



·综述·

## 肠道微生物与阿尔茨海默病发生相关性的研究进展

陈晶晶<sup>1,3</sup>, 秦雪娇<sup>2,3</sup>, 崔佩<sup>1,3</sup>, 吕佩源<sup>3</sup>, 董艳红<sup>3</sup>

1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000

2. 华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063000

3. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051

**摘要:** 阿尔茨海默病(AD)以进行性认知功能障碍为特征,是最常见的痴呆类型。近年来,肠道菌群作为寄居在人消化道内的大量微生物,成为研究众多疾病发病机制的热点之一。越来越多的证据表明,肠道微生物通过肠-脑轴与中枢神经系统功能沟通,影响宿主的认知行为,与AD的发生发展密切相关。研究发现,AD动物模型和患者的肠道内微生物群多样性降低。肠道微生物可通过产生肠道代谢产物、神经递质影响宿主大脑神经生化过程,从而增加或降低宿主患AD的风险。部分肠道微生物可驱动外周炎症,进而激活脑内神经胶质和炎症因子,诱发神经毒性反应,最终加速AD的发生发展。该文综述了肠道微生物与AD的相互作用机制,并探讨益生菌对AD防治的潜在价值,以期AD的预防及治疗提供新思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 377-381.]

**关键词:** 阿尔茨海默病; 肠道微生物; 神经炎症; 神经递质

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.012

## Research advances in the association between intestinal microbiota and Alzheimer's disease

CHEN Jing-Jing<sup>1,3</sup>, QIN Xue-Jiao<sup>2,3</sup>, CUI Pei<sup>1,3</sup>, LYU Pei-Yuan<sup>3</sup>, DONG Yan-Hong<sup>3</sup>

1. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

2. North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

3. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Sijiazhuang, Hebei 050051, China

Corresponding author: DONG Yan-Hong, Email: d\_yanhongniu@163.com

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia characterized by progressive cognitive dysfunction. In recent years, intestinal microbiota, as a large number of microorganisms in human's digestive tract, has become one of the hotspots in the research on the pathogenesis of various diseases. An increasing number of evidence has shown that intestinal microbiota communicates with the central nervous system via the gut-brain axis and affects the cognitive behavior of the host, and it is closely associated with the development and progression of AD. Studies have shown that there is a reduction in the diversity of intestinal microbiota in animal models of AD and patients with AD. Intestinal microbiota affects the neurobiochemical process of host brain by producing intestinal metabolites and neurotransmitters, thereby increasing or reducing risks of AD. Some intestinal microorganisms can drive peripheral inflammation, activate brain glia and inflammatory factors, induce neurotoxic reaction, and finally accelerate the development and progression of AD. This article reviews the mechanism of interaction between intestinal microbiota and AD and discusses the potential value of probiotics in the prevention and treatment of AD, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of AD.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 377-381.]

**Keywords:** Alzheimer's disease; intestinal microbiota; neuroinflammation; neurotransmitters

收稿日期: 2021-01-08; 修回日期: 2021-04-14

作者简介: 陈晶晶(1990—), 女, 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病与血管性认知障碍研究。

通信作者: 董艳红(1971—), 女, 医学博士, 研究生导师, 主任医师, 教授, 主要从事脑血管病与血管性认知障碍研究。Email: d\_yanhongniu@163.com。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,起病隐匿,多见于老年人,临床表现早期以记忆衰退为主,后期以全面性、进行性认知功能障碍为特点<sup>[1-2]</sup>。我国60岁以上老年人的AD患病率为5%,并呈逐年递增趋势<sup>[3]</sup>。预计截至2050年,全球AD的患病人数将超过1亿<sup>[4-5]</sup>。AD不仅严重威胁着老年人的身体健康,同时也给社会和家庭带来沉重的经济负担<sup>[6]</sup>。因此,对AD患者进行早期预防、早期诊治显得尤为重要。近年来人们提出微生物—肠—脑轴学说,即肠道微生物通过肠—脑轴调节胃肠道功能的同时,还能通过神经—免疫—内分泌系统影响中枢神经系统功能,彼此相互作用<sup>[7]</sup>。

## 1 AD患者肠道菌群的变化

肠道微生物,又称肠道菌群,是指寄居于动物肠道内的大量细菌、真菌、病毒、原虫等大量微生物<sup>[8]</sup>,是肠道微生态系统的重要组成部分。人体肠道中微生物种类有1 000多种,其数量为人体所有组织细胞的10倍,其基因是人类基因的250~800倍<sup>[9-10]</sup>。肠道菌群与宿主之间通过肠—脑轴作用形成互利共生的关系,共同维护着肠道微生态平衡。在正常生理状态下,机体肠道菌群处于相对稳定状态,可确保机体的健康。但当肠道微生态平衡被打破,可导致肠道菌群失调,引发某种疾病或加重病情<sup>[11]</sup>。越来越多的证据表明,肠道微生物与AD的发生存在重要关联。Zhuang等<sup>[12]</sup>研究发现,与认知正常对照组相比,AD患者的肠道微生物多样性下降,如拟杆菌、放线菌、瘤胃球菌、毛螺菌、Selenomonadales等菌群组成及丰度在不同分类水平上存在显著的差异。同样,Guo等<sup>[13]</sup>研究了18名新诊断的AD患者和20名轻度认知障碍患者,并与18名年龄匹配的健康对照组作比较,结果表明,与对照组相比,AD患者和轻度认知障碍患者的微生物 $\beta$ 丰度增加,并在AD患者中发现了几种改变的细菌类群,其中包括拟杆菌、毛螺菌、Ruminiclostridium9减少,而普氏菌属水平增加。动物模型进一步证实,双转基因(APP/PS1)AD模型小鼠肠道微生物多样性显著下降,且出现嗜臭杆菌、螺杆菌和苏特丽拉菌等肠道促炎活性的菌群过度表达<sup>[14-15]</sup>。此外,Vogt等<sup>[16]</sup>研究发现,AD患者改变了的细菌属丰度与AD病理脑脊液生物标志物之间存在一定的关系。这些研究均表明AD患者的肠道菌群发生了改变。

## 2 肠道菌群与AD发病机制

### 2.1 代谢产物影响AD

近年来大量文献表明,肠道微生物衍生的代谢产物可通过不同途径影响AD的神经病变过程。蓝藻细菌(Cyanobacteria, CB),或称蓝绿藻,是肠道微生物区系组成的一部分,与肠道其他菌群共同维持肠道稳态。但在营养不良或疾病等病理状态下,CB过度生长,产生神经

毒性物质丙酰胺( $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, BMAA),通过激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体、谷氨酸受体引起氧化应激,导致AD的神经病变<sup>[17]</sup>。此外,研究发现由肠道微生物产生其他代谢物,如甘露醇、琥珀酸和3,4-二甲氧基苯乙酸,与AD易感性和(或)认知衰退方面存在显著的相关性,并且这些微生物代谢物可能通过共享基因或遗传途径与AD遗传学产生机械联系<sup>[18]</sup>。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)主要由结肠中益生菌酵解膳食纤维和不易消化的碳水化合物及其降解产物而成,对维持肠道健康有重要作用<sup>[19]</sup>。Lap等<sup>[20]</sup>利用多重互补试验研究SCFA对AD病变的潜在作用,结果表明SCFAs(尤其是丁酸、丙酸、戊酸)可不同程度的干扰 $A\beta_{1-40}$ 和(或) $A\beta_{1-42}$ 的聚集,减弱 $A\beta$ 单体向 $A\beta$ 纤维的转化,干扰 $A\beta$ 肽聚集成高阶组装体的过程,提示肠道微生物群可能通过产生选择性SCFAs,干扰可溶性、神经毒性 $A\beta$ 聚集体的形成,防止AD神经病变。

### 2.2 引起神经炎症影响AD

肠道促炎相关菌群可诱导淀粉样变性或影响小胶质细胞成熟,从而使脑内 $A\beta$ 清除率降低而聚集,引发AD<sup>[21-22]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统重要的固有免疫细胞,占据人脑胶质细胞总数的5%~10%。当脑组织处于病理状态时,小胶质细胞被激活后可释放多种神经炎症细胞因子和神经毒素因子,加重神经元死亡和突触损伤<sup>[23]</sup>。

Cattaneo等<sup>[24]</sup>通过对73名认知障碍患者的粪便及外周血的研究发现,脑淀粉样蛋白阳性患者的粪便中促炎性大肠埃希菌/志贺氏菌丰度增加,抗炎性直肠大肠杆菌丰度减少,同时外周血中炎症复合体(NLRP3)、趋化因子2(CXCL2)、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等表达增加,提示肠道微生物可能通过驱动外周炎症诱发脑淀粉样变,导致AD的神经变性和认知障碍。脂多糖(LPS)是肠道革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,可经受损的肠上皮进入循环系统,引起全身炎症反应。动物模型实验发现,与腹腔注射生理盐水的正常小鼠相比,腹腔注射LPS小鼠的逃避潜伏期延长,穿越目标象限的次数和停留时间减少,运动协调能力下降,同时脑内海马区激活的小胶质细胞和促炎蛋白环氧合酶2、诱导型NO合酶均增多,表明LPS可诱导神经炎症,影响大脑认知功能<sup>[25]</sup>。另有研究发现,LPS作用于白细胞和小胶质细胞TLR4-CD14/TLR<sub>2</sub>受体,增加由核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)介导的肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达水平,导致神经炎症的发生,从而促进AD的发展<sup>[26-27]</sup>。此外,LPS还可以通过增加氧化应激并激活大脑皮质中的神经胶质和炎性因子导致神经毒性反应<sup>[28]</sup>。研究表明,NADPH氧化酶2(NOX<sub>2</sub>)作为氧化应激和炎症反应的关键介质,活化后产生的活性氧可诱导小胶质细胞激活,促使白细胞浸润脑和脊髓神经系统,促进AD等神经退行性

疾病的发病<sup>[28]</sup>。Loffredo等<sup>[29]</sup>通过对64名神经退行性疾病患者和64名年龄性别相匹配的对照组,采用横断面研究方法,比较两组血清可溶性NOX<sub>2</sub>-dp(soluble NOX<sub>2</sub>-derived peptide, sNOX<sub>2</sub>-dp)活性、血清异丙醇、血清过氧化氢和LPS水平,结果显示,与对照组比较,AD患者sNOX<sub>2</sub>-dp活性、血清异丙醇含量、血清过氧化氢含量、LPS含量均较高,且sNOX<sub>2</sub>-dp与LPS存在显著的相关性,提示NOX<sub>2</sub>的激活在AD患者中具有较高水平,并与LPS介导的神经炎症过程可能有关。此外,肠道中生孢梭菌通过代谢色氨酸生成的3-吲哚丙酸,具有强抗氧化作用,可清除血浆及脑脊液中的促炎因子,具有预防和治疗AD的作用<sup>[30]</sup>。

### 2.3 通过神经递质影响AD

肠道微生物产生的神经递质对人类的情感认知及行为活动具有重要作用。谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,可由肠道类杆菌合成。NMDA受体是5种谷氨酸受体中的一种,研究表明,肠道微生物与NMDA受体的表达有关<sup>[31]</sup>。过量的谷氨酸引起NMDA受体过度激活,导致神经元小胶质细胞内钙超载和氧化应激,同时伴有可溶性A $\beta$ 生成增多及沉积,最终导致AD<sup>[32]</sup>。

脑内兴奋抑制系统失衡可能是AD认知功能下降的重要机制,其中包括 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -Aminobutyric acid, GABA)水平的降低<sup>[33]</sup>。GABA是中枢神经系统重要的抑制性神经递质,可由肠道中的乳酸杆菌、乳酸球菌和双歧杆菌代谢谷氨酸产生<sup>[34]</sup>。文献报道,肠道细菌种类及数量的变化影响肠道中GABA水平的同时,也可以引起中枢神经系统中的GABA水平改变,进而影响患者的认知功能<sup>[35-36]</sup>。Mao等<sup>[37]</sup>应用微生物组和代谢组分析方法发现,与无菌小鼠相比,定植乳酸菌的小鼠被动回避试验潜伏期延长,且粪便及血液中的乳酸水平不同程度增加,同时伴有海马中GABA水平升高。在同一研究中还发现,单纯乳酸饮食治疗亦可提高小鼠脑内GABA表达水平,改善记忆功能,进而推断肠道乳酸菌产生的乳酸可经人体肠道上皮细胞壁进入血液并迁移至大脑,促进脑内GABA生成增加,影响大脑功能。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种单胺神经递质,由肠道菌群代谢色氨酸产生,参与记忆、学习、认知等生理过程。研究发现,AD转基因小鼠脑内的5-HT存在不同程度的减少<sup>[38]</sup>。Yano等<sup>[39]</sup>研究了无菌小鼠和无特定病原体小鼠血液中5-HT含量,结果显示,前者比后者低60%左右,但无菌小鼠肠道菌群重建后,5-HT浓度明显升高。

### 3 肠道微生物在AD治疗中的作用

共生肠道微生物群失衡影响内分泌、免疫和神经信号调节,损害神经发育,加重AD等年龄相关神经退行性疾病的症状<sup>[40]</sup>。益生菌的定义为“当以足够数量施用,能给宿主带来健康益处的活微生物”<sup>[41]</sup>。应用益生菌生

物疗法可以恢复肠道微生物群的平衡,连接微生物和宿主代谢的相应途径,创造一个健康的肠道环境,成为目前许多疾病治疗的研究热点。研究证实益生菌可通过肠-脑轴调节宿主脑功能,但机制尚不完全明确。Yang等<sup>[42]</sup>对9个月的衰老加速易感小鼠口服益生菌制剂的研究发现,益生菌治疗可减轻肠屏障和血脑屏障的破坏,降低促炎细胞因子白介素-6和TNF- $\alpha$ 的mRNA水平及LPS的浓度,进而抑制由Toll样受体4(Toll-Like Receptor 4, TLR4)和视黄酸诱导基因蛋白I(retinoic acid induced gene protein I, RIG-I)介导的NF- $\kappa$ B信号通路和炎症反应,改善AD等年龄相关认知衰退症状。同样,有学者报道益生菌混合物治疗可明显缩短 $\beta$ -淀粉样蛋白给药大鼠定位平台所需时间,增强海马场兴奋性突触后突触电位(field excitatory postsynaptic potentials, fEPSPs)的振幅,进一步恢复并升高大脑海马CA1区的长时程增强(LTP),从而显著改善AD大鼠海马依赖性空间记忆和突触可塑性<sup>[43]</sup>。此外,益生菌还可以通过恢复脑内葡萄糖转运蛋白的表达和调节磷酸化/活化腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)和蛋白激酶B(Akt)的水平,改善葡萄糖摄取和代谢,减少AD小鼠大脑中tau磷酸化和A $\beta$ 的沉积,进而延缓和改善AD小鼠的认知损害<sup>[44]</sup>。

### 4 小结

肠道微生物作为连接胃肠和大脑的中间桥梁,已被证实与认知障碍有关。肠道微生物群随着年龄增长发生显著的波动,而饮食习惯、细菌感染、抗生素治疗、生活方式、手术可能会对其产生深远影响。因此,通过粪便微生物组移植及个性化饮食调整以纠正肠道微生物失衡,有望成为疾病治疗的新途径。同时,随着分子生物学的不断发展,通过调节或修饰肠道特定微生物的基因表达,调整相关产物的产生,将可能为制定预防和治疗AD的策略带来新希望。

### 参 考 文 献

- [1] 张赫,郑焱.  $\beta$ 淀粉样蛋白级联假说相关的阿尔茨海默病发病机制及防治策略研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(5): 702-708.
- [2] 周丽华,徐武华. Tau蛋白靶向的阿尔茨海默病免疫治疗研究现状[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(2): 126-128.
- [3] 于大林,肖军. 阿尔茨海默病的流行病学调查现状[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(3): 152-155.
- [4] BLENNOW K, DE LEON MJ, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2006, 368(9533): 387-403.
- [5] 周源源. 阿尔茨海默病的流行病学、发病危险因素、治疗及早期筛查研究进展[J]. 内科, 2019, 14(6): 690-692.
- [6] 郭晓娟,屈彦,商苏杭,等. 西安市阿尔茨海默病经济负担调查及影响因素分析[J]. 实用老年医学, 2019, 33(5): 449-452.
- [7] MONTIEL-CASTRO AJ, GONZÁLEZ-CERVANTES RM, BRAVO-RUISECO G, et al. The microbiota-gut-brain axis: neurobe-



- havioral correlates, health and sociality[J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 70.
- [8] GILBERT JA, BLASER MJ, CAPORASO JG, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 392-400.
- [9] GILL SR, POP M, DEBOY RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [10] PASCALE A, MARCHESI N, MARELLI C, et al. Microbiota and metabolic diseases[J]. *Endocrine*, 2018, 61(3): 357-371.
- [11] WANG RD, DENG YJ, DENG Q, et al. *Vibrio parahaemolyticus* infection in mice reduces protective gut microbiota, augmenting disease pathways[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 73.
- [12] ZHUANG ZQ, SHEN LL, LI WW, et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337-1346.
- [13] GUO MY, PENG J, HUANG XY, et al. Gut microbiome features of Chinese patients newly diagnosed with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(1): 299-310.
- [14] SHEN L, LIU L, JI HF. Alzheimer's disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(1): 385-390.
- [15] BÄUERLE C, COLLADO MC, DIAZ CUEVAS A, et al. Shifts in gut microbiota composition in an APP/PSS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease during lifespan[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 66(6): 464-471.
- [16] VOGT NM, KERBY RL, DILL-MCFARLAND KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537.
- [17] BRENNER SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and parkinson-dementia-complex in humans and equine motor neuron disease in horses[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(1): 103.
- [18] XU R, WANG QQ. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease[J]. *BMC Syst Biol*, 2016, 10(Suppl 3): 63.
- [19] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91-119.
- [20] HO L, ONO K, TSUJI M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(1): 83-90.
- [21] SAKSIDA T, KOPRIVICA I, VUJIČIĆ M, et al. Impaired IL-17 production in gut-residing immune cells of 5xFAD mice with Alzheimer's disease pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(2): 619-630.
- [22] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS AL, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [23] 王丁, 张海波, 宫平, 等. 小胶质细胞在阿尔茨海默病中的作用及机制[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(10): 1144-1148.
- [24] 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]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 60-68.
- [25] 程小凤, 赵佳仪, 袁羽, 等. 腹腔注射 LPS 建立认知功能障碍相关的中枢神经系统免疫炎症小鼠模型[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(5): 890-895.
- [26] ZHAN XH, STAMOVA B, SHARP FR. Lipopolysaccharide associates with amyloid plaques, neurons and oligodendrocytes in Alzheimer's disease brain: a review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 42.
- [27] ZHAN XH, STAMOVA B, JIN LW, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2016, 87(22): 2324-2332.
- [28] KANG JB, PARK DJ, SHAH MA, et al. Lipopolysaccharide induces neuroglia activation and NF- $\kappa$ B activation in cerebral cortex of adult mice[J]. *Lab Anim Res*, 2019, 35: 19.
- [29] SORCE S, KRAUSE KH. NOX enzymes in the central nervous system: from signaling to disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(10): 2481-2504.
- [30] LOFFREDO L, ETTORRE E, ZICARI AM, et al. Oxidative stress and gut-derived lipopolysaccharides in neurodegenerative disease: role of NOX2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8630275.
- [31] WALL R, CRYAN JF, ROSS RP, et al. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 221-239.
- [32] NEUFELD KM, KANG N, BIENENSTOCK J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(3): 255-264, e119.
- [33] 徐俊, 钱采韵. Alzheimer病的兴奋毒损伤机制[J]. *中国神经科学杂志*, 2000, 16(4): 379-382.
- [34] 孙正海, 朱家进, 孟静文, 等. 阿尔茨海默病患者脑神经递质变化及分布特点研究[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(14): 9-12.
- [35] BARRETT E, ROSS RP, O'TOOLE PW, et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine[J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113(2): 411-417.
- [36] 赵浩伊, 王迪, 张玉凤, 等. 肠道菌群异常与阿尔茨海默病发生相关性的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(4): 476-480.
- [37] AZIZ Q, DORÉ J, EMMANUEL A, et al. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(1): 4-15.
- [38] MAO JH, KIM YM, ZHOU YX, et al. Correction to: genetic and metabolic links between the murine microbiome and memory[J].

- Microbiome, 2020, 8(1): 73.
- [39] LINSTOW CUVON, SEVERINO M, METAXAS A, et al. Effect of aging and Alzheimer's disease-like pathology on brain monoamines in mice[J]. *Neurochem Int*, 2017, 108: 238-245.
- [40] YANO JM, YU K, DONALDSON GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [41] 田祖宏, 聂勇战. 肠道微生物与脑-肠轴交互作用的研究进展[J]. *传染病信息*, 2016, 29(5): 302-307.
- [42] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [43] YANG XQ, YU DK, XUE L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 475-487.
- [44] REZAEI ASL Z, SEPEHRI G, SALAMI M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive performance and restores synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112183.
- [45] BONFILI L, CECARINI V, GOGOI O, et al. Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 87: 35-43.

责任编辑: 龚学民