

大黄素治疗阿尔茨海默病的研究进展

谢鹏宇 王子心 侯 森 范 雪 侯 霞*
佳木斯大学基础医学院 黑龙江佳木斯 154002

摘要: 本文聚焦大黄素在抗阿尔茨海默病(AD)方面的研究。大黄素作为极具潜力的天然化合物,能通过多机制、多靶点发挥抗AD功效,包括调节神经递质系统,促进乙酰胆碱合成与释放以改善认知记忆;抑制 β -淀粉样蛋白(A β)聚集、调节相关激酶减少Tau蛋白过度磷酸化,减缓AD病理进程;具备抗氧化与抗炎能力,上调抗氧化酶活性、降低氧化产物水平、抑制小胶质细胞过度活化、减少炎症因子释放;还能调节肠道菌群平衡,经脑肠轴影响神经功能。然而,这些机制相互关联且目前对其联系研究不足,如氧化应激与炎症、神经递质调节与A β 代谢关系中大黄素的协同作用未深入探究。后续研究可借助基因编辑技术、AD转基因动物模型、系统生物学方法及加入Nrf2抑制剂、p-NF- κ B抑制剂等进行干预实验,深入解析大黄素抗AD机制网络,这将助力理解AD发病机制,为AD治疗提供精准理论依据,推动大黄素及其他中药在AD治疗领域的研发,有效治疗AD,提升患者生活质量。

关键词: 大黄素; 阿尔茨海默病; 肠道菌群

大黄素作为一种极具研究价值的天然化合物,在抗阿尔茨海默病(AD)领域展现出了独特的潜力,其能够通过多种机制、作用于多个靶点来发挥抗AD的功效。本文对大黄药理作用、阿尔茨海默病病理机制及大黄素对阿尔茨海默病的影响进行综述。推动AD治疗药物的创新与发展,最终实现更有效地治疗AD,改善患者生活质量的目标。

基金项目: 2023年度黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目“芳香烃受体(AHR)促进CFTR表达的机能部位的探究”。项目编号: 2023-KYYWF-0596

作者简介:

1. 谢鹏宇(1996—),女,汉族,黑龙江佳木斯,助教,硕士,佳木斯大学基础医学院,研究方向: 中药药理、消化道疾病;
2. 王子心(1998—),女,汉族,山东烟台,学士,佳木斯大学基础医学院,研究方向: 囊性纤维化;
3. 侯森(2001—),女,汉族,黑龙江嫩江,学士,佳木斯大学基础医学院,研究方向: 囊性纤维化;
4. 范雪(1999—),女,汉族,山东滨州,学士,佳木斯大学基础医学院,研究方向: 囊性纤维化。

通讯作者: 侯霞*(1974—),女,汉族,黑龙江牡丹江,教授,博士,佳木斯大学基础医学院,研究方向: 囊性纤维化。

一、大黄素的药理作用

大黄素(emodin, Emo),化学名为1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌,分子式为C₁₅H₁₀O₅^[1],是一种游离蒽醌类成分,存在于蓼科植物掌叶大黄、虎杖等之中。它呈现为橙黄色针状结晶,几乎不溶于水,却能溶解在二甲基亚砜、乙醇以及碱溶液里。大黄素作为传统中药成分,具备多种药理活性,在多种疾病的治疗中展现出强大疗效。

(一) 抗氧化抗炎作用

大黄素在多种神经细胞损伤中发挥着潜在治疗作用,能够减少线粒体功能损伤以及ROS的生成^[2]。在急性肺损伤的治疗里,通过腹腔注射5至20mg/kg的大黄素,就能够有效遏制粒细胞浸润引发的炎症反应^[3]。在偶氮甲烷和葡聚糖硫酸钠构建的小鼠结肠炎模型中,50mg/kg的大黄素可显著降低炎症反应,让炎症组织糜烂面积明显缩小,同时大幅降低炎症因子TNF- α 、IL-6等基因的表达水平^[4]。内质网应激是炎症的标志之一。在单核巨噬细胞中,内质网应激能够通过上调未折叠蛋白反应,激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的表达,进而促进白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)的生成与分泌,最终引发炎症反应。在急性胰腺炎中,内质网应激同样可由未折叠蛋白反应触发,并在胰腺中营造炎症环境。而大黄素能够抑制内质网应激通路,下调转换蛋白肌醇需求酶1 α (Inositol-requiring enzyme 1, IRE1 α),以此抑制胰腺炎的发展^[5]。

（二）抗菌抗癌作用

大黄素对多种细菌展现出显著的抑制效果。在面对大肠杆菌时，它能够增加大肠杆菌细胞膜的通透性，利用渗透压致使细菌膜破裂^[6]；针对白色念珠菌，大黄素则通过抑制蛋白激酶等生长相关因子，来抑制其生长^[7]；大黄素对布鲁菌的抑制能力与广谱抗菌药多西环素不相上下^[8]。

在抗肿瘤领域，大黄素在多种癌细胞中发挥着重要作用，主要通过抑制细胞增殖或诱导癌细胞凋亡来实现。例如，在结肠癌细胞中，大黄素能够诱导细胞凋亡，从而降低结肠癌细胞的活力^[9]；在胰腺癌中，大黄素通过上调促凋亡因子胱天蛋白酶-3（cysteine aspartic acid specific protease-3, caspase-3）等的表达，产生良好的治疗效果^[10]。

（三）肝肾保护作用

长期的高脂饮食极易诱导小鼠肾脏细胞损伤。在这一病理过程中，肾脏细胞的正常代谢和功能受到干扰，细胞内的氧化应激水平升高，线粒体功能受损，进而导致细胞的生理功能紊乱，甚至出现细胞凋亡等严重后果。大黄素在应对高脂饮食诱导的小鼠肾脏细胞损伤方面展现出了积极的治疗作用。其主要作用机制是通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPAR γ ）和胰高血糖素样肽1受体（GLP-1R）的表达^[11]。PPAR γ 是一种核受体，在调节脂质代谢、炎症反应和细胞增殖等方面发挥着关键作用。上调 PPAR γ 的表达，可以促进脂肪酸的氧化代谢，降低细胞内脂质堆积，减轻氧化应激对细胞的损伤。而 GLP-1R 的上调，则能够增强细胞对葡萄糖的摄取和利用，改善细胞的能量代谢，进一步保护肾脏细胞免受损伤。

肾小管上皮细胞炎症是肾脏疾病中常见的病理过程，会导致肾小管功能障碍，影响肾脏的正常排泄和重吸收功能。大黄素可以通过抑制 NLRP3 蛋白的表达来减轻细胞损伤。NLRP3 蛋白是炎症小体的重要组成部分，在炎症反应中起到关键的激活作用^[12]。当 NLRP3 蛋白被激活后，会引发一系列白细胞介素-1 β （IL-1 β ）等炎症因子的释放，这些炎症因子会进一步加重细胞炎症和损伤。大黄素抑制 NLRP3 蛋白的表达，就能够有效阻断炎症小体的激活，减少炎症因子的释放，从而减轻肾小管上皮细胞的炎症损伤。

大黄素通过促进基质金属蛋白酶（MMPs）的表达，增强了肝脏细胞外基质的降解能力，有助于维持肝脏组织结构的正常。大黄素还能够抑制结缔生长因子（CTGF）的合成和分泌。CTGF 是一种促纤维化因子，在

肝损伤过程中，其表达的增加会促进肝脏纤维化的发展。大黄素抑制 CTGF 的合成和分泌，就能够有效减缓肝脏纤维化的进程，从而缓解四氯化碳诱导的肝损伤，保护肝脏的正常功能^[13]。

（四）调节肠道菌群作用

近年来，大黄素凭借调节肠道菌群、维持肠道屏障完整性的作用，备受瞩目。大黄素能够增加有益菌的数量，降低有害菌的丰度，从而减少有害菌分泌的促炎因子。同时，它还能维持肠道屏障的完整，让肠道表面的常驻菌及其分泌的有害因子，以及入侵的感染因子无法穿透肠黏膜，不仅避免了肠道炎症的发生，还防止这些有害因素进入血液循环，进而引发其他部位，比如脑组织的炎症^[14]。

二、阿尔茨海默病的病理机制研究进展

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD），俗称老年性痴呆，是一种神经退行性疾病，以进行性认知、学习和记忆能力障碍为典型特征^[15]。其病理机制较为复杂，主要涵盖淀粉样蛋白沉积、神经纤维缠结、氧化应激以及神经炎症等方面。在所有痴呆类型中，AD 占比达到 60-80%。据预测，到 2050 年，全球 AD 患者数量将攀升至 1 亿 5 千万^[16]。

（一）胆碱能学说

乙酰胆碱（ACh）是参与学习与记忆功能的关键神经递质，由广泛分布于脑内的胆碱能神经元分泌，参与神经元信号传递。胆碱能神经元丢失学说是 AD 最早确立的发病机制假说，在神经退行性疾病尤其 AD 中，胆碱能神经元萎缩与记忆力丧失正相关^[17]。脑组织中 ACh 含量由合成和降解的酶维持动态平衡，乙酰胆碱酯酶（AChE）、丁酰胆碱酯酶（BuChE）负责降解，胆碱乙酰转移酶（ChAT）负责合成^[18]。东莨菪碱作为毒蕈碱胆碱受体拮抗剂，与 ACh 竞争结合受体，阻断胆碱能神经元冲动传递，诱导 AD 样病变，常作 AD 模型诱导剂^[19]。

（二）淀粉样蛋白沉积学说

淀粉样蛋白由 γ 、 β 分泌酶异常切割淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）产生，其在神经元外沉积是 AD 主要病理机制之一^[20]。APP 有非淀粉样和淀粉样两种降解途径，前者经 α 分泌酶剪切，后者先后经 β 、 γ 分泌酶剪切产生淀粉样蛋白^[21]。起初认为 A β 沉积只在 AD 患者脑中，后发现正常老人脑中也有，遂修正淀粉样蛋白沉积学说^[22]。如今认为淀粉样蛋白作用有两面性，生理水平利于学习记忆，病理条件下其沉积会诱导氧化应激、神经炎症等，损伤神经细胞，引发 AD。

（三）神经炎症学说

神经炎症是AD发病机制中的早期病理特征。小胶质细胞作为大脑常驻先天免疫细胞，广泛分布于海马等地，是中枢神经免疫防线，维持脑内微环境稳定。受神经元损伤、炎症、氧化应激或感染等刺激时，小胶质细胞由静息态转为促炎M1型，形态改变，释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎性毒性介质及活性氧ROS^[23]。研究表明，神经胶质细胞激活与促炎因子表达也是A β 水平升高的结果^[24]。

（四）氧化应激学说

A β 沉积和Tau蛋白过度磷酸化是AD常见病因，但在淀粉样蛋白斑块和神经纤维缠结出现前，氧化应激水平已明显升高，表明其是AD早期诱发因素^[25]。APP/PS1双转基因小鼠4个月龄时大脑皮质有A β 沉积，6个月龄时海马A β 沉积明显，且相比野生小鼠，其抗氧化酶活性降低，丙二醛含量增加，凸显氧化应激在AD发病机制中的重要性^[26]。最新研究显示氧化应激会诱导淀粉样蛋白寡聚体产生神经毒性，脑组织因高耗氧易受氧化损伤，脂质氧化产物增加。可见氧化应激与A β 沉积互为因果，在AD发生发展中形成恶性循环。

（五）金属离子稳态学说

铁离子在机体含量丰富，参与氧气运输、嘌呤与胶原蛋白合成，还涉及免疫功能^[27]。铁死亡是有别于凋亡、以铁离子蓄积为特征的非程序性细胞死亡^[28]。在AD患者A β 斑块中发现大量金属离子（Cu、Fe和Zn离子），它们加剧A β 聚集，参与AD病理过程^[29]。

（六）基因学说

遗传因素对AD发病影响重大。AD分为SAD（散发性阿尔茨海默病，Sporadic Alzheimer's Disease）和FAD（家族性阿尔茨海默病，Familial Alzheimer's Disease），FAD中基因分析显示存在规律性变异，法国研究发现早衰素（presenilin, PS）基因变异是FAD主要的致病因素，早发性FAD约75%的PS1基因异常，多为点突变，PS会促使APP异常加工，引发A β 聚集从而诱发AD^[30]。近年来，载脂蛋白ApoE基因变异被发现是SAD高风险因素，ApoE负责脂质和胆固醇运输等，具有多态性特点，能作为A β 聚集的“核”，病理下活化小胶质细胞高度表达ApoE，表明其从多方面参与AD发病^[31]。

（七）肠道菌群学说

近些年来，因其在记忆、学习、情绪调节等功能方面发挥的作用，备受关注。从分类来看，肠道菌群大致可分为有益菌、致病菌以及条件致病菌这三类^[32]。有研究显示，肠道菌群能够借助脑肠轴，对小胶质细胞的功能产生影响，进而调控脑内微环境^[33]。

基于AD脑肠轴理论，机体内一旦出现肠道菌群失衡的情况，肠道上皮细胞的通透性就会增强，此时炎症因子会经由血液循环穿透血脑屏障进入大脑，激活大脑内的小胶质细胞，引发脑内炎症病变，最终导致AD的发生。大量研究成果表明，认知和学习能力存在障碍的患者，其体内肠道菌群分布也发生了变化，尤其是与促炎细胞因子分泌紧密相关的菌群，其丰度有所增加^[34]。在无菌动物身上开展的关于肠道菌群与认知能力关联性的研究中，结果显示，移植含有有益菌或抗生素的粪便菌群，能够显著改善宿主的认知损伤^[35]。

三、大黄素调节肠道菌群对阿尔茨海默病影响

肠道菌群已然成为神经退行性疾病领域的研究热点，与该类病症关联紧密。在人体复杂的生理系统中，肠道菌群与大脑之间存在着一条特殊的信息交流通道脑肠轴^[36]。借助脑肠轴，肠道菌群分泌的各类产物能够顺利进入大脑，进而对大脑的正常功能产生影响。

在体外单菌培养实验中，科研人员发现大黄素对有益细菌的生长具有刺激作用，如Akkermansia、梭状芽孢杆菌、Roseburia和瘤胃球菌等^[37]。而在小鼠实验里，大黄素刺激了梭菌和瘤胃球菌（这两种菌与玫瑰菌和粪杆菌存在关联），并且诱导了抗炎免疫细胞的激活。这一系列实验结果暗示，大黄素能够通过作用于肠道菌群这一途径，产生神经保护作用。还有研究针对小鼠肠道内容物展开深入检测，着重分析其中菌群的分布情况以及主要菌群的丰度。在对6组小鼠的研究中发现，菌群的多样性并未出现明显变化，但部分菌群的丰度却有显著改变。这一发现有力地表明，AD的发生和治疗与肠道菌群的稳态改变确实密切相关^[38]。

拟杆菌门和厚壁菌门是肠道中占据主导地位的两大主要菌群门类，它们丰度的变化与机体的健康状态息息相关。拟杆菌门在机体中所发挥的作用较为复杂，其具体作用需要依据实际情况进行全面且合理的分析。在肠道内，拟杆菌能够促进多糖的水解，从而释放能量，为机体的正常运转提供支持。然而，当拟杆菌接触到未被其定植的组织，比如脑组织时，却可能引发感染和炎症^[38]。所以，一旦肠道屏障受损，或者肠道拟杆菌群的丰度增加，就有可能导致致病性拟杆菌侵入其他组织，其中包括大脑，进而致使脑部神经元遭受损伤，最终诱导神经退行性疾病的发生。值得注意的是，拟杆菌也是胃肠手术感染的重要原因之一。与之不同的是，厚壁菌门中包含许多有益菌，像乳酸杆菌就属于厚壁菌门。厚壁菌门中的细菌能够产生有益脂肪酸以及具有抗菌活性的物质，对维持肠道乃至机体的健康发挥着积极作用。在

东莨菪碱诱导的AD动物实验中,科研人员对小鼠肠道菌群的分析结果显示,某些肠道菌群的丰度发生了变化。不过,目前肠道菌群对脑神经元的具体影响结果仍有待进一步明确。倘若能够进一步确定拟杆菌或厚壁菌具体是如何影响AD的产生和发展的,那么这对于当前开发肠道菌群药物来治疗AD将具有极为深远的意义,这也将促使人们不再仅仅将治疗AD的希望聚焦于甘露特钠这一种药物。

AD是一种极为复杂的神经退行性疾病,多种因素共同参与其发病过程,而且各发病机制之间相互影响。以乙酰胆碱(ACh)为例,在生物体内,ACh不仅承担着作为神经递质传递神经兴奋的重要职责,还能够通过与小胶质细胞膜上的乙酰胆碱受体AChR相结合,促使小胶质细胞从静息态转化为M2型小胶质细胞。这种转化能够增强小胶质细胞的吞噬能力,使其能够更有效地清除大脑中的有害物质,同时还能增强其分泌抗炎因子IL-4、IL-10的能力,从而减轻大脑的炎症反应^[39]。这充分说明,大黄素不仅可以通过增强神经递质的分泌来促进神经传导,还能借助促进神经递质的分泌发挥抗炎作用,进而减少神经损伤。大黄素展现出了通过多种途径改善AD的疗效。它可以恢复海马神经元的数量,抑制海马神经元的损伤,增强机体抵抗氧化应激和神经炎症的能力,调节肠道菌群^[40]。然而,在这些众多的作用途径中,究竟哪种机制在改善AD的过程中起主导作用,目前尚未得到证实,这也为后续的研究指明了方向。

四、展望

目前,尽管我们已经对大黄素的多种抗AD机制有了一定程度的认识,但对于这些机制之间的微妙联系,研究仍显不足。在氧化应激与炎症反应的关联中,氧化应激往往会引发炎症反应,而炎症反应又会进一步加剧氧化应激,大黄素在这一动态过程中如何协同发挥抗氧化和抗炎作用,尚未得到深入探究。在神经递质调节与A β 代谢的关系方面,神经递质的失衡可能会影响A β 的产生与清除,大黄素在调节神经递质的同时,如何作用于A β 代谢相关的酶和信号通路,也有待进一步明确。希望后续的研究能够探究大黄素在AD治疗中发挥作用的多种机制之间的微妙联系,这将不仅有助于人们理解和治疗AD,也有助于更好地开发大黄素乃至其它中药以期更有效地治疗AD。

参考文献

[1]仲丽丽,赵秦妍,路鑫,等.阿尔茨海默病作用机制研究进展与治疗[J].中医药学报,2023,51(11):116-123.

[2]Li, Z., Bi, H., Jiang, H., et al. Neuroprotective effect of emodin against Alzheimer's disease via Nrf2 signaling in U251 cells and APP/PS1 mice[J]. Molecular medicine reports,2021,23(2):108.

[3]Li, Q., Gao, J., Pang, X., et al. Molecular mechanisms of action of emodin: as an anti-cardiovascular disease drug[J]. Frontiers in pharmacology,2020,11:559607.

[4]Zhang, Y., Pu, W., Bousquenaud, M., et al. Emodin inhibits inflammation, carcinogenesis, and cancer progression in the AOM/DSS model of colitis associated intestinal tumorigenesis[J].Frontiers in oncology,2021,10:564674.

[5]吴丛宇,周悦,上官璐茜,等.大黄素的药理作用机制研究进展[J].中国药科大学学报,2023,54(05):634-643.

[6]刘雅楠,牛芬溪,刘悦,等.金属离子稳态失衡与阿尔茨海默病[J].中国药理学通报,2022,38(01):9-12.

[7]翟明锋.老年鼠肠道菌群对自发性痫样放电及癫痫发作阈值影响的巨噬细胞及小胶质细胞机制[D].安徽医科大学,2023.

[8]Dou, K.X., Tan, M.S., Tan, C.C., et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials[J].Alzheimer's Research & Therapy, 2018,10(1):126.

[9]Saunders, I.T., Mir, H., Kapur, N., et al. Emodin inhibits colon cancer by altering BCL-2 family proteins and cell survival pathways[J].Cancer Cell International, 2019, 19:98.

[10]Tong, H., Huang, Z., Chen, H., et al. Emodin reverses gemcitabine resistance of pancreatic cancer celllines through inhibition of IKK β /NF- κ B signaling pathway[J]. Onco Targets and therapy,2020,13:983-9848.

[11]Liu, J., Sun, Y., Zheng, H., et al. Emodin attenuated the kidney damage of high-fat-diet mice via the upregulation of glucagon-like peptide-1 receptor [J]. BioMed Research International.2021,2021:6662704.

[12]高丙鹏,田静,靳银山,等.大黄素通过调控ROS和NLRP3炎症体通路改善草酸钙结晶诱导的肾小管上皮细胞损伤[J].现代泌尿外科,2021,26(06):525-528+540.

[13]龙丹丹,张清,占凯,等.大黄素对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用[J].广西医学,2020,42(16):2120-2124.

[14]戚运,陈苏宁.大黄素改善肠屏障机制研究进展

[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-10.

[15]Raulin, A.C., Doss, S.V., Trottier, Z.A., et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies[J].Molecular Neurodegeneration,2022, 17(1):72.

[16]王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等.2020-2050年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J].阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(01): 289-298.

[17]Chen, Z.R., Huang, J.B., Yang, S.L., et al. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease[J].Molecules,2022,27(6):1816.

[18]Singh, S.P., Gupta, D. Discovery of potential inhibitor against human acetyl cholinesterase: a molecular docking and molecular dynamics investigation[J].Computational Biology and Chemistry,2017,68:224-230.

[19]Hampel, H., Mesulam, M.M., Cuello, A.C., et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease[J].The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease,2018,141(7):1917-1933.

[20]曾楚华, 刘思文, 王雨, 等.固本健脑液通过调节APP代谢途径对AD大鼠发挥神经保护作用[J].中药材, 2023, 12(46): 3097.

[21]O'Brien, R.J., Wong, P.C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease[J].Annual Review of Neuroscience,2011,34(1):185-204.

[22]苏梓南, 李凯, 张根发.阿尔茨海默病 β 淀粉样蛋白沉积斑块和寡聚体致病假说及其面临的挑战[J].中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22: 157.

[23]Perry, V.H., Teeling, J. Microglia and macrophages of the central nervous system:the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration[J]. Seminars in Immunopathology, 2013, 35(5): 601-612.

[24]Cui, B., Zhang, S.L., Wang, Y.T., et al. Farrerol attenuates β -amyloid-induced oxidative stress and inflammation through Nrf2/Keap1 pathway in a microglia cellline[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2019.109:112-119.

[25]郭美娜.PGC-1 α 通过调控VDR的表达抑制氧化应激改善阿尔茨海默病的机制研究[D].江苏大学, 2021.

[26]Dong, Y.T., Cao, K., Tian, L.C., et al. Stimulation of SIRT1 attenuates the level of oxidative stress in the brains of APP/PS1 double transgenic mice and in primary neurons exposed to oligomers of the Amyloid- β peptide[J]. Journal

of Alzheimer's Disease,2018,63(1):283-301.

[27]刘芳彤, 樊浩楠, 沈立新, 等.细菌铁离子摄取系统与宿主免疫[J].微生物学通报, 2019, 46(12): 3432-3439.

[28]Zhang, Y., Fan, B.Y., Pang, Y.L., et al. Neuroprotective effect of deferoxamine on erastin-induced ferroptosis in primary cortical neurons[J].Neural Regeneration Research, 2020, 15(8):1539-1545.

[29]刘雅楠, 牛芬溪, 刘悦, 等.金属离子稳态失衡与阿尔茨海默病[J].中国药理学通报, 2022, 38(01): 9-12.

[30]郭佳旗, 魏颖鸿, 张慧, 等.早老素阿尔茨海默病发病机制及基于神经递质治疗的研究进展[J].分子生物学医学, 2021, 27(19): 3761.

[31]Martens, Y.A., Zhao, N., Liu C.C., et al. ApoE cascade hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias[J]. Neuron,2022,110(8): 1304-1317.

[32]陈雪梅, 胡博, 唐晓姝, 等.紫苏籽油对小鼠肠道微生物及抗氧化能力的影响[J].食品与发酵工业, 1-10.

[33]Abelein, A. Metal binding of Alzheimer's amyloid- β and its effect on peptide self-assembly[J].Accounts of Chemical Research,2023,56(19):2653-2663.

[34]宋博雅, 刘军, 郝琳.肠道菌群影响阿尔茨海默病病理机制的研究进展[J].生理科学进展, 2024, 55(01): 28-33.

[35]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(06): 702-706.

[36]王晶, 郑加平.肠道菌群与神经退行性疾病相关性研究进展[J].中国医药科学, 2022, 12(14): 44-47.

[37]Evans, L., Price, T., Hubert, N., et al. Emodin inhibited pathological cardiac hypertrophy in response to angiotensin-induced hypertension and altered the gut microbiome[J].Biomolecules.2023,13(9):1274.

[38]夏能银.大黄素抗阿尔茨海默病的作用及机制研究[D].武汉轻工大学, 2024.

[39]Velazquez, R., Ferreira, E., Knowles, S., et al. Lifelong choline supplementation ameliorates Alzheimer's disease pathology and associated cognitive deficits by attenuating microglia activation[J]. Aging Cell.2019, 18(6): 13037.

[40]杨梦艳, 周小涛, 张继川, 等.小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及潜在的应用价值[J].中国病理生理杂志, 2023, 39(10): 1884-1890.