

营养健康新观察

No.63

二〇二二年十月

October 2022

NUTRITION NEWSLETTER

达能营养中心通讯

营养与老年认知功能

专题



达能营养中心
致力营养与健康

营养健康新观察

主办单位：达能营养中心

名誉编辑：王 宇

主 编：陈君石 副主编：梁晓峰 杨月欣

委 员（按姓氏笔画顺序）：

丁钢强 马冠生 马爱国 孙建琴
田向阳 汪之瑛 苏宜香 杨晓光
张国雄 张立实 易国勤 程义勇
蔡 威

本期责任编辑：蒋与刚 张国雄

责任校对：许 妍



达能营养中心
致力营养与健康

Nutrition Newsletter

Sponsorship: Danone Institute China

Honorary Chief Editor: Wang Yu

Chief Editor: Chen Junshi

Associate Editor: Liang Xiaofeng, Yang Yuexin

Committeeman:

Ding Gangqiang, Ma Guansheng, Ma Aiguo, Sun Jianqin
Tian Xiangyang, Wang Zhixu, Su Yixiang, Yang Xiaoguang
Zhang Guoxiong, Zhang Lishi, Yi Guoqin, Cheng Yiyong
Cai Wei

Executive Editor: Jiang Yugang, Zhang Guoxiong

Executive Proofreader: Xu Yan

目次 CONTENT



编者寄语

营养与老年认知功能：研究热点解析

达能营养中心工作简讯

2018 年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍（2）

学术报告厅

叶酸与老年认知功能关系的研究进展

胆碱与老年认知功能研究进展

高脂饮食与老年认知功能研究进展

地中海膳食模式与老年认知功能研究进展

利用 APP/PS1 双转基因小鼠探究认知功能、炎症与肠道菌群间的相互关系

快速老化小鼠在衰老过程中运动能力和认知功能变化的研究

膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 对多维度认知功能的作用及机制研究

达能焦点论坛

肠道菌群—阿尔茨海默病防治的新靶标

03 Speech from Editor

03 Nutrition and Cognitive Function in Aged: Research Hot Spot Analysis

04 News from Danone Institute China

04 On-going Project Introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2018 (2)

08 Science Reports

08 Research Progress on the Relationship between Folic Acid and Cognitive Function in the Elderly

12 Research Progress on Choline and Cognitive Function in the Elderly

18 Research Progress on High-fat Diet and Cognitive Function in the Elderly

21 Research Progress of Mediterranean Diet Pattern and Cognitive Function in the Elderly

29 Relationship among Cognitive Function, Inflammation and Gut Microbiota in APP/PS1 Mice

37 Motor Ability and Cognitive Function Change in Aging Senescence-Accelerated Mice P8

41 The Effect and Mechanism of Cholesterol and Vitamin B₁₂ on Multi-domain Cognitive Function

51 Danone Focusing Forum

51 Gut Microbiota: A New Target for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

最新情报站

饮食质量、肠道微生物群和 microRNA 与中国中老年人轻度认知障碍相关

中国 55 岁及以上人群膳食模式与多维度认知功能的关联性研究

剖析宿主基因和微生物组在复杂行为中的贡献

双歧杆菌对改善疑似 MCI 老年患者的认知功能和预防脑萎缩的效果：一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照试验研究

毛蕊花糖苷通过缓解 A β 诱导的 U251 细胞和 APP/PS1 小鼠的内质网应激对阿尔茨海默病产生神经保护作用

体外培养的人星形胶质细胞对 TNF α 和 IL1 β 细胞因子的神经炎症反应伴随糖酵解增加

出版物

征订表

55 New Development in Nutrition

55 Diet Quality, Gut Microbiota, and microRNAs Associated with Mild Cognitive Impairment in Middle-aged and Elderly Chinese Population

55 Dietary Patterns are Associated with Multi-dimensional Cognitive Functions among Adults Aged 55 and Older in China

56 Dissecting the Contribution of Host Genetics and the Microbiome in Complex Behaviors

57 Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

57 Neuroprotective Effects of Verbascoside against Alzheimer's Disease Via the Relief of Endoplasmic Reticulum Stress in A β -exposed U251 Cells and APP/PS1 Mice

58 Neuroinflammatory Response to TNF α and IL1 β Cytokines Is Accompanied by an Increase in Glycolysis in Human Astrocytes In Vitro

59 Publication

62 Subscription



编者寄语

Speech from Editor

营养与老年认知功能：研究热点解析

Nutrition and Cognitive Function in Aged: Research Hot Spot Analysis

进入新世纪，脑科学的研究备受瞩目。新近，国家科技部布局了科技创新 2030—“脑科学与类脑研究”重大项目，拉开了“中国脑计划”研究的序幕，彰显了国家对脑科学研究的重视。该重大项目包括脑认知原理解析、认知障碍相关重大脑疾病发病机理与干预技术研究、类脑计算与脑机智能技术及应用、儿童青少年脑智发育研究、技术平台建设以及青年科学家项目。

良好的认知功能是成功衰老的必备条件；努力发挥认知功能是预防认知功能障碍和老年痴呆的根本措施。我国老年人口已达 2.41 亿人，AD 患者超过 950 万人且每年新增病例约 100 万人。我国已成为世界上痴呆患者最多且增长速度最快的国家，这势必将对社会和家庭带来沉重负担。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）已成为继心血管疾病、恶性肿瘤、脑卒中之后老年人的第 4 位死因。据预测，我国老年痴呆的直接经济负担 2020 年约为 3173.53 亿元，而 2050 年将高达 7453.21 亿元。然而，痴呆目前尚缺乏有效治疗手段。

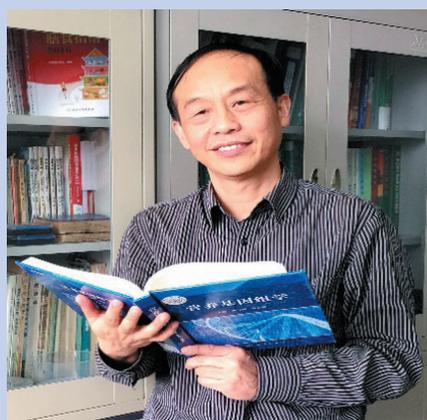
老年认知功能与营养、运动、睡眠、心理等因素密切相关。老年营养与认知领域已成为营养学一个重要的研究方向。相关研究成果将为维护老年认知功能、延缓老年认知衰退和 AD 的发生发展提供营养学措施，必将有利于我国健康老龄化的实现。

营养与老年认知领域重点解决的科学问题主要包括：（1）神经退行性疾病的营养干预及其自噬-信号通路调节机制；（2）主要膳食成分调控老年人学习记忆功能的神经环路及细胞分子机制；（3）老年人精神和心理疾患的营养干预及其生物学机制。

本期《营养健康新观察》以营养与老年认知功能为主题，介绍近年国内外学者在膳食营养因素与老年认知功能交叉领域的研究新进展。所选文章包括叶酸、胆碱等营养素与老年认知关系的系统综述；也有地中海膳食模式、高脂饮食与老

年认知关系的最新进展；另有一些文章涉及肠道菌群与 AD 的人群研究资料及动物实验研究等内容。

在中国营养学会指导和达能营养中心支持下，中国营养学会特殊营养分会联合老年营养分会、营养与神经科学分会以及中国老年学和老年医学学会营养与食品分会、中国老年医学学会营养与食品安全分会，组织多学科领域知名专家，共同编写完成了“老年人认知功能营养专家共识”，即将发布。本期《营养健康新观察》也吸收了该专家共识的部分研究成果。借此机会，衷心感谢参与该共识编写的所有专家；也希望有更多的营养界同仁进入这一研究领域，共同促进老年营养与认知乃至营养与神经科学研究的发展，为全生命周期的脑健康提供营养保障。



蒋与刚

研究员 博士生导师

军事医学研究院环境医学与作业医学研究所

中国营养学会理事兼特殊营养分会主任委员

全军营养医学专业委员会委员



2018 年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍 (2)

On-going Project Introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2018 (2)

晨尿钠浓度评估在外就餐膳食钠摄入量的研究

Estimation of Daily Sodium Intake of Eating out from Spot Urinary Sodium

申请人姓名：徐健

申请人单位：深圳市预防医学会

资助金额：19 万

随着社会经济的发展和人民生活方式的变迁，高血压防控的形势日益严峻，控盐是预防和控制高血压的重要手段之一，准确评估膳食钠摄入量是控盐的前提。目前常用于评估膳食钠摄入量的方法是 24 小时膳食回顾法和 24 小时尿钠法。在家中就餐可以通过 24 小时膳食回顾结合称重法来评估膳食

钠的摄入量，但是这一方法无法评估在外就餐膳食钠的摄入。24 小时尿钠法被认为是“金标准”。但 24 小时尿收集繁杂，对象依从性差，标本收集准确性差，不适合大型现场调查，导致该方法的效能降低。本研究拟通过测定同一天内 24 小时尿和点尿（晨尿、次晨尿、随意尿）钠含量及肌酐排泄量，寻求点尿钠/肌酐与 24 小时尿钠排出量之间的关系；寻找一种简洁而准确性高的预测 24 小时尿钠的方法，建立以尿肌酐校正法校正的点尿钠浓度推算 24 小时尿钠排泄量的公式，以便更准确快捷地评估在外就餐钠摄入量。

青少年基因多态性与铁营养缺乏风险关联分析

Correlation Analysis of Gene Polymorphisms and Iron Deficiency Risk for Teenagers

申请人姓名：沈旻

申请人单位：中国疾病预防控制中心营养与健康所

资助金额：19 万

现状：铁缺乏是危害我国青少年的主要营养缺乏病，可导致青少年贫血、机体免疫功能和工作能力下降，心理行为改变和智力发育损害等。随着营养基因组学研究日益深入，铁营养状况关联基因多态性位点相继发现，目前该领域的研究数据以及阳性位点主要是基于西方人群的基因分型分析结果，针对我国 6-16 岁学生人群的营养素缺乏风险的关联

SNP 位点研究鲜有报道。

目的：研究我国 6-16 岁学生人群基因多态性与铁营养素缺乏风险的关联。

方法：搜集以往研究中报道的 SNP 位点，采用 2016 年“农村义务教育学生营养改善计划”中现有的我国广西，内蒙和新疆等地区 6-16 岁 1000 名左右学生血样，免疫比浊法测定血清铁蛋白，血清转铁蛋白受体和 C 反应蛋白，用磁珠法提取 DNA，Sequenom MassArray 飞行质谱检测系统进行基因分型检测，SPSS16.0 软件对数据结果进行分析。

技术路线：(1) 血清中检测血清铁蛋白，血清转铁蛋白

受体和 C 反应蛋白；(2) 血细胞中提取 DNA→基因分型检测→数据分析。(3) 膳食因素相关数据的分析。

预期结果：分析我国 6-19 岁学生人群基因多态性与铁营

养素缺乏风险的关联，为从 SNP 方面对学生人群的铁营养素缺乏风险差异化营养干预提供了一定的科学依据。

青海高海拔藏族牧民社区母婴营养干预试点项目

A Pilot Nutritional Intervention for the First 1000 Days in Tibetan Nomadic Communities
in High Altitude Areas in Qinghai Province

申请人姓名：彭雯

申请人单位：青海大学医学院公共卫生学系

资助金额：20 万

青藏高原高海拔牧区的婴幼儿死亡率和孕产妇死亡率显著高于全国平均水平，这可能和生命早期 1000 天欠佳的营养支持有关。前期调查显示，由于自然环境、交通状况、文化传统等原因，青海高海拔藏族牧民社区中针对生命早期的母婴营养宣教和干预十分欠缺。为了改善目标人群母婴营养认知和实践，本项目设计了五类活动：1. 调查和评估。包括社区调查和当地食物供应调查，从而为其他干预项目的设计提供指导。2. 教育和咨询。包括点对点教育咨询，也包括面上教育咨询。3. 营养补充剂的发放。除了针对孕妇和 2 岁以内婴幼儿家庭的营养补充剂发放工作，项目还计划利用人员相

对集中的机会，对男性进行教育咨询，并将男性纳入到营养补充剂的发放网络中。4. 社区引导和支持。包括引导社区男性成员建立交通互助网络系统，为乡村医生/社区卫生工作者针对家庭的干预活动提供交通支持；也包括建立女性支持团体，提高目标人群对干预活动的依从性。5. 政策引导。我们将在整个项目过程中和政府保持良好沟通和互动，充分发挥政府在项目开展中对社区居民的引导作用，并在项目后期分析试点社区的干预结果，总结高海拔藏族牧民社区环境下进行以社区为基础的营养干预的方法和模式，形成向政府的政策建议。通过以上活动，期望能够提高目标社区孕妇、哺乳期女性和其他育龄期女性对母婴相关营养知识和技能的了解和营养实践，并通过和当地政府的合作，争取项目的可持续性、可重复性及进一步扩大。

营养包补充对结核病患者营养不良改善及抗结核治疗效果影响研究

The Effect of Supplementation with the Complementary Supplement Food (Ying Yang Bao) on Improving
Malnutrition and Anti-TB Course Chemotherapy in Patients with Pulmonary Tuberculosis

申请人姓名：蔡静

申请人单位：青岛大学

资助金额：19 万

问题现状：结核病患者是营养不良的高发人群，营养不良可进一步影响机体免疫功能和抗结核治疗效果。营养包是以食物基质为基础，添加了多种维生素及矿物质的辅食营养

素补充品。我国在婴幼儿、儿童中开展的营养包干预项目效果显著，但是尚未见针对特殊疾病人群的干预研究。

研究目的：通过营养包补充，观察在抗结核治疗过程中其对营养不良的结核病患者营养状况及抗结核治疗的改善效果，分析营养包干预对肺结核患者机体免疫功能、氧化应激和能量代谢影响程度，初步探讨可能的机制，为结核病患者营养辅助防治提供科学依据。



研究方法及技术路线：本课题拟采用随机双盲对照干预试验，选择 120 名经营养风险筛查 2002 筛选为营养不良的肺结核病患者，随机分为 2 组，即营养包补充组和安慰剂对照组，每组各 60 人。根据肺结核病理特点和营养不良的具体特征，营养包补充组人群选用以蛋白质含量高的食物（豆粉）为基质，并添加维生素 A、D、E、B1、B2、C、叶酸、钙、铁等多种营养素，混合到餐食（如粥）或冲饮，一天一包，每包 20g；安慰剂对照组人群服用安慰剂，干预持续结核病规范治疗中前三个月。干预期间追踪记录各组研究对象的食物摄入情况、健康状况变化、药物服用情况及主要临床表现，观察营养包补充后肺结核患者的营养状况及抗结核治疗效果

的变化；在干预开始和 2 个月后采集血样、尿样等生物样品，分析比较营养补充对机体免疫功能、氧化应激、能量代谢的影响，探讨其与机体营养状况可能的影响机制。

预期结果：通过营养包应用，预计可明显改善肺结核病患者的营养不良，提高和强化结核病预防和治疗过程中对膳食营养的重视；营养包补充对抗结核治疗的不良反应及促进康复可能起到积极作用；通过分析营养干预前后机体免疫功能、氧化应激、能量代谢等变化探讨营养与药物和疾病变化的相互作用机制；还可为营养包推广，有效预防和控制我国结核病发生发展提供科学依据。

我国孕妇人群加工食品中添加糖摄入风险评估研究

Study on Risk Assessment of Added Sugar in Processed Food of Pregnant Women in China

申请人姓名：刘爱东

申请人单位：国家食品安全风险评估中心

资助金额：10 万

随着社会经济的发展及生活方式的改变，孕期妇女饮食习惯也发生了巨大的改变，膳食因素尤其是加工食品中添加糖的摄入使妊娠期肥胖、糖尿病、高脂血症等发病率逐年增加。孕期营养状况不仅直接影响孕妇健康，也是影响胎儿生长发育的主要因素之一。目前，我国尚缺乏孕妇食品消费状况数据，通过配方食品摄入添加糖的水平及其健康风险还不明确，亟待开展相关研究。本研究主要目的是评估我国孕妇人群加工食品中添加糖的含量、摄入水平及其对孕妇健康与胎儿生长发育与健康风险，提出适宜我国孕妇加工食品和特殊膳食食品的添加糖摄入量参考建议，并为我国孕妇人群加工食品安全标准管理提供技术参考。主要研究内容是：1) 在深入挖掘分析 2013-2017 年国家食品安全风险评估中心开展的全人群食物消费状况调查数据库基础上，结合 2018 年度中

国居民食物消费量调查工作，采用 3 天 24 小时回顾法和食物频率法，进一步开展我国孕妇人群加工食品的消费状况调查，掌握我国孕妇人群膳食结构和食物消费模式，建立我国孕妇人群各类食物消费数据库；2) 在已有孕妇人群加工食品与特殊膳食数据库基础上，采集孕妇食品中的主要含糖样品，采用高效离子色谱-脉冲安培检测法检测食品中添加糖含量，获得我国孕妇人群常见食品添加糖含量数据库；3) 按照 WHO 推荐的化学物风险评估方法，即危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述四个步骤，采用点评估和概率评估模型，对我国孕妇人群通过配方食品添加糖摄入量及其健康风险进行科学评估。本研究的预期产出是：掌握我国孕妇人群食品消费及添加糖摄入量状况；完成孕妇人群主要加工食品添加糖摄入健康风险评估；提出孕妇人群主要加工食品以及营养补充食品添加糖摄入量科学建议，为孕妇人群主要加工食品以及营养补充食品添加糖含量以及相关国家食品安全标准制定修订提供科学依据。



妊娠期间水合状态与妊娠并发症及母婴结局相关性研究

Study on the Correlation between Hydration State and Pregnancy Complications,
Maternal and Infant Outcomes during Pregnancy

申请人姓名：张帆

申请人单位：海南医学院

资助金额：19 万

水是人类生存和发展不可缺少的物质，具有多种生理功能，适宜饮水量对维持正常水合状态、促进健康有重要作用。妊娠女性对水需要增加，更易饮水不足，可能影响母婴健康，目前相关研究几无开展。本项目拟采用前瞻性研究，在医院招募妊娠女性 380 名，在妊娠早期、中期、晚期和生产前后，采用《7 天 24 小时饮水记录法》调查饮水量、采用《半定量

膳食频率法》调查食物摄入和食物中水分，采用体成分仪进行体格测量，收集晨尿检测水合状态相关指标如尿液渗透压等，检测并诊断妊娠并发症，采用相关方法（如葡萄糖耐量试验、B 超检查等）判断母亲和胎儿（婴儿）健康状况；以分析妊娠水合状态和妊娠并发症、母婴结局的相关性。并在此期间检测妊娠相关激素（雌二醇、催乳素、黄体酮）及调节水合状态激素（抗利尿激素、和肽素），从内分泌角度分析其内在联系。研究将填补我国妊娠女性饮水与健康研究领域的空白，为修订妊娠女性适宜水摄入量提供科学数据。

叶酸与老年认知功能关系的研究进展

Research Progress on the Relationship between Folic Acid and Cognitive Function in the Elderly

李 文¹ 蒋与刚² 黄国伟¹

1. 天津医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系;
2. 军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所

摘要: 叶酸对人类健康有着极其重要的作用, 叶酸缺乏会导致巨幼红细胞贫血、孕妇先兆子痫、胎盘早剥和胎儿神经管畸形, 叶酸缺乏导致的高同型半胱氨酸血症可诱发动脉硬化和心血管疾病。近年来的研究结果亦提示人类患某些癌症(结肠癌、前列腺癌及宫颈癌), 老年人大脑认知功能等也与叶酸摄入不足存在关联。基于此, 本文拟通过充分检索国内外相关文献, 综合评价分析叶酸补充对老年人大脑认知功能的影响, 为人群合理补充叶酸, 促进健康提供科学依据。

酸对人类健康有着极其重要的作用, 叶酸缺乏会导致巨幼红细胞贫血、孕妇先兆子痫、胎盘早剥和胎儿神经管畸形, 叶酸缺乏导致的高同型半胱氨酸血症可诱发动脉硬化和心血管疾病。人类患某些癌症(结肠癌、前列腺癌及宫颈癌)也与叶酸摄入不足有关。中国营养学会建议 14 岁以上青少年及成年人叶酸每日推荐摄入量 400 μg。

本文通过充分检索国内外相关文献, 综合评价分析叶酸补充对老年人大脑认知功能的影响, 为人群合理补充叶酸, 促进健康提供科学依据。

1. 背景

叶酸最初从菠菜叶子中分离提取出来, 因故得名, 也叫维生素 B₉, 由蝶啶、对氨基苯甲酸和谷氨酸结合而成。叶酸为淡黄色结晶状粉末, 不溶于冷水, 稍溶于热水, 其钠盐易溶于水, 不溶于脂溶剂。在水中易被光破坏, 在酸性溶液中不稳定, pH<4 可被破坏, 在酸性环境中温度超过 100℃即分解。

叶酸进入机体在二氢叶酸还原酶的作用下转变为二氢叶酸, 进而转变为四氢叶酸发挥生理功能。叶酸作为一碳单位的载体携带甲基、甲酰基、亚甲基等参与嘌呤和胸腺嘧啶的合成, 在细胞的分裂和增殖中发挥作用; 叶酸还参与 DNA 甲基化以及催化二碳氨基酸和三碳氨基酸(甘氨酸和丝氨酸, 组氨酸和谷氨酸, 同型半胱氨酸和蛋氨酸)的相互转化。叶

2. 材料与方法

本研究围绕叶酸与老年人大脑认知功能的关系进行系统性文献检索, 共查阅 299 篇文献。中文文献和英文文献均检索自 2000.1.1–2022.6.1 国内外公开发表的相关文献。

根据总体要求和排除标准, 排除动物实验、细胞实验、仅考虑纯膳食来源叶酸摄入的研究、排除肠内营养(包括经口、管饲、造瘘等途径, 仅限于营养素直接摄入)和肠外营养(包括静脉注射和滴注等途径)以外其他接触途径(如滴眼液、局部外敷等)、质量较低的文献后, 检出二次析出文献, 共有英文 11 篇文献作为本次研究的主要证据。对叶酸补充与老年人大脑认知功能关系的中英文检索词、文献数量等进行了整理分析, 见表 1。

表 1 叶酸补充与老年人大脑认知功能检索情况

Table 1 Retrieval and number of literatures for folic acid supplements and brain function of aging

疾病	检索词		文献数(纳入/总)		合计
	中文检索词	英文检索词	中文	英文	
痴呆及认知功能障碍	叶酸, 阿尔茨海默病, 轻度认知障碍	Folic acid, folate, supplement, fortified, fortification, intervention, effect, cognition, dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment	0/40	11/259	11/299

3. 结果

叶酸补充与老年人脑认知功能关系研究，共有 11 篇文献，包括队列研究（3 篇），RCT 研究（2 篇），系统综述（1 篇），病例对照研究（3 篇）和横断面研究（2 篇）。综合

研究结果显示，血浆低叶酸水平会使老年人发生认知减退的风险增加，补充叶酸可以改善老年人的认知功能，叶酸不足或缺乏的老年人补充叶酸获得益处更大，综合评价等级为 B 级。具体研究证据的质量及价值评价结果见表 2。

表 2 叶酸补充与老年人脑认知功能关系证据分析

Table 2 Evidence evaluation for folic acid supplements and brain function of aging

内容	评级	备注
证据等级	良	队列研究(3 篇), RCT 研究(2 篇), 系统综述(1 篇), 病例对照研究(3 篇)和横断面研究(2 篇)
一致性	差	各研究的侧重点不同, 纳入人群年龄, 疾病程度, 营养素组合及剂量均有不同
健康影响	良	单独补充叶酸可以改善老年人认知功能, 特别是在部分功能分区中有较理想效果
研究人群	良	研究人群有麦克阿瑟、智力、中国等国家成年人
适用性	优	适用于中国老年人群

一项为期 7 年的老年人队列研究证实，在矫正了包括血浆同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）在内的多个影响因素后，血浆低叶酸水平会使老年人发生认知减退的风险增加 1.6 倍^[1]。以色列一项随访时间大于 10 年，纳入 27188 名年龄在 60—75 岁老年人的前瞻性队列研究指出，血清叶酸缺乏的老年人发生痴呆的风险增加 1.68 倍，同时全因死亡率增加 2.98 倍^[2]。我国南方老年人群开展的一项队列研究结果指出，较高的血浆叶酸水平可以降低老年人轻度认知障碍（mild cognitive impairment, MCI）的发病风险，特别是在老年男性人群中关联更为明显^[3]。我国进行的一项为期 6 个月的随机对照实验结果表明，单独补充叶酸可以显著改善老年人的认知功能，降低外周炎症细胞因子水平，且其与维生素 B₁₂ 联合作用时效果更为显著^[4]。每日服用叶酸补充片 800 μg 可提高 MCI 老年人总智商，数字和图片填涂维度的得分^[5]。每天补充叶酸 400 μg，6 个月后可有效改善短期记忆分数^[6]。最近的一项基于干预性研究的系统综述指出，基线水平叶酸低或缺乏的老年人更可能在补充叶酸中获得益处^[7]。我国吕梁地区进行的一项多中心病例对照研究结果提示，较高的血清叶酸水平能降低阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）的发生风险（OR=0.538）^[8]。天津地区一项小样本量病例对照研究亦证实血清低叶酸可提高 MCI 和 AD 的发生风险（OR 值分别为 3.07 和 3.42）^[9]。中国居民营养与健康调查数据指出，能按照膳食推荐摄入量摄入叶酸的老年人发生认知

能力低下的风险更低^[10]。而智力一项针对 65 岁以上老年人的横断面研究提示，血清叶酸水平可能与认知障碍之间呈现“U”型曲线关系，过高或过低的血清叶酸水平都可能增加发生 MCI 的风险^[11]。所有纳入研究的详细信息见表 3。

4. 讨论

综合评价结果显示，血浆低叶酸水平会使老年人发生认知减退的风险增加，补充叶酸可以显著改善老年人的认知功能，基线水平叶酸低或缺乏的老年人更可能在补充叶酸中获得益处，综合评价等级为 B 级。

对叶酸与老年认知功能研究存在一定局限性。第一，本研究是基于原始研究的二次研究，纳入的研究类型不同，不同文献在干预剂量、干预时间、干预方式和作用人群等方面都存在差异；第二，纳入文献全部为英文语种，检索中文文献但是没有纳入的原因是相关文献都不属于中国科学引文数据库（CSCD）或北京大学中文核心期刊，文献质量较低；第三，除了中英文文献，可能遗漏其他语种的相关文献。第四，文献限定时间为 2000 年—2022 年，这期间的研究缺乏基于中国人群的大样本队列研究及高质量 RCT 研究，缺乏基于大样本队列或高质量 RCT 研究的系统综述。尽管叶酸补充与老年人认知功能关系的研究存在一定局限性，但是这些研究结果仍可供我国人群参考。

表 3 叶酸补充与老年人脑认知功能关系的研究

作者, 年度	研究类型	调查方法	例数	研究对象及年龄	摄入情况	结果	对疾病的影响
Kado DM 2005 ^[1]	队列研究	队列随访	499	老年成人 70-79y	血清叶酸 6.62±5.59 ng/mL	在老年人中, 低叶酸水平是认知下降的危险因素。通过膳食叶酸摄入可能会降低发生认知下降的风险	保护作用
Rotstein A 2022 ^[2]	队列研究	队列随访	27188	老年成人 60-65y	血清叶酸缺乏率 12.57%	血清叶酸缺乏增加老年人患痴呆的风险, 增加全因死亡风险	保护作用
Chen X 2022 ^[3]	队列研究	队列随访	615	中国南方老年人 70-84y	血浆叶酸 11.1±4.3 nmol/L	较高的血浆叶酸水平可以降低老年人发生 MCI 的风险, 特别是在老年男性人群中关联更为明显	保护作用
Ma F 2019 ^[4]	RCT	随机对照实验	治疗组 (FA、FA + VB ₁₂ 、VB ₁₂), 对照组各 60 例	MCI 患者 FA 组: 68.42±3.62y; FA+VB ₁₂ 组: 69.16±2.46y; VB ₁₂ 组: 69.47±2.88y; 对照组: 68.54±3.90y	每日口服叶酸 800 μg 干预 6 个月	口服叶酸能改善 MCI 老年人认知表现, 降低外周血炎症因子的水平	保护作用
Bai D 2021 ^[5]	RCT	随机对照实验	治疗组 (FA、FA + DHA、DHA), 对照组各 40 例	MCI 患者 FA 组: 67.51±5.07y; FA+DHA 组: 66.74±5.79y; DHA 组: 70.17±6.54y; 对照组: 68.30±6.38y	每日口服叶酸 800 μg 干预 6 个月	口服叶酸改善了 MCI 老年人总智商, 数字和图片填涂维度得分	保护作用
Ma F 2016 ^[6]	RCT	随机对照实验	干预组 80 例; 对照组 79 例	>65 岁老年人, MCI 干预组 74.82±2.75y; 对照组 74.63±3.21y	每日口服叶酸 400 μg 干预 6 个月	叶酸干预可以改善 MCI 老年人认知功能	保护作用
Huang L 2020 ^[7]	系统综述	系统综述	11 RCT	老年人	口服叶酸或含叶酸复合维生素, 干预 6-24 个月	对于基线叶酸缺乏的老年人补充叶酸可以获得更高的改善认知的健康效应	保护作用
Meng H 2019 ^[8]	病例对照研究	问卷调查	病例组: 182 例; 对照组: 728 例	>55 岁老年人 病例组: 68.84±7.63y; 对照组: 68.86±7.69y	病例组: 8.65 (6.00, 14.60) nmol/L; 对照组: 9.35 (5.96, 15.84) nmol/L	高叶酸水平是 AD 的保护因素; 叶酸补充可作为潜在的治疗手段	保护作用
Ma F 2017 ^[9]	病例对照研究	问卷调查	MCI: 112 例; AD: 89 例; 对照组: 115 例	>65 岁老年人, MCI 组: 73.23±8.67y; AD 组: 74.62±8.01y; 健康对照: 72.82±8.87	MCI: 5.74 ± 8.44 ng/mL; AD: 5.13 ± 3.57 ng/mL; 健康对照: 7.03 ± 3.68ng/mL	MCI 和 AD 组血清叶酸水平低于健康对照组; 低叶酸水平增加疾病风险	保护作用
Xu H 2022 ^[10]	横断面研究	问卷调查	2421 例	>60 岁老年人	是否达到推荐摄入量	达到叶酸推荐摄入量可降低发生认知能力低下的风险	保护作用
Castillo-Lancellotti C 2015 ^[11]	横断面研究	问卷调查	1051 例	>65 岁老年人 72.7±0.38y	血清叶酸 21.36±0.61 μg/L	血清叶酸水平低时, 每增加 1 个单位(1μg/L)可以降低认知受损的风险; 但是当血清叶酸水平较高时进一步增加叶酸水平反而会会增加患病风险	“U”型曲线效应

参考文献：

- [1] Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging [J]. *Am J Med*. 2005; 118 (2): 161–7.
- [2] Rotstein A, Kodesh A, Goldberg Y, Reichenberg A, Levine SZ. Serum folate deficiency and the risks of dementia and all-cause mortality: a national study of old age. *Evid Based Ment Health*. 2022; 25 (2): 63–68.
- [3] Chen X, Yang J, Zhang H, Huang Y, Cao Y, Yan S, Zong G, Zheng Y, Wang X, Yuan C. Plasma folate levels in relation to cognitive impairment: a community-based cohort of older adults in China. *Eur J Nutr*. 2022 Mar 18. Online ahead of print.
- [4] Ma F, Zhou X, Li Q, et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design [J]. *Curr Alzheimer Res*. 2019; 16 (7): 622–632.
- [5] Bai D, Fan J, Li M, Dong C, Gao Y, Fu M, Huang G, Liu H. Effects of Folic Acid Combined with DHA Supplementation on Cognitive Function and Amyloid- β -Related Biomarkers in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2021; 81 (1): 155–167.
- [6] Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Effects of 6-Month Folic Acid Supplementation on Cognitive Function and Blood Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial in China [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71 (10): 1376–83.
- [7] Huang L, Zhao J, Chen Y, et al. Baseline folic acid status affects the effectiveness of folic acid supplements in cognitively relevant outcomes in older adults: a systematic review [J]. *Aging Ment Health*. 2021: 1–8.
- [8] Meng H, Li Y, Zhang W, et al. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China: A cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (47): e17970.
- [9] Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study [J]. *Nutrients*. 2017; 9 (7): 725.
- [10] Xu H, Wang S, Gao F, Li C. Vitamin B6, B9, and B12 Intakes and Cognitive Performance in Elders: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022; 18: 537–553.
- [11] Castillo-Lancellotti C, Margozzini P, Valdivia G, et al. Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults [J]. *Public Health Nutr*. 2015; 18 (14): 2600–8.

胆碱与老年认知功能研究进展

Research Progress on Choline and Cognitive Function in the Elderly

黄榕珠 朱惠莲

中山大学公共卫生学院, 广州 510080

胆碱 (choline) 是重要的营养物质和机体不可缺少的甲基供体, 可参与蛋氨酸循环和同型半胱氨酸的再甲基化代谢, 在机体维持正常的认知功能中发挥关键作用^[1-3]。此外, 胆碱是神经递质乙酰胆碱的前体, 也可代谢为 CDP-胆碱, 再生成磷脂酰胆碱^[4]、鞘磷脂, 研究表明, 胆碱及其代谢物对于维持神经元活性, 延缓年龄增长导致的认知功能下降和防治认知功能障碍有效果^[5-9]。

胆碱在胆碱氧化酶和甜菜碱醛脱氢酶的作用下, 在体内不可逆地氧化成甜菜碱 (betaine)^[10]。甜菜碱通过转甲基作

用使同型半胱氨酸 (Hcy) 甲基化为蛋氨酸, 一方面可以有效降低机体 Hcy 水平, 从而对认知功能下降和老年痴呆预防有利^[11,12]; 另一方面能促进 S-腺苷蛋氨酸 (SAM) 的生成, SAM 是体内通用的甲基供体, 通过供甲基作用影响 DNA 甲基化与组蛋白修饰, 进而影响相关基因的表达和稳定, 从而影响大脑认知功能^[13]。虽然叶酸也是维持蛋氨酸循环重要的甲基供体, 但不能替代胆碱和甜菜碱的作用^[14-19]。胆碱与甜菜碱的代谢及其生理功能见图 1。因此, 保证膳食中充足的胆碱和甜菜碱摄入量是保护认知功能膳食中不可缺少的部分。

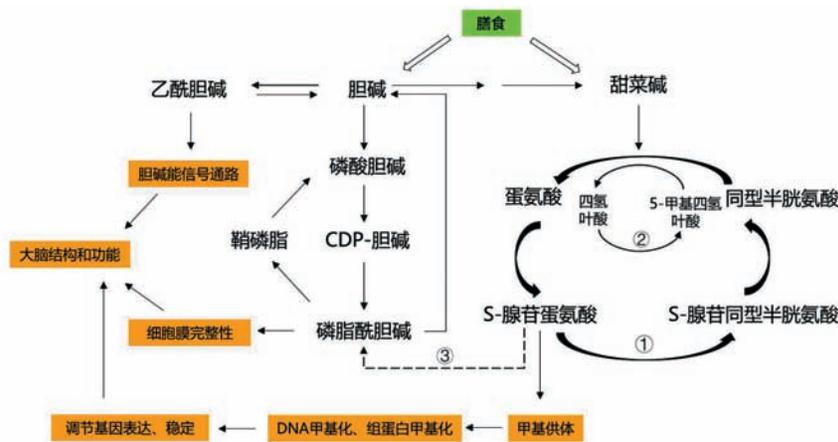


图 1 甲基供体代谢及其生理功能^[4,25]

注: ①蛋氨酸循环 ②叶酸介导的一碳代谢 ③PEMT (磷脂酰乙醇胺 N-甲基转移酶) 反应途径

胆碱是人体必需的维生素, 在提供甲基和参与代谢过程中不断消耗, 虽然人体可以利用磷脂酰胆碱和神经鞘磷脂合成内源性胆碱^[1], 但内源性合成的通常不足以满足身体需要, 需要从膳食中摄取^[3,13,20]。胆碱食物来源多样, 包括鸡蛋、豆类、鱼、坚果、种子、全谷物、蔬菜等, 动物性食物中总胆碱含量比植物性食物中高^[20], 如肝脏、鸡蛋、牛肉、猪肉、

鸡肉中含量丰富, 在这些食物中胆碱多以磷脂酰胆碱的形式存在。在小麦、贝类、菠菜、甜菜、含有胆碱的食物中也含有甜菜碱, 充足摄入这些食物具有节约胆碱的作用^[21]。

对胆碱、甜菜碱营养状况进行评估, 一方面通过膳食摄入量进行评估, 另一方面, 也可能通过血中甜菜碱、胆碱及其脂类代谢物水平, 如磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱、磷脂酰胆

通讯作者: 朱惠莲, 教授, 电子信箱: zhuhl@mail.sysu.edu.cn

碱、鞘磷脂等进行内暴露评估^[6,20,22-24]。

膳食营养是防治老年人认知功能障碍的可行措施，目前已有一些关于胆碱及其脂类代谢物、甜菜碱对维持大脑功能、延缓老年人认知功能下降、改善认知功能障碍的作用的研究报道。本文通过充分检索国内外相关文献，综合分析并评价甲基供体中的胆碱及其脂类和甜菜碱对老年人认知功能的作用。

一、证据收集方法

本研究通过系统检索 2000 年 1 月 1 日-2022 年 7 月 10 日国内外公开发表的相关文献，共查阅 2864 篇文献，其中中文 1329 篇，外文 1535 篇。排除明显不符合纳入标准的文献、删除重复文献，剩余 78 篇文献，其中中文 5 篇，外文 73 篇。进一步查阅全文，排除质量低、不相关、非目标人群等不符合纳入标准的文献，共有 16 篇文献作为本次研究的主要证据。

二、研究证据

1. 膳食胆碱摄入量与认知功能

膳食总胆碱包括胆碱及其脂类（磷脂酰胆碱、磷酸胆碱、甘氨酸胆碱、鞘磷脂）。膳食胆碱及其脂类、甜菜碱与认知功能的关系研究，共纳入 6 篇文献，包括 1 项系统综述，1 项随机对照试验（RCT）研究，2 项队列研究，1 项病例对照研究和 1 项横断面研究。综合研究结果显示，膳食摄入胆碱、磷脂酰胆碱能改善老年人的认知功能，磷脂酰胆碱能降低老年人痴呆发病风险，但尚不能证明其对痴呆患者的认知功能有改善效果；膳食摄入甜菜碱能改善 AD 患者的认知障碍。

（1）膳食胆碱及其脂类摄入量与认知功能：对 2497 名 42~60 岁芬兰男性随访 21.9 年后发现^[26]，较高的总胆碱摄入量与更好的认知功能表现相关，总胆碱摄入量越高，口语流利度、言语记忆和视觉记忆更好；但总胆碱摄入量与痴呆发生风险没有显著关联。磷脂酰胆碱的摄入量与更好的认知功能表现相关，磷脂酰胆碱摄入量越高，认知处理速度、口语流利度、视觉适应性更好；磷脂酰胆碱也能降低痴呆发生风险，摄入量>222mg/d 与<144mg/d 相比，这些男性痴呆的发生风险降低了 28%（*HR*: 0.72, 95%*CI*: 0.52, 0.99）（*P*_{trend}=0.02），磷脂酰胆碱摄入量每增加 50mg/d，痴呆发生风险降低 10%（*HR*: 0.90, 95%*CI*: 0.82, 0.99）（*P*=0.03）。美国 1 项对 1391 名平均年龄为 60.9 岁的无痴呆人群进行的回顾性队列研究发现^[27]，近期（最近 12 个月内）膳食胆碱摄入量与言语记忆（*r*=0.60, 95%*CI*: 0.29, 0.91, *P*<0.01）和视觉记忆（*r*=0.66, 95%*CI*: 0.19, 1.13, *P*<0.01）呈正

相关，但与言语学习（*P*=0.48）和执行功能（*P*=0.27）的相关性无统计学意义；研究对象远期（7 年前）膳食胆碱摄入量和认知功能无关，但与脑白质高信号体积呈负相关（*P*=0.02），推测长期较高水平的膳食胆碱摄入水平可改善认知功能障碍。西班牙的 1 项病例对照研究共纳入 178 名 65~97 岁老年人，发现膳食胆碱摄入量与简易心理状况测试中出现错误的次数呈负相关（*r*=0.3031, *P*<0.001）^[28]。此外，美国 1 项纳入 2393 名≥60 岁老年人的横断面研究发现^[29]，与总胆碱摄入量<187.6mg/d 相比，摄入量为 187.06~399.50mg/d 学习能力（*P*=0.006），语言流利性（*P*<0.001）和处理速度、持续注意力、工作记忆（*P*<0.001）更好，显示出对认知功能的保护作用。然而 1 项对卵磷脂（磷脂酰胆碱）摄入量与痴呆和认知功能受损关系的系统综述中纳入了 7 项随机对照试验和 5 项交叉试验^[30]，该综述中研究对象的卵磷脂摄入量范围为 1~35g/d，发现卵磷脂补充 1 周~2 年对阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（PD）患者没有明显的临床益处。

（2）膳食甜菜碱摄入量与认知功能：中国山东 1 项对 97 名 AD 患者开展的随机对照试验发现^[31]，与对照组相比，每天给予 200μg/kg BW 甜菜碱的 AD 患者在 1 个月后单词回忆、视觉空间和双重单词识别能力得到改善（*P*<0.05），血中 Hcy 水平降低（*P*<0.05），且甜菜碱摄入量越高，血中 Hcy 水平越低，推测甜菜碱可通过降低 AD 患者血中 Hcy 浓度进而对认知功能发挥保护作用。

2. 血中胆碱、甜菜碱浓度与认知功能

血中胆碱、甜菜碱与老年人认知功能的关系研究，共纳入 4 篇文献，包括 1 项病例对照研究和 3 项横断面研究。膳食中胆碱、甜菜碱摄入量会影响血中胆碱、甜菜碱浓度，而大脑神经元可从血中摄取胆碱^[22,32-39]，从而确保胆碱能神经传递具有足够的乙酰胆碱浓度、保留细胞膜内的磷脂酰胆碱，防止细胞的受损、维持神经元的功能，保护老年人认知^[27,36]。综合研究结果显示，较高的血胆碱、甜菜碱浓度与老年人较好的认知表现有关。

印度 1 项对 20 名老年人进行的 1:1 匹配的病例对照研究发现^[40]，轻度认知功能障碍（MCI）患者的血中胆碱水平（4.963mmol）低于对照组（5.185mmol），具有统计学差异（*P*=0.0156）。中国 1 项对 617 名缺血性中风患者开展的横断面研究发现^[41]，血中胆碱和甜菜碱水平与认知障碍呈负相关，且存在剂量反应关系，血中胆碱和甜菜碱水平越高，中风后认知损害风险越低。挪威 1 项对 2195 名 70~74 岁老年人开展的横断面研究发现^[42]，血中游离胆碱浓度低与认知能力差有关，血中游离胆碱浓度>8.4μmol/L 与≤8.4μmol/L 相比，感

觉运动速度 ($P=0.04$)、知觉速度与执行功能 ($P=0.05$)、整体认知水平 ($P=0.01$) 方面的表现更好;且血中游离胆碱浓度与整体认知水平之间存在剂量-反应关系,血中游离胆碱水平越高,整体认知水平也越高 ($P=0.012$)。而血中甜菜碱浓度与认知功能的相关性无统计学意义。另 1 项针对 ≥ 70 岁的荷兰老年人的横断面研究则得到不同的结果^[43],血中甜菜碱浓度与认知结构表现 ($r=0.19$)、感觉运动速度 ($r=0.14$)、执行功能 ($r=0.13$) 呈正相关关系 (P 值均 <0.05),随着血中甜菜碱浓度增加,记忆功能的改善效果更好 ($P_{\text{-trend}}=0.1$)。而血中胆碱浓度与认知功能的相关性无统计学意义。

3. 胆碱代谢物与认知功能

胆碱代谢物 CDP-胆碱作为药物干预与老年人认知功能的关系研究,共有 6 篇文献,包括 1 项系统综述和 5 项 RCT 研究。CDP-胆碱是人体产生的内源性化合物,是细胞膜磷脂(主要是磷脂酰胆碱)生物合成的重要前体^[44-47],药用时称为胞二磷胆碱。研究表明 CDP-胆碱的功能主要包括^[48-51]:激活神经元膜中磷脂的生物合成;增加大脑新陈代谢;改善脑老化动物模型的认知功能;神经保护、修复、再生作用等。在一些欧洲国家主要用于治疗脑血管疾病,也被用于治疗血管性痴呆、AD 等认知功能障碍。综合研究结果显示,胆碱代谢物 CDP-胆碱作为药物干预,能改善老年人认知功能。

1 项对 CDP-胆碱治疗慢性脑功能障碍老年人的认知和行为障碍的系统综述中纳入了 14 项安慰剂对照、双盲随机对照试验^[44],研究对象为 1000 多名平均年龄为 60 岁以上的患者(包括慢性脑血管病、主观记忆下降、AD 等认知功能障碍),CDP-胆碱剂量为 600~1000mg/d,治疗持续时间为 4 周~12 月,结果表明,CDP-胆碱在短、中期中对记忆和行为表现有改善作用,对脑血管病老年患者的认知障碍改善效果更好。意大利 1 项随机对照试验表明^[45],每天口服 CDP-胆碱 1000mg 治疗 9 个月对改善老年 MCI 患者的认知功能是有效和安全的。意大利另 1 项对 >65 岁因脑缺血导致中、重度神经功能缺损的老年患者进行的随机对照试验表明^[48],CDP-胆碱可有效改善认知功能,提高生活功能独立性,减轻护理负担,且对年龄较小的老年人改善效果更明显。西班牙对首次缺血性卒中老年患者的随机对照试验发现,每天口服 CDP-胆碱 1000mg 治疗 1 年能有效改善卒中后认知功能减退^[52],治疗 2 年能改善整体认知功能和生活质量^[53]。然而尚不能证明 CDP-胆碱对于改善血管性痴呆患者的认知障碍有效^[54]。

4. 胆碱与老年人认知功能关联证据分析

综合研究结果显示,胆碱及其脂类、甜菜碱摄入可改善认知功能。综合评价等级为 B 级。具体研究证据的质量及价值评价结果见表 1。

表 1 胆碱及其脂类、甜菜碱与老年人认知功能关联证据分析

内容	评级	备注
证据等级	良	2 项系统综述,6 项 RCT 研究,2 项前瞻性队列研究,2 项病例对照研究,4 项横断面研究
一致性	良	13 项研究认为胆碱及其脂类、甜菜碱能改善老年人认知功能,1 项横断面研究的结果显示血中胆碱浓度与认知功能无关,1 项系统综述认为磷脂酰胆碱对于治疗痴呆无效,1 项 RCT 研究认为 CDP-胆碱对改善认知功能无效
健康影响	良	胆碱及其脂类、甜菜碱摄入与老年人大脑认知功能的改善有关
研究人群	中	主要为欧美人群,包括美国、芬兰、挪威、荷兰、意大利、西班牙、英国、加拿大、德国等。有 2 个中国、1 个印度的亚洲国家研究
适用性	中	适用,但存在个别注意事项

三、结论

综合评价显示,膳食胆碱及其脂类磷脂酰胆碱、甜菜碱摄入能改善认知功能,同时血中胆碱、甜菜碱浓度较高与较好的认知功能有关联;针对具有认知功能障碍的老年患者,胆碱代谢物 CDP-胆碱作为药物干预具有改善认知功能的效果。文献尚未发现胆碱及其脂类、甜菜碱对认知功能有不利影响。

胆碱是人体必需的微量营养素,目前用适宜摄入量 AI 来作为膳食总胆碱推荐摄入值,欧洲食品安全局 EFSA 在 2016 年将成年男性和女性的平均每日摄入量 AI 设定为 400mg/d,美国医学研究所将成年男性的 AI 设定为 550mg/d,女性为 425mg/d^[22];中国居民膳食营养素参考摄入量中,成年男性(含老人)AI 为 500mg/d,非孕期女性为 400mg/d,而调查显示老年人的胆碱平均摄入量通常低于推荐摄入量^[55-59]。因此,鼓励中国老年人注意摄入富含胆碱、甜菜碱的食物。今

后仍需在开展较系统、大样本的研究,进一步探讨胆碱及其脂类、甜菜碱摄入量与老年人认知功能的关系。

参考文献:

- [1] 朱惠莲. 胆碱 [J]. 营养学报, 2013, 35 (02): 121-124.
- [2] Vance JE. Phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells: two metabolically related aminophospholipids [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49 (7): 1377-1387.
- [3] Wiedeman AM, Barr SI, Green TJ, et al. Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (10): 1513.
- [4] Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49 (6): 1187-1194.
- [5] Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51 (3): 513-521.
- [6] Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (8): 815.
- [7] De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Clin Ther*, 2003, 25 (1): 178-193.
- [8] 章文. 甜菜碱及其在临床中的应用 [J]. *智慧健康*, 2019, 5 (21): 115-116.
- [9] Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature [J]. *Altern Med Rev*, 2004, 9 (1): 17-31.
- [10] Niculescu MD, Zeisel SH. Diet, methyl donors and DNA methylation: interactions between dietary folate, methionine and choline [J]. *J Nutr*, 2002, 132 (8 Suppl): 2333s-2335s.
- [11] Ford AH, Almeida OP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Drugs Aging*, 2019, 36 (5): 419-434.
- [12] Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment [J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 211-239.
- [13] Bekdash RA. Neuroprotective Effects of Choline and Other Methyl Donors [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12): 2995.
- [14] Berry RJ, Bailey L, Mulinare J, et al. Fortification of flour with folic acid [J]. *Food Nutr Bull*, 2010, 31 (1 Suppl): S22-35.
- [15] DHHS (U.S. Department of Health and Human Services) Food and Drug Administration. Food standards; amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. [M]. *Federal Register*. 1996.
- [16] da Costa KA GC, Fischer LM, Zeisel SH. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81 (2): 440-444.
- [17] Zhou F, Chen S. Hyperhomocysteinemia and risk of incident cognitive outcomes: An updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 51: 55-66.
- [18] Loures CMG, Duarte RCF, Silva MVF, et al. Hemostatic Abnormalities in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45 (5): 514-522.
- [19] Bailey RL, Jun S, Murphy L, et al. High folic acid or folate combined with low vitamin B-12 status: potential but inconsistent association with cognitive function in a nationally representative cross-sectional sample of US older adults participating in the NHANES [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112 (6): 1547-1557.
- [20] Patterson, K.K., Bhagwat, S.A., Williams, J., Howe, J.C., Holden, J.M. USDA database for the choline content of common foods, release two [EB/OL]. (2007-12-31) [2008-12-20]. <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>.
- [21] SA. C. Betaine in human nutrition [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80 (3): 539-549.
- [22] Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate OBV, and Choline, Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate,

- Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. [R]. Washington (DC): National Academies Press (US), 1998.
- [23] EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Dietary Reference Values for choline [J]. *EFSA Journal*, 2016, 14 (8): 4484.
- [24] Steven H. Zeisel, Mei-Heng Mar, Juliette C. Howe, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods [J]. *J Nutr*, 2003, 133 (5): 1302-1307.
- [25] Bekdash R A. Choline, the brain and neurodegeneration: insights from epigenetics [J]. *Front Biosci*, 2018, 23: 1113-1143.
- [26] Ylilauri MPT, Voutilainen S, Lönnroos E, et al. Associations of dietary choline intake with risk of incident dementia and with cognitive performance: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110 (6): 1416-1423.
- [27] Poly C, Massaro JM, Seshadri S, et al. The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham Offspring Cohort [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94 (6): 1584-1591.
- [28] Aparicio Vizuete A, Robles F, Rodriguez-Rodriguez E, et al. Association between food and nutrient intakes and cognitive capacity in a group of institutionalized elderly people [J]. *Eur J Nutr*, 2010, 49 (5): 293-300.
- [29] Liu L, Qiao S, Zhuang L, et al. Choline Intake Correlates with Cognitive Performance among Elder Adults in the United States [J]. *Behav Neurol*, 2021: 2962245.
- [30] Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3): Cd001015.
- [31] Sun J, Wen S, Zhou J, et al. Association between malnutrition and hyperhomocysteine in Alzheimer's disease patients and diet intervention of betaine [J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31 (5): e22090.
- [32] Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Choline and one-carbon metabolite response to egg, beef and fish among healthy young men: A short-term randomized clinical study [J]. *Clinical Nutrition Experimental*, 2016, 10: 1-11.
- [33] Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100 (3): 778-786.
- [34] Hirsch MJ, Growdon JH, Wurtman RJ. Relations between dietary choline or lecithin intake, serum choline levels, and various metabolic indices [J]. *Metabolism*, 1978, 27 (8): 953-960.
- [35] Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition [J]. *Annu Rev Nutr*, 1994, 14: 269-296.
- [36] Zeisel S. Choline, Other Methyl-Donors and Epigenetics [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (5): 445.
- [37] Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, et al. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60 (7): 989-992.
- [38] Magil SG, Zeisel SH, Wurtman RJ. Effects of ingesting soy or egg lecithins on serum choline, brain choline and brain acetylcholine [J]. *J Nutr*, 1981, 111 (1): 166-170.
- [39] Christie J, Blackburn I, Glen I, et al. Effects of choline and lecithin on CSF choline levels and on cognitive function in patients with presenile dementia of the Alzheimer type [J]. *Brain*, 1979, 5: 377-387.
- [40] Singh V, Mishra VN, Prajapati GD, et al. Quantitative metabolic biomarker analysis of mild cognitive impairment in eastern U.P. and Bihar population [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 180: 113033.
- [41] Zhong C, Lu Z, Che B, et al. Choline Pathway Nutrients and Metabolites and Cognitive Impairment After Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2021, 52 (3): 887-895.
- [42] Nurk E, Refsum H, Bjelland I, et al. Plasma free choline, betaine and cognitive performance: the Hordaland Health Study [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109 (3): 511-519.
- [43] Eussen SJ, Ueland PM, Clarke R, et al. The association of betaine, homocysteine and related metabolites with cognitive function in Dutch elderly people [J]. *Br J Nutr*, 2007, 98 (5): 960-968.
- [44] Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2): CD000269.
- [45] Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al.

Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study [J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8: 131–137.

[46] Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 257 (1–2): 264–269.

[47] Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70 (2): 133–139.

[48] Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome [J]. *Clin Interv Aging*, 2012, 7: 113–118.

[49] Hurtado O, Cárdenas A, Pradillo JM, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 26 (1): 105–111.

[50] Bramanti V, Campisi A, Tomassoni D, et al. Effect of acetylcholine precursors on proliferation and differentiation of astroglial cells in primary cultures [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33 (12): 2601–2608.

[51] Alvarez–Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke [J]. *Brain Sci*, 2013, 3 (3): 1395–1414.

[52] Alvarez – Sabín J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013,

35 (2): 146–154.

[53] Alvarez–Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long–Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (3): 390.

[54] Cohen RA, Browndyke JN, Moser DJ, et al. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16 (3): 199–204.

[55] Yu D, Shu XO, Xiang YB, et al. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight Chinese women [J]. *J Nutr*, 2014, 144 (12): 2034–2040.

[56] Wallace TC, Fulgoni VL. Usual Choline Intakes Are Associated with Egg and Protein Food Consumption in the United States [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (8): 839.

[57] Vennemann FB, Ioannidou S, Valsta LM, et al. Dietary intake and food sources of choline in European populations [J]. *Br J Nutr*, 2015, 114 (12): 2046–2055.

[58] Malinowska AM, Szwengiel A, Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68 (4): 488–495.

[59] Cheng CP, Chen CH, Kuo CS, et al. Dietary choline and folate relationships with serum hepatic inflammatory injury markers in Taiwanese adults [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017, 26 (4): 642–649.

高脂饮食与老年认知功能研究进展

Research Progress on High-fat Diet and Cognitive Function in the Elderly

周政华¹ 黄承钰²

1. 川北医学院; 2. 四川大学华西公共卫生学院

摘要: **目的** 本文拟基于系统评价的方法收集国内外文献, 综合评价高脂饮食与老年人认知功能的关系及其进展。**方法** 在中国知网、维普、万方、SinoMed、Cochrane Library、Web of Science、PubMed 等数据库收集相关文献, 参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的证据评价方法和标准, 结合 GRADE 分级, 对高脂饮食与老年人认知功能关联的文献进行综合评价。**结果** 高脂 (尤其是饱和脂肪) 饮食可能增加认知障碍的发病风险, 综合评价等级为 C 级; 高脂 (尤其是饱和脂肪) 饮食可能增加痴呆 (包括阿尔茨海默病) 的风险, 富含多不饱和脂肪酸饮食可能降低痴呆 (包括阿尔茨海默病) 的风险, 综合评价等级为 B 级; 反式脂肪酸可能增加脑卒中的风险, 综合评价等级为 B 级。**结论** 高脂饮食与老年认知障碍的发生发展关系密切, 需要进一步开展大样本的中国中老年人队列研究探索高脂饮食与老年人认知功能的关系。

关键词: 高脂饮食; 老年人; 认知功能

高脂饮食 (high fat diet) 指成人每日摄入总脂肪的能量占一天总能量的 30% 以上, 或含饱和脂肪酸供能比在 10% 以上或每日摄入反式脂肪酸 $\geq 2\text{g}$ 的饮食。研究发现, 随着膳食总脂肪供能比增加, 人群超重/肥胖率、2 型糖尿病患病率、高脂血症随之增加; BMI 每增加 $5\text{kg}/\text{m}^2$, 可增加脑卒中 18% 的发病风险, 肥胖人群的脑卒中发病风险是体重正常人群的 1.47 倍。膳食中脂类成分 (尤其是饱和脂肪酸、反式脂肪酸、低密度脂蛋白胆固醇) 与增加动脉粥样硬化斑块形成, 引起体内代谢紊乱, 增加心、脑等重要器官内血管的狭窄程度和血液粘稠度有直接关系。

我国高脂饮食相关慢性病形势严峻。2012 年全国 18 岁及以上成人超重率为 30.1%, 肥胖率为 11.9%; 高血压患病率为 25.2%, 现有高血压患者 2.7 亿人; 血脂异常达到 40.4%; 糖尿病患病率高达 11.7% (2018 年), 糖尿病患者超过 9700 万人, 糖尿病前期人群约 1.5 亿人; 冠心病患者 1100 万人, 脑

卒中患者 1300 万人。1980–2011 年中国社区 55 岁及以上人群中血管性痴呆患病率的合并值为 0.8%, 死亡率为 14.6/100 人·年^[1]。中国 60 岁及以上老年人痴呆合并患病率为 5.3%, ≥ 70 岁年龄组患病率为 8.6%^[2]。据 1985~2018 年文献的 Meta 分析结果显示: 中国 60 岁及以上老年人阿尔茨海默病患病率为 3.2%, 预期未来五年, 阿尔茨海默病患病率增长至 3.81%~6.17%^[3]; 中国 60 岁及以上老年人帕金森氏症患病率为 1.06%^[3]。中国老年轻认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的患病率为 14%, 其中 60~69 岁为 8%, 70~79 岁为 13.1%, ≥ 80 岁为 23.4%^[7]。

因此, 分析高脂饮食与老年人认知功能研究进展, 对改善我国老年人认知功能、预防老年疾病、促进成功老龄化具有重要意义。本文旨在基于系统评价的方法收集国内外文献, 综合评价高脂饮食与老年人认知功能的关系及其进展。

1. 证据收集方法

本文围绕高脂饮食与老年人轻度认知障碍、痴呆、帕金森氏症、脑卒中等认知功能相关疾病的关系进行系统性文献检索。检索数据库为中国知网、维普、万方、SinoMed、Cochrane Library、Web of Science、PubMed 等数据库, 中文和英文文献均检索自 2000.01.01—2022.06.30 国内外公开发表的相关文献, 共查阅 3472 篇文献。排除动物实验、细胞实验、除肠内营养 (包括经口、管饲、造瘘等途径, 仅限于营养素直接摄入) 和肠外营养 (包括静脉注射和滴注等途径) 以外其他接触途径 (如滴眼液、局部外敷等)、质量较低的文献后, 参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的证据评价方法和标准, 结合 GRADE 分级, 对高脂饮食与老年人认知功能关联的文献进行综合评价。有关高脂饮食摄入与认知功能、痴呆及脑卒中的关系研究 13 篇, 包括系统评价 4 篇、队列研究 8 篇和病例对照研究 1 篇, 见表 1。

表 1 高脂饮食与大脑认知功能及其相关疾病检索情况

检索语言	检索词	文献数(纳入/总)
中文	高脂饮食,反式脂肪酸;认知功能,脑功能,认知功能下降,认知障碍,记忆;阿尔茨海默病,痴呆,帕金森氏症,脑卒中,脑出血,缺血性血管病所致痴呆,脑梗死性痴呆	0/1156
英文	high fat diet, trans-fatty acid, trans fat; Cognition, cognitive function, brain function, cognitive decline, cognitive disorder, memory; Alzheimer's disease, Dementia, Parkinson's Disease, stroke, cerebral apoplexy, Dementia due to ischemic vascular disease, Cerebral infarct dementia	13/2316
合计		13/3472

2. 高脂饮食与认知的关系

2.1 高脂饮食与认知功能

纳入高脂饮食与认知功能的关系研究,共有5篇文献,包括系统评价3篇、队列研究1篇和病例对照研究1篇。

Cao等^[4]在高脂饮食与认知功能的关系研究中对老年人膳食脂肪摄入与认知功能做了系统评价和Meta分析,共纳入9项前瞻性研究,共23402名参与者。与饱和脂肪摄入量最低组相比,最高组对象认知障碍相对危险性增加(RR=1.40, 95%CI 1.02~1.91),未观察到出版偏倚($P=0.12$),但各研究之间有异质性($I^2=55.3%$, $P=0.02$)。与饱和脂肪摄入量最低组相比,最高组对象阿尔茨海默病风险增加相关(RR=1.87, 95%CI 1.09~3.20),未观察到出版偏倚($P=0.97$)和各研究之间的异质性($I^2=0%$, $P=0.66$)。总脂肪摄入量和不饱和脂肪摄入量与认知障碍的相关性没有统计学意义。

Barnard等^[5]将12个队列研究纳入系统评价,其中4个关于轻度认知障碍、4个关于认知降低,结果显示饱和脂肪酸摄入量与轻度认知障碍(4项研究中有1项)、认知降低(4项研究中有2项)发生风险呈正相关。Zhou等^[6]将3个队列研究纳入系统评价,结果显示n-3PUFA摄入量与轻度认知障碍之间存在显著相关性(RR=0.86, 95%CI 0.75~0.98)。

Morris等^[8]探讨了在一个双种族社区中老年人饮食脂肪摄入量与认知变化的关系,本研究为芝加哥健康与老龄化项目(Chicago Health and Aging Project),2560名参与者年龄在65岁及以上。参与者通过食物频率问卷测量脂肪摄入量,随访6年认知功能的变化,结果显示,饱和脂肪、反式脂肪酸高摄入量分别与认知功能降低呈线性关系($P=0.04$ 、 $P=0.07$),表明高饱和脂肪或反式脂肪酸饮食可能与老年人认知功能降低有关。

Wang等^[9]探讨了高脂饮食对轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的影响。从老年体检中心招募330名

MCI患者和295名认知正常者(normal cognitive, NC)。研究表明,高脂肪饮食是MCI的危险因素。高脂肪饮食进入决策树模型,预测变量的重要性为27.74%。

综合研究结果显示,高脂(尤其是饱和脂肪)饮食可能增加认知障碍的发病风险,综合评价等级为C级。

2.2 高脂饮食与痴呆

高脂饮食与痴呆(包括阿尔茨海默病)的关系研究,共有6篇文献,包括系统评价1篇、队列研究5篇。

Barnard等^[5]将12个队列研究纳入系统评价,其中4项涉及阿尔茨海默病,结果显示饱和脂肪酸摄入量与总痴呆(2项研究中有1项)呈正相关,有3个研究报道了反式脂肪摄入量与痴呆发生率呈相关。

Morris等^[10]研究膳食脂肪摄入量与阿尔茨海默病发生的关系。对815名65岁及以上的社区居民进行分层随机抽样临床评估,这些居民在基线时未患阿尔茨海默病,并在临床评估前完成了平均2.3年的饮食频率问卷。结果显示,经过3.9年的平均随访,131人发展为阿尔茨海默病。饱和脂肪(RR=2.2, 95%CI 1.1~4.7)和反式不饱和脂肪(RR=2.4, 95%CI 1.1~5.3)的摄入量与患阿尔茨海默病的风险呈正相关,而 $\omega-6$ 多不饱和脂肪和单不饱和脂肪的摄入量则呈负相关(RR=0.3, 95%CI 0.1~0.8)。摄入总脂肪、动物脂肪和膳食胆固醇与阿尔茨海默病无关。

Morris等^[11]研究鱼和n-3多不饱和脂肪酸摄入量与阿尔茨海默病发生风险的关系。与从不或极少吃鱼的老年人比较,每周吃1次或更多鱼的老年人患阿尔茨海默病的相对危险性降低60%(RR=0.4, 95%CI 0.2~0.9);较多摄入n-3多不饱和脂肪酸(RR=0.4, 95%CI 0.1~0.9)、DHA(RR=0.3, 95%CI 0.1~0.9)的老人患阿尔茨海默病的相对危险性降低,而EPA则未显示有关。

Laitinen等^[12]研究中老年人脂肪摄入量与痴呆的关系。多不饱和脂肪酸中等摄入量可降低痴呆的风险(OR=0.40, 95%CI 0.17~0.94);而饱和脂肪的中等摄入量与痴呆的风险

增加有关 (OR=2.45, 95%CI 1.10~5.47)。Laitinen 等^[12] 研究中老年人脂肪摄入量与阿尔茨海默病的关系, 多不饱和脂肪酸中等摄入量可降低阿尔茨海默病的风险 (OR=0.36, 95%CI 0.16~0.82); 饱和脂肪的中等摄入量与阿尔茨海默病的风险增加有关 (OR=3.82, 95%CI 1.48~9.87)。Kalmijn^[13] 研究膳食脂肪摄入与痴呆发生风险的关系。研究对象为荷兰鹿特丹市郊区 55 岁及以上居民, 总脂肪高摄入对象患痴呆的相对危险性增加 (RR=2.4, 95%CI 1.1~5.2); n-3 多不饱和脂肪酸的高摄入对象患痴呆的相对危险性降低 (RR=0.4, 95%CI 0.2~0.9)。另一项队列研究结果显示: 中年期多摄入鱼肉、多不饱和脂肪酸有助于预防老年痴呆^[14]。

高脂 (尤其是饱和脂肪) 饮食可能增加痴呆 (包括阿尔茨海默病) 的风险, 多不饱和脂肪饮食可能降低痴呆 (包括阿尔茨海默病) 的风险, 综合评价等级为 B 级。

2.3 反式脂肪酸与脑卒中

反式脂肪酸与脑卒中的关系研究, 共有队列研究 2 篇。

Yaemsiri^[15] 对美国 87025 例绝经后女性随访 3 年, 结果显示: 校正体质指数 (BMI)、吸烟、体力活动、冠心病、房颤、糖尿病、蔬果摄入量和维生素 E 服用情况等因素后, 与摄入反式脂肪酸最低五分位者相比, 摄入量最高五分位者罹患缺血性脑卒中的风险增加 39% (HR=1.39, 95%CI 为 1.08~1.79, 趋势 $P=0.048$)。

Kiage 2014^[16] 美国 17107 例黑人和白人随访 7 年, 结果显示: 反式脂肪酸摄入量增加 1-s (2-g/d) 与男性脑卒中风险增加相关 (HR=1.14, 95%CI 1.02~1.28), 但女性没有 (HR=0.93, 95%CI 0.79~1.11)。男性缺血性脑卒中的风险增加 (HR=1.13, 95%CI 1.00~1.28), 但女性没有 (HR=0.93, 95%CI 0.77~1.12)。

综合研究结果显示, 反式脂肪可能增加脑卒中的风险, 综合评价等级为 B 级。

3. 小结

本文基于系统评价的方法收集高脂饮食与老年人认知的关系的文献进行综合分析, 结果表明: 高脂 (尤其是饱和脂肪) 饮食可能增加认知障碍的发病风险, 综合评价等级为 C 级; 高脂 (尤其是饱和脂肪) 饮食可能增加痴呆 (包括阿尔茨海默病) 的风险, 富含多不饱和脂肪酸饮食可能降低痴呆 (包括阿尔茨海默病) 的风险, 综合评价等级为 B 级; 反式脂肪酸可能增加脑卒中的风险, 综合评价等级为 B 级。本次研究缺乏高质量的 Meta 分析和大样本 RCT 研究, 以及中国

中老年人队列研究。以上文献涉及的研究对象为美国、意大利、荷兰、芬兰、澳大利亚、日本等国中老年人, 结果外推至中国老年人群需要考虑其与中国老年人群的差异。因此, 建议开展大样本的中国中老年人的队列研究。

参考文献:

- [1] 曲艳吉, 卓琳, 王华丽, 等. 1980-2011 年中国社区 55 岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的 Meta 分析 [J]. 中国卒中杂志, 2013, 8 (7): 533-543.
- [2] 李世明, 陈再芳, 冯为, 等. 中国老年期痴呆患病率 Meta 分析 [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2020, (3): 29-35.
- [3] Cui L, Hou NN, Wu HM, et al. Prevalence of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in China: An Updated Systematical Analysis [J]. Front. Aging Neurosci, 2020, 12: 603854.
- [4] Cao GY, Li M, Han L, et al. Dietary Fat Intake and Cognitive Function among Older Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2019, 6 (3): 204-211.
- [5] Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review [J]. Neurobiology of Aging, 2014, 35: S65-S73.
- [6] Zhu RZ, Chen MQ, Zhang ZW, et al. Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: A prospective cohort meta-analysis [J]. Nutrition, 2021, 90: 111355.
- [7] 张惠玲, 钟冬灵, 李涓, 等. 中国老年轻度认知障碍患病率的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20 (1): 17-25.
- [8] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population [J]. Neurology, 2004, 62 (9): 1573-1579.
- [9] Wang Z, Hou J, Shi Y, et al. Influence of Lifestyles on Mild Cognitive Impairment: A Decision Tree Model Study [J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 2009-2017.
- [10] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary Fats and the Risk of Incident Alzheimer Disease [J]. Arch Neurol. 2003, 60 (2): 194-200.
- [11] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Con-

sumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease [J]. Arch Neurol. 2003, 60: 940-946.

[12] Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, et al. Fat Intake at Midlife and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Population-Based Study [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 22: 99-107.

[13] Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study [J]. Ann Neurol, 1997, 42: 776-782.

[14] Nozaki S, Sawada N, Matsuoka YJ, et al. As-

sociation Between Dietary Fish and PUFA Intake in Midlife and Dementia in Later Life: The JPHC Saku Mental Health Study [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79 (3): 1091-1104.

[15] Yaemsiri S, Sen S, Tinker L, et al. Trans Fat, Aspirin, and Ischemic Stroke in Postmenopausal Women [J]. Ann Neurol, 2012, 72 (5): 704-715.

[16] Kiage JN, Merrill PD, Judd SE, et al. Intake of trans fat and incidence of stroke in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 99: 1071-1076.

地中海膳食模式与老年认知功能研究进展

Research Progress of Mediterranean Diet Pattern and Cognitive Function in the Elderly

刘慧媛¹ 刘雅姝¹ 赵玉虹¹ 夏阳¹

1. 中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110004

摘要: **目的** 系统评价地中海膳食模式 (Mediterranean Diet, MD) 对老年认知功能的影响。**方法** 2000.01.01-2022.07.01 系统检索国内外公开发表的相关文献, 中文检索数据库包括: 中国知网、万方医学网、中文生物医学文献库和维普电子资源, 英文检索数据库包括: PubMed、Web of Science、Cochrane database、Embase 和 Medline。用 Meta 分析对坚持 MD 与认知功能的效应量进行合并, 按照不同的研究设计类型以及结局类型进行亚组分析, 通过 Begg's 检验评估发表偏倚。统计分析采用 Stata16.0 软件完成。**结果** 本研究共纳入 19 篇文献, 研究样本量总数为 36584 例, 认知障碍病例数 2053 例, 阿尔茨海默病例数为 2272 例。Meta 分析结果显示, 坚持 MD 认知功能受损的患病率降低, 合并比值比及其 95% 可信区间为 0.91 (0.86, 0.96)。**结论** MD 对老年人认知功能发病具有保护作用。

关键词: 认知功能; Meta 分析; 地中海膳食模式; 老年人

Abstract: Objective To systematically evaluate the effects of Mediterranean Diet (MD) on cognitive function in the elderly.

Methods From January 1, 2001 to July 1, 2022, relevant published literatures were systematically searched. The Chinese databases included CNKI, WANFANG medical online, CQVIP, and SinoMED, and English databases included PubMed, Web of Science, Cochrane Database, Embase, and Medline. Meta-analysis was used to merge the effect sizes of adherence to MD and cognitive function. Subgroup analysis was performed according to different study design types and disease types, and publication bias was assessed by Begg's test. Statistical analysis was performed by Stata16.0 software. **Results** A total of 19 literatures were included in

基金项目: 国家自然科学基金 (No.81903302); 中国医科大学附属盛京医院 345 人才计划 (No. M0294)

作者简介: 刘慧媛 (1998-), 女, 硕士研究生, E-mail: Liuhuiyuan2021@163.com

通信作者: 夏阳, E-mail: xytmu507@126.com

this study, with a total sample size of 36,584 cases, including 2,053 cases of cognitive impairment and 2,272 cases of Alzheimer's disease. Adherence to MD was associated with a reduced prevalence of impaired cognitive function, with odds ratio and 95% confidence interval of 0.91 (0.86, 0.96). **Conclusion** MD has protective effect on cognitive function in the elderly.

Key words: Cognitive function; Meta analysis; Mediterranean diet; Elderly

随着医疗水平的进步和人均预期寿命的增长,人口老龄化带来一系列社会问题和经济问题^[1]。在人口老龄化发展的背景下,与年龄增长相关的认知障碍和痴呆人数不断增加,严重影响了老年人日常生活能力和生活质量,增加了老年人残疾和死亡风险^[2]。老年人的健康问题已经成为重要公共卫生问题,给家庭和社会带来巨大疾病负担^[3]。与此同时,现有药物对于认知功能受损仅能够改善其症状而不能逆转其过程^[4]。因此,研究可能减轻或延缓认知障碍的保护因素至关重要。

研究表明,健康生活习惯,包括合理运动、健康饮食已成为预防认知障碍和痴呆症的有效途径^[5,6]。饮食干预是一种安全、经济、易于管理和接受的治疗方法^[5]。其中地中海膳食模式(Mediterranean Diet, MD)是目前研究最为广泛的膳食模式之一。坚持MD的健康效应不断在心血管疾病及代谢综合征、神经退行性疾病、癌症等慢性疾病的预防和治疗中得到证实^[7]。MD富含植物性食物,典型食物是红葡萄酒和橄榄油,红肉类摄入较少,加工程度低,饱和脂肪酸含量低^[8]。既往前瞻性研究表明,MD具有改善认知衰退、降低阿尔茨海默病风险和降低阿尔茨海默病患者粗死亡率作用^[9]。最近的一项Meta分析结果显示,高依从MD可以降低认知功能下降风险,但在轻度认知障碍以及痴呆之间没有显著关联,该项研究仅纳入2021年5月之前的文献,最近一年关于MD同认知功能风险之间的研究未被纳入^[10]。因此,在此基础上,本文增加检索了2020年至今相关论文,以定量评估MD依从性与认知功能之间的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索

围绕MD与认知功能衰退相关疾病关系进行系统性文献检索。中文数据库包括中国知网、万方医学网、中文生物医学文献库和维普电子资源;外文数据库包括PubMed、Web

of Science、Cochrane database、Embase 和 Medline。中文检索词为:“阿尔茨海默症”,“阿尔茨海默病”“痴呆”“老年性痴呆”“认知障碍”“轻度认知障碍”“认知损害”“轻度认知损害”或“认知下降”,“膳食/饮食模式”“膳食/饮食习惯”“地中海膳食模式”;英文检索词为:“Alzheimer's disease”“dementia”“cognitive impairment”“mild cognitive impairment”“MCI”“mild neurocognitive disorder”“AD”“dietary patterns”“eating patterns”“food patterns”“dietary habit”“eating habit”“Mediterranean dietary patterns”。研究发表时间为2000年1月~2022年7月国内外公开发表的相关文献。此外,结合文献追溯法以补充获取相关文献。

1.2 文献资料纳入标准

(1) 研究对象年龄 ≥ 60 岁;(2) 研究设计为观察性研究(横断面、病例对照或队列研究)或干预性研究(随机对照研究);(3) 足够的信息来量化MD和认知功能衰退的估计研究,给出了遵循该膳食模式对认知功能的效应值比值比(odds ratio, OR)、优势比(relative risks, RR)或风险比(hazard ratios, HR),以及相应的95%可信区间(confidence interval, CI)。

1.3 文献资料排除标准

(1) 动物实验、细胞实验、非目标膳食模式;(2) 系统综述;(3) 目标人群年龄低于60岁的文献;(4) 原始研究数据不完整。

1.4 文献筛选与资料提取

检索完毕后,由2人分别独立阅读文献,按照上述纳入排除标准进行筛选。2人意见不一致时,研究人员共同讨论直到统一意见。提取内容包括:第一作者、研究时间、研究地区、研究类型、样本量、年龄、认知功能类型、测量工具等信息。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

纳入文献质量根据研究设计类型采用不同评价方式。横断面研究偏倚风险评价采用美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)^[11]。AHRQ清单包括11个条目,总得分0~3分为低质量的研究,4~7分为中等质量的研究,高于7分为高质量的研究。队列研究以及病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行质量评价^[12]。NOS满分为9分,其中得分8~9分的文献其质量被定义为高,6~7分定义为中等,0~5分被定义为差。只有文献质量为高或中等的(6~9分)被纳入到此Meta分析中。

1.6 统计学分析

使用每篇文章中的 OR、RR、HR 进行汇总分析。效应值采用合并 OR 计算。通过亚组分析比较不同研究设计类型，疾病类型患病率的差别。纳入研究结果间的异质性采用 I^2 进行判断，异质性较高 ($I^2 \geq 50\%$) 选择随机效应模型。采用 Begg's 检验评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计分析采用 Stata16.0 软件完成。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到 61436 篇英文文献、350 篇中文文献。经剔除、初筛和复筛，最终纳入 19 篇文献，文献筛选的具体流程及结果见图 1。

纳入研究具体信息见表 1。其中有 8 篇美国人群的研究，8 篇欧洲人群的研究，3 篇澳大利亚人群的研究。研究样本量总数为 36584 例，认知障碍病例数 2053 例，阿尔茨海默病例

数为 2272 例。

2.2 Meta 分析结果

对纳入的 19 篇文献进行异质性检验，结果显示存在异质性 ($I^2 = 76.0\%$, $P < 0.05$)。选择随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示坚持 MD 老年认知功能衰退的患病率降低，合并 OR 及其 95%CI 为 0.91 (0.86, 0.96)，见图 2。在研究设计类型的亚组分析中，队列研究和病例对照研究合并 OR 及其 95%CI 分别为 0.85 (0.76, 0.95) 和 0.74 (0.57, 0.95) (图 3)，显示 MD 为认知功能的保护因素。但在横断面研究中并未观察到两者的关联 (OR=0.92, 95%CI=0.82, 1.03)。对认知功能相关疾病进行亚组分析结果如图 4 所示：MD 与阿尔茨海默病患病率的合并 OR 及其 95%CI 为 0.76 (0.65, 0.90)，结果显示坚持 MD 为阿尔茨海默病的保护因素，但在认知障碍患病率中未发现两者的关联 (OR = 0.97, 95%CI = 0.92, 1.02)。根据 Begg's 检验的结果 ($P = 0.981$)，我们没有发现发表偏倚。漏斗图显示合并结果见图 5。

表 1 纳入研究的基本信息及质量评分

第一作者 (发表时间)	研究类型	随访时间 (年)	地区	样本量 (总数)	疾病类型 (病例数)	年龄 (岁)	疾病诊断	膳食评估	质量评估 分数
Haring, B. (2016) ^[25]	队列研究	9.11	美国	6425	认知障碍, 499	65-79	TICSm/DQ	WHI-FFQ	7
Roberts, R. O. (2010) ^[26]	队列研究	0.27	美国	1233	认知障碍, 163	70-89	CDR	FFQ	6
Chen, X. (2021) ^[16]	横断面研究	2	澳大利亚	819	认知障碍, —	平均年龄: 78.7	神经心理学测试	FFQ	7
Trichopoulou, A. (2014) ^[17]	队列研究	5.1-8.2	希腊	401	认知障碍, —	平均年龄: 74	MMSE	SFFQ	8
Katsiardanis, K. (2013) ^[34]	横断面研究	1.25	希腊	557	(男性) 认知障碍, 118 (女性) 认知障碍, 214	>65	MMSE	FFQ	6
Charisis, S. (2021) ^[27]	队列研究	3.1±0.9	希腊	1046	认知障碍, 62	平均年龄: 73.1	临床和神经心理学评估	FFQ	9
Olsson, E. (2015) ^[28]	队列研究	11.6	瑞典	887 522	AD, 78 认知障碍, 173	平均年龄: 70	MMSE	7 日膳食记录法	7
Hosking, D. E. (2019) ^[29]	队列研究	12	澳大利亚	1220	认知障碍, 124	60-64	MMSE	CSIRO-FFQ	9
Agarwal, P. (2021) ^[18]	队列研究	6.3±2.8	美国	5001	认知障碍, —	74±6.0	MMSE	FFQ	8
Tanaka, T. (2018) ^[19]	横断面研究	18	意大利	1139	认知障碍, 228	≥65	MMSE	FFQ	8

续表 1

第一作者 (发表时间)	研究类型	随访时间 (年)	地区	样本量 (总数)	疾病类型 (病例数)	年龄 (岁)	疾病诊断	膳食评估	质量评估 分数
Scarmeas, N. (2009) ^[20]	队列研究	4.3±2.7	美国	1875	AD, 106	77.5±6.6	美国国立神经病、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会标准	SFFQ	6
				1875	认知障碍, 275	76.7±6.5			
Feart, C. (2009) ^[30]	队列研究	4.1	法国	1410	AD, 66	平均年龄: 79.1	MMSE, IST, BVRT 和 FCSRT	FFQ 和 24 小时膳食记录法	8
					认知障碍, 99	平均年龄: 79.4			
Gardener, S. (2012) ^[21]	横断面研究	1.5	澳大利亚	970	AD, 149	77.50±8.20	DSM-IV	FFQ	8
					认知障碍, 98	76.01±7.78			
Filippini, T. (2020) ^[31]	病例对照研究	—	意大利	108	AD, 30	平均年龄: 59.7	临床诊断	FFQ	7
Scarmeas, N. (2006) ^[22]	队列研究	4	美国	2258	AD, 262	81.8±6.9	DSM-III-R	SFFQ	8
Gu, Y. (2010) ^[32]	队列研究	4	美国	1219	AD, 118	80.7±6.9	DSM-III-R	SFFQ	7
Scarmeas, N. (2006) ^[23]	病例对照研究	—	美国	1984	AD, 194	82.3±7.5	DSM-III-R	SFFQ	6
Larsson, S. C. (2018) ^[33]	队列研究	12.6	瑞典	3755	AD, 987	83.2±5.1	瑞典国家患者登记册	FFQ	7
Scarmeas, N. (2009) ^[24]	队列研究	5.4±3.3	美国	1880	AD, 282	82±6.8	精神障碍诊断和统计手册	SFFQ	8

注: TICSm: 认知状态的改良电话采访; DQ: 认知障碍问卷; WHI-FFQ: 妇女健康倡议食物频率问卷; CDR: 临床痴呆评分; FFQ: 食物频率问卷; —: 未报道; MMSE: 简易精神状态检查; DSM-IV: 精神障碍诊断和统计手册; AD: 阿尔茨海默病; CSIRO-FFQ: 联邦科学和工业研究组织半定量食物频率问卷; SFFQ: 半定量食物频率问卷; IST: Isaacs 设置检测; BVRT: 本顿视觉保持测验; FCSRT: 自由和暗示选择性提醒测试; DSM-III-R: 精神障碍诊断和统计手册, 修订第三版。

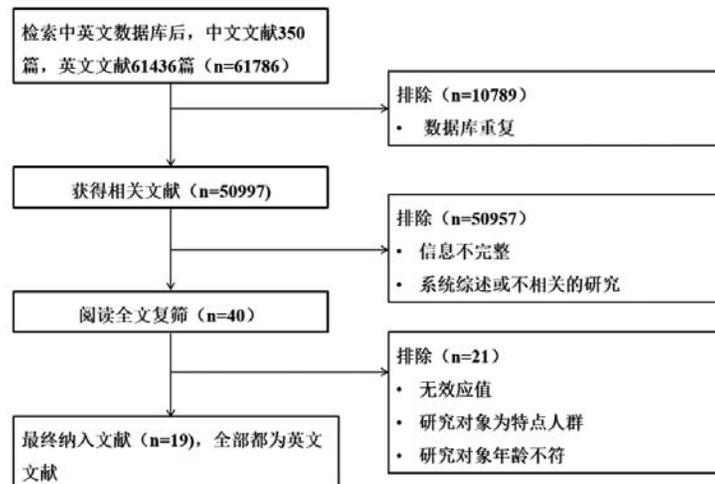


图 1 文献筛选流程及结果

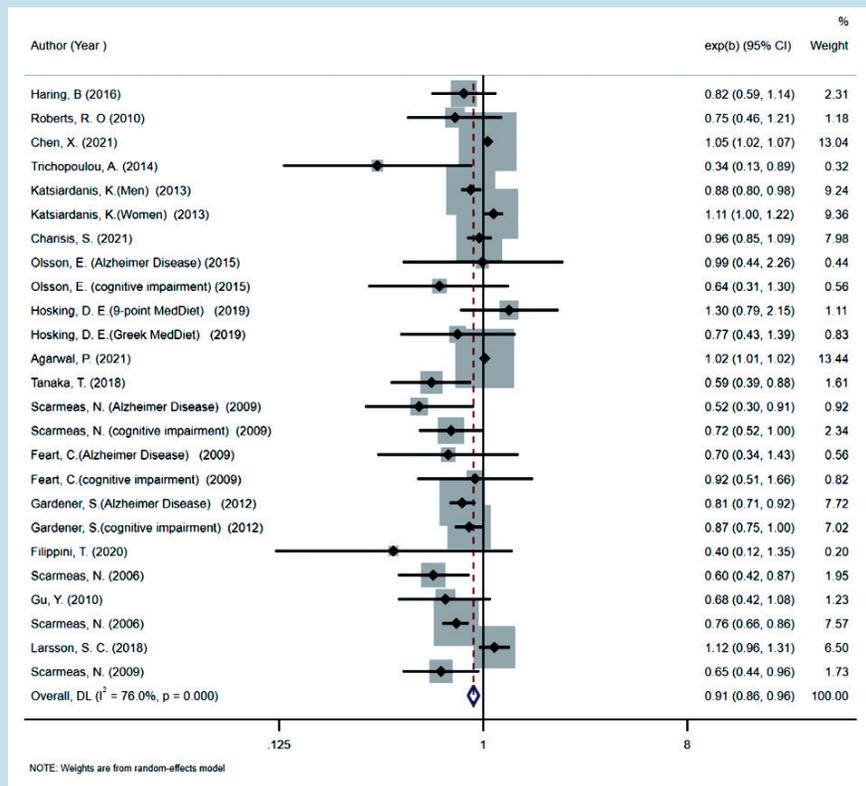


图2 MD与认知功能关系的Meta分析森林图

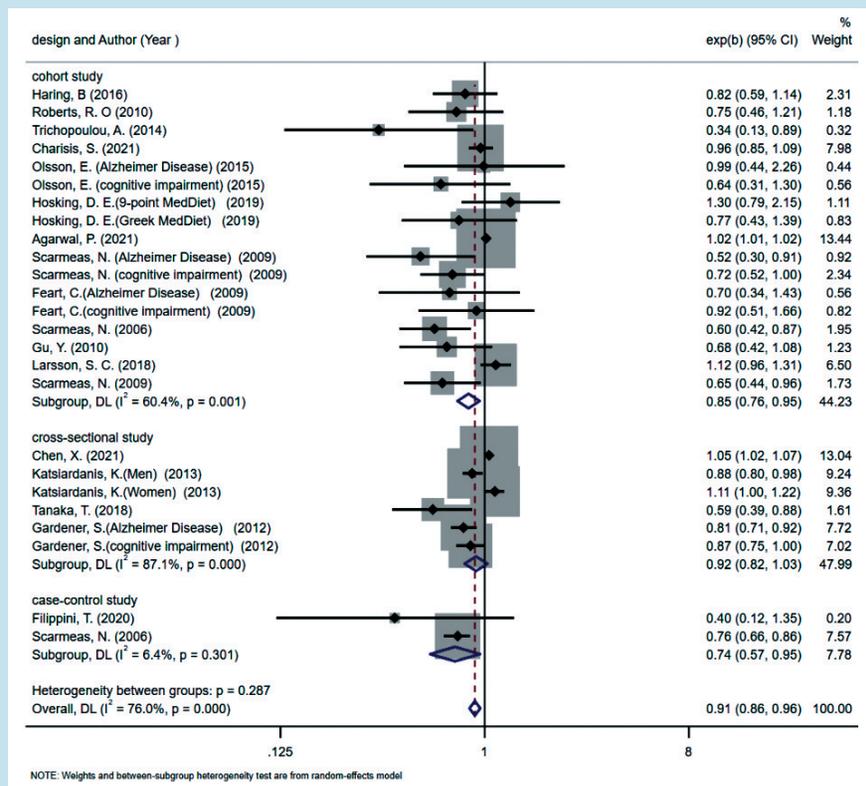


图3 按研究设计类型的MD与认知功能关系的Meta分析森林图

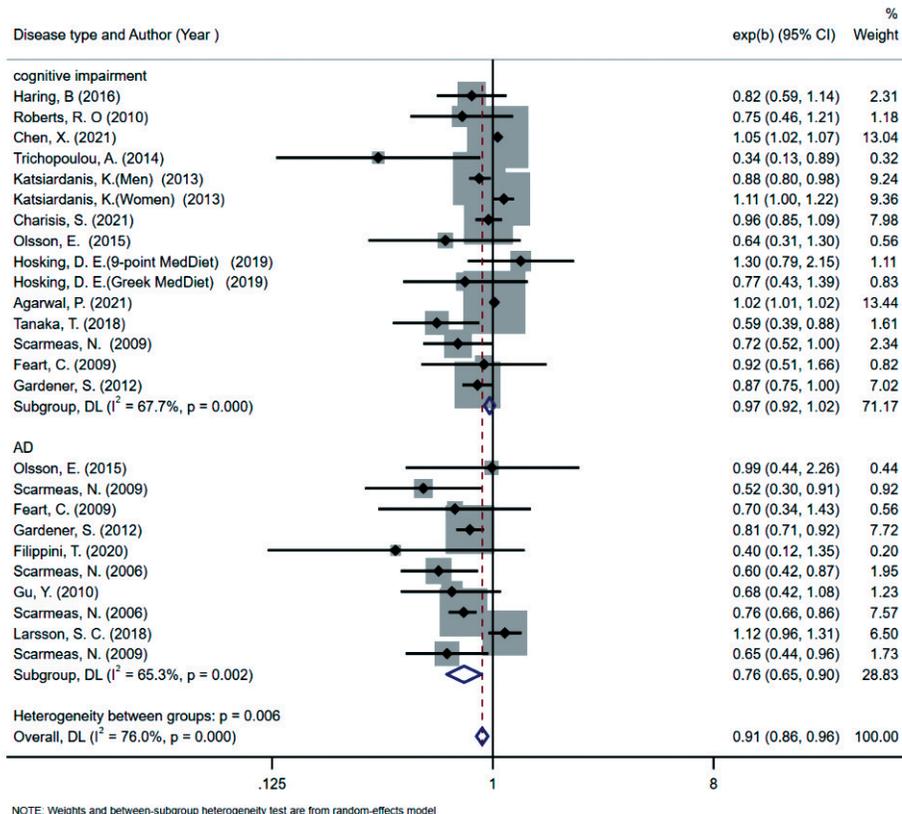


图4 按疾病类型的MD与认知功能关系的Meta分析森林图

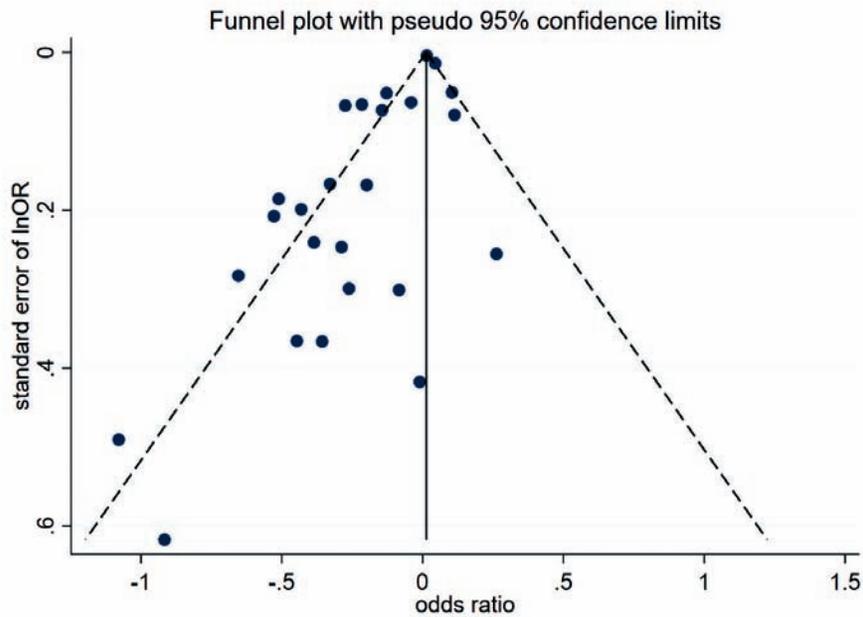


图5 MD与认知功能关系偏倚分析漏斗图

3 讨论

本文研究了 MD 与老年认知功能的关系。Meta 分析结果显示, MD 可降低老年认知功能衰退的患病率。亚组结果表明, 在队列研究、病例对照研究和阿尔茨海默病中, 坚持 MD 与降低整体认知功能衰退的患病率相关。

在日常生活中, 人们摄入的食物往往并不是单个的食物组和营养素, 而是各类型食物的组合。这些食物项和营养素在人体内不仅发挥其单独作用, 且相互产生复杂的交互作用。故而针对整体膳食模式的研究更贴近于膳食的日常状态, 也更能反映整体膳食与疾病间的真实关联^[13]。在过去的几十年中, 越来越多的研究显示, MD 能为身体健康提供一系列益处, 包括减肥、心脏和大脑健康、预防癌症、预防和控制糖尿病等^[8]; 此外, 高 MD 依从性可以降低慢性疾病发病率和死亡率, 并为慢性疾病的治疗方法和健康管理建议做出补充^[14]。

既往研究表明 MD 可以降低高加索成年人患轻度认知障碍和痴呆的风险^[15]。最近一项 meta 分析结果显示, 虽然 MD 的高依从性降低了非痴呆老年人整体认知能力下降的风险, 但并未发现 MD 依从性与轻度认知障碍和痴呆发生率之间的显著关联^[10]。

本次纳入 19 篇观察性研究中, 其中 9 项分析发现 MD 是老年人认知功能的保护因素^[16-24], 9 项分析发现二者没有关联^[25-33], 1 项分析发现 MD 是男性认知功能的保护因素, 而对女性来说二者没有关联^[34]。本文 Meta 分析结果显示 MD 为认知功能的保护因素。在研究设计类型的亚组分析, 队列研究和病例对照研究的结果显示 MD 为认知功能的保护因素。但在横断面研究中未发现两者之间存在关联。纳入研究中男性与女性之间研究结果不一致, 男性 MD 与认知功能衰退的患病率 OR 为 0.88 (95%CI, 0.80-0.98), 女性 OR 为 1.11 (95%CI, 1.00-1.22)^[34]。因此性别-饮食相互作用对老年人认知功能的研究假设仍需进行。根据认知功能不同类别的亚组分析结果显示 MD 为阿尔茨海默病的保护因素, 而与认知障碍发病无关, 这可能是由于 MD 的评分方式不同, MD 得分具有人群特异性, 不同人群中计算的得分之间难以比较, 研究结果在外推至一般人群时仍需谨慎。因此, 今后研究应选取统一测量工具开展多中心的研究, 从而提供更具代表性的研究数据。

本研究存在一定局限性。首先, 由于研究之间差异的存在, 在进行效应量合并时, 可能由于异质性的问题影响最终结果。其次, 不同研究的研究设计存在差异, 例如不同研究使用的食物频率问卷的差异可能导致 MD 得分计算的可比性。

认知功能的评估在不同的研究中使用的量表或诊断标准也有很大差别, 这可能也会导致研究结论的差异。

综上所述, 本研究结果显示 MD 是老年认知功能的保护因素。既往研究人群大多来自于欧美国家, MD 与认知功能的关联也需要在不同种族、社会经济以及不同文化的人群中进一步研究。我国对于 MD 及其有益成分的研究证据较少。因此, 未来还需结合我国国民的饮食习惯和特点探索适用于我国特色的 MD 干预方式, 从而达到更加有效预防或延缓老年认知功能衰退发生和发展的效果。

参考文献:

- [1] Aging World; 2015. International Population Reports: [S].
- [2] LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, et al. Dementia prevention, intervention, and care [J]. Lancet, 2017, 390 (10113): 2673-734.
- [3] PETERSEN R C, SMITH G E, WARING S C, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999, 56 (3): 303-8.
- [4] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (七): 阿尔茨海默病的危险因素及其干预 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (19): 1461-6.
- [5] KIVIPELTO M, MANGIALASCHE F, NGANDU T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14 (11): 653-66.
- [6] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, SOMMERLAD A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission [J]. Lancet, 2020, 396 (10248): 413-46.
- [7] ROMAGNOLO D F, SELMIN O I. Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases [J]. Nutr Today, 2017, 52 (5): 208-22.
- [8] DAVIS C, BRYAN J, HODGSON J, et al. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review [J]. Nutrients, 2015, 7 (11): 9139-53.
- [9] SINGH B, PARSIAK A K, MIELKE M M, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Alzheimer's disease: JAD,

2014, 39 (2): 271–82.

[10] COELHO – JÚNIOR H J, TRICHOPOULOU A, PANZA F. Cross-sectional and longitudinal associations between adherence to Mediterranean diet with physical performance and cognitive function in older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101395.

[11] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, et al. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4 (04): 297–9.

[12] CHULING F, HUI H, ZUOJUN X. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies [J]. 2016.

[13] HU F B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13 (1): 3–9.

[14] KNOOPS K T B, GROOT L C P G M D, KROMHOUT D, et al. 地中海式饮食和生活方式对欧洲老年人群 10 年死亡率的影响 HALE 项目 [J]. *美国医学会杂志: 中文版*, 2005.

[15] CAO L, TAN L, WANG H F, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (9): 6144–54.

[16] CHEN X, LIU Z, SACHDEV P S, et al. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: Findings from the Sydney Memory and Ageing Study [J]. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25 (2): 255–62.

[17] TRICHOPOULOU A, KYROZIS A, ROSSI M, et al. Mediterranean diet and cognitive decline over time in an elderly Mediterranean population [J]. *European Journal of Nutrition*, 1311, 54 (8): 1311–21.

[18] AGARWAL P, DHANA K, BARNES L L, et al. Unhealthy foods may attenuate the beneficial relation of a Mediterranean diet to cognitive decline [J]. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2021, 17 (7): 1157–65.

[19] TANAKA T, TALEGAWKAR S A, JIN Y, et al. Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (12).

[20] SCARMEAS N, STERN Y, MAYEUX R, et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66 (2): 216–25.

[21] GARDENER S, GU Y, RAINEY–SMITH S R, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population [J]. *Translational psychiatry*, 2012, 2 (10): e164.

[22] SCARMEAS N, STERN Y, TANG M X, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59 (6): 912–21.

[23] SCARMEAS N, STERN Y, MAYEUX R, et al. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation [J]. *Arch Neurol*, 2006, 63 (12): 1709–17.

[24] SCARMEAS N, LUCHSINGER J A, SCHUPF N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease [J]. *JAMA*, 2009, 302 (6): 627–37.

[25] HARING B, WU C, MOSSAVAR–RAHMANI Y, et al. No Association between Dietary Patterns and Risk for Cognitive Decline in Older Women with 9–Year Follow–Up: Data from the Women's Health Initiative Memory Study [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2016, 116 (6): 921–30 e1.

[26] ROBERTS R O, GEDA Y E, CERHAN J R, et al. Vegetables, unsaturated fats, moderate alcohol intake, and mild cognitive impairment [J]. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2010, 29 (5): 413–23.

[27] CHARISIS S, NTANASI E, YANNAKOULIA M, et al. Mediterranean diet and risk for dementia and cognitive decline in a Mediterranean population [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2021, 69 (6): 1548–59.

[28] OLSSON E, KARLSTRÖM B, KILANDER L, et al. Dietary patterns and cognitive dysfunction in a 12–year follow-up study of 70 year old men [J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2015, 43 (1): 109–19.

[29] HOSKING D E, ERAMUDUGOLLA R, CHERBUIN N, et al. MIND not Mediterranean diet related to 12–year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study [J]. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2019, 15 (4): 581–9.

[30] FEART C, SAMIERI C, RONDEAU V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia [J]. *JAMA*, 2009, 302 (6): 638–48.

[31] FILIPPINI T, ADANI G, MALAVOLTI M, et al. Dietary Habits and Risk of Early-Onset Dementia in an Italian Case-Control Study [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (12).

[32] GU Y, LUCHSINGER J A, STERN Y, et al. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2010, 22 (2): 483-92.

[33] LARSSON S C, WOLK A. The Role of Lifestyle

Factors and Sleep Duration for Late-Onset Dementia: A Cohort Study [J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2018, 66 (2): 579-86.

[34] KATSIARDANIS K, DIAMANTARAS A A, DESSYPRIS N, et al. Cognitive impairment and dietary habits among elders: the Velestino Study [J]. *J Med Food*, 2013, 16 (4): 343-50.

利用 APP/PS1 双转基因小鼠探究认知功能、炎症与肠道菌群间的相互关系

Relationship among Cognitive Function, Inflammation and Gut Microbiota in APP/PS1 Mice

王一媚 张瑜杰 彭晨芮 李金星 程如越 沈曦 何方*

四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院, 成都 610041

摘要: 目的 利用阿尔茨海默症动物模型 APP/PS1 双转基因小鼠探究其认知功能、炎症及肠道菌群间的相互关系。**方法** 15 只 3 月龄 WT 雄性小鼠为对照组, 15 只 3 月龄 APP/PS1 双转基因小鼠为模型组, 饲养 6 个月后进行水迷宫实验, 观察潜伏期。实验结束后采集小鼠血清、海马组织和粪便, 测定小鼠血清细胞因子、海马 A β 蛋白沉积和细胞因子表达情况以及肠道菌群多样性和群落结构。**结果** APP/PS1 组小鼠海马中有明显的 A β 蛋白沉积、水迷宫潜伏期显著增加。WT 组小鼠血清 LPS 水平显著高于 APP/PS1 组 ($P < 0.01$), IL-1 β 水平显著低于 APP/PS1 组 ($P < 0.01$)。APP/PS1 组小鼠海马组织中 BDNF mRNA 表达水平显著高于 WT 组 ($P < 0.01$)。APP/PS1 双转基因小鼠的肠道菌群 Alpha 多样性显著低于 WT 组 ($P < 0.05$), Beta 多样性分析表明两组群落结构具有显著差异 ($P < 0.05$); APP/PS1 组的疣微菌门和阿克曼氏菌属的相对丰度显著低于 WT 组 ($P < 0.05$)。**结论** 结果显示, APP/

PS1 组出现明显的认知功能下降和炎症反应以及肠道菌群结构的异常有一定关联。肠道菌群有望成为防治阿尔茨海默症的新靶点, 但仍需进行更深入的研究。

关键词: APP/PS1; 阿尔茨海默症; 认知功能; 炎症反应; 肠道菌群

Abstract: Objective To investigate the relationships among immune system, inflammation, cognitive function, structure of gut microbiota in APP/PS1 mice with Alzheimer's disease. **Methods** WT 3 month year-old mice were used as the WT group ($n = 15$), and APP/PS1 3 month year-old mice were APP/PS1 group ($n = 15$). Morris water maze test was performed at 6 months of feeding to observe the latency of water maze. After the experiment, the serum, hippocampus, organs and feces of mice were collected and measured for organ index, serum cytokines, A β protein, Alpha

作者简介: 王一媚 (1997-), 女, 硕士, 研究方向: 肠道菌群与健康

* 通信作者: 何方, Email: hf18602880124@163.com

diversity, Beta diversity and relative abundance of gut microbiota, respectively. **Results** A β protein deposition and water maze latency increased significantly in APP/PS1 mice. LPS level in WT group was significantly higher than that in APP/PS1 groups ($P < 0.01$). IL-1 β level in WT group was significantly lower than that in APP/PS1 group ($P < 0.01$). The relative expression levels of BDNF mRNA in the hippocampus of the APP/PS1 group were significantly higher than that of WT group ($P < 0.01$). Alpha diversity of the APP/PS1 was significantly lower than that of WT group ($P < 0.05$), Beta diversity of gut analysis showed that there was significant difference in community structure between groups. *Verrucomicrobiota* and *Akkermansia* in the APP/PS1 group was lower than that in the WT group. **Conclusion** The cognitive decline, inflammatory response were associated with abnormal changes of gut microbiota structure in APP/PS1 mice. Gut microbiota may be a new target for prevention and treatment of Alzheimer's disease.

Key word: APP/PS1; Alzheimer's disease; inflammatory response; gut microbiota

1 前言

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种发病机制尚不明确的神经退行性疾病, 其主要病理学特征是脑内淀粉样蛋白斑块 (Amyloid beta, A β) 沉淀和 Tau 神经原纤维缠结^[1], 多表现为进行性认知功能障碍^[2], 是老年人中最常见的痴呆性疾病^[3]。第七次全国人口普查数据显示, 我国 60 岁以上人口超过 2 亿人, 占全国人口总数的 18.7%^[4]。目前, 我国已进入人口老龄化的高速发展时期^[5], 与老龄化相关的疾病将带来巨大社会负担。据统计, 我国 60 岁及以上人群中 AD 患者有 983 万, 预计至 2050 年其年治疗费用将达到 18871.8 亿美元^[6]。因此 AD 的预防和治疗显得尤为重要。

动物模型可以模拟人类 AD 的病理学特征, 对动物模型的研究可以作为探索 AD 的防治方案的理论基础。APP/PS1 双转基因小鼠是最常见的 AD 动物模型。由于人类淀粉样前体蛋白 (Amyloid Precursor Protein, APP) 基因和早老素 1 (Presenilin 1, PS1) 基因发生突变, 该模型会过量产生 A β , 因而被广泛应用于 AD 的动物研究中^[7-8]。有研究表明, AD 患者的肠道菌群会发生改变^[9-10], APP/PS1 双转基因小鼠也会呈现相似的变化^[11]。因此, 本研究利用 APP/PS1 双转基因小鼠, 探究在正常衰老情况下小鼠机体炎症、认知功能和肠道菌群的相互关系, 为早期防治 AD 提供新思路。

2 材料与方法

2.1 试剂与仪器

小鼠 ELISA 试剂盒; 粪便 DNA 提取试剂盒; 总 RNA 提取试剂盒; iScript cDNA Synthesis 试剂盒; SsoFastTM EvaGreen 试剂盒; 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成。实时荧光定量 PCR 仪; PCR 仪; 酶标仪; 电子天平; 冷冻离心机。

2.2 实验动物分组与处理

SPF 级 3 月龄 WT 雄性小鼠和 APP/PS1 双转基因雄性小鼠各 15 只 (许可证号 SCXK (苏) 2016-0010), 饲养于四川大学华西公共卫生学院实验动物中心 (实验许可证号: SYXK2018-011)。饲养期间自由饮食, 12h 昼夜节律, 室温 (23 \pm 1) $^{\circ}$ C, 湿度 50%~70%。30 只雄性小鼠适应性喂养 7d 后, 将其分为 2 组: 15 只 WT 小鼠为正常对照组 (WT 组), 15 只 APP/PS1 双转基因雄性小鼠为模型组 (APP/PS1 组), 饲养 6 个月后结束实验。本实验遵循四川大学动物实验伦理要求, 伦理审批号 GwlI2022058。

2.3 血清脂多糖与炎症相关因子检测

对小鼠进行眼球取血, 室温下血液静置 2h, 4 $^{\circ}$ C 离心, 分装后保存于 -80 $^{\circ}$ C 备用。颈椎脱臼处死小鼠后, 取出小鼠右侧海马, 保存于 -80 $^{\circ}$ C。使用 ELISA 法对小鼠血清中的脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的浓度进行测定。

2.4 海马组织 RNA 提取与逆转录实时荧光定量 PCR (Quantitative reverse transcription PCR, RT-qPCR)

严格按照动物组织 RNA 提取试剂盒要求, 提取小鼠右侧海马 RNA, 并对提取出的 RNA 进行逆转录。再使用 RT-qPCR 检测 BDNF、TNF- α 、IL-6 mRNA 在小鼠海马组织中的表达水平。使用 β -actin 作为内参。

2.5 免疫组化

将小鼠右侧海马样品固定于 4% 多聚甲醛中, 酒精梯度脱水, 使用石蜡包埋, 连续切片。严格按照抗体试剂盒中的说明书步骤进行免疫组化染色, 检测小鼠大脑右侧海马组织中 A β 1-40 蛋白沉积水平。

2.6 Morris 水迷宫

对小鼠连续进行为期 5d 的训练, 每天 4 次。使用摄像机

对小鼠进入水池到找到并站立在平台上的时间进行记录，4 次的均值记为训练日潜伏期。测试日当天不放置圆形平台，小鼠首次到达原平台位置的时间为测试日潜伏期。若小鼠 60s 内未到达平台位置，则将其潜伏期记为 60s。

2.7 16S rDNA 扩增子测序和生物信息学分析

使用 TIANamp 粪便 DNA 提取试剂盒提取小鼠粪便样品中的 DNA，在 V3-V4 区域对所得 DNA 进行 16S rDNA 扩增。对相似度达到 97% 的序列进行聚类分析，得到操作分类单元 (Operational Taxonomic Units, OTU)，在此基础上进行 Alpha 多样性、Beta 多样性指数分析和门、属菌群相对丰度分析。

2.8 数据处理与分析

所有计量资料均使用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。服从正态分布的数据使用独立样本 T 检验，不服从正态分布的数据则使用 Mann-Whitney U 检验进行非参数检验。 $P<0.05$ 为具有统计学差异，所有检验均为双侧检验。使用 SPSS 21 对数

据进行统计分析，采用 Graphpad prism 8.0 绘制图表。

3 结果与分析

3.1 海马组织中 A β 蛋白沉积情况

由图 1 所示，A β 蛋白沉积在 WT 组中未被观察到，但在 APP/PS1 组中较多。

3.2 Morris 水迷宫

由表 1 所示，训练日第 1 天、第 2 天对照组潜伏期低于模型组 ($P<0.05$)。第 3 天、第 4 天和测试日没有统计学差异 ($P>0.05$)。

3.3 血清炎症因子

由表 2 所示，WT 组血清 LPS 水平高于 APP/PS1 组 ($P<0.01$)，IL-1 β 水平低于 APP/PS1 组 ($P<0.01$)；IL-6、TNF- α 、CRP 水平在两组间没有统计学差异 ($P>0.05$)。

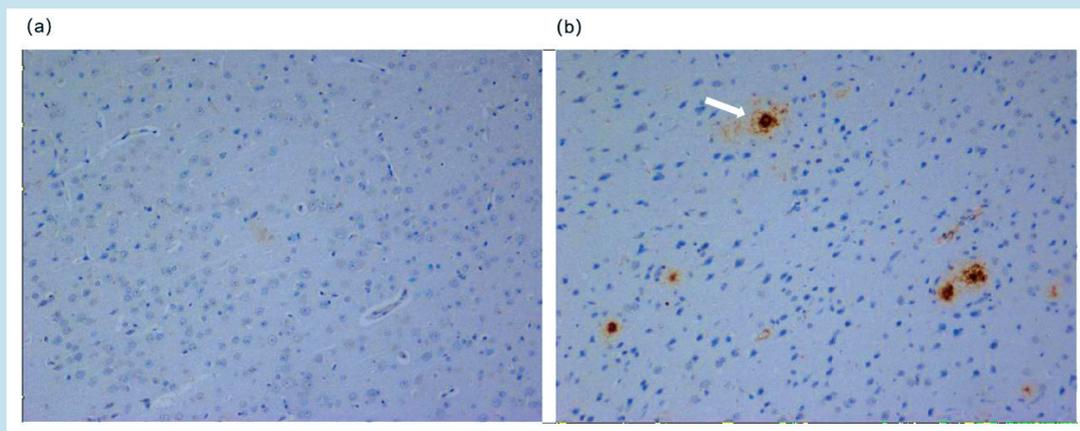


图 1 A β 蛋白沉积

(a). WT 组 (b). APP/PS1 组

Fig.1 A β deposition

(a). WT group (b). APP/PS1 group

表 1 两组水迷宫潜伏期差异比较

Table 1 Results of latency of Morris water maze test of the different groups

组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	测试日
WT	37.47±15.23	38.27±9.89	39.56±13.36	36.97±10.55	31.72±19.51
APP/PS1	49.64±11.69 ^a	51.92±11.28 ^b	47.53±10.81	42.73±11.18	45.01±16.91

a: 与 WT 组相比, $P<0.05$; b: 与 WT 组相比, $P<0.01$.

a: Compared with WT, $P<0.05$; b: Compared with WT, $P<0.01$.

表 2 两组血清炎症因子水平

Table 2 Serum cytokine levels in the mice of the different groups

组别	LPS	IL-6	IL-1 β	TNF- α	CRP
WT	0.69 \pm 0.41	22.43 \pm 12.40	2.34 \pm 1.40	5.03 \pm 0.24	8382.20 \pm 1458.84
APP/PS1	0.28 \pm 0.16 ^b	35.11 \pm 23.11	5.14 \pm 1.74 ^b	4.87 \pm 0.74	8006.49 \pm 2048.23

b: 与 WT 组相比, $P < 0.01$.

b: Compared with WT, $P < 0.01$.

3.4 脑部相关分子 mRNA 表达情况

由图 2 所示, APP/PS1 组小鼠海马区 BDNF mRNA 表

达水平显著高于 WT 组 ($P < 0.01$), 而两组海马区 IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 水平没有统计学差异 ($P > 0.05$)。

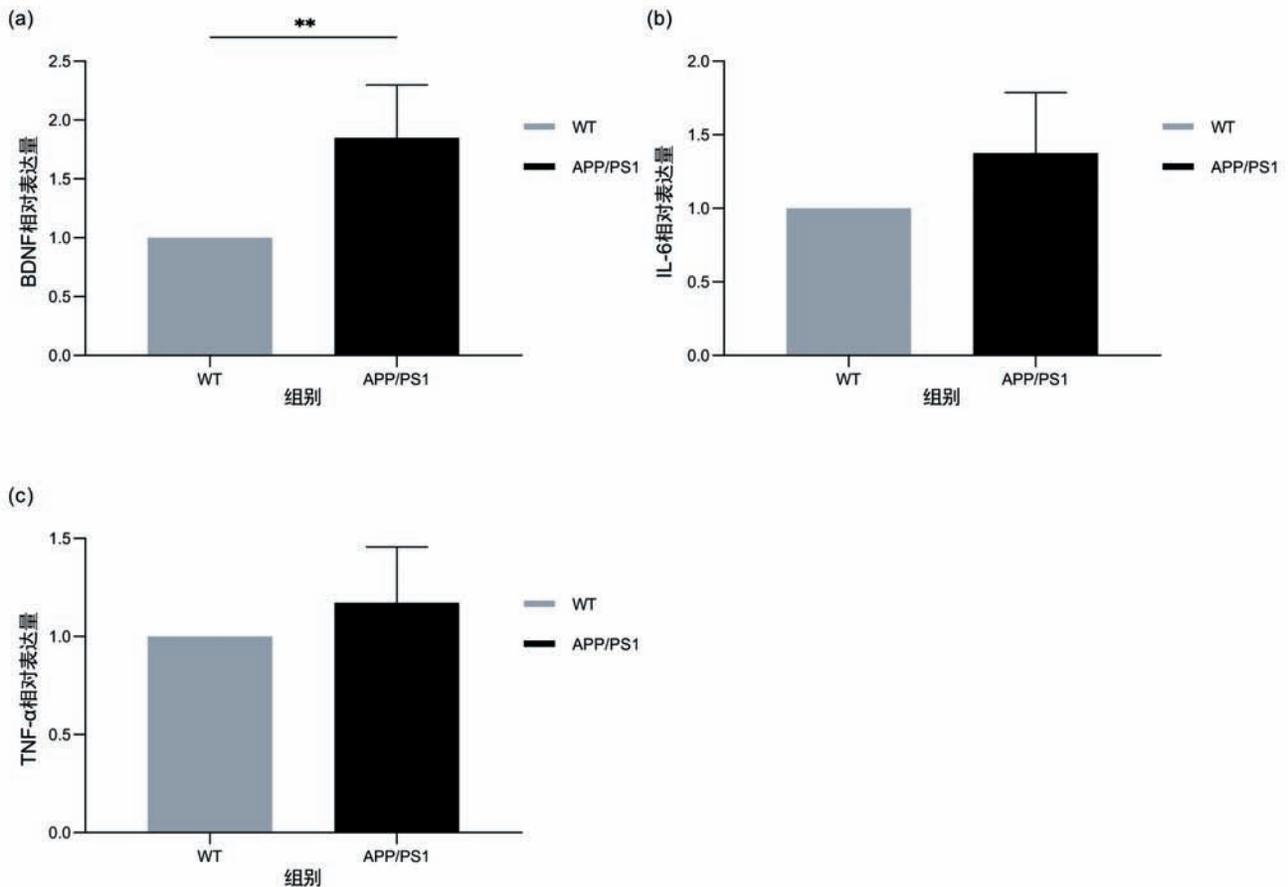


图 2 小鼠脑部相关基因相对表达水平

(a). BDNF mRNA 相对表达水平 (b). IL-6 mRNA 相对表达水平 (c). TNF- α mRNA 相对表达水平;

Fig.2 Relative gene expression in brains of the different groups

(a). BDNF mRNA relative expression (b). IL-6 mRNA relative expression (c). TNF- α mRNA relative expression;

** $P < 0.01$

3.5 肠道菌群多样性与群落结构

3.5.1 Alpha 多样性

由图 3 所示，WT 组的 Shannon 指数明显高于 APP/PS1 组 ($P<0.05$)。两组间 Simpson 指数、Chao1 指数和 Ace 指数均无统计学差异 ($P>0.05$)。

3.5.2 Beta 多样性

主坐标分析 (Principal Co-ordinates Analysis, PCoA) 可以用于观察组间群落组成的差异。由图 4 所示，两组间样品远远分开，表明组间肠道菌群群落结构具有显著差异 (Anosim

分析, $P<0.05$)。

3.5.3 门和属水平群落结构

由图 5、表 3 所示，厚壁菌门、拟杆菌门占据主导地位。APP/PS1 组微疣菌门相对丰度低于 WT 组 ($P<0.05$)。

Lactobacillus 属、*Lachnospiraceae_NK4A136_group* 属占据主导地位。APP/PS1 组 *Akkermansia* 属相对丰度低于 WT 组 ($P<0.05$)；APP/PS1 组 *Lactobacillus* 属相对丰度高于 WT 组 ($P<0.05$)。

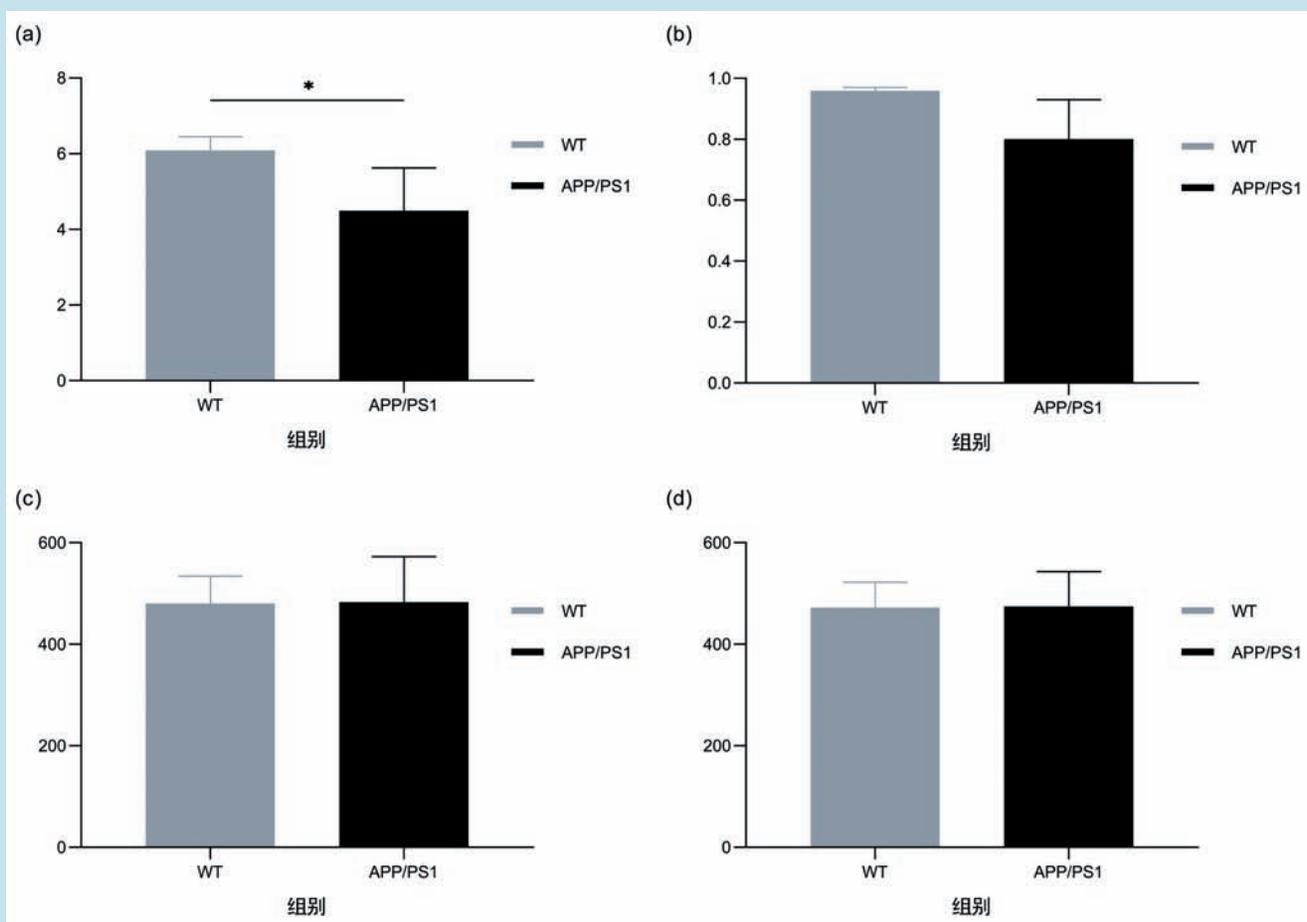


图 3 Alpha 多样性指数比较

(a). Shannon 指数 (b). Simpson 指数 (c). Chao1 指数 (d). Ace 指数;

Fig.3 Comparison of Alpha diversity between different groups

(a). Shannon (b). Simpson (c). Chao1 (d). Ace;

* $P<0.05$

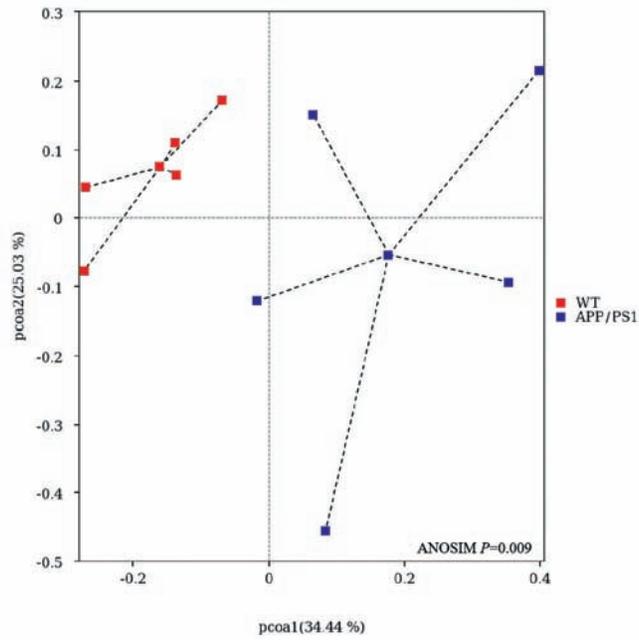


图 4 肠道菌群样品主坐标分析图

Fig.4 PCoA plots based on Bray-Curtis metrics of gut microbiota

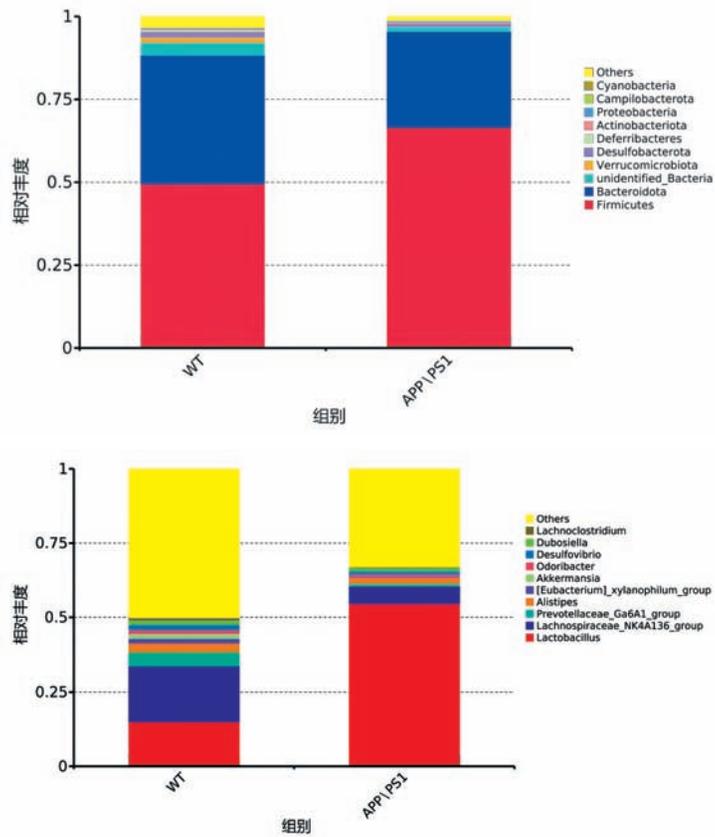


图 5 门和属水平肠道菌群相对丰度

Fig.5 Relative abundance of the different groups

表 3 门和属水平相对丰度前 10 菌门/属

Table 3 Comparison of relative abundance of top ten phyla/genus between different groups

分类	名称	WT	APP/PS1
门水平	<i>Firmicutes</i>	49.54%	66.59%
	<i>Bacteroidota</i>	38.82%	28.94%
	<i>Desulfobacterota</i>	1.79%	1.04%
	<i>Verrucomicrobiota</i>	1.50%	0.04% ^a
	<i>Proteobacteria</i>	0.22%	0.30%
	<i>Deferribacteres</i>	0.32%	0.05%
	<i>Actinobacteriota</i>	0.53%	0.34%
	<i>Campilobacterota</i>	0.16%	0.06%
	<i>Cyanobacteria</i>	0.05%	0.01%
		unidentified_Bacteria	3.94%
属水平	<i>Lactobacillus</i>	14.98%	54.65% ^a
	<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	18.86%	5.88%
	<i>Prevotellaceae_Ga6A1_group</i>	4.53%	0.91%
	<i>Dubosiella</i>	1.56%	1.20%
	<i>Alistipes</i>	2.89%	2.12%
	<i>Desulfovibrio</i>	1.78%	1.03%
	<i>[Eubacterium]_xylanophilum_group</i>	1.65%	0.36%
	<i>Akkermansia</i>	1.50%	0.04% ^a
	<i>Odoribacter</i>	1.30%	0.56%
		<i>Prevotellaceae_NK3B31_group</i>	0.68%

a: 与 WT 组相比, $P < 0.05$.

a: Compared with WT, $P < 0.05$.

4 讨论

本研究使用 Morris 水迷宫评估正常衰老小鼠的空间学习和记忆能力。结果显示, 第 1 天与第 2 天 APP/PS1 双转基因小鼠的潜伏期均比 WT 小鼠长, 表明 APP/PS1 双转基因小鼠同 AD 患者一样会在一定程度上呈现出大脑认知功能障碍。

APP/PS1 双转基因小鼠大脑中出现 $A\beta$ 沉积, 且血清中 IL-1 β 水平更高。这是由于大脑中的小胶质细胞可以参与 $A\beta$ 的清除, 表达多种 Toll 样受体及核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3, 参与诱导 TNF- α 和 IL-1 β 的释放, 导致了机体的低度炎症^[12]。APP/PS1 组同 WT 组相比, BDNF 的表达水平显著增加, 可能是因为活化的小胶质细胞可以产生如神经生长因子、脑源性神经营养因子和神经胶质细胞源性神经营养

因子等神经保护因子, 可以避免神经元损伤^[13]。

目前认为, 肠道菌群可通过肠-脑轴调节大脑发育、神经功能和行为^[14]。在给无菌饲养的 APP/PS1 双转基因小鼠移植正常饲养的 APP/PS1 双转基因小鼠的肠道菌群后, 促进了无菌 APP/PS1 双转基因小鼠脑部 $A\beta$ 的沉积, 这表明失调的肠道菌群会影响 AD 的病理进程^[11]。 $A\beta$ 对神经的毒性效应也是 APP/PS1 双转基因小鼠出现认知缺陷的潜在原因^[15]。故本实验中 APP/PS1 组 LPS 呈现出更低水平可能是 AD 的病理学变化及肠道菌群变化综合导致的结果, 这也是本次研究的主要新发现。然而, 肠道菌群可以参与调控 AD 的发病, 影响 $A\beta$ 的变性进程。补充 *Akkermansia* 可以降低大脑中的 $A\beta$ 沉积水平并缓解认知障碍^[16]。本研究发现 APP/PS1 组 *Akkermansia* 属相对丰度显著低于 WT 组, 与 Harach 等人结

果一致^[11]，证明对肠道菌群中特定菌的调控可以影响 AD 的病程或对 AD 的形成起到一定程度的预防作用。

综上，本研究发现 APP/PS1 双转基因小鼠存在血清 LPS 水平下降、认知功能下降、外周和神经炎症以及肠道菌群的异常，*Akkermansia* 在缓解 AD 病程上可能具有潜在功效。肠道菌群可能是防治 AD 的新靶点，值得进一步研究。

参考文献：

- [1] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease [J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25 (1): 59–70.
- [2] 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会, 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心. 阿尔茨海默病与帕金森病步态分析的中国专家共识 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23 (11): 1141–1145.
- [3] Szczechowiak K, Diniz B S, Leszek J. Diet and Alzheimer's dementia—Nutritional approach to modulate inflammation [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2019, 184: 172743.
- [4] 国家统计局. 第七次人口普查主要数据 [EB/OL]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/>.
- [5] 中国发展研究基金会. 中国发展报告 2020: 中国人口老龄化的发展趋势和政策 [M]. 2020.
- [6] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20 (04): 317–337.
- [7] Esquerda-Canals G, Montoliu-Gaya L, Güell-Bosch J, et al. Mouse Models of Alzheimer's Disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 57 (4): 1171–1183.
- [8] Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, et al. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery [J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2015, 10 (7): 703–711.
- [9] Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, et al. Altered Gut Microbiome Composition and Tryptic Activity of the 5xFAD Alzheimer's Mouse Model [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 56 (2): 775–788.
- [10] Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly [J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49: 60–68.
- [11] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Aβ amyloid pathology in APP/PS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7 (1).
- [12] Webers A, Heneka M T, Gleeson P A. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease [J]. *Immunology & Cell Biology*, 2019, 98 (1): 28–41.
- [13] Uddin M S, Kabir M T, Mamun A A, et al. Pharmacological approaches to mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 84: 106479.
- [14] Goyal D, Ali S A, Singh R K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2021, 106: 110112.
- [15] Zhao Y, Zeng C, Li X, et al. Klotho overexpression improves amyloid - β clearance and cognition in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2020, 19 (10).
- [16] Ou Z, Deng L, Lu Z, et al. Protective effects of *Akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nutrition & Diabetes*, 2020, 10 (1).

快速老化小鼠在衰老过程中运动能力和认知功能变化的研究

Motor Ability and Cognitive Function Change in Aging Senescence-Accelerated Mice P8

程成 周德正 李振舒 李文 黄国伟

天津医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 天津 300070

摘要: 目的 探讨快速老化品系 8 小鼠 (senescence-accelerated mouse-prone/8, SAMP8) 在衰老过程中运动能力和认知功能的变化。**方法** 20 只雄性 SAMP8 小鼠, 根据月龄分成四月龄组和十月龄组。运动能力采用肌肉力量、肌肉功能以及肌肉相对质量进行评价, 认知功能采用 Morris 水迷宫进行评估。**结果** 相比于四月龄组小鼠, 十月龄小鼠的四肢抓力较小 ($t=-3.958, P=0.001$), 前肢抓力也较小 ($t=-2.307, P=0.033$), 骨骼肌指数较小但差异无统计学意义 ($t=1.234, P=0.2332$), 转棒停留时间较短 ($Z=-3.601, P<0.001$), 游泳速度较慢 ($F=42.600, P<0.05$), 逃避潜伏期长 ($F=82.50, P<0.001$), 目标象限的停留时间短 ($Z=-2.133, P=0.033$), 穿越平台次数少 ($Z=-2.886, P=0.004$)。**结论** SAMP8 小鼠在十月龄已经表现出了运动能力下降, 认知功能减退的衰老特征。SAMP8 小鼠适合用于实验室开展动物老化相关研究, 有利于缩短实验周期, 节约实验者时间。

关键词: 老化; SAMP8; 运动能力; 认知功能

Abstract: Objectives To investigate the changes of motor ability and cognitive function of senescence-accelerated mouse-prone/8 (SAMP8) in the aging process. **Methods** Twenty male SAMP8 mice were divided into 4-month-old and 10-month-old groups according to age. Motor ability was evaluated by muscle strength, muscle function and muscle relative quality, and cognitive function was evaluated by Morris water maze. **Results** Compared with the 4-month-old mice, the 10-month-old mice had smaller limbs grip ($t=-3.958, P=0.001$) and smaller forelimbs grip ($t=-2.307, P=0.033$), skeletal muscle index was smaller but

no statistical difference has been found ($t=1.234, P=0.2332$), shorter residence dwell time ($Z=-3.601, P<0.001$), the swimming speed was slower ($F=42.600, P<0.05$), the escape latency was longer ($F=82.50, P<0.001$), the residence time of the target quadrant was shorter ($Z=-2.133, P=0.033$), and the number of crossing platforms was smaller ($Z=-2.886, P=0.004$). **Conclusions** SAMP8 mice have shown a decline in motor ability and aging in cognitive decline at 10 months of age. SAMP8 mouse is suitable for use in laboratory research on animal aging-related research which can shorten the period of the experiment as well as save the time.

Key words: aging; SAMP8; motor ability; cognitive function

1 前言

衰老是指生物体生理功能衰减, 组织器官发生退行性改变, 是生物体发育成熟后的一种正常且复杂的生物学过程, 同时也是所有生物体共同的基本特征^[1]。全球人口老龄化问题日趋严重^[2], 如何延缓衰老的进程, 提高老年人生活质量已经成为全球性的公共卫生问题。建立快速、有效的实验动物模型, 在衰老的研究中至关重要^[3]。快速老化品系 8 小鼠 (senescence-accelerated mouse-prone/8, SAMP8) 是目前公认的一种比较理想的自然衰老痴呆动物模型, 主要以中枢神经系统如皮质、海马等部位发生病理性改变, 学习记忆功能呈增龄性加速衰退为特征^[4]。已有研究发现 SAMP8 小鼠认知功能随着年龄的增长而衰减^[5], 但现阶段对于 SAMP8

作者简介: 程成 (1998-), 男, 硕士研究生, E-mail: 2696064422@qq.com

通信作者: 黄国伟, E-mail: huanguoweii@tmu.edu.cn

小鼠认知功能呈增龄性衰减程度上的研究尚未臻完善。本研究中采用肌肉力量、肌肉功能以及肌肉相对质量这三个指标来评价小鼠的运动能力^[6-9]，利用 Morris 水迷宫法^[10-11]测量两组小鼠的逃避潜伏期^[7]、目标象限停留时间以及穿越平台次数^[12]，从而对其认知功能进行评估。通过评价十月龄 SAMP8 小鼠运动功能和认知功能，为该模型应用于动物衰老相关研究提供数据支持。

2 材料与方法

2.1 实验动物

20 只清洁级雄性 SAMP8 小鼠，其中 10 只于 2017 年 9 月购自北京大学医学部实验动物科学部，另 10 只于 2018 年 2 月购自北京大学医学部实验动物科学部，购买时小鼠均为三月龄，体重为 25~35 g，于中国医学科学院放射医学研究所饲养。按照国家啮齿类动物饲养标准对其进行喂养，自由摄食和饮水，光照设置为明暗 12/12 h 交替进行。按照月龄，将小鼠分成为四月龄组和十月龄组。

2.2 行为学测试

2.2.1 鼠抓力检测

使用抓力计对小鼠进行四肢抓力和前肢抓力的测量，连续测量 5 次，记录该小鼠 5 次抓力的最大值作为待分析的数据。根据当日测量的体重，计算 2 组小鼠单位体重四肢抓力和前肢抓力 (N/kg)。

2.2.2 转棒停留时间检测

分为训练期及实验期。训练期转速设置为 10 转/分，时间为 6 分钟。每天训练 3 次，共训练 2 天。实验期转速设置为 40 转/分，时间设置为 5 分钟。记录小鼠开始运动至掉落的时间，若在 5 分钟后小鼠仍然在转棒上，则结束实验并记为 300 s。

2.2.3 Morris 水迷宫实验

分为训练期及测试期。训练期将平台置于圆形水池第三象限（平台表面没于水面下 1 cm 左右），试验过程中保持位置不变，将小鼠从水迷宫 4 个不同方向面朝池壁轻轻放入水中，各方向训练一次，记录小鼠从入水至找到平台的游泳轨迹及时间。若小鼠 60 s 内未找到平台，由试验者将小鼠放置于平台上 10 s 来记忆周围环境特征。训练期共 4 日，计算 4 日小鼠的平均游泳速度和逃避潜伏期。

测试期将平台移走，其余条件不变。将小鼠从东北方向（第一象限）面朝池壁轻轻放入水中，第三象限（原平台所在象限）作为目标象限，图像自动采集和分析系统记录小鼠在目

标象限停留时间以及穿过原平台位置次数，试验时间为 30 s。

2.2.4 肌肉相对质量

测量小鼠体重 (g)，禁食禁水 12 h 后处死动物。收集小鼠后肢腓肠肌和胫骨前肌，用分析天平测其质量 (g)，计算骨骼肌指数（骨骼肌指数=腓肠肌和胫骨前肌质量/体重）。

2.3 统计方法

统计分析利用 SPSS20.0 软件，正态分布的计量资料采取均数±标准差 ($\bar{X}\pm s$) 表示，非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位间距) [M (Q)] 表示，对于正态分布的两独立样本资料数据采用两独立样本 *t* 检验，非正态分布的两独立样本资料数据采用两独立样本的秩和检验，重复测量数据之间是否满足 Huynh Feldt 条件需要进行 Mauchly 球形度检验，结果 $P>0.05$ 时，说明重复测量的数据间尚未发现存在相关性，可以采用重复测量设计资料的单变量方差分析对数据进行处理，若 $P<0.05$ ，提示重复测量的数据存在相关性，采用多变量方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 衰老对小鼠运动能力的影响

3.1.1 四肢抓力及前肢抓力

四月龄小鼠四肢抓力为 101.68 ± 11.31 N/kg，前肢抓力为 47.99 ± 5.34 N/kg；十月龄小鼠四肢抓力为 81.02 ± 12.03 N/kg，前肢抓力为 39.51 ± 9.74 N/kg。相比于四月龄小鼠，十月龄小鼠四肢抓力下降 ($t=-3.958, P=0.001$)，前肢抓力下降 ($t=-2.307, P=0.033$)，提示随着年龄增长，十月龄 SAMP8 小鼠单位体重四肢抓力以及前肢抓力下降（见图 1）。

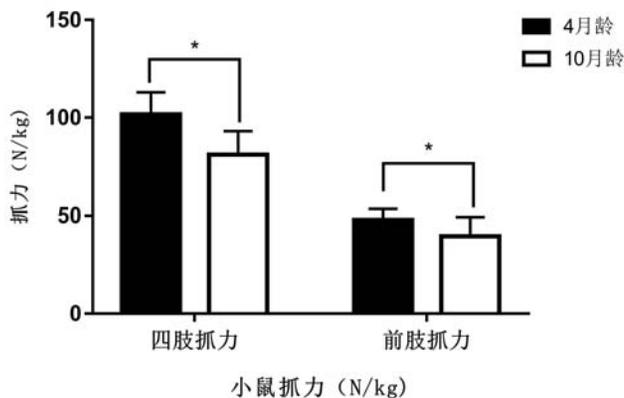


图 1 四月龄与十月龄 SAMP8 小鼠抓力 (N/kg) (n=10)

注：* $P<0.05$

3.1.2 转棒停留时间

四月龄小鼠在转棒疲劳仪上停留时间中位数（四分位间距）为 300（68）秒，十月龄小鼠在转棒疲劳仪上停留时间中位数（四分位间距）为 63（224）秒。相比于四月龄小鼠，十月龄小鼠的转棒停留时间下降（ $Z=-3.601$ ， $P<0.001$ ）。

3.1.3 肌肉相对质量

四月龄小鼠的骨骼肌指数为 $1.623\pm 0.078\%$ ，十月龄小鼠的骨骼肌指数为 $1.419\pm 0.146\%$ 。相比于四月龄小鼠，十月龄小鼠的骨骼肌指数下降，但差异无统计学意义（ $t=1.234$ ， $P=0.2332$ ）（见图 2）。

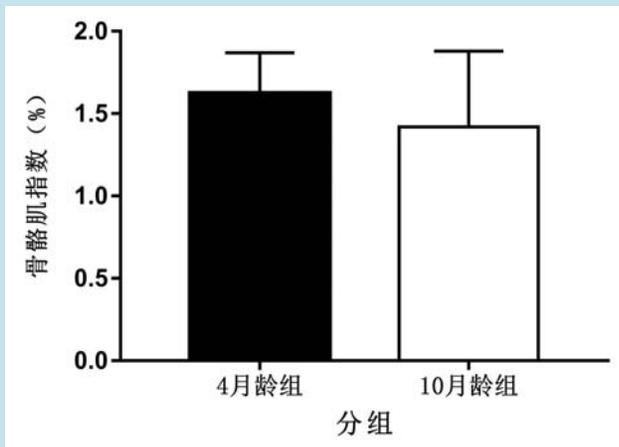


图 2 四月龄与十月龄 SAMP8 小鼠骨骼肌指数 (%) (n=10)

注：正态分布的计量资料采取 $(\bar{X}\pm s)$ 表示， $P>0.05$

3.2 衰老对小鼠认知功能的影响

3.2.1 游泳速度和逃避潜伏期

四月龄与十月龄小鼠的游泳速度和逃避潜伏期 Mauchly 球形度检验结果为游泳速度 $P=0.934$ ，逃避潜伏期 $P=0.341$ ，说明小鼠四日游泳速度间和逃避潜伏期间尚未发现存在相关性（见图 3）。游泳速度的单变量方差分析显示，时间因素（ $F=21.187$ ， $P<0.001$ ），说明游泳速度有随时间变化的趋势，时间和分组的交互作用（ $F=5.680$ ， $P=0.002$ ），说明时间因素的作用随分组的不同而不同；组间比较 $F=42.600$ ， $P<0.001$ ，提示十月龄小鼠的游泳速度较慢。逃避潜伏期的单变量方差分析显示，时间因素（ $F=26.594$ ， $P<0.001$ ），说明潜伏时间有随时间变化的趋势，时间和分组的交互作用（ $F=14.999$ ， $P<0.001$ ），说明时间因素的作用随分组的不同而不同；组间比较 $F=82.500$ ， $P<0.001$ ，提示十月龄小鼠的逃避潜伏期较长。

3.2.2 目标象限停留时间及穿越平台次数

四月龄小鼠目标象限停留时间的中位数（四分位间距）为 9.35（3.70）s，十月龄小鼠的停留时间中位数（四分位间距）为 2.45（9.71）s。相比于四月龄小鼠，十月龄小鼠的目标象限停留时间较短（ $Z=-2.133$ ， $P=0.033$ ）。

四月龄小鼠穿越平台次数的中位数（四分位间距）为 2（2）次，十月龄小鼠的穿越平台次数的中位数（四分位间距）为 0（2）次。相比于四月龄小鼠，十月龄小鼠的穿越平台次数较少（ $Z=-2.886$ ， $P=0.004$ ）（见图 4）。

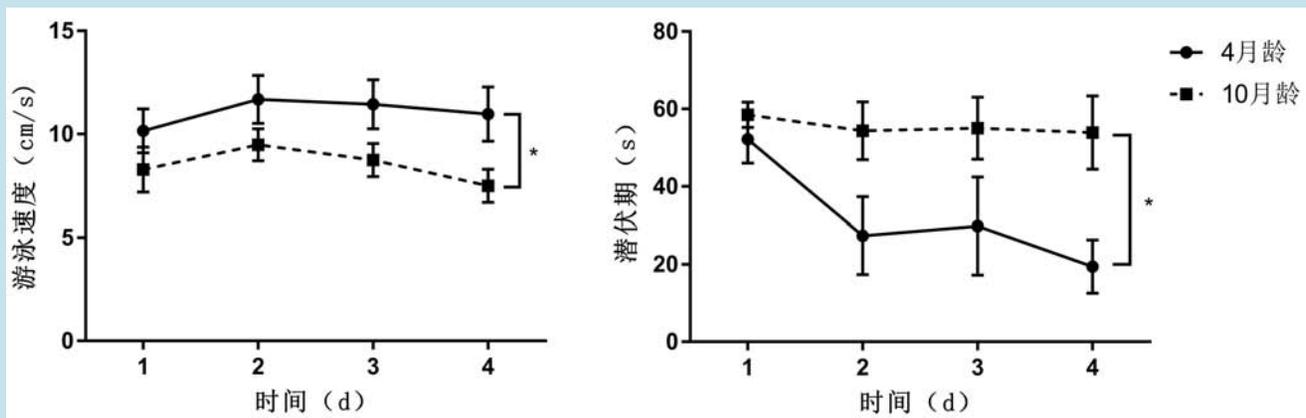


图 3 四月龄与十月龄 SAMP8 小鼠游泳速度和逃避潜伏期变化趋势图 (n=10)

注：* $P<0.05$

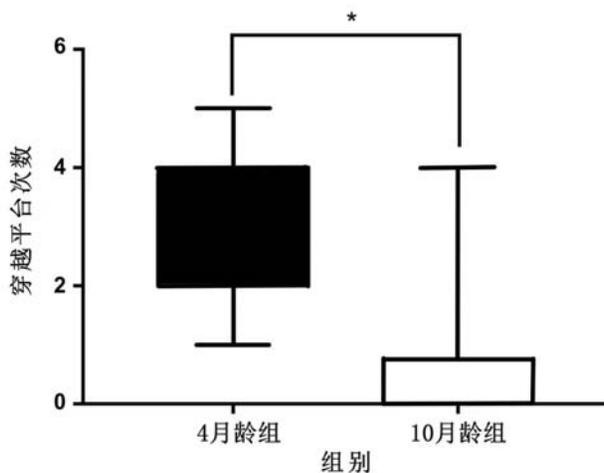


图4 四月龄与十月龄 SAMP8 小鼠穿越平台次数 (n=10)

注: * 经两独立样本秩和检验, $P < 0.05$

4 讨论

衰老对动物运动能力和认知能力的总体影响。本研究结果表明, 相比于四月龄小鼠, 十月龄小鼠的抓力较小, 转棒停留时间较短, 游泳速度较慢, 骨骼肌指数较低, 逃避潜伏期较长, 目标象限停留时间较短, 穿越平台次数较少。

十月龄小鼠的抓力较小, 并且转棒停留时间也较小, 说明十月龄小鼠的肌肉更容易疲劳, 并且十月龄小鼠的游泳速度较慢, 说明其肌肉的爆发力和耐力均不如年轻小鼠。我们有理由认为在衰老过程中, SAMP8 小鼠的肌肉力量和肌肉功能均下降, 从而为 SAMP8 小鼠在衰老过程中运动能力下降提供了依据。相比于四月龄小鼠, 十月龄小鼠骨骼肌指数较低。骨骼肌指数代表了腓肠肌和胫骨前肌质量占体重的比例, 骨骼肌指数越大, 说明肌肉占的比例越大, 越有利于运动能力的发挥, 但在这个指标上的差异无统计学意义, 我们认为可能与以下两个原因有关, 一是四月龄小鼠与十月龄小鼠之间的肌肉相对质量接近, 尚不能认为十月龄小鼠肌肉相对质量下降; 二是处死后取腓肠肌和胫骨前肌的步骤较粗糙, 取样不完全, 导致小鼠的骨骼肌指数不能代表实际情况。相比于四月龄小鼠, 十月龄小鼠的逃避潜伏期较长, 以及在目标象限停留时间和穿越平台次数较少。逃避潜伏期和目標象限停留时间及穿越平台次数均提示 SAMP8 小鼠在衰老过程中认知功能下降。

综上所述, SAMP8 小鼠在十月龄已经表现出了运动能力下降, 认知功能减退的衰老特征。目前在其它研究中, 尚未发现同龄的其它品系小鼠出现这些衰老特征。所以, SAMP8

小鼠适用于实验室开展动物老化相关研究, 能作为观察营养素与衰老相关运动能力以及认知功能下降的动物模型, 有利于缩短实验周期, 节约实验者时间, 提供研究效率。

参考文献:

- [1] Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D, *et al.* Dissecting Aging and Senescence—Current Concepts and Open Lessons [J]. *Cells*. 2019; 8 (11): 1446.
- [2] Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, *et al.* The aging lung: Physiology, disease, and immunity [J]. *Cell*. 2021; 184 (8): 1990–2019.
- [3] 卢延华, 管博文, 孟爱民. 衰老动物模型及其研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 109–113.
- [4] Lian WW, Zhou W, Zhang BY, *et al.* DL0410 ameliorates cognitive disorder in SAMP8 mice by promoting mitochondrial dynamics and the NMDAR–CREB–BDNF pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*. 2021; 42 (7): 1055–1068.
- [5] Liu HW, Chan YC, Wei CC, *et al.* An alternative model for studying age-associated metabolic complications: senescence-accelerated mouse prone 8 [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 99 (10): 61–68
- [6] Bemben MG, Witten MS, Carter JM, *et al.* The effects of supplementation with creatine and protein on muscle strength following a traditional resistance training program in middle-aged and older men [J]. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14 (2): 155–159.

[7] 王月兵. 抗阻力运动结合肌酸补充对肌肉衰减综合征模型小鼠的影响 [D]. 锦州医科大学, 2017, 2-17.

[8] 王雅兰. 运动能力、红细胞与轻度认知障碍及衰老的关联性研究 [D]. 天津医科大学, 2020, 18-31.

[9] O' Leary TP, Mantolino HM, Stover KR, *et al.* Age-related deterioration of motor function in male and female 5xFAD mice from 3 to 16 months of age [J]. *Genes Brain Behav.* 2020; 19 (3): e12538.

[10] 周娇娇, 阙建宇, 于雯雯, 等. Morris 水迷宫检测动物学习记忆水平的方法学 [J]. *中国老年学杂志*, 2017,

37 (24): 6274-6277.

[11] Zhong JY, Magnusson KR, Swartz ME *et al.* The application of a rodent-based Morris water maze (MWM) protocol to an investigation of age-related differences in human spatial learning [J]. *Behav Neurosci*, 2017, 131 (6): 470-482.

[12] Vela, S., Sainz, *et al.* DHA Selectively Protects SAMP-8-Associated Cognitive Deficits Through Inhibition of JNK [J]. *Mol Neurobiol.* 2019; 56, 1618-1627.

膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 对多维度认知功能的作用及机制研究

The Effect and Mechanism of Cholesterol and Vitamin B₁₂ on Multi-domain Cognitive Function

王礼静¹ 刘 括¹ 张晓娜 王玉珊 刘 雯 王 涛 郝 玲 鞠萌微 肖 荣*

首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069

摘要: **目的** 探讨膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 对多维度认知功能的影响及机制, 为改善认知功能提供营养指导。**方法** 研究数据来源于一项多中心前瞻性队列研究, 以 50~70 岁中老年人人群为研究对象。采用简易精神状态检查 (MMSE) 评估整体认知功能。根据食物频率问卷和中国食物成分数据库评估营养素摄入量, 并采用主成分分析提取营养素模式。采用二项式回归模型分析特定营养素与认知功能之间的关联。限制性立方样条模型用于分析膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 对多维度认知功能的剂量反应关系。采用中介效应分析探索膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 对认知功能的作用机制。**结果** 本研究共纳入了 2546 人, 平均随访 2 年。利用主成分分析提取了四种营养模式 (维生素-矿物质、蛋白质-碳水化合物、脂肪酸-维

生素 E、胆固醇-维生素 B₁₂) , 仅发现富含胆固醇和维生素 B₁₂ 的营养模式与认知功能相关 (RR=0.891, 95%CI=0.794-0.999)。在多维度认知功能中, 膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 与更好的视觉记忆功能相关 (P=0.034, P=0.020)。在剂量反应关系中, 维生素 B₁₂ 和 MMSE 评分在一定范围内呈 U 型关系 (P=0.020)。**结论** 摄入富含胆固醇和维生素 B₁₂ 的膳食与较高的认知功能相关, 并且, 维生素 B₁₂ 与 MMSE 评分呈 U 型剂量反应关系。因此, 胆固醇和维生素 B₁₂ 适量摄入对中老年人认知功能具有重要作用。

关键词: 胆固醇; 维生素 B₁₂; 轻度认知障碍; 剂量反应关系; 中介效应

基金项目: 国家自然科学基金资助 (No. 81330065, 81973021)

作者简介: 王礼静 (1995—), 女, 博士研究生, E-mail: w1312180@163.com

* 通讯作者: 肖荣: 教授, E-mail: xiaor22@ccmu.edu.cn

Abstract: Objective The aim of the current study was to investigate the effect and mechanism of dietary cholesterol and vitamin B₁₂ on multi-domain cognitive function, and provide nutrition guidance for improving cognitive function. **Methods** Participants were selected based on a multicenter prospective study among middle-aged and older adults in China, aged 50~70. Global cognitive function was evaluated with the Mini-Mental State Examination (MMSE). Nutrients intake was assessed according to food frequency questionnaire and China Food Composition Database, and principal component analysis was used to extract nutrient patterns. The associations between specific nutrients and cognitive function were assessed using log-binomial regression. Restricted cubic spline was used to illustrate dose-response relation of dietary cholesterol and vitamin B₁₂ on multi-domain cognitive function. Mediation analysis was used to determine the mechanism of dietary cholesterol and vitamin B₁₂ on cognitive function. **Results** A total of 2546 participants were included in this study, with a median follow-up period of 2 years. Four nutrient patterns were identified (Vitamin-Mineral, Protein-Carbohydrate, Fatty Acid-Vitamin E, Cholesterol-Vitamin B₁₂), and only nutrient pattern rich in cholesterol and vitamin B₁₂ was found associated with cognitive function (RR = 0.891, 95%CI = 0.794-0.999). In multi-domain cognitive function, dietary cholesterol and vitamin B₁₂ were related to better performance of visual memory function ($P = 0.034$, $P = 0.020$). In dose-response relation, it suggested a U-shaped association between vitamin B₁₂ and MMSE ($P = 0.020$) within a certain range. **Conclusion** Dietary intake rich in cholesterol and vitamin B₁₂ was associated with better cognitive function, and vitamin B₁₂ had a U-shaped dose-response relation with MMSE. Thus, ensuring moderate cholesterol and vitamin B₁₂ intake is important to improve cognitive function in middle-aged and older adults.

Key words: cholesterol; vitamin B₁₂; mild cognitive impairment; dose-response relation; mediation analysis

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病之一, 以认知功能、学习能力、记忆功能和执行推理进行性损害为特征^[1]。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是正常衰老与痴呆之间的过渡阶段, 60%~100%可在 5~10 年内发展为 AD^[2]。因此, 认知功能的早期干预可以有效减缓 AD 的进展。目前, 中国人群的饮食习惯发生了很大的变化, 尤其是肉类和钠摄入的增加^[3]。同时,

饮食习惯的转变导致营养摄入的变化。研究表明, 营养素与认知功能之间存在密切联系, 而大多数研究仅关注单一营养素。营养素模式可能更适合探讨营养素对认知功能的潜在的相互作用和机制。此外, 营养素对认知功能的影响可能随摄入量而变化, 表明营养素与认知功能之间可能存在非线性关系^[4]。因此, 有必要关注营养素与认知功能之间的非线性关系, 提供精准的膳食指导。营养素可通过多种机制影响认知功能, 如氧化应激、炎症过程和 A β 或 tau 蛋白积累^[5]。胆固醇及其氧化代谢产物在认知功能中发挥重要作用, 例如 27-羟基胆固醇 (27-OHC) 和 24S-羟基胆固醇 (24S-OHC)^[6]。此外, 由于其在同型半胱氨酸代谢中的作用, 维生素 B₁₂ 可通过认知功能影响脑血管、tau 蛋白磷酸化或甲基化改变认知功能^[7]。那么, 胆固醇和维生素 B₁₂ 能否通过调节氧化固醇和 tau 磷酸化共同影响认知功能呢? 仍有待进一步探讨。本研究基于多中心前瞻性研究, 探讨营养素模式中特定营养素与多维度认知功能的剂量反应关系, 以及其潜在机制, 为预防 AD/MCI 的发生与发展提供科学依据。

1. 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象来源于膳食胆固醇及其氧化代谢产物在阿尔茨海默病发病过程中作用及其相关机制 (the effects and mechanism of cholesterol and oxysterol on Alzheimer's disease, EMCOA) 的多中心前瞻性队列^[8]。共纳入了 2546 名 50~70 岁的研究对象, 平均随访时间为 2 年, 纳入排除标准同前。病例对照研究共纳入了 52 名认知正常者和 52 名 MCI 者, 年龄、性别和受教育年限相匹配。收集人口统计学资料 (年龄、性别和受教育年限等)、体格测量 (体质指数)、慢性病 (高血压、糖尿病和高血脂症等) 和膳食调查等数据。本研究由首都医科大学伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 膳食调查

膳食摄入量通过半定量食物频率问卷 (FFQ) 和中国食品成分数据库 (CFCD) 进行评估^[9]。调查参与者基线和随访时每种食物的食物摄入频率 (每年、每月、每周或每天) 和数量 (以克、碗等单位), 以确保参与者在研究期间食用相同的饮食模式。采用食物图谱和标准食物模具以获取准确的食物重量。在目前的研究中, 计算了以下营养素摄入量: 蛋白质、碳水化合物、膳食纤维、胆固醇、饱和脂肪酸 (SFA)、单不饱和脂肪酸 (MUFA)、PUFA、维生素 A、维

生素 B₁、维生素 B₂、烟酸、维生素 B₆、叶酸、维生素 B₁₂、维生素 C、维生素 E、镁、铁、锌、硒、铜和锰。食物摄入包括肉类、奶及其制品、蛋类、谷物、水果和蔬菜等。

1.3 认知功能评估

结合简易精神状态检查 (MMSE) 和受教育程度进行 MCI 筛查, 诊断标准如下^[10]: (1) 文盲 ≤ 19 分, (2) 受教育年限 6 年及以下 ≤ 22 分, (3) 受教育年限 ≥ 7 年 ≤ 26 分。词语记忆功能通过听觉词语学习测验 (AVLT), 包括瞬时 (AVLT-IR)、短延迟 (AVLT-SR) 和长延迟 (AVLT-LR) 回忆测验; 注意力/处理速度/执行功能通过逻辑记忆测验 (LMT-IR)、数字广度测验正背 (DSTF)、数字广度测验倒背 (DSTB)、连线测验 (TMT) A 和 B、Stroop 色词干扰测验 (SCWT-IT) 进行评估, 视觉记忆功能采用图片回忆测验 (PMT) 进行评估^[11-14]。评估由经过训练的技术人员在安静的独立房间内进行。

1.4 实验室检测

采集参与者空腹静脉血, 收集在含有 EDTA 的 6ml 试管中并倒置 8~10 次。通过在 4℃, 3000rpm 离心 10 分钟获取血清, 并储存于 -80℃ 冰箱中。采用高效液相色谱-质谱联用技术 (HPLC-MS) 检测血清 27-OHC 和 24S-OHC 水平^[15]。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清总 tau 蛋白 (t-tau) 和磷酸化 tau 蛋白 (p-tau) 水平^[16]。

1.5 统计学分析

采用 STATA 15.0、R 3.6.1 和 SPSS 23.0 软件进行统计分析。双侧 $P \leq 0.05$ 被认为具有统计学意义。连续变量以中位数 (四分位数间距) 表示并通过 Mann-Whitney U 检验进行比较, 分类变量以百分比表示并通过卡方检验进行比较。主成分分析 (PCA) 用于提取营养模式, 特征根 > 1 ^[17]。对数二项式回归用于分析营养模式与 MCI 之间的关系^[18]。多元线性回归用于分析营养模式中特定营养素与多维度认知功能之间的线性关系。限制性立方样条模型 (RCA) 用于模拟剂量反应关系, 探讨特定营养素与多维度认知功能之间的非线性关系^[17]。

2. 结果

2.1 一般情况比较

在 2546 名参与者中, 54.6% 为女性。结果表明, MCI 组

和认知功能正常组的年龄具有显著性差异, 但两者的中位数相同 ($P=0.016$)。与认知功能正常组相比, MCI 组参与者的多维度认知功能明显下降 ($P<0.001$)。其他变量未观察到显著的统计学差异。(补充表 1)

2.2 营养素模式与 MCI 之间的相关性

通过 PCA 分析提取了四种营养素模式 (表 1)。第一种营养模式为“维生素-矿物质”, 解释了 36.4% 的膳食差异, 维生素 A、维生素 B₂、维生素 B₆、叶酸、维生素 C、镁、铁、锌、铜和锰的因子负荷较高。第二种营养模式为“蛋白质-碳水化合物”, 解释了 21.6% 的膳食差异, 蛋白质、碳水化合物、膳食纤维和维生素 B₁ 的因子负荷较高。第三种营养模式为“脂肪酸-维生素 E”, 解释了 17.2% 的膳食差异, SFA、MUFA、PUFA 和维生素 E 的因子负荷较高。第四种营养模式被确定为“胆固醇-维生素 B₁₂”, 解释 12.2% 的膳食差异, 胆固醇和维生素 B₁₂ 的因子负荷较高。对数二项式回归用于分析不同营养素模式与 MCI 之间的相关性。结果表明, 胆固醇-维生素 B₁₂ 营养素模式 ($RR=0.891$, $95\%CI=0.794-0.999$, $P=0.048$) 与 MCI 呈负相关 (表 2)。

2.3 胆固醇或维生素 B₁₂ 与多维度认知功能的相关性

多元线性回归模型用于分析基线胆固醇或维生素 B₁₂ 与随访多维度认知功能之间的相关性 (表 3)。结果表明, 但是胆固醇与 PMT 评分呈正相关 ($\beta=0.137$; $P=0.034$), 维生素 B₁₂ 也与更好的 PMT 评分表现相关 ($\beta=0.080$; $P=0.020$)。限制性立方样条 (RCS) 模型用于分析膳食胆固醇或维生素 B₁₂ 与多维度认知功能之间的非线性剂量反应关系 (表 4)。结果表明, 维生素 B₁₂ 与 MMSE 评分具有非线性关系 ($P=0.020$), 维生素 B₁₂ 在摄入量小于 3 $\mu\text{g}/\text{d}$ 时与 MMSE 评分呈现 U 型关系 (图 1)。胆固醇和多维度认知功能之间未发现显著的剂量反应关系。

2.4 胆固醇或维生素 B₁₂ 与认知功能的中介效应分析

病例对照研究共纳入了 104 名参与者, 与总体参与者的一般情况比较见补充表 2。采用中介效应模型探讨胆固醇和维生素 B₁₂ 对认知功能作用的潜在机制, 结果表明, 27-OHC、24S-OHC、t-tau 或 p-tau 作为中介因素时, 胆固醇或维生素 B₁₂ 与 MMSE 之间的中介效应未发现统计学差异 (补充表 3)。

Table 1 Principal component analysis of nutrient patterns

Variables	Vitamin–Mineral	Protein–Carbohydrate	Fatty Acid–Vitamin E	Cholesterol–Vitamin B ₁₂
Protein	0.260	0.702	0.401	0.449
Carbohydrate	0.145	0.945	0.079	0.083
Dietary fiber	0.261	0.841	0.112	–0.027
Cholesterol	0.036	0.159	0.132	0.842
SFA	0.040	0.191	0.735	0.574
MUFA	0.051	0.068	0.965	0.016
PUFA	0.021	0.204	0.816	0.429
Vitamin A	0.900	0.146	–0.024	0.225
Vitamin B ₁	0.392	0.810	0.169	0.253
Vitamin B ₂	0.864	0.260	0.085	0.275
Niacin	0.600	0.442	0.480	0.206
Vitamin B ₆	0.922	0.210	0.072	0.063
Folic acid	0.917	0.317	0.151	0.068
Vitamin B ₁₂	0.121	0.013	0.066	0.861
Vitamin C	0.944	0.184	–0.017	–0.022
Vitamin E	0.259	0.185	0.872	–0.058
Magnesium	0.671	0.524	0.451	0.093
Iron	0.903	0.385	0.084	0.055
Zinc	0.706	0.556	0.283	0.284
Selenium	0.579	0.507	0.251	0.521
Copper	0.763	0.519	0.322	0.096
Manganese	0.693	0.611	0.304	0.033
Iodine	0.552	–0.055	0.070	–0.062

Bold entries indicate measures with high loadings on each factor

SFA, saturated fatty acid; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid

Table 2 Log-binomial regression of nutrient patterns and MCI

Nutrient Patterns	RR (95% CI)	P value
Unadjusted		
Vitamin–Mineral	1.024 (0.933, 1.122)	0.622
Protein–Carbohydrate	0.970 (0.877, 1.073)	0.557
Fatty Acid–Vitamin E	0.994 (0.901, 1.097)	0.907
Cholesterol–Vitamin B ₁₂	0.892 (0.796, 1.000)	0.051
Model 1		
Vitamin–Mineral	1.016 (0.926, 1.115)	0.734
Protein–Carbohydrate	0.967 (0.873, 1.072)	0.527
Fatty Acid–Vitamin E	0.993 (0.900, 1.095)	0.885
Cholesterol–Vitamin B ₁₂	0.894 (0.797, 1.003)	0.055
Model 2		
Vitamin–Mineral	1.021 (0.931, 1.119)	0.665
Protein–Carbohydrate	0.963 (0.868, 1.068)	0.477
Fatty Acid–Vitamin E	0.994 (0.902, 1.096)	0.906
Cholesterol–Vitamin B ₁₂	0.891 (0.794, 0.999)	0.048*

Model 1 was adjusted for age, sex, education, BMI, smoking, drinking;

Model 2 was adjusted for Model 1 and hypertension, hyperlipidemia, diabetes and CVD

MCI, mild cognitive impairment; BMI, body mass index; CVD, cerebrovascular diseases; RR, risk ratio; CI, confidence interval

* $P < 0.05$. ** $P < 0.001$

Table 3 The linear relationship between cholesterol or vitamin B₁₂ and multi-domain cognitive function

Variables	Cholesterol		Vitamin B ₁₂	
	β (95% CI)	P value	β (95% CI)	P value
MMSE	0.024 (-0.053, 0.100)	0.547	0.023 (-0.018, 0.064)	0.269
AVLT-IR	0.024 (-0.153, 0.200)	0.792	0.027 (-0.067, 0.122)	0.567
AVLT-SR	0.072 (-0.020, 0.164)	0.125	0.037 (-0.012, 0.086)	0.139
AVLT-LR	0.005 (-0.098, 0.108)	0.930	0.003 (-0.058, 0.052)	0.915
SDMT	0.154 (-0.253, 0.560)	0.459	-0.012 (-0.229, 0.205)	0.913
LMT	-0.029 (-0.234, 0.177)	0.784	0.034 (-0.076, 0.143)	0.544
TMTA	0.018 (-0.898, 0.934)	0.970	0.045 (-0.444, 0.535)	0.856
TMTB	-0.640 (-3.255, 1.975)	0.631	-0.326 (-1.723, 1.071)	0.647
DSTF	-0.010 (-0.061, 0.041)	0.697	0.013 (-0.014, 0.040)	0.353
DSTB	-0.027 (-0.074, 0.020)	0.260	-0.019 (-0.044, 0.007)	0.149
PMT	0.137 (0.010, 0.263)	0.034 *	0.080 (0.013, 0.148)	0.020 *
SCWT-IT	0.447 (-0.284, 1.179)	0.230	0.042 (-0.348, 0.432)	0.832

Adjusted for age, sex, education, BMI, smoking, drinking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, CVD and other nutrient patterns using multiple linear regression models

MMSE, the Mini-Mental State Examination; AVLT-IR, Auditory Verbal Learning Test—immediate recall; AVLT-SR, Auditory Verbal Learning Test—short recall; AVLT-LR Auditory Verbal Learning Test—long recall; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; LMT, Logical Memory Test; TMTA (B), Trail Making Test A (B); DSTF, digit span test forwards; DSTB, digit span test backwards; PMT, Picture Memories Test; SCWT-IT, Stroop Color-Word Test Interference Trial; BMI, body mass index; CVD, cerebrovascular diseases; CI, confidence interval

* $P < 0.05$. ** $P < 0.001$

Table 4 The dose-response relation between cholesterol or vitamin B₁₂ and multi-domain cognitive function

Variables	Cholesterol		Vitamin B ₁₂	
	P-overall	P-nonlinear	P-overall	P-nonlinear
MMSE	0.221	0.111	0.036 *	0.020 *
AVLT-IR	0.172	0.092	0.144	0.107
AVLT-SR	0.204	0.313	0.587	0.966
AVLT-LR	0.482	0.295	0.894	0.767
SDMT	0.896	0.801	0.661	0.483
LMT	0.988	0.936	0.529	0.417
TMTA	0.633	0.435	0.713	0.563
TMTB	0.559	0.356	0.658	0.516
DSTF	0.957	0.990	0.096	0.067
DSTB	0.650	0.771	0.718	0.654
PMT	0.308	0.868	0.161	0.712
SCWT-IT	0.924	0.866	0.550	0.349

Adjusted for age, sex, education, BMI, smoking, drinking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, CVD and other nutrient patterns using RCS models

MMSE, the Mini-Mental State Examination; AVLT-IR, Auditory Verbal Learning Test—immediate recall; AVLT-SR, Auditory Verbal Learning Test—short recall; AVLT-LR Auditory Verbal Learning Test—long recall; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; LMT, Logical Memory Test; TMTA (B), Trail Making Test A (B); DSTF, digit span test forwards; DSTB, digit span test backwards; PMT, Picture Memories Test; SCWT-IT, Stroop Color-Word Test Interference Trial; BMI, body mass index; CVD, cerebrovascular diseases; CI, confidence interval

* $P < 0.05$. ** $P < 0.001$

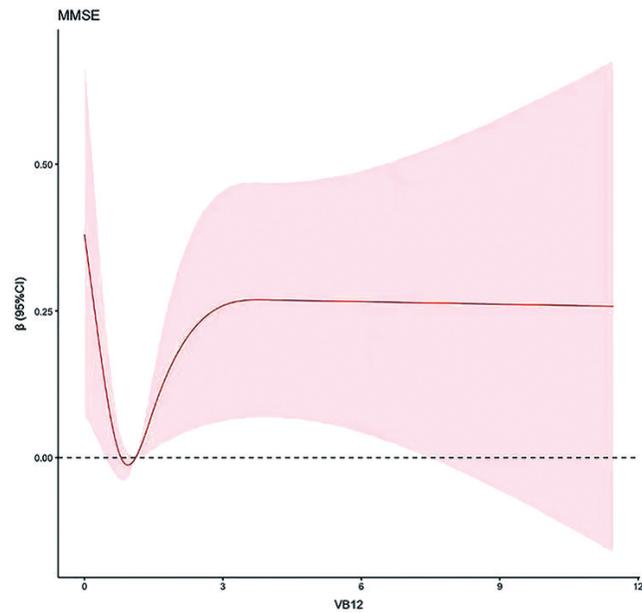


Figure 1 The dose-response relation between vitamin B₁₂ and MMSE.

Adjusted for age, sex, education, BMI, smoking, drinking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, CVD and other nutrient patterns using RCS models.

The shaded area represented the estimated relative risk and the 95% CI respectively.

MMSE, the Mini-Mental State Examination; BMI, body mass index; CVD, cerebrovascular diseases; CI, confidence interval.

Supplementary Table 1 Comparison of characteristics between MCI and NC group

Variables	MCI	NC	P value
General characteristics			
Age	60 (56,63)	60 (57,64)	0.016 *
Sex			0.057
Male, n (%)	143 (40.6%)	1000 (46.2%)	
Female, n (%)	209 (59.4%)	1164 (53.8%)	
Education years	9 (9, 12)	9 (9, 12)	0.120
BMI (kg/m ²)	24.3 (22.6, 26.1)	24.5 (22.8, 26.6)	0.118
Smoking, n (%)	82 (23.3%)	555 (25.6%)	0.622
Drinking, n (%)	172 (48.9%)	1008 (46.6%)	0.461
Hypertension, n (%)	119 (33.8%)	785 (36.3%)	0.626
Hyperlipidemia, n (%)	84 (23.9%)	646 (29.9%)	0.061
Diabetes, n (%)	63 (17.9%)	388 (17.9%)	1.000
CVD, n (%)	15 (4.3%)	50 (2.3%)	0.097
Nutrients intake			
Cholesterol, mg	268.5 (153.8, 320.5)	276.8 (155.8, 342.7)	0.094
Vitamin B ₁₂ , μg	1.0 (0.6, 1.6)	1.1 (0.6, 1.8)	0.087
Multi-domain cognitive function			
MMSE	25 (24, 26)	29 (28, 29)	<0.001 **
AVLT-IR	13 (10, 16)	15 (12, 18)	<0.001 **
AVLT-SR	4 (3, 6)	5 (4, 7)	<0.001 **

续补充表 1

Variables	MCI	NC	P value
AVLT-LR	3 (1,5)	4 (3,6)	<0.001 **
SDMT	32 (25,39)	35 (28,44)	<0.001 **
LMT	7 (3.5,10.5)	11 (7,15)	<0.001 **
TMTA	70.5 (57.0,92.3)	61 (49,78)	<0.001 **
TMTB	188.5 (144.0,256.8)	160 (126,208)	<0.001 **
DSTF	7 (6,8)	8 (7,8)	<0.001 **
DSTB	3 (3,4)	4 (3,5)	<0.001 **
PMT	11 (8,13)	12 (10,14)	<0.001 **
SCWT-IT	37 (28,51.5)	36 (28,47)	0.098

Data shown as median (interquartile range) were compared using Mann-Whitney U test and data shown as *n* (%) were compared using the chi-square test or Fisher's exact test

MCI, mild cognitive impairment; NC, normal cognition; BMI, body mass index; CVD, cerebrovascular diseases; MMSE, the Mini-Mental State Examination; AVLT-IR, Auditory Verbal Learning Test—immediate recall; AVLT-SR, Auditory Verbal Learning Test—short recall; AVLT-LR Auditory Verbal Learning Test—long recall; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; LMT, Logical Memory Test; TMTA (B), Trail Making Test A (B); DSTF, digit span test forwards; DSTB, digit span test backwards; PMT, Picture Memories Test; SCWT-IT, Stroop Color-Word Test Interference Trial
* *P*<0.05. ** *P*<0.001

Supplementary Table 2 Comparison of general characteristics between overall and subgroup

Variables	Overall	Subgroup	P value
General characteristics			
Age	60 (57,64)	61 (58,64)	0.481
Sex			
Male, <i>n</i> (%)	1158 (45.5%)	34 (32.7%)	0.010 *
Female, <i>n</i> (%)	1388 (54.4%)	70 (67.3%)	
Education years	9 (9,12)	9 (9,12)	0.231
BMI (kg/m ²)	24.5 (22.8,26.6)	25.6 (23.7,27.5)	0.001 *
Smoking, <i>n</i> (%)	642 (25.2%)	29 (27.9%)	0.115
Drinking, <i>n</i> (%)	1349 (56.0%)	28 (26.9%)	<0.001 **
Hypertension, <i>n</i> (%)	914 (35.9%)	37 (35.9%)	1.000
Hyperlipidemia, <i>n</i> (%)	738 (29.0%)	27 (26.2%)	0.849
Diabetes, <i>n</i> (%)	459 (18.0%)	15 (14.6%)	0.564
CVD, <i>n</i> (%)	65 (2.6%)	0 (0%)	0.284
Nutrients and food intake			
Cholesterol, mg	275.3 (156.1,340.0)	274.5 (173.0,345.0)	0.867
Vitamin B ₁₂ , μg	1.1 (0.6,1.8)	1.3 (0.6,1.8)	0.723
Meat, g	41.0 (18.0,78.3)	36.6 (14.3,68.0)	0.426
Eggs and milk, g	96.4 (50.0,225.0)	67.6 (50.0,198.2)	0.296
Cognitive function			
MMSE	28.0 (27.0,29.0)	28.0 (27.0,29.0)	0.781

Data shown as median (interquartile range) were compared using Mann-Whitney U test and data shown as *n* (%) were compared using the chi-square test or Fisher's exact test between overall and subgroup study

BMI, body mass index; CVD, cerebrovascular diseases; MMSE, the Mini-Mental State Examination

* *P*<0.05. ** *P*<0.001

Supplementary Table 3 Mediation effect of cholesterol oxygenated derivatives or tau phosphorylation on cholesterol or vitamin B₁₂ and MMSE

Mediator	ACME		Prop. Mediated	
	Estimate (95%CI)	P value	Estimate (95%CI)	P value
27-OHC	0.003 (-0.102, 0.120)	0.960	0.000 (-0.694, 0.670)	0.990
24S-OHC	-0.054 (-0.289, 0.140)	0.570	0.079 (-1.420, 1.830)	0.660
t-tau	-0.054 (-0.265, 0.120)	0.530	0.078 (-1.479, 1.920)	0.610
p-tau	-0.017 (-0.235, 0.180)	0.880	-0.029 (-2.193, 2.590)	0.860
27-OHC	0.004 (-0.092, 0.110)	0.970	0.002 (-0.829, 0.960)	0.970
24S-OHC	-0.045 (-0.265, 0.100)	0.590	0.036 (-1.404, 2.640)	0.730
t-tau	-0.014 (-0.215, 0.200)	0.860	0.039 (-1.414, 1.620)	0.800
p-tau	1.89e-02 (-1.61e-01, 0.200)	0.820	7.55e-05 (-1.50e+00, 0.200)	0.990

Adjusted for age, sex, education, BMI, smoking, drinking, hypertension, hyperlipidemia, and diabetes using causal mediation analysis
MMSE, the Mini-Mental State Examination; t-tau, total tau; p-tau, phosphorylated tau; 27-OHC, 27-hydroxycholesterol; 24S-OHC, 24S-hydroxycholesterol; ACME, average causal mediation effect; CI, confidence interval

* $P < 0.05$. ** $P < 0.001$

3. 讨论

膳食胆固醇对认知功能具有重要意义, 本研究结果表明, 适量胆固醇的摄入与更好的认知功能有关。同样, 一项基于弗雷明汉心脏数据的队列, 年龄 55~88, 在随访 4~6 年后, 研究发现较低的总胆固醇水平与认知功能下降相关^[19]; 另一项基于 70 岁老年人的队列研究, 随访时间为 19 年, 应用 Cox 比例风险模型发现胆固醇与痴呆风险下降相关^[20]。此外, 美国 2015~2020 年膳食指南已经取消了胆固醇摄入限制, 这表明胆固醇的生理功能是复杂的, 其对认知功能的影响目前尚难以下定论^[21]。在多维度认知功能中, 本研究结果发现膳食胆固醇与视觉记忆功能相关。目前, 膳食维生素 B₁₂ 与视觉记忆功能关系的研究较少, 一项基于年龄 ≥ 75 岁老人人群的回溯性研究发现, 低密度脂蛋白胆固醇或高密度脂蛋白胆固醇水平的轻度升高与更好的视觉记忆功能有关^[22]。

此外, 膳食维生素 B₁₂ 摄入量在一定范围内与认知功能呈 U 型关系, 提示维生素 B₁₂ 适量摄入对认知功能具有重要意义。爱尔兰的一项基于 50 岁以上人群的横断面研究表明, 膳食维生素 B₁₂ 摄入与认知功能相关, 表明维生素 B₁₂ 可能是认知功能的保护因素^[23]。同时, 来自美国全国代表性研究的横断面数据显示, 低维生素 B₁₂ 与老年人的认知障碍独立相关^[24]。在多维度认知功能中, 本研究结果发现膳食胆固醇和维生素 B₁₂ 与视觉记忆功能相关。目前, 尚未发现膳食维生素

B₁₂ 与视觉记忆功能相关的直接证据, 一项基于社区的横断面研究表明, 同型半胱氨酸升高与较低的视觉记忆能力相关^[25]。因此, 胆固醇与维生素 B₁₂ 与视觉记忆功能之间的作用及其潜在机制需要进一步深入研究。

在本研究中, 胆固醇-维生素 B₁₂ 营养素模式与 MCI 相关, 表明胆固醇和维生素 B₁₂ 对认知功能可能具有相互作用。本课题组前期研究表明, 27-OHC 水平异常升高是 MCI 的独立危险因素^[26]。高胆固醇摄入可引起动物外周血和脑组织 27-OHC 增加, 27-OHC 可通过影响 Aβ 的合成、清除及转运等, 引起脑内 Aβ 沉积增加, 导致学习记忆能力减退^[27]。此外, 一项动物研究证明, 高脂肪/胆固醇饮食会导致 tau 蛋白磷酸化水平异常升高和学习记忆能力下降^[28]。但是, 在本研究中, 胆固醇和维生素 B₁₂ 通过氧化固醇或 tau 蛋白磷酸化共同影响认知功能的中介效应无统计学意义。首先, 由于中介效应分析只能识别出具有线性的中介效应, 但其生物学过程复杂, 可能存在非线性关系。其次, 胆固醇和维生素 B₁₂ 可能通过其他机制影响认知功能。研究表明, 胆固醇和维生素 B₁₂ 都可以通过 Aβ 代谢影响认知功能^[29,30]。此外, 越来越多的研究发现, 表观遗传学在 AD 生物学机制中发挥重要作用。作为同型半胱氨酸代谢的重要辅助因子, 维生素 B₁₂ 参与可 DNA 甲基化的生物学过程, 同时, 苏格兰的一项队列研究发现胆固醇与 APOE 甲基化有关^[31,32]。因此, 未来可重点研究胆固醇和维生素 B₁₂ 影响认知功能的共同机制, 尤其是表观遗传

传学的作用。

总之, 本研究表明, 富含胆固醇和维生素 B₁₂ 的营养素模式 MCI 风险降低和较好的视觉记忆功能表现相关。当摄入量在一定范围内时, 维生素 B₁₂ 与整体认知功能呈 U 形, 具有非线性关系。为预防中老年人群 AD/MCI 的发生与发展, 以及其潜在的机制提供了科学依据。

参考文献:

- [1] Cui L, Hou N N, Wu H M, Zuo X, Lian Y Z, Zhang C N, Wang Z F, Zhang X, Zhu J H. Prevalence of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in China: An Updated Systematical Analysis. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 603854.
- [2] Xue J, Li J, Liang J. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in China A Systematic Review. *Aging & Disease*, 2018, 9 (4): 706-715.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, Yin P, Zhu J, Chen W, Li X, Wang L, Wang L, Liu Y, Liu J, Zhang M, Qi J, Yu S, Afshin A, Gakidou E, Glenn S, Krish V S, Miller-Petrie M K, Mountjoy-Venning W C, Mullany E C, Redford S B, Liu H, Naghavi M, Hay S I, Wang L, Murray C J L, Liang X. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [4] Chianese R, Coccorello R, Viggiano A, Scafuro M, Meccariello R. Impact of Dietary Fats on Brain Functions. *Current Neuropharmacology*, 2017, 15 (7): 1059-1085
- [5] Poulouse S M, Miller M G, Tammy S, Barbara S H. Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. *Advances in Nutrition*, 2017, 8 (6): 804-811.
- [6] Wang H L, Wang Y Y, Liu X G, Kuo S H, Liu N, Song Q Y, Wang M W. Cholesterol, 24-Hydroxycholesterol, and 27-Hydroxycholesterol as Surrogate Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimers Disease* *Jad*, 2016, 51 (1): 45-55.
- [7] Smith A D, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, 2016, 36 (1): 211-239.
- [8] Yu A, Lingli F, Xiaona Z, Ying W, Yushan W, Lingwei T, Yanhui L, Zhongsheng Q, Rong X. Patterns of cognitive function in middle-aged and elderly Chinese adults—findings from the EMCOA study. *Alzheimers Research & Therapy*, 2018, 10 (1): 93.
- [9] Rong H, Xi Y, An Y, Tao L, Zhang X, Yu H, Wang Y, Qin Z, Xiao R. The Correlation between Early Stages of Life Exposed to Chinese Famine and Cognitive Decline in Adulthood: Nutrition of Adulthood Plays an Important Role in the Link? *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 444.
- [10] Jiang Y W, Sheng L T, Pan X F, Feng L, Yuan J M, Pan A, Koh W P. Midlife Dietary Intakes of Monounsaturated Acids, n-6 Polyunsaturated Acids, and Plant-Based Fat Are Inversely Associated with Risk of Cognitive Impairment in Older Singapore Chinese Adults. *J Nutr*, 2020, 150 (4): 901-909.
- [11] Hong Z, Ding D, Zhou Y, Chen M, Liang X, Guo Q, Zhao Q. Auditory Verbal Learning Test is Superior to Rey-Osterrieth Complex Figure Memory for Predicting Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 2015, 12 (6): 520-526.
- [12] Darby R R, Brickhouse M, Wolk D A, Dickerson B C. Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 2017, 88 (9): 794-802.
- [13] Wei M, Shi J, Li T, Ni J, Zhang X, Li Y, Kang S, Ma F, Xie H, Qin B. Diagnostic Accuracy of the Chinese Version of the Trail-Making Test for Screening Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2018, 66 (1): 92-99.
- [14] Bondi M W, Serody A B, Chan A S, Ebersone-Shumate S C, Delis D C, Hansen L A, Salmon D P. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2002, 16 (3): 335-343.
- [15] Bandaru V V, Haughey N J. Quantitative detection of free 24S-hydroxycholesterol, and 27-hydroxycholesterol from human serum. *BMC Neurosci*, 2014, 15: 137.
- [16] Tang Y, Liu H L, Min L X, Yuan H S, Guo L, Han P B, Lu Y X, Zhong J F, Wang D L. Serum and cerebrospinal fluid tau protein level as biomarkers for evaluating a-

cute spinal cord injury severity and motor function outcome. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (5): 896–902.

[17] Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*, 2010, 29 (9): 1037–1057.

[18] Palta P, Chen H, Deal J A, Sharrett A R, Gross A, Knopman D, Griswold M, Heiss G, Mosley T H. Olfactory function and neurocognitive outcomes in old age: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (8): 1015–1021.

[19] Elias P K, Elias M F, D'Agostino R B, Sullivan L M, Wolf P A. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med*, 2005, 67 (1): 24–30.

[20] Mielke M M, Zandi P P, Sjögren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, Skoog I. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*, 2005, 64 (10): 1689–1695.

[21] Williams K A, Sr., Krause A J, Shearer S, Devries S. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee Report Concerning Dietary Cholesterol. *Am J Cardiol*, 2015, 116 (9): 1479–1480.

[22] Kinno R, Mori Y, Kubota S, Nomoto S, Futamura A, Shiromaru A, Kuroda T, Yano S, Ishigaki S, Murakami H, Baba Y, Ono K. High serum high-density lipoprotein-cholesterol is associated with memory function and gyrification of insular and frontal opercular cortex in an elderly memory-clinic population. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101746.

[23] O'Connor D M A, Laird E J, Carey D, O'Halloran A M, Clarke R, Kenny R A, Molloy A M. Plasma concentrations of vitamin B (12) and folate and global cognitive function in an older population: cross-sectional findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Br J Nutr*, 2020, 124 (6): 602–610.

[24] Molloy A M. Adverse effects on cognition caused by combined low vitamin B-12 and high folate status—we must

do better than a definite maybe! *Am J Clin Nutr*, 2020, 112 (6): 1422–1423.

[25] Ai-Vyrm C, Robinson D J, Henry O C, Fiona H, Irene B, Robert C, Bernard W, Davis C, Anne M, John S. Vascular biomarkers of cognitive performance in a community-based elderly population: the Dublin Healthy Ageing study. *Age & Ageing*, 2008, 37 (5): 559–564.

[26] Liu Q, An Y, Yu H, Lu Y, Feng L, Wang C, Xiao R. Relationship between oxysterols and mild cognitive impairment in the elderly: a case-control study. *Lipids Health Dis*, 2016, 15 (1): 177.

[27] Zhang X, Lv C, An Y, Liu Q, Rong H, Tao L, Wang Y, Wang Y, Xiao R. Increased Levels of 27-Hydroxycholesterol Induced by Dietary Cholesterol in Brain Contribute to Learning and Memory Impairment in Rats. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62 (3): 10.

[28] Bhat N R, Thirumangalakudi L. Increased tau phosphorylation and impaired brain insulin/IGF signaling in mice fed a high fat/high cholesterol diet. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36 (4): 781–789.

[29] Wang C, Shou Y, Pan J, Du Y, Liu C, Wang H. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/A β metabolism. *Nutr Neurosci*, 2019, 22 (7): 453–463.

[30] Alam P, Siddiqi M K, Chaturvedi S K, Zaman M, Khan R H. Vitamin B12 offers neuronal cell protection by inhibiting A β – 42 amyloid fibrillation. *Int J Biol Macromol*, 2017, 99: 477–482.

[31] Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsolaki M. Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. *Adv Nutr*, 2016, 7 (5): 917–927.

[32] Mur J, McCartney D L, Walker R M, Campbell A, Bermingham M L, Morris S W, Porteous D J, McIntosh A M, Deary I J, Evans K L, Marioni R E. DNA methylation in APOE: The relationship with Alzheimer's and with cardiovascular health. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6 (1): e12026.

肠道菌群—阿尔茨海默病防治的新靶标*

Gut Microbiota: A New Target for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

王 锋 蒋与刚[△]

军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所, 天津 300050

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种渐进性中枢神经系统退行性疾病, 其发病机制仍未完全阐明。近年来, 随着菌群-肠-脑轴研究的兴起, 肠道菌群在 AD 发生和发展中的作用日益得到重视。本文综述了 AD 患者的肠道菌群特征, 肠道菌群影响 AD 的主要途径及益生菌、抗生素和饮食等对 AD 患者的干预作用, 为制定靶向肠道菌群的防治策略提供参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 肠道菌群; 益生菌; 抗生素; 饮食

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease, and its pathogenesis has not been fully elucidated. Inspired by the research of microbiota-gut-brain axis, the role of gut microbiota in the occurrence and development of AD has been emphasized in recent years. In order to provide reference for the preventive and therapeutic strategy targeting gut microbiota, this paper reviewed the characteristics of gut microbiota in AD patients, the main pathways of communication between gut microbiota and AD, and the effects of probiotics, antibiotics and diet intervention for AD patients.

Key words: Alzheimer's disease; gut microbiota; probiotics; antibiotics; diet

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种渐进性中枢神经系统退行性疾病, 以认知功能障碍为主要临床症状。AD 的病理学特征主要体现在 β -淀粉样蛋白 (Amyloid-beta protein, A β) 沉积形成老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成神经元纤维缠结以及小胶质细胞增生等。然而, AD 的发病机制仍不明确。近年来, 随着菌群-肠-脑轴研究的兴起, 肠道菌群在 AD 发生和发展中的作用日益得到重视。本文就 AD 患者的肠道菌群特征, 肠道菌群影响 AD 的主要途径及益生菌、抗生素和饮食等对 AD 患者的干预作用作一综述。

一、AD 患者的肠道菌群特征

尽管肠道菌群与中枢神经系统疾病的关系备受关注, 但是 AD 及轻度认知障碍 (Mild cognitive impairment, MCI) 患者的肠道菌群分析起步较晚 (表 1)^[1-6]。从认知正常、MCI 到 AD, 基于肠杆菌科变化所建立的预测模型可以有效区分这三类人群^[3]。

表 1 阿尔茨海默病与轻度认知障碍人群的肠道菌群及其代谢产物变化

人 群	肠道菌群		肠道菌群代谢产物	
	升高	降低	升高	降低
阿尔茨海默病患者	拟杆菌门 ^[1] , Subdoligranulum ^[2] , 肠杆菌科 ^[3]	厚壁菌门、放线菌门 ^[1] , 拟杆菌属、Lachnoclostridium ^[2]	脱氧胆酸、甘氨酸胆酸、牛磺脱氧胆酸、甘氨酸胆酸 ^[4] , 氧化三甲胺 ^[5]	胆酸 ^[4]
轻度认知障碍患者	肠杆菌科 ^[3] , 埃希氏菌属、乳杆菌属 ^[6]	拟杆菌属 ^[6]	氧化三甲胺 ^[5]	—

* 国家自然科学基金 (81872606); 中国博士后科学基金 (2018M643901) 资助课题

[△] 通讯作者: jyg1967@126.com

关联分析结果提示, AD 患者脑脊液 $A\beta_{42}$ 水平与甘氨酸/胆酸、牛磺胆酸/胆酸和甘氨酸胆酸/鹅脱氧胆酸呈负相关, 脑脊液磷酸化 tau 水平与甘氨酸胆酸、甘氨酸胆酸和牛磺胆酸含量呈正相关^[7]。MCI 患者简易精神状态量表 (Mini-mental state examination, MMSE) 得分与 *Fusicatenibacter*、布劳特氏菌属和杜尔氏菌属丰度呈负相关, 与粪杆菌属、丁酸梭菌属和 *Hungatella* 丰度呈正相关, 颞叶内侧萎缩程度与阿克曼氏菌属丰度呈正相关^[6], 脑脊液 $A\beta_{42}$ 水平与丙酸含量呈负相关^[8]。AD 和 MCI 患者脑脊液氧化三甲胺与磷酸化 tau、总 tau、磷酸化 tau/ $A\beta_{42}$ 和轴索变性呈正相关^[5]。

二、肠道菌群影响 AD 的主要途径

(一) 免疫途径

病原菌感染、粪菌移植、益生菌和抗生素均可以通过免疫途径影响中枢神经系统。Wu 等 (2017) 使用肠杆菌 *Ecc15* 感染果蝇, 可促使大脑募集免疫血细胞, 激活 TNF-JNK 信号通路, 加重神经变性。ADLP^{APT} 小鼠接受健康野生型小鼠粪菌移植后, 结肠巨噬细胞活性和血液 Ly6C^{hi} 单核细胞数量降低, 小胶质细胞和星形胶质细胞增生减少、 $A\beta$ 沉积和 tau 聚集缓解, 认知损伤得到改善^[9]。5xFAD 转基因小鼠摄入植物乳杆菌 C29 或其发酵的大豆, 可降低血液和粪便脂多糖水平, 增加结肠紧密连接蛋白表达, 抑制大脑和结肠激活 NF- κ B, 减少海马和皮层小胶质细胞数量, 提高认知功能^[10]。值得注意的是, 抗生素长期破坏肠道菌群, 可增加 APP/PS1 小鼠血清促炎趋化因子 CCL11 水平, 减少小胶质细胞和星形胶质细胞数量, 缓解 $A\beta$ 沉积^[11]。与抗生素干预结果类似, 无菌 APP/PS1 小鼠也出现皮质神经炎症降低和 $A\beta$ 沉积减轻的现象^[12]。

(二) 内分泌途径

一方面, 肠道菌群可以调节肠道内分泌细胞分泌多种激素, 实现肠和脑之间的信息交流。Panwar 等 (2016) 发现乳酸杆菌可以促进 STC-1 细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和肠抑胃肽。SLAB51 益生菌干预 3xTg-AD 小鼠, 可增加血浆 GLP-1、肠抑胃肽、胃饥饿素和瘦素含量^[13]。低聚果糖干预 APP/PS1 小鼠, 可增加其结肠 GLP-1 和海马 GLP-1 受体水平^[14]。另一方面, 肠道菌群还可以合成神经递质。Urrutia 等 (2020) 发现大肠杆菌 HT115 产生的 γ -氨基丁酸可抑制秀丽隐杆线虫神经元退化。鼠李糖乳杆菌 IMC501 增加斑马鱼大脑脑源性神经营养

因子和 5-羟色胺代谢相关基因表达水平^[15]。巴戟天低聚果糖干预 $A\beta$ 注射 SD 大鼠, 可以浓度依赖方式促进大脑 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺的合成^[16]。

(三) 代谢途径

肠道菌群可以通过其代谢产物调控机体认知。石榴中鞣花单宁的肠道菌群代谢物尿石素对 $A\beta$ 所致秀丽隐杆线虫神经毒性有抑制作用^[17]。使用 3, 3-二甲基-1-丁醇降低氧化三甲胺水平, 可改善 APP/PS1 小鼠认知障碍和长时程增强效应, 降低海马 $A\beta$ 、 β -分泌酶含量和神经炎症^[18]。丁酸可减少前额叶皮层髓鞘形成, 缓解抗生素处理新生小鼠在成年后出现的认知缺陷^[19]。AD 患者肠道菌群释放的外膜泡通过激活 C57BL/6J 小鼠海马 GSK-3 β , 诱导 tau 磷酸化, 增加星形胶质细胞、小胶质细胞和炎症水平, 损伤学习和记忆能力^[20]。

免疫途径、内分泌途径和代谢途径也可联合作用。我国原创阿尔茨海默病新药甘露特纳能够重塑 5xFAD 转基因小鼠肠道菌群, 降低外周血中苯丙氨酸和异亮氨酸的积累, 阻止外周促炎性 Th1 细胞向大脑的浸润, 抑制神经炎症, 改善认知障碍^[21]。

三、调节肠道菌群对 AD 患者的干预作用

(一) 益生菌

有关益生菌的人群研究较少, 而且菌株、剂型和评价方法等存在较大差异。Akbari 等^[22]发现 AD 患者每天摄入含有嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、两歧双歧杆菌和发酵乳杆菌的牛奶, 可以提高 MMSE 得分。随后, 其研究团队改用含发酵乳杆菌、植物乳杆菌、乳双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌和长双歧杆菌的胶囊进行干预, 结果发现重度 AD 患者的认知测试得分并未得到明显改善^[23]。使用含有干酪乳杆菌 W56、乳酸链球菌 W19、嗜酸乳杆菌 W22、乳酸双歧杆菌 W52、副干酪乳杆菌 W20、植物乳杆菌 W62、乳酸双歧杆菌 W51、两歧双歧杆菌 W23 和唾液乳杆菌 W24 的冲剂干预 AD 患者, 可增加其血清犬尿氨酸含量^[24]。将嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌与硒联合干预可增加 AD 患者 MMSE 得分^[25]。此外, Kobayashi 等 (2019) 和 Xiao 等 (2020) 分别发现短双歧杆菌 A1 可以提高 MCI 患者 MMSE 得分和神经心理状态评估得分。Hwang 等 (2019) 使用植物乳杆菌 C29 发酵的大豆干预 MCI 患者, 可改善其注意力, 增加血清脑源性神经营养因子含量。

(二) 抗生素

病原菌感染作为 AD 的假说之一,使得抗生素在治疗 AD 方面也得到了一定应用。Bu 等 (2015) 观察到 AD 患者血清中幽门螺杆菌、伯氏疏螺旋体、肺炎衣原体、单纯疱疹病毒 I 型和巨细胞病毒的感染负荷升高。接受 D-环丝氨酸干预^[26]和奥美拉唑、克拉霉素、阿莫西林三联疗法^[27]后,AD 患者的认知功能均得到改善。多西环素与利福平联用 3 个月可提高 AD 患者的认知功能量表评分^[28],但在随后开展的 12 个月的多中心研究中,出现了相反结果^[29],这可能与干预时间和 AD 患者病情严重程度不同有关。

(三) 饮食

肠道菌群结构的变化与饮食存在密切联系。其中,地中海饮食对肠道菌群和认知能力的影响是目前研究的热点。Ghosh 等 (2020) 发现普拉梭菌、真杆菌属和罗斯氏菌属等响应地中海饮食干预的肠道菌群与认知功能改善有关。MCI 患者经改良地中海生酮饮食干预后,脑脊液 A β_{42} 水平与软壁菌门和肠杆菌科丰度呈负相关,与理研菌科和副拟杆菌丰度呈正相关,功能预测分析提示注释为 AD 基因家族的丰度降低^[8]。

除了益生菌、抗生素和饮食干预外,粪菌移植作为重建肠道菌群的有效手段也得到广泛重视。最近报道一名艰难梭菌感染的 AD 患者接受粪菌移植后,在艰难梭菌感染症状缓解的同时,MMSE 得分也显著提高^[30]。这进一步提示调节肠道菌群在防治 AD 方面具有良好应用前景。

四、展望

近年来,聚焦 A β 、tau 蛋白和神经炎症等机制的 AD 药物研发屡遭失败,而肠道菌群与 AD 发生和发展的关联逐渐清晰,成为防治 AD 的新靶标。但是还应注意对相关性的结果进行功能性验证,阐明因果关系。此外,大量研究目前仍停留在动物模型阶段,由于啮齿类动物具有食粪性,将其实验结果外推到人时需谨慎。今后的研究应当着重于鉴定 AD 的肠道菌群标志物,研发菌群-肠-脑轴的多器官芯片平台,完善肠道菌群-宿主相互作用的调控机制,制定靶向肠道菌群的干预策略,为 AD 的临床和基础研究提供新的研究思路和方法。

参考文献:

[1] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, 7: 13537.

[2] Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63: 1337~1346.

[3] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633~643.

[4] MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Nho K, et al. Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-an emerging role for gut microbiome. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 76~92.

[5] Vogt NM, Romano KA, Darst BF, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10: 124.

[6] Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 1357~1366.

[7] Nho K, Kueider-Paisley A, MahmoudianDehkordi S, et al. Altered bile acid profile in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: relationship to neuroimaging and CSF biomarkers. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 232~244.

[8] Nagpal R, Neth BJ, Wang S, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*, 2019, 47: 529~542.

[9] Kim MS, Kim Y, Choi H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*, 2020, 69: 283~294.

[10] Lee HJ, Hwang YH, Kim DH. *Lactobacillus plantarum* C29-fermented soybean (DW2009) alleviates memory impairment in 5XFAD transgenic mice by regulating microglia activation and gut microbiota composition. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62: e1800359.

[11] Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2016, 6: 30028.

[12] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al.

Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep*, 2017, 7: 41802.

[13] Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep*, 2017, 7: 2426.

[14] Sun J, Liu S, Ling Z, et al. Fructooligosaccharides ameliorating cognitive deficits and neurodegeneration in APP/PS1 transgenic mice through modulating gut microbiota. *J Agric Food Chem*, 2019, 67: 3006~3017.

[15] Borrelli L, Aceto S, Agnisola C, et al. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Sci Rep*, 2016, 6: 30046.

[16] Chen D, Yang X, Yang J, et al. Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 403.

[17] Yuan T, Ma H, Liu W, et al. Pomegranate's neuroprotective effects against Alzheimer's disease are mediated by urolithins, its ellagitannin-gut microbial derived metabolites. *ACS Chem Neurosci*, 2016, 7: 26~33.

[18] Gao Q, Wang Y, Wang X, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Aging-US*, 2019, 11: 8642~8663.

[19] Keogh CE, Hj Kim D, Pusceddu MM, et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota-gut-brain axis. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 437~450.

[20] Wei S, Peng W, Mai Y, et al. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 4843~4855.

[21] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res*, 2019, 29: 787~803.

[22] 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. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 256.

[23] Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, et al. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? a double blind clinical trial. *Front Neurol*, 2018, 9: 662.

[24] Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, et al. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15: 1106~1113.

[25] Tamtaji OR, 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. *Clin Nutr*, 2019, 38: 2569~2575.

[26] Tsai GE, Falk WE, Gunther J, et al. Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 467~469.

[27] Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol*, 2009, 256: 758~767.

[28] Loeb MB, Molloy DW, Smieja M, et al. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52: 381~387.

[29] Molloy DW, Standish TI, Zhou Q, et al. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28: 463~470.

[30] Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. *J Int Med Res*, 2020, 48: 300060520925930.

饮食质量、肠道微生物群和 microRNA 与中国中老年人群轻度认知障碍相关

Diet Quality, Gut Microbiota, and microRNAs Associated with Mild Cognitive Impairment in Middle-aged and Elderly Chinese Population

Zhang X Wang Y Liu W et al.

Am J Clin Nutr. 2021 Aug 2; 114 (2): 429-440.

摘要: 饮食、肠道微生物群和 microRNA (miRNAs) 是影响阿尔茨海默病发病的因素。但是, 关于饮食、肠道微生物群和 miRNA 在轻度认知障碍 (MCI) 中表现出的联合作用研究较少。这项研究探讨了中国中老年人群饮食质量、肠道微生物群、miRNA 和 MCI 风险之间的相关性。从胆固醇和氧化甾醇对阿尔茨海默病的影响和机制研究 (EMCOA) 中选取 2239 名参与者, 进行基线检查和随访时, 并完成全面认知测试和饮食调查。根据标准问卷数据计算 2018 年中国膳食指南指数 (CDGI2018)、能量调整膳食炎症指数 (E-DII) 和健康生活方式评分 (HLS) 值。75 名 MCI 和 52 名健康参与者中检测到肠道微生物群和血清 miRNA 表达的变化。根据区分 MCI 患者和健康对照组的 logistic 回归模型, 绘制受试者工作特征曲线。发现 CDGI-2018 (RR, 0.75; 95% 可信区间: 0.58-0.98)

和 HLS (RR, 0.54; 95% 可信区间: 0.34-0.84) 评分升高及 E-DII (RR, 1.46; 95% 可信区间: 1.14-1.87) 评分降低与 MCI 风险降低显著相关。与健康对照组相比, MCI 受试者的肠道菌群多样性丰度较低, 并且与 hsa-let-7g-5p、hsa-miR-107 和 hsa-miR-186-3p 相关。通过饮食质量评分、肠道微生物群差异和血清 miRNA 综合预测, 可以很好的区分 MCI 患者和健康人群 (AUC=0.91)。该实验的结果表明, 饮食质量的提高可以降低 MCI 相关风险, 这可能与微生物群和 miRNA 的表达有关。同时, 饮食、肠道微生物群和 miRNA 可以作为识别 MCI 患者的生物标记物, 并为 MCI 的诊断和预防提供新的策略。

关键词: diet quality; gut microbiota; miRNAs; biomarkers; cognition; mild cognitive impairment

(井淼 摘译)

中国 55 岁及以上人群膳食模式与多维度认知功能的关联性研究

Dietary Patterns are Associated with Multi-dimensional Cognitive Functions among Adults Aged 55 and Older in China

Qiumin Huang Hongru Jiang Jiguo Zhang Xiaofang Jia Feifei Huang Huijun Wang Bing Zhang Liusen Wang Minxia Gu Yuelong Huang Wei Shi Yuxia Ma Xinjing Zhang and Zhihong Wang*

Frontiers in Nutrition 9 (2022-February-17 2022)

摘要: 背景 已有研究表明特定食物和营养素可能对认知功能有重要影响, 但关于膳食模式和认知功能的研究较少。

本研究旨在分析中国成年人膳食模式与多维度认知功能的关联性, 包括总体认知状况和不同的认知域, 轻度认知障碍及



其四种亚型。方法 利用国家重点研发计划“神经系统疾病专病社区队列研究”2018—2019年基线调查，选择具有完整的膳食调查、认知功能及人口经济学特征、生活方式、疾病史数据的55周岁及以上人群作为研究对象，共计4309名。利用半定量食物频率调查问卷调查过去12个月中的食物摄入频率和摄入量数据。该研究将49种食物摄入数据归纳为13类，采用因子分析方法提取膳食模式。基于蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估研究对象的认知功能；结果 研究提取“肉类模式”、“植物类模式”、“蛋乳类模式”和“谷物类模式”四种膳食模式，可解释50.11%的变异。调整潜在的混杂因素后，显示“肉类模式”和“植物类模式”人群与总体认知功能和多种认知域功能得分均呈

正相关($P<0.05$)，“谷物类模式”与总体认知功能、执行、视空间和语言域功能得分呈负相关($P<0.05$)。此外，“肉类模式”和“植物类模式”人群患MCI和MCI亚型的可能性较低($P\text{-trend}<0.05$)；与“谷物类模式”依从性最低的人群相比，“谷物类模式”依从性最高的人群(四分位)患MCI的可能性增加34% ($OR=1.34$, $95\%CI: 1.11-1.63$, $P\text{-trend}=0.003$)。结论 植物类模式和肉类模式可能有助于改善多维度认知功能，而谷物类模式可能损害认知健康。未来尚需要基于前瞻性队列研究的分析结果加强相关证据。

关键词：膳食模式；认知；认知域；轻度认知障碍；中国人

(王志宏 摘译)

剖析宿主基因和微生物组在复杂行为中的贡献

Dissecting the Contribution of Host Genetics and the Microbiome in Complex Behaviors

Buffington et al., 2021, Cell 184, 1740–1756

简介：在神经发育障碍的小鼠模型中，宿主基因和微生物组相互协同地调节适应不良行为。此外，精确的微生物治疗或基于微生物诱导的代谢物疗法，可以选择性恢复社交障碍，但不纠正过度活跃行为。

重点：—在ASD小鼠模型中，宿主遗传和微生物群差异调节行为

—微生物治疗(罗伊氏乳杆菌)恢复了Cntnap2^{-/-}的社交缺陷，但不能纠正过度活跃行为

—微生物诱导代谢物(BH4)选择性地恢复了Cntnap2^{-/-}的社交缺陷

—罗伊氏乳杆菌，BH4改善Cntnap2^{-/-}社会逆转介导的突触传递

摘要：传统上，许多神经系统疾病的核心症状被认为是

由影响大脑发育和功能的基因变异引起的。然而，另一个重要的变异来源——肠道微生物群，也可以影响一些特定的行为。因此，阐明宿主基因变异、微生物组及其相互作用在复杂行为中的贡献至关重要。出乎意料的是，我们发现，在神经发育障碍的Cntnap2^{-/-}模型中，不同的适应不良行为受到微生物组和宿主基因的协同调控。Cntnap2^{-/-}小鼠的多动表型是由宿主遗传引起的，而社交行为表型是通过肠道微生物组介导的。更有趣的是，特异性微生物的干预是通过上调四氢生物蝶呤合成途径中的代谢物，从而选择性地恢复了Cntnap2^{-/-}小鼠的社交缺陷。我们的研究发现，行为异常可能有不同的起源(宿主基因和微生物)，而这可能会改变我们对神经系统疾病的思考模式以及治疗方法。

(毛沛玉 摘译)

双歧杆菌对改善疑似 MCI 老年患者的认知功能和预防脑萎缩的效果：一项为期 24 周的随机、双盲、安慰剂对照试验研究

Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Daisuke A Jinzhong X Tsutomu T et al.

Journal of Alzheimer's Disease, 2022, 88 (1): 75-95

摘要：背景 有报道称，益生菌可以改善认知障碍。目的 我们研究了益生菌菌株 Bifidobacterium breve MCC1274 (A1) 在提高认知能力和防止老年轻度认知障碍 (MCI) 患者的脑萎缩方面的作用。**方法** 在这项 RCT 中，130 名 65 至 88 岁的疑似 MCI 患者每天接受一次益生菌 (B. breve MCC1274, 2×10^{10} CFU) 或安慰剂，为期 24 周。认知功能由 ADAS-Jcog 和 MMSE 测试来评估。参与者接受 MRI 检查，使用阿尔茨海默病特定区域分析系统 (VSRAD) 确定大脑萎缩变化。采集粪便样本用于分析肠道微生物群组成。**结果** 对 115 名参与者进行了分析 (益生菌 55 人，安慰剂 60 人)。在 24 周时，ADAS-Jcog 分量表“定向能力”与安慰剂相比有明显改善。

在基线较低的 MMSE (<25) 亚组中，与安慰剂相比，24 周时 MMSE 亚量表“时间定向”和“书写能力”有明显改善。安慰剂组的 VSRAD 评分恶化；益生菌补充剂有缓解恶化的趋势，特别是对那些有进行性的脑萎缩 (VOI Z-score ≥ 1.0) 的研究对象。补充益生菌后，肠道微生物群的整体组成没有明显变化。**结论** 认知功能的改善是在一些分量表的分数上观察到的，可能是由于这些测试对 MCI 受试者的敏感性较低。服用益生菌 24 周可抑制脑萎缩的发展，这表明 B. breve MCC1274 有助于防止 MCI 受试者的认知功能损害。

(张瑜杰 摘译)

毛蕊花糖苷通过缓解 $A\beta$ 诱导的 U251 细胞和 APP/PS1 小鼠的内质网应激对阿尔茨海默病产生神经保护作用

Neuroprotective Effects of Verbascoside against Alzheimer's Disease Via the Relief of Endoplasmic Reticulum Stress in $A\beta$ -exposed U251 Cells and APP/PS1 Mice

Wang CHY Cai XY Wang RCH et al.

J Neuroinflammation, 2020, 17: 309

摘要：背景 内质网 (ER) 应激与阿尔茨海默病 (AD) 的进展有关。毛蕊花糖苷 (VB) 是一种活性苯乙醇苷，最初



是从毛蕊花（波状毛蕊花）中分离出来的，具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用。本研究的目的是阐明 VB 在淀粉样蛋白 β ($A\beta$)₁₋₄₂ 损伤的人胶质瘤 (U251) 细胞和 APP^{swe}/PSEN1dE9 转基因 (APP/PS1) 小鼠中的有益作用。方法 U251 细胞与 10 μ M 的 $A\beta$ ₁₋₄₂ 共孵育并用 VB 处理。通过使用 MTT 法、流式细胞术、荧光染色和透射电子显微镜研究了 VB 的保护作用。用 VB 治疗 APP/PS1 转基因小鼠 6 周。使用莫里斯水迷宫测试评估学习和记忆。进行免疫组织化学、末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸缺口末端标记、硫黄素-S 染色和蛋白质组学分析以研究潜在的神经保护机制。进行酶联免疫吸附实验和蛋白质印迹以分析 APP/PS1 小鼠和 $A\beta$ ₁₋₄₂ 损伤的 U251 细胞中脑裂解物的蛋白质水平改变。结果 在 $A\beta$ ₁₋₄₂ 损伤的 U251 细胞中，VB 显著提高了细胞活力，抑制了细胞凋亡，降低了钙积累和细胞内活性氧的浓度，并改善了线粒体

和 ER 的形态。在 APP/PS1 小鼠中，6 周的 VB 给药显著改善了记忆和认知。VB 抑制细胞凋亡，减少 $A\beta$ 的沉积，减少由过度磷酸化的 tau 蛋白形成的神经原纤维缠结的形成，并下调 APP/PS1 小鼠大脑中 4-羟基壬烯醛和中脑星形胶质细胞衍生的神经营养因子的表达水平。小鼠海马的蛋白质组学分析表明，VB 的神经保护作用可能与 ER 应激的减少有关。VB 抑制未折叠蛋白反应的三个分支，从而减弱 ER 应激并防止细胞凋亡这一事实表明了这一点。结论 上述结果表明 VB 通过降低内质网应激的水平，发挥显著的神经保护作用，说明 VB 可以作为 AD 有效的治疗方法，值得进一步研究。

关键词：Alzheimer's disease; Verbascoside; Endoplasmic reticulum stress; Unfolded protein response; $A\beta$

(徐雅馨 摘译)

体外培养的人星形胶质细胞对 $TNF\alpha$ 和 $IL1\beta$ 细胞因子的神经炎症反应伴随糖酵解增加

Neuroinflammatory Response to $TNF\alpha$ and $IL1\beta$ Cytokines Is Accompanied by an Increase in Glycolysis in Human Astrocytes In Vitro

Pamies D Sartori C Schwartz D et al.

Int J Mol Sci. 2021; 21 (8): 4065

摘要：星形胶质细胞增生在啮齿类动物中已被大量研究，但由于进入大脑的途径有限，在人类细胞中研究相对较少。星形胶质细胞在大脑能量代谢中起着重要作用，在神经炎症中也起着关键作用。星形胶质细胞的代谢和炎症变化随着年龄的变化已被报道，这导致了线粒体代谢和炎症反应在支持星形胶质细胞从神经营养到神经毒性的功能转换中相互关联的假说。本研究旨在探讨星形胶质细胞在其激活过程中所发生的代谢变化。星形胶质细胞来源于人的 ReN 细胞和神经祖细胞。暴露于肿瘤坏死因子 α ($TNF\alpha$) 或白细胞介素 1β ($IL1\beta$) 24 小时激活。通过免疫染色、基因表达、蛋白质组学、代谢组学和细胞外通量分析来评估星形胶质细胞反应和相关的能量代谢变化。ReN 衍生的星形胶质细胞的反应性是通过与炎症相关的基因和蛋白 (细胞因子、核因子- κ B

($NF\kappa B$)、信号转导和转录激活因子 (STATs) 和免疫途径 (主要组织相容性复合体 (MHC) I 类) 的修饰观察到的。 $NF\kappa B1$ 、 $NF\kappa B2$ 和 $STAT1$ 表达增加，以及 $STAT3$ 表达减少，表明了对有害途径的激活。观察到星形胶质细胞的细胞骨架的剧烈改变，包括胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的减少。星形胶质细胞增生伴随着能量代谢的改变，其特征是糖酵解和乳酸释放增加。在人类星形胶质细胞活化期间糖酵解增加。星形胶质细胞的激活与能量代谢密切相关，并提示 $NF\kappa B$ 信号通路和 (或) MHC I 类通路与糖酵解之间可能存在关联。

关键词：astrocytes; astrogliosis; reactive astrocytes; neuroinflammation; energy metabolism; neuroenergetic

(黄文友 摘译)

《现代特殊营养学》简介

由军事科学院军事医学研究院环境医学与作业医学研究所蒋与刚、郭长江二位研究员主编的《现代特殊营养学》于2020年10月由人民卫生出版社正式出版发行。60余位特殊营养领域专家和青年才俊参与编写，约105万字。该书分为四篇三十九章，包括现代特殊营养学概论、现代特殊营养学基础、特殊环境人员营养和特殊作业人员营养等内容，体现了本领域的最新研究成果和发展动态，具有较高的学术水平和应用价值。

目 录

第一篇 现代特殊营养学概论

第一章 现代特殊营养学的概念和范畴

第二章 环境与机体的交互作用

第一节 环境因素对机体的影响

第二节 机体对环境因素的反应

第三章 食物营养的特殊健康效应

第一节 提高环境习服适应能力

第二节 增强运动能力或体力作业效能

第三节 增强脑力作业效能

第四章 我国特殊营养学研究的回顾与展望

第一节 我国特殊营养学研究回顾

第二节 特殊营养学研究展望

第二篇 现代特殊营养学基础

第五章 营养与应激

第一节 应激与应激反应

第二节 应激性损伤

第三节 营养与应激适应能力

第六章 营养与饥饿

第一节 人体的营养储存与耐饥潜力

第二节 饥饿后生化代谢与生理功能变化

第三节 饥饿的生存应变对策

第四节 饥饿后的恢复措施

第七章 营养与免疫

第一节 概述

第二节 特殊环境、特殊作业与免疫

第三节 营养素及食物活性成分与免疫

第八章 营养与氧化损伤

第一节 自由基与抗氧化防御系统

第二节 特殊环境、特殊作业中氧化损伤及其生物学机制

第三节 抗氧化营养素及其作用机制

第九章 营养与体能

第一节 骨骼肌结构与体能

第二节 营养与体能

第三节 力量性和耐力性体能与营养

第四节 体能训练与恢复的时相营养

第十章 营养与脑功能

第一节 脑的结构与功能

第二节 营养物质在脑内的代谢

第三节 营养与脑功能

第四节 营养与脑老化

第十一章 营养与骨骼健康

第一节 骨骼的结构与功能

第二节 营养与骨骼健康

第十二章 营养与肠道微生态调节

第一节 人体肠道微生态概述

第二节 营养对肠道微生态的调节作用

第三节 高原低氧环境对肠道微生态的影响

第十三章 植物化学物与特殊营养

第一节 植物化学物的定义及分类

第二节 植物化学物的特殊营养效应

第三节 几种主要植物化学物的生物学活性

第四节 植物化学物的应用现状及发展前景

第十四章 营养组学与特殊营养

第一节 营养组学概述

第二节 组学技术在基础营养研究中的应用

第三节 组学技术在特殊营养研究中的应用

第十五章 膳食模式与特殊人群健康

第一节 膳食模式概述

第二节 膳食模式的分析方法

第三节 膳食模式与特殊人群健康



- 第十六章 膳食营养素补充剂与特殊人群健康
- 第一节 概述
- 第二节 营养素补充剂与特殊环境人员健康
- 第三节 营养素补充剂与特殊作业人员健康
- 第十七章 军用食品
- 第一节 军用食品在军队饮食保障中的作用和地位
- 第二节 军用食品的技战术特性
- 第三节 我军军用食品
- 第四节 外军军用食品
- 第五节 军用食品的发展趋势
- 第十八章 特殊医学用途配方食品的概况及其应用
- 第一节 特殊医学用途配方食品概述
- 第二节 特殊医学用途配方食品的作用
- 第三节 特殊医学用途配方食品的设计原理与例证
- 第四节 我国特殊营养配方食品的产品现状与展望
- 第十九章 单一或复合特殊环境因素的实验模拟
- 第一节 单一特殊环境因素的实验模拟
- 第二节 复合特殊环境因素的实验模拟
- 第三篇 特殊环境人群营养
- 第二十章 高温环境人群营养
- 第一节 高温环境对人体的影响
- 第二节 高温环境下的营养代谢与营养需要
- 第三节 高温环境作业人员的营养保障
- 第二十一章 低温环境人群营养
- 第一节 低温环境特点及其对人体的影响
- 第二节 低温环境下的营养代谢与营养需要
- 第三节 低温环境下作业人员的营养保障
- 第四节 低温环境的主要健康问题及营养防治
- 第二十二章 高原环境人群营养
- 第一节 高原环境特点及其对人体的影响
- 第二节 高原环境下的营养代谢与营养需要
- 第三节 高原环境人群的营养保障
- 第四节 高原病的营养防治
- 第二十三章 雾霾环境下人群营养
- 第一节 雾霾环境的特点与健康危害
- 第二节 雾霾环境下人群的营养与膳食
- 第四篇 特殊作业人员营养
- 第二十四章 航空作业人群营养
- 第一节 航空环境与营养
- 第二节 飞行人员的营养需要和营养标准
- 第三节 飞行营养卫生保障
- 第二十五章 航天作业人群营养
- 第一节 航天飞行对机体营养代谢的影响
- 第二节 失重生理效应与膳食营养的关系
- 第三节 航天员膳食营养与营养状况评价
- 第二十六章 航海作业人群营养
- 第一节 航海环境与作业特点对机体的影响
- 第二节 航海环境对营养代谢的影响
- 第三节 航海人员的合理营养与营养素供给量
- 第四节 航海人员的营养保障与食品供应要求
- 第五节 舰船食品的供应及其发展
- 第二十七章 潜水作业人群营养
- 第一节 潜水作业特点及其对机体的影响
- 第二节 潜水作业对营养代谢的影响
- 第三节 潜水作业时的合理营养与营养素供给量
- 第四节 潜水作业人员的营养保障
- 第二十八章 运动员营养
- 第一节 运动与营养代谢
- 第二节 运动营养补充品与运动能力
- 第三节 运动员的合理膳食和营养安排
- 第二十九章 脑力劳动者营养
- 第一节 概述
- 第二节 脑力劳动者的营养保障
- 第三节 脑力劳动者的主要健康问题及其预防措施
- 第三十章 低照度作业人员营养
- 第一节 低照度作业的概念和环境特点
- 第二节 营养与视觉功能
- 第三节 低照度作业人员的营养问题
- 第四节 低照度作业人员的营养需要量
- 第五节 低照度作业人员的营养保障措施
- 第三十一章 接触辐射作业人员营养
- 第一节 概述
- 第二节 辐射对人体健康与营养代谢的影响
- 第三节 接触辐射作业人员的营养需要与保障措施
- 第四节 辐射损伤的营养防护与放射病营养治疗
- 第三十二章 接触有毒有害物质作业人员营养
- 第一节 毒物代谢转化及损伤的分子机制
- 第二节 对毒物代谢有影响的食物成分
- 第三节 接触有害金属作业人员的营养与膳食
- 第四节 接触有毒化合物作业人员的营养与膳食
- 第三十三章 矿工营养
- 第一节 矿工作业环境特点

第二节	矿工主要职业危害因素对健康和营养代谢的影响及其营养防护	第一节	概述
第三节	矿工的合理营养及膳食	第二节	农民工的合理营养
第三十四章	农牧渔民营养	第三十八章	灾害人群营养
第一节	农民的营养问题	第一节	概述
第二节	牧民的营养问题	第二节	灾害营养保障
第三节	渔民的营养问题	第三节	灾害食品安全
第四节	农牧渔民营养改善对策	第四节	灾害营养亟需解决的问题
第三十五章	少数民族人群营养	第三十九章	军事作业人员营养
第一节	壮族人群营养	第一节	军事作业人员的组成及作业特点
第二节	回族人群营养	第二节	军事作业人员平时营养需求及膳食模式
第三节	维吾尔族人群营养	第三节	现代战争的营养保障
第四节	其他少数民族人群营养	附录一	中国营养学会特殊营养分会简史
第三十六章	驾驶人员营养	附录二	高温作业人群膳食指导
第一节	概述	附录三	紧急状况下的营养保障指南
第二节	驾驶人员营养保障	附录四	军人营养素供给量
第三节	驾驶人员的主要健康问题及其预防措施	附录五	军人食物定量
第三十七章	农民工营养	附录六	运动营养食品通则



《营养新观察》刊物征订表

姓 名：
联系电话：
工作单位：
工作职务：
邮寄地址：
工作内容：
E-mail邮箱：
您更喜欢哪种方式来阅读我们的刊物，请在□里打√—— 电子版刊物 <input type="checkbox"/> ；纸质版刊物 <input type="checkbox"/>
您可邮寄/传真/扫描并电子邮件回复我们：(方式可三选一)
——我们的联系方式： <达能营养中心> 邮编：100050 地址：北京市西城区南纬路31号602室 电话/传真：010-83132921 010-83132625 网址：www.danone-institute.org.cn E-mail：danone.institute@danone-institute.org.cn 联系人：张国雄



达能营养中心
致力营养与健康



达能营养中心

致力营养与健康

地址 / Add: 中国北京市西城区南纬路31号602室 100050

Room 602 #31 Nan Wei Road, Xi Cheng District, Beijing, China 100050

电话 / Tel: (86-10)8313 2921 传真 / Fax: (86-10)8313 2625

<http://www.danone-institute.org.cn>

Email: danone.institute@danone-institute.org.cn