学、代谢组学及神经影像学等多组学技术,进一步阐明益生菌通过微生物群-肠-脑轴调控 AD 发生发展的分子机制。

综上所述,益生菌疗法虽尚未成熟,但具有理论基础和长期使用的可行性。在现有治疗手段有限的情况下,益生菌可作为神经退行性疾病预防和辅助干预的潜在策略。值得关注的是,已有研究显示益生菌能够改善轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的认知功能和肠道屏障功能^[36]。考虑到每年约有 10%~15% 的 MCI 患者会进展为 AD,未来可进一步探索益生菌在疾病早期干预和预防中的应用价值。随着高质量临床研究、多组学技术及类器官模型的发展,益生菌在神经系统疾病防治中的作用机制和应用前景有望得到进一步阐明

参考文献:

- [1] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024 [J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256.
WANG G, QI J L, LIU X Y, et al. China Alzheimer report 2024 [J]. J Diagn Concepts Pract, 2024, 23(3): 219-256.
- [2] TESTO A A, ROUNDY G, DUMAS J A. Cognitive decline in Alzheimer's disease [M]//Neurobiology of Alzheimer's Disease. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024: 181-195.
- [3] WILLIAMS N T. Probiotics [J]. Am J Health Syst Pharm, 2010, 67(6): 449-458.
- [4] NAOMI R, EMBONG H, OTHMAN F, et al. Probiotics for Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Nutrients, 2022, 14(1): 20.
- [5] LIU Y W, LIU W H, WU C C, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice [J]. Brain Res, 2016, 1631: 1-12.
- [6] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [7] PISTOLLATO F, SUMALLA CANO S, ELIO I, et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease [J]. Nutr Rev, 2016, 74(10): 624-634.
- [8] YIANOPOULOU KG, PAPAGEORGIOU SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update[J]. Journal of Central Nervous System Disease, 2020, 12.
- [9] ZHAO Y, LUKIW W J. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD) [J]. J Nat Sci, 2015, 1(7): e138.
- [10] HILL J M, LUKIW W J. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD) [J]. Front Aging Neurosci, 2015, 7: 9.
- [11] CREMON C, BARBARO M R, VENTURA M, et al. Pre- and probiotic overview [J]. Curr Opin Pharmacol, 2018, 43: 87-92.
- [12] SHIN Y, HAN S, KWON J, et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease [J]. Nutrients, 2023, 15(20): 4466.
- [13] CORRÊA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. Clin Transl Immunol, 2016, 5(4): e73.
- [14] JIANG, M., INCARNATO, D., et al. Low butyrate concentrations exert anti-inflammatory and high concentrations exert pro-inflammatory effects on macrophages[J]. The Journal of nutritional biochemistry, 2025, 144: 109962.
- [15] PSICHAS A, SLEETH M L, MURPHY K G, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents [J]. Int J Obes, 2015, 39(3): 424-429.
- [16] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota [J]. Brain Res, 2018, 1693: 128-133.
- [17] 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.
- [18] SHI S, ZHANG Q, SANG Y, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S improves cognitive functions in healthy older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Nutrients, 2022, 15(1): 51.
- [19] BAEK H I, KWON S Y, NOH H J, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* CKDB001 supplementation on cognitive function in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Nutrients, 2025, 17(20): 3313.
- [20] SUN J, XU J, YANG B, et al. Effect of *Clostridium butyricum* against microglia-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease via regulating gut microbiota and metabolites butyrate [J]. Molecular Nutrition Food Res, 2020, 64(2): 1900636.
- [21] BONFILI L, CECARINI V, BERARDI S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels [J]. Sci Rep, 2017, 7: 2426.
- [22] BONFILI L, CECARINI V, GOGOI O, et al. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2020, 87: 35-43.
- [23] PATEL C, PANDE S, ACHARYA S. Potentiation of anti-Alzheimer activity of curcumin by probiotic *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58 against scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2020, 393(10): 1955-1962.
- [24] QIAN X H, CHEN S Y, TANG H D. Multi-strain probiotics ameliorate Alzheimer's-like cognitive impairment and pathological changes

- through the AKT/GSK-3 β pathway in senescence-accelerated mouse prone 8 mice [J]. Brain Behav Immun, 2024, 119: 14-27.
- [25] NIMGAMPALLE M. Anti-alzheimer properties of probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats [J]. J Clin Diagn Res, 2017: 1-5.
- [26] TAMTAJI O R, HEIDARI-SOURESHJANI R, MIRHOSSEINI N, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, controlled trial [J]. Clin Nutr, 2019, 38(6): 2569-2575.
- [27] 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.
- [28] TON A M M, CAMPAGNARO B P, ALVES G A, et al. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of synbiotic supplementation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 2638703.
- [29] HSU Y C, HUANG Y Y, TSAI S Y, et al. Efficacy of probiotic supplements on brain-derived neurotrophic factor, inflammatory biomarkers, oxidative stress and cognitive function in patients with Alzheimer's dementia: a 12-week randomized, double-blind active-controlled study [J]. Nutrients, 2024, 16(1): 16.
- [30] LEBLHUBER F, STEINER K, SCHUETZ B, et al. Commentary: does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? a double blind clinical trial [J]. Front Neurol, 2019, 10: 667.
- [31] LEBLHUBER F, STEINER K, SCHUETZ B, et al. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia - an explorative intervention study [J]. Curr Alzheimer Res, 2018, 15(12): 1106-1113.
- [32] PEREZ VISNUK D, SAVOY DE GIORI G, LEBLANC J G, et al. Neuroprotective effects associated with immune modulation by selected lactic acid bacteria in a Parkinson's disease model [J]. Nutrition, 2020, 79-80: 110995.
- [33] WANG Y, CHEN WJ, HAN YY, et al. Neuroprotective effect of engineered *Clostridium butyricum*-pMTL007-GLP-1 on Parkinson's disease mice models via promoting mitophagy.[J] Bioeng Transl Med. 2023, 8(3):e10505.
- [34] MIRZAEI H, SEDIGHI S, KOUCHAKI E, et al. Probiotics and the treatment of Parkinson's disease: an update [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2449-2457.
- [35] SNIGDHA S, HA K, TSAI P, et al. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan [J]. Pharmacol Ther, 2022, 231: 107978.
- [36] FEI Y, WANG R, LU J, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment [J]. Geriatr Nurs, 2023, 51: 167-175.