

# 益生菌对阿尔兹海默病认知功能的影响\*

李永红<sup>1</sup> 郑禄林<sup>1</sup> 黄昶荃<sup>2</sup>

(1. 成都信息工程大学电子工程学院, 四川 成都 610225; 2. 重庆医科大学附属第一医院老年科, 重庆 400000)

**【摘要】** 目的 评价服用益生菌对于阿尔兹海默病认知功能障碍患者认知和情绪的缓解效果。方法 检索 PubMed、中国知网等 7 个中英文数据库 2021 年 5 月 1 日前发表的通过服用益生菌改善认知或情绪的随机对照实验研究。根据纳入标准和排除标准筛选纳入文献, 并对其进行质量评价。然后使用 RevMan5.3 对提取的数据作统计学分析。结果 最终共有 17 篇文献纳入研究, 其中有 9 篇文献质量较高。Meta 分析结果显示, 服用益生菌可以缓解认知功能障碍病程或使情绪乐观( $RR=2.07, 95\%CI[1.79, 2.39], I^2=79\%$ ), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 阿尔兹海默病认知功能障碍患者服用益生菌对其认知功能改善具有积极的影响。

**【关键字】** 益生菌; 阿尔兹海默病; 肠道菌群; meta 分析; 认知功能

**【中图分类号】** R459.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.016

## Effect of probiotics on Alzheimer's disease: a meta-analysis

LI Yonghong<sup>1</sup>, ZHENG Lulin<sup>1</sup>, HUANG Changquan<sup>2</sup>

(1. School of Electronic Engineering, Chengdu University of Information Technology, Chengdu 610225, China;

2. Department of Gerontology, The Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of probiotics on cognitive and emotional relief in patients with Alzheimer's disease or cognitive impairment. **Methods** Seven Chinese and English databases including PubMed and CNKI were searched for randomized controlled trials on improving cognition or emotion by taking probiotics published before May 1, 2021. According to the inclusion criteria and exclusion criteria, the included literatures were screened and evaluated. Then Revman 5.3 was used to analyze the extracted data. **Results** A total of 17 articles were included in the study, of which 9 were of high quality. Meta analysis showed that probiotics could alleviate the course of cognitive impairment or make the mood optimistic ( $RR=2.07, 95\% CI[1.79, 2.39], I^2=79\%$ ), the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Probiotics have a positive effect on cognitive function in patients with cognitive impairment.

**【Key words】** Probiotics; Alzheimer's disease; Intestinal flora; Meta-analysis; Cognitive function

随着人口老龄化的加快, 出现如阿尔兹海默病 (Alzheimer Disease, AD) 等认知功能障碍的人群也越来越多, 但 AD 是一种进行性、退行性的综合征, 病因至今不明, 没有确切的治疗手段。现行的缓解或改善方法都是针对与 AD 相关的危险因素, 通过间接的手段预防或治疗 AD, 如服用降压药物, 作降脂手术, 参与社会活动等。最近几年研究发现, 肠道微生物失调被证明是 AD 的危险因素<sup>[1]</sup>, 针对这一危险因素也出现了相对应的预防 AD 的方法, 其中就包括服用益生菌<sup>[2-3]</sup>。但服用益生菌是否能够预防或改善认知功能并没有系统的总结, 故本文将通过整理有关服用益

生菌并观察认知功能变化的文章, 用 meta 分析总结服用益生菌对认知障碍患者的影响。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取国内外有关服用益生菌调节肠道菌群以缓解认知障碍进一步发展或改善认知功能的文献。纳入标准: ①研究对象存在认知障碍。②分为益生菌组和安慰剂组, 干预措施为服用益生菌 (不限种类)。③结局中有对认知或情绪的评价, 或有 MMSE、HAD 等相关量表描述认知或情绪的具体变化。④研究设计为 RCT。排除标准: ①研究对象为动物。②研究设计不是 RCT。③可用数据信息不全。

#### 1.2 方法

1.2.1 数据库和检索策略 搜索的中文数据库以

CNKI 为主,英文数据库以 PubMed 为主,还包括万方、维普、Embase,SCI,Ovid。文献检索以“肠道菌”、“益生菌”、“益生元”、“乳杆菌”、“双歧杆菌”、“酵母菌”、“酪酸梭菌”、“乳酸菌”、“认知功能”、“痴呆”、“阿尔兹海默症”、“轻度认知障碍”、“抑郁”、“焦虑”为中文检索主题词,以“Intestinal bacteria”、“Gut microbiota”、“Probiotics”、“Prebiotics”、“Lactobacillus”、“Bifidobacterium”、“Yeast”、“Clostridium butyricum”、“Lactic acid bacteria”、“Cognitive function”、“Dementia”、“Alzheimer’s disease”、“Mild cognitive impairment”、“Depression”、“Anxiety”为英文检索主题词,检索各数据库自建库至今的相关文献。

1.2.2 文献质量评价与提取 文献质量评价采用 renman5.3 中内置的 Cochrane 偏倚风险评估工具,共 7 项评价指标。其中,“+”对应低风险;“-”对应高风险;“?”对应风险未知。在已定数据表中提取所纳入研究的一般情况(第一作者、发表时间)、研究对象(疾病国籍、样本量、平均年龄)、干预方法(干预时间、在安慰剂组的基础上添加的益生菌)和研究结果(主要结果、次要结果指标、不良反应)等情况。这些数据由两位研究人员按照同样的标准独立提取,如果数据

不一致,则由第三位研究人员进一步确定。

1.3 统计学分析 数据统计使用经典分析工具 revman5.3。得出分析结果后,通过  $I^2$  检验值评估分析结果的异质性,并以此选择合并效应量的模型。 $I^2 < 50\%$ 说明异质性较小,选择固定效应模型; $I^2 \geq 50\%$ 说明异质性较大,选择随机效应模型,并用亚组分析找出异质性来源。通过敏感性分析评估分析结果的稳定性,通过漏斗图评估纳入文献的发表偏移。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 总共检索到 1229 篇中英文文献。根据 PRISMA 指南,从中筛选排查最后得到 17 篇文献纳入研究。其中,重复文献 217 篇,综述、报道、评论 325 篇。通过阅读题目排除无关文献 274 篇,再阅读摘要排除动物实验研究文献 366 篇。阅读全文 47 篇,排除非 RCT 文献 27,3 篇数据信息不全。

2.2 质量评价 文献质量评价的结果示意图,见图 1。17 篇文献中,7 篇文献没有说明分配隐藏与盲法的实施,文献质量较低,这 7 篇文献中还有 2 篇存在结局指标的缺失;此外 Yun-Ha Hwang 也存在选择性报道,文献质量中等;其他 9 篇文献没有风险。所纳入文献就其整体而言,质量较高。

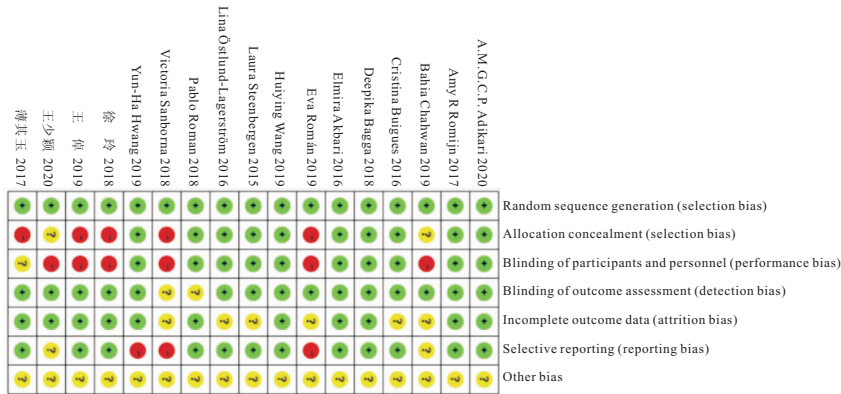


图 1 文献质量评价结果

Figure 1 Results of literature quality evaluation

2.3 定性分析 被纳入文献中,共有研究对象 1331 人,其中益生菌组总共 669 人,安慰剂组共 662 人,研究对象包括认知功能障碍患者,心理障碍患者(抑郁),其他疾病患者(存在部分认知的障碍),健康人群。文献的发表时间为 2015-2019 年。纳入文献的一般信息,包括第一作者,发表年份、样本总量、平均年龄、患者疾病,见表 1。纳入文献的研究特征,包括虽让时间、干预措施、结局指标、不良反应,见表 2。

2.4 定量分析 Meta 分析的结果,见图 2。合并效应量  $RR=2.07, 95\% CI[1.79, 2.39], P < 0.05$ , 差异具有统计学意义。表明在同等情况下,认知障碍患者

用益生菌辅助治疗比常规治疗的患者认知功能改善的效果大 2.07 倍左右;森林图中菱形与无效竖线无交叉且在无效线右边,也表明益生菌调节肠道菌群的确具有改善认知的功效。

2.5 异质性分析 异质性指标中  $I^2 = 79\%$ ,表明异质性较高,选用随机效应模型合并统计量。根据患者疾病的不同分为认知障碍亚组、抑郁亚组、其他疾病亚组和健康亚组。亚组 meta 分析结果,见表 3。抑郁亚组  $I^2 = 90\%$ ,其他亚组  $I^2 < 50\%$ ,说明研究异质性来自于抑郁亚组。

表 1 被纳入研究文献

Table 1 Basic information of included studies

纳入文献	发表年份 (年)	样本总量 (例)	平均年龄 (岁)	存在疾病
A. M. G. C. P. Adikari <sup>[4]</sup>	2020	20	19	健康
Amy R Romijn <sup>[5]</sup>	2017	79	35	抑郁
Bahia Chahwan <sup>[6]</sup>	2019	71	36	抑郁
Cristina Buigues <sup>[7]</sup>	2016	50	75	脆弱症
Deepika Bagga <sup>[8]</sup>	2018	30	27	健康
Elmira Akbari <sup>[9]</sup>	2016	60	74	AD
Eva Román <sup>[10]</sup>	2019	36	65	肝硬化
Huiying Wang <sup>[11]</sup>	2019	40	32	健康
Laura Steenbergen <sup>[12]</sup>	2015	40	20	抑郁
Lina Östlund-L. <sup>[13]</sup>	2016	249	72	消化疾病
Pablo Roman <sup>[14]</sup>	2018	31	53	纤维肌痛
Victoria Sanborna <sup>[15]</sup>	2018	200	65	抑郁
Yun-Ha Hwang <sup>[16]</sup>	2019	100	69	MCI
徐玲 <sup>[17]</sup>	2018	114	70	帕金森
王倬 <sup>[18]</sup>	2019	112	32	抑郁
王少颖 <sup>[19]</sup>	2020	39	64	帕金森
薄其玉 <sup>[20]</sup>	2017	60	18-70	抑郁

表 2 纳入文献的研究特征

Table 2 Research characteristics of included literatures

纳入文献	时间 (周)	干预方法	结局指标	不良 反应
A. M. G. C. P. Adikari	8	干酪乳杆菌	脑电波 $\theta$ , $\delta$	0
Amy R Romijn	8	瑞士乳杆菌 长双歧杆菌	DASS, GAF	0
Bahia Chahwan	8	富含益生菌的食物	BDI, DASS, BAI	11
Cristina Buigues	13	Darmocare Pre <sup>®</sup> 益生元	MMSE	6
Deepika Bagga	8	多种益生菌	PANAS	0
Elmira Akbari	12	益生菌乳	MMSE,	2
Eva Román	12	高浓度多链益生菌	—	1
Huiying Wang	4	长歧杆菌	—	0
Laura Steenbergen	4	双歧杆菌等	BDI, BAI	0
Lina Östlund-L.	12	罗伊氏乳杆菌	EQ-5D, HADS	0
Pablo Roman	8	ERGOPHILUS 药丸	MMSE	0
Victoria Sanborna	16	Culturelle 明胶胶囊	BDI, BAI	0
Yun-Ha Hwang	12	乳杆菌	—	0
徐玲	8	双歧杆菌 三联活菌剂	HAD, ADL, MMSE	0
王倬	8	双歧三联活菌	SDS	6
王少颖	16	三联活菌	HAD, ADL, MMSE	2
薄其玉	12	双歧杆菌三联活菌	HAD	0

注:安慰剂组为常规治疗或安慰剂服用,益生菌组是在安慰剂组的基础上外加益生菌

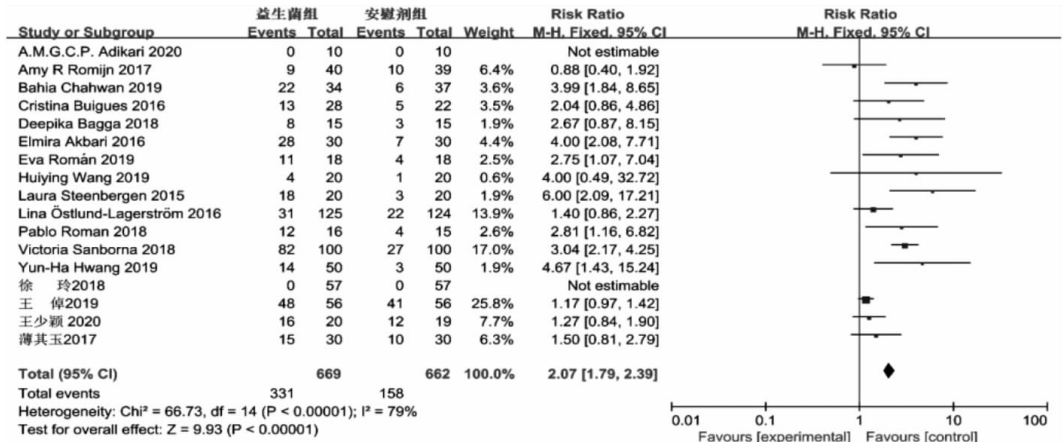


图 2 总体效果森林图

Figure 2 Overall effect of forest

表 3 亚组分析结果

Table 3 subgroup analysis results

亚组名称	文献	RR(95%CI)	I <sup>2</sup>
认知障碍	2 篇	4.15[2.34, 7.63]	0
抑郁	6 篇	2.09[1.13, 3.38]	90%
其他疾病	6 篇	1.63[1.19, 2.23]	19%
健康	3 篇	2.92[1.09, 7.82]	0

2.6 敏感性分析 对结果作敏感性分析,得到的 I<sup>2</sup> 保持在 79%~84%,说明该结果较为稳健,但无法找到具体的异质性来源。

2.7 发表偏倚 散点都在图形上方,但对称不明显,提示可能存在发表偏倚,见图 3。

### 3 讨论

AD 等认知功能障碍的病程目前都是无法逆转的,所以只能在发病早期缓解病程或发病前做好预防,

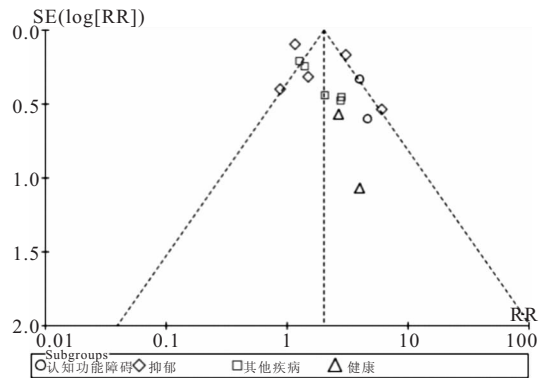


图 3 发表偏倚漏斗图

Figure 3 Funnel plot of publication bias

主要是针对其危险因素,抑郁等神经心理学因素便是其中之一<sup>[21]</sup>。老年抑郁也会表现出某些认知上的问

题。有研究发现益生菌可能对抑郁的治疗起到辅助作用<sup>[19]</sup>,所以本篇 meta 分析也将抑郁患者纳入研究。

益生菌是一种对人体有益的,具有生物活性的细菌统称,用于维持肠道菌群的平衡<sup>[22]</sup>。肠道菌群是寄居于肠道的微生物,对人体的健康有着直接的影响,一旦发生失调,将会引发局部甚至全身性的疾病,如 AD、高血压、糖尿病等。所以,维持肠道菌群稳定对保证人体健康意义重大,目前常见的调节肠道菌群的方式有两种。其一人体自身对于肠道菌群的调节,即加强体育锻炼。有研究指出,运动可以调节肠道菌群的组成与多样性,有利于稳定健康菌群<sup>[23]</sup>。其二为人体通过外部因素调节肠道菌群,主要有服用益生菌或益生元,移植粪便微生物。临床常用的是服用益生菌或益生元,而粪便微生物的移植因为使用方法与安全性的问题还没得到解决,所以在动物实验中用的较多<sup>[24]</sup>。对肠道菌群已经失调的患者而言,服用益生菌便是他们调节肠道菌群的最佳选择。

脑-肠轴主要由中枢神经系统、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肠神经系统等结构组成,是大脑与肠道菌群之间相互连接的重要桥梁<sup>[25]</sup>。肠道菌群产生单胺类、甲硫氨酸、谷氨酸和同型半胱氨酸,这些物质通过淋巴和循环系统到达中枢神经元并影响其活动,这可能表现为行为变化<sup>[26-27]</sup>。除此之外,肠道细菌对大脑通过神经递质传递的信息也非常敏感<sup>[28]</sup>。所以,也有研究将这个双向的信息调节系统称为“肠道菌-肠-脑轴”<sup>[29]</sup>。因为脑-肠轴的存在,便有了以益生菌治疗认知功能障碍甚至 AD 的猜想,即通过益生菌调节肠道菌群使之达到稳定平衡的状态,再由稳定的肠道菌群通过脑-肠轴调节中枢神经系统。

用益生菌治疗阿尔兹海默症病的研究现在还处于初期阶段,已发表的相关文献中还存在治疗不成功的案例。Benton 等<sup>[30]</sup>发现服用含益生菌的牛奶 3 周后,情绪没有明显变化,记忆力却受到负面影响。尽管如此,更多的结果支持益生菌对心理和认知的积极作用。因此,需要进一步的研究益生菌,肠道菌与 AD 的相互作用,才能更早的让益生菌在 AD 的预后中起到突出作用。

#### 4 结论

本文 meta 分析结果可以看出,通过服用益生菌调节肠道菌群以改善认知功能的方法具有一定可行性。但本文也存在不足,所纳入研究都是小样本,而且实际纳入的阿尔兹海默患者较少。所纳入文献中阿尔兹海默患者服用益生菌后 MMSE 平均提高 30%,但不能完全代表阿尔兹海默患者群体,益生菌是否能治疗阿尔兹海默病还需要进一步的研究。其

他被纳入研究的患者认知障碍程度较轻,服用益生菌后大都都有所改善,说明益生菌对于程度轻的认知障碍患者的改善具有一定效果。

#### 【参考文献】

- [1] NAOKI SAJI, SHUMPEI NIIDA, KENTA MUROTANI, *et al.* Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan[J]. SCIENTIFIC REPORTS, 2019, 9(1):1008.
- [2] Ryszard Pluta, Marzena Ułamek-Kozioł, Sławomir Januszewski, *et al.* Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease [J]. AGING, 2020, 12(6): 5539-5550.
- [3] SABINE HAZAN. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report[J]. Journal of International Medical Research, 2020, 48(6): 300060520925930.
- [4] A M G CR P ADIKARI, MAHENDERAN APPUKUTTY, GARRY KUAN. Effects of Daily Probiotics Supplementation on Anxiety Induced Physiological Parameters among Competitive Football Players[J]. Nutrients, 2020, 12(7):1920.
- [5] AMY R ROMIJN, JULIA J RUCKLIDGE, ROELINE G KUIJER, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2017, 51(8):810-821.
- [6] BAHIA CHAHWAN, SOPHIA KWAN, ASHLING ISIK, *et al.* Gut feelings- A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms[J]. J Affect Disord, 2019, 253:317-326.
- [7] CRISTINA BUIGUES, JULIO FERNÁNDEZ-GARRIDO, LEO PRUIMBOOM, *et al.* Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6):932.
- [8] DEEPIKA BAGGA, JOHANNA LOUISE REICHERT, KARL KOSCHUTNIG, *et al.* Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures[J]. Gut Microbes, 2018, 9(6): 486-496.
- [9] ELMIRA AKBARI, ZATOLLAH ASEMI, REZA DANESHVAR KAKHAKI, *et al.* Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8:256.
- [10] EVA ROMÁN, JUAN CAMILO NIETO, CRISTINA GELY, *et al.* Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis : A Randomized Trial [J]. Hepatol Commun, 2019, 3(5):632-645.
- [11] HUIYING WANG, CHRISTOPH BRAUN, EILEEN F MURPHY, *et al.* Bifidobacterium longum 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(7):1152-1162.
- [12] LAURA STEENBERGEN, ROBERTA SELLARO, SASKIA VAN HEMERT, *et al.* A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad

- mood[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48:258-264.
- [13] LINA ÖSTLUND-LAGERSTRÖM, ANNICA KIHLOGREN, DIRK REPSILBER, *et al.* Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Nutr J*, 2016, 15(1):80.
- [14] PABLO ROMAN, ANGELES F ESTÉVEZ, ALONSO MIRAS, *et al.* A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10965.
- [15] VICTORIA SANBORN, M ANDREA AZCARATE-PERIL, JOHN UPDEGRAFF, *et al.* A randomized clinical trial examining the impact of LGG probiotic supplementation on psychological status in middle-aged and older adults[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2018, 12:192-197.
- [16] YUN-HA HWANG, SHINWON PARK, JONG-WOO PAIK, *et al.* Efficacy and Safety of Lactobacillus Plantarum C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2):305.
- [17] 徐玲,赵岩,茆玲,等. 早期肠道菌群干预对帕金森病患者便秘症状及多巴丝肼疗效的影响[J]. *药学实践杂志*, 2018, 3(6):547-551.
- [18] 王倬,陈强,孔斌,等. 双歧三联活菌对溃疡性结肠炎伴抑郁患者抑郁症状的治疗效果[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(24):3788-3793.
- [19] 王少颖,王莉迪,曹玉娇,等. 三联活菌制剂调理肠道菌群改善帕金森病患者便秘、焦虑及睡眠[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11):2129-2135.
- [20] 薄其玉,李强,杨乐金. 双歧杆菌三联活菌辅助百忧解口服治疗抑郁症的疗效及机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(11):74-76.
- [21] SIMONA SACUIU, PHILIP S INSEL, SUSANNE MUELLER, *et al.* Chronic Depressive Symptomatology in Mild Cognitive Impairment Is Associated with Frontal Atrophy Rate which Hastens Conversion to Alzheimer Dementia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(2):126-135.
- [22] COLIN HILL, FRANCISCO GUARNER, GREGOR REID, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics consensus statement on the scope and appropriate uses of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8):506-514.
- [23] 黄涛,王坤,程蜀琳. 肠道微生物-肠-脑轴在运动促进认知功能中的潜在作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2017, 36(9):823-829.
- [24] 梁仙志,廖旻晶,王宏波,等. 肠道微生物群与部分人类疾病的研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(12):5874-5880.
- [25] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2):203-209.
- [26] SHIRONG LIU, ANDRE PIRES DA CUNHA, RAFAEL M REZENDE, *et al.* The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1):32-43.
- [27] HARTMUT WEKERLE. The gut-brain connection: triggering of brain autoimmune disease by commensal gut bacteria[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(suppl 2): ii68-ii75.
- [28] MATTEO BRIGUGLIO, BERNARDO DELL'OSSO, GIANCARLO PANZICA, *et al.* Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):591.
- [29] MONTIEL-CASTRO A J, GONZÁLEZ-CERVANTES R M, BRAVO-RUISECO G, *et al.* The microbiota-gut brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality[J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7(70):1-16.
- [30] D BENTON, C WILLIAMS, A BROWN. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(3):355-361.

(收稿日期: 2021-03-09; 修回日期: 2021-04-01; 编辑: 张翰林)