



电子、语音版

·论著·

阿尔茨海默病患者载脂蛋白E基因多态性与肠道菌群微生态的关系

薛萌, 张惠霞, 高莉娜, 李鹏, 焦晓园, 李芳
黄河三门峡医院神经内科, 河南 三门峡 472000

摘要:目的 探讨载脂蛋白E(ApoE)基因多态性与阿尔茨海默病(AD)患者肠道菌群的关系以及粪便微生物移植(FMT)的治疗效果。方法 纳入2023年1月至2024年12月黄河三门峡医院就诊的110例AD患者。检测患者的ApoE基因型,分为ApoE4携带组($\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$, 58例)与非携带组($\epsilon 3/\epsilon 3$, 52例)。比较2组肠道菌群(肠球菌、大肠埃希菌、乳杆菌、双歧杆菌)及短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸)水平。另将患者分为试验组(55例, FMT胶囊+常规药物)与对照组(55例, 安慰剂胶囊+常规药物)。比较2组患者的临床症状改善情况,通过临床痴呆评定量表(CDR)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、阿尔茨海默病协作研究日常能力量表(ADCS-ADL)、布里斯托粪便分型量表(BSFS)、胃肠道症状评定量表(GSRS)进行评估。比较试验组和对照组肠道的菌群分布和肠道菌群代谢产物。结果 ApoE4携带组肠球菌、大肠埃希菌数量高于非携带组,乳杆菌、双歧杆菌及短链脂肪酸水平低于非携带组($P < 0.05$)。FMT治疗后,试验组临床症状评分优于对照组,肠球菌、大肠埃希菌数量低于对照组,乳杆菌、双歧杆菌及短链脂肪酸水平高于对照组($P < 0.05$)。结论 AD患者中ApoE4携带者存在肠道菌群失衡, FMT可改善AD症状,并调节肠道菌群。

关键词:阿尔茨海默病;载脂蛋白E;基因多态性;肠道菌群

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.05.003

Association between apolipoprotein E gene polymorphism and gut microbiota ecology in patients with Alzheimer disease

XUE Meng, ZHANG Huixia, GAO Lina, LI Peng, JIAO Xiaoyuan, LI Fang

Department of Neurology, Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia, Henan 472000, China

Corresponding author: XUE Meng, Email: fjia558899@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the association between apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphism and gut microbiota in patients with Alzheimer disease (AD) and the therapeutic effect of fecal microbiota transplantation (FMT). **Methods** A total of 110 AD patients who attended Yellow River Sanmenxia Hospital from January 2023 to December 2024 were enrolled. The ApoE genotype was determined, and the patients were divided into ApoE4 carrier group (58 patients with $\epsilon 3/\epsilon 4$ or $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype) and non-carrier group (52 patients with $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype). The two groups were compared in terms of the levels of gut microbiota (*Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, and *Bifidobacterium*) and short-chain fatty acids (acetic acid, propionic acid, butyric acid, and isobutyric acid). In addition, the patients were divided into test group (55 patients treated with FMT capsules and conventional medications) and control group (55 patients treated with placebo capsules and conventional medications). These two groups were compared in terms of the improvement of clinical symptoms based on Clinical Dementia Rating (CDR), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Depression Rating (HAMD), Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living (ADCS-

基金项目: 2024年度河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20240685); 2024年国中康健集团有限公司科技计划项目(GZKJ-KJXX-QTHT-20240368)。

收稿日期: 2025-03-13; 修回日期: 2025-09-17

通信作者: 薛萌(1988—), 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事认知障碍疾病诊治的研究, Email: fjia558899@163.com。

ADL), Bristol Stool Form Scale (BSFS), and Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). The distribution of gut microbiota and their metabolic products were also compared between the test group and the control group.

Results Compared with the non-carrier group, the *ApoE4* carrier group had significantly higher numbers of *Enterococcus* and *Escherichia coli*, significantly lower numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, and significantly lower levels of short-chain fatty acids ($P < 0.05$). After FMT treatment, compared with the control group, the test group had significantly better clinical symptom scores, significantly lower numbers of *Enterococcus* and *Escherichia coli*, significantly higher numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, and significantly higher levels of short-chain fatty acids ($P < 0.05$).

Conclusions *ApoE4* carriers among AD patients exhibit gut microbiota dysbiosis, and FMT can improve the symptoms of AD and regulate gut microbiota.

Keywords: Alzheimer disease; apolipoprotein E; gene polymorphism; gut microbiota

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,以进行性认知功能下降为特征,与大脑中 β -淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结的形成有关,临床表现主要包括记忆力减退、认知障碍、语言障碍、定向障碍以及精神行为异常等^[1]。我国是痴呆患者最多的国家,截至2020年,我国60岁及以上痴呆患者1 507万,其中AD患者983万,死亡率居城乡居民总死亡原因第5位,呈逐年上升趋势^[2]。迄今为止,尚无特效药物能够治愈AD,常用药物主要包括胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂等,但效果有限^[3]。载脂蛋白E(apolipoprotein E, *ApoE*)基因的多态性在晚发型AD的遗传风险中占据主导地位^[4]。相关研究显示,65岁及以上的晚发型AD患者中,有40%~50%携带有*ApoE4*基因^[5]。单一*ApoE4*等位基因的携带可使AD发病风险增加3倍;当2个等位基因均为*ApoE4*时,患AD的风险增加8~12倍^[6]。目前,*ApoE*基因型检测已成为临床AD高危人群筛查的常规项目之一^[7]。然而,基因筛查后的早期精准干预仍是临床和科研人员面临的一大难题,亟待新的突破。脑-肠轴可能在AD发病机制中扮演关键角色。肠道菌群变化能够引起肠道屏障通透性上升及免疫系统激活,进而触发全身性炎症反应,损伤血脑屏障功能,加剧神经炎症与神经损伤,最终促进AD的发展^[8]。研究发现,*ApoE*基因多态性和肠道菌群微生态与AD密切相关,但尚无直接研究证实*ApoE*基因型作为晚发型AD最强的遗传危险因素与肠道菌群如何相互作用,且不同*ApoE*基因型的AD患者肠道菌群的差异尚不明确。因此,本研究旨在分析*ApoE*基因型与肠道菌群之间的关系,并对有价值的菌种进行研究和分析,为AD早期诊断提供更多证据,并验证是否能够通过调节AD患者肠道菌群,为患者构建健康肠道微生态,进而改善患者的认知功能,为防治AD提供新思路。

1 资料与对象

1.1 研究对象

纳入2023年1月至2024年12月于黄河三门峡医院就诊的110例AD患者。

纳入标准:①年龄60~80岁;②符合AD诊断标准^[9];③可定期随访,有陪护人,陪护人可以陪同受试者进行所有访视;④小学及以上文化程度,可以配合完成认知能力测定;⑤患者自愿参加所有的检查、评估、治疗研究和访视;⑥监护人签署知情同意书,且患者自愿参与研究。

排除标准:①既往有器质性肠道疾病和肠道手术;②甲状腺功能异常或糖尿病等影响肠道运动的代谢性疾病;③患有严重的肝脏、肾脏、心脑血管等疾病;④患有恶性肿瘤或严重的系统性疾病;⑤对本研究所用药物过敏或有禁忌证;⑥过去2周内服用抗生素、益生菌、益生元;⑦有重大脑血管疾病、脑肿瘤、帕金森病等可致认知障碍的疾病或有精神分裂症等精神疾病史。

本研究获黄河三门峡医院医学伦理委员会批准(伦理号:KY231221)。

1.2 研究方法

1.2.1 *ApoE*基因型的鉴定

所有受试者采集5 mL清晨空腹EDTA抗凝全血,采用血液基因组DNA提取试剂盒提取DNA。Primer Premier 5软件设计引物,*ApoE*基因正向引物:5'-AGGGTCTGATGGACGAGAC-3',反向引物:5'-GCTCACGGATGCTGCTGAGG-3'。对*ApoE*基因进行目的片段扩增。20 μ L PCR反应体系:2 μ L 10 \times 聚合酶链反应缓冲液,0.2 μ L HotStarTaq DNA多聚酶,4 μ L 5 \times Q-溶液,2 μ L dNTP混合物,1 μ L正向引物,1 μ L反向引物,1 μ L模板DNA,8.8 μ L蒸馏水。聚合酶链反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性15 min,94 $^{\circ}$ C变性50 s,63~58 $^{\circ}$ C退火1 min,72 $^{\circ}$ C延伸1 min,循环10次;94 $^{\circ}$ C变性50 s,57 $^{\circ}$ C退火1 min,72 $^{\circ}$ C延伸1 min,循环30次;最后72 $^{\circ}$ C延伸10 min。对聚合酶链反应产物进行电泳、纯化,DNA测序仪进行基因型鉴定。

根据*ApoE*基因型的鉴定结果分为*ApoE4*携带组($\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$)和非携带组($\epsilon 3/\epsilon 3$)。

1.2.2 肠道菌群微生态检测

收集患者粪便样本,进行肠道菌群微生态检测,探究

肠道菌群与AD的关联性。①肠道菌群分布:采集患者新鲜粪便5 g,加入45 mL的0.9%氯化钠注射液,充分混匀制成 10^{-1} (w/v)原液;随后按1:10连续稀释至 10^{-8} ,获得 10^{-8} 稀释的菌悬液。制备好菌悬液后,取50 μ L涂抹于专用厌氧和需氧培养基上,37℃培养。肠球菌、大肠埃希菌需氧培养24 h;乳杆菌、双歧杆菌厌氧培养48 h。菌落数=平均菌落数×稀释倍数。②肠道菌群代谢产物:采集新鲜粪便样本5 g,气相色谱-质谱联用法检测短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)水平,包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸。

1.2.3 菌群移植联合药物治疗AD疗效的前瞻性双盲随机对照临床研究

将AD患者随机分为试验组和对照组,每组55例。试验组患者接受口服粪便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)胶囊联合常规药物治疗,对照组患者接受口服安慰剂胶囊联合常规药物治疗。

FMT胶囊和安慰剂胶囊均由西安菌佑医疗科技发展有限公司提供。研究设计、数据收集、结果分析全流程,该公司未参与任何学术决策与操作,未对研究数据真实性、统计方法选择及结论形成施加影响。

FMT胶囊整个制备流程符合《肠菌移植制备和质控实验室标准化技术规范中国专家共识(2023版)》^[10]要求,确保移植安全性与可重复性。供体筛选遵循《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)》^[11]的标准。

受试者和研究人员均不知晓治疗分配。为了确保双盲,安慰剂的颜色、外观、重量和气味与FMT胶囊一致。为了提高FMT的成功率,第一次服用FMT胶囊前,患者需进行肠道准备:移植前24 h给予聚乙二醇(通常为2 L)清洁肠道,在FMT前使用泻药清洁肠道,可去除可能影响移植微生物定植的残留抗生素,以及艰难梭菌毒素和孢子^[12]。治疗期共8周。

受试者均接受常规药物治疗:治疗前2周内,患者停用抗生素、药物以及可能影响胃肠运动和分泌功能的药物;治疗当日起,给予口服常规药物至治疗期结束(胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏等,或谷氨酸受体拮抗剂如美金刚等。服用药物剂量可由接诊医师根据患者情况调整)。

试验组在常规药物的基础上服用FMT胶囊(每次移植20粒胶囊,每次移植 $\geq 2.5 \times 10^{12}$ CFU活菌,解冻后于10~20 min内温水吞服;每个疗程进行4次移植,隔天服用,7 d为1个疗程)。对照组在常规药物的基础上服用安慰剂胶囊(服用剂量和方式同FMT胶囊)。治疗期的第8个周末,对疗效进行评估。

2组AD患者的临床症状由临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)^[13]、蒙特利尔认知

评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)^[14]、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)^[15]、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)^[16]、阿尔茨海默病协作研究日常力量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale, ADCS-ADL)^[17]、布里斯托粪便分型量表(Bristol Stool Form Scale, BSFS)^[18]、胃肠道症状评定量表(Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS)^[19]评价。

CDR:0分为正常,0.5分为可疑痴呆,1分为轻度痴呆,2分为中度痴呆,3分为重度痴呆。MoCA:总分为0~30分,分数越低,认知功能障碍越严重。PSQI:总分为0~21分,得分越高,睡眠质量越差。HAMD:<7分为正常,7~17分可能有抑郁症,17~24分肯定有抑郁症,>24分为严重抑郁症。ADCS-ADL:包括基本日常生活活动(Basic Activities of Daily Living, BADL)和工具性日常生活活动(Instrumental Activities of Daily Living, IADL);BADL部分评估的是更基础的活动,如穿衣和洗澡,其最大得分是22分;而IADL部分则评估更高层次的功能活动,如食物准备和购物,其最大得分是56分。得分越低表示患者的功能障碍越严重。BSFS:用于评估排便习惯和粪便形态,分为7种类型,从硬块状到滴状流体不等,类型得分越低表示便秘越严重。GSRS:包括多个维度,如腹痛、消化不良、反流、腹泻等,每个维度一般采用1~7分的评分法,1分表示没有症状,7分表示症状非常严重,总分范围为0~112分,得分越高,表示胃肠功能越差。

对比2组AD患者的肠道菌群变化,包括肠道菌群分布情况和肠道菌群代谢产物情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验;治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组ApoE基因型一般资料比较

根据ApoE基因型鉴定结果分为ApoE4携带组($\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$)和非携带组($\epsilon 3/\epsilon 3$),其中ApoE4携带组58例,非携带组52例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 2组ApoE基因型肠道菌群分布情况比较

ApoE4携带组致病菌(肠球菌和大肠埃希菌)的数量高于非携带者,益生菌(乳杆菌和双歧杆菌)的数量低于非携带者($P < 0.05$),见表2。

2.3 2组ApoE基因型肠道SCFA水平比较

ApoE4携带组SCFA(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸)水平

表1 2组ApoE基因型一般资料比较

| 组别 | 例数 | 性别[n(%)] | | 年龄/岁;($\bar{x}\pm s$) | 病程/年;($\bar{x}\pm s$) | 体重指数/(kg/m ²);($\bar{x}\pm s$) |
|--------------|----|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------|--|
| | | 男 | 女 | | | |
| 非携带组 | 52 | 23(44.23) | 29(55.77) | 67.87±11.43 | 14.90±3.49 | 24.22±2.52 |
| ApoE4携带组 | 58 | 27(46.55) | 31(53.45) | 68.38±10.57 | 15.26±3.75 | 23.88±2.44 |
| χ^2/t 值 | | 0.060 | | 0.243 | 0.519 | 0.718 |
| P值 | | 0.807 | | 0.828 | 0.605 | 0.474 |

表2 2组ApoE基因型肠道菌群分布情况比较 [(CFU/g);($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | 例数 | 肠球菌 | 大肠埃希菌 | 乳杆菌 | 双歧杆菌 |
|----------|----|-----------|------------|-----------|-----------|
| 非携带组 | 52 | 4.63±1.24 | 7.85±1.19 | 8.06±0.88 | 8.19±0.64 |
| ApoE4携带组 | 58 | 7.45±1.08 | 11.14±1.32 | 5.79±0.63 | 6.66±0.43 |
| t值 | | 12.748 | 13.669 | 15.673 | 14.851 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

低于非携带组(P<0.05),见表3。

2.4 对照组与试验组临床症状比较

治疗前,对照组与试验组各临床症状评分比较,差异

无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后各临床症状评分均优于治疗前,且试验组各临床症状评分均优于对照组(P<0.05)。见表4。

表3 2组ApoE基因型肠道SCFA水平比较 [(μg/g);($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | 例数 | 乙酸 | 丙酸 | 丁酸 | 异丁酸 |
|----------|----|----------------|---------------|---------------|-------------|
| 非携带组 | 52 | 1323.67±422.15 | 767.81±137.13 | 756.82±105.77 | 71.62±20.19 |
| ApoE4携带组 | 58 | 1156.37±403.76 | 665.42±128.43 | 568.42±112.27 | 52.98±18.46 |
| t值 | | 2.123 | 4.043 | 9.030 | 5.058 |
| P值 | | 0.036 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表4 对照组与试验组临床症状情况比较 [分;($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | 例数 | CDR | | MoCA | | PSQI | | HAMD | |
|-----|----|-----------|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 2.52±0.51 | 1.88±0.49* | 15.36±4.22 | 18.33±3.46* | 14.86±3.15 | 13.82±3.18* | 18.42±4.67 | 16.22±3.15* |
| 试验组 | 55 | 2.49±0.61 | 1.59±0.32* | 15.79±4.18 | 21.22±3.18* | 15.18±3.42 | 11.33±3.45* | 18.66±3.05 | 14.46±3.74* |
| t值 | | 0.280 | 3.675 | 0.537 | 4.561 | 0.510 | 3.936 | 0.319 | 2.669 |
| P值 | | 0.780 | <0.001 | 0.592 | <0.001 | 0.611 | <0.001 | 0.750 | 0.009 |

| 组别 | 例数 | BADL | | IADL | | BSFS | | GSRs | |
|-----|----|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 12.36±2.65 | 14.69±2.47* | 28.64±4.65 | 32.63±4.33* | 3.22±1.05 | 4.72±1.24* | 61.64±5.77 | 46.67±6.17* |
| 试验组 | 55 | 12.48±2.44 | 16.77±2.09* | 28.19±4.21 | 36.49±4.58* | 3.08±1.17 | 5.69±1.18* | 61.13±5.69 | 34.57±7.22* |
| t值 | | 0.247 | 4.768 | 0.532 | 4.542 | 0.660 | 4.203 | 0.467 | 9.449 |
| P值 | | 0.805 | <0.001 | 0.596 | <0.001 | 0.510 | <0.001 | 0.642 | <0.001 |

注:CDR=临床痴呆评定量表;MoCA=蒙特利尔认知评估量表;PSQI=匹兹堡睡眠质量指数;HAMD=汉密尔顿抑郁量表;BADL=基本日常生活活动;IADL=工具性日常生活活动;BSFS=布里斯托粪便分型量表;GSRs=胃肠道症状评定量表。*为与同组治疗前比较,P<0.05。

2.5 对照组与试验组肠道菌群分布情况比较

治疗前,对照组与试验组肠道菌群分布情况比较,差异无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后致病菌(肠球菌和大肠埃希菌)的数量低于治疗前(P<0.05),两组治疗后益生菌(乳杆菌和双歧杆菌)的数量高于治疗前(P<0.05),且试验组致病菌(肠球菌和大肠埃希菌)的数量低于对照组,益生菌(乳杆菌和双歧杆菌)的数量高于对照组

(P<0.05)。见表5。

2.6 对照组与试验组肠道SCFA水平比较

治疗前,对照组与试验组肠道SCFA(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸)水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。2组治疗后肠道SCFA(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸)水平高于治疗前(P<0.05),且试验组SCFA(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸)水平平均高于对照组(P<0.05)。见表6。

表5 对照组与试验组肠道菌群分布情况比较 [(CFU/g); ($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | 例数 | 肠球菌 | | 大肠埃希菌 | | 乳杆菌 | | 双歧杆菌 | |
|------------|----|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 5.96±1.06 | 5.24±1.27 [*] | 9.56±1.24 | 8.07±1.15 [*] | 6.87±0.75 | 7.91±1.07 [*] | 7.53±0.59 | 8.22±0.52 [*] |
| 试验组 | 55 | 6.13±1.12 | 4.27±1.12 [*] | 9.42±1.22 | 6.93±1.31 [*] | 6.98±0.87 | 9.13±1.12 [*] | 7.36±0.62 | 9.69±1.06 [*] |
| <i>t</i> 值 | | 0.818 | 4.248 | 0.597 | 4.850 | 0.710 | 5.814 | 1.473 | 9.234 |
| <i>P</i> 值 | | 0.415 | <0.001 | 0.552 | <0.001 | 0.479 | <0.001 | 0.144 | <0.001 |

注:*为与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表6 对照组与试验组肠道SCFA水平比较 [($\mu\text{g/g}$); ($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | 例数 | 乙酸 | | 丙酸 | | 丁酸 | | 异丁酸 | |
|------------|----|--------------|---------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 55 | 1231.2±498.7 | 1386.4±476.5 [*] | 718.5±151.8 | 772.7±142.2 [*] | 668.2±123.7 | 746.3±132.5 [*] | 61.4±19.7 | 70.4±18.3 [*] |
| 试验组 | 55 | 1248.9±457.6 | 1589.8±419.5 [*] | 713.8±159.6 | 843.4±182.4 [*] | 657.1±152.9 | 815.4±146.7 [*] | 63.2±18.7 | 81.6±17.4 [*] |
| <i>t</i> 值 | | 0.194 | 2.375 | 0.160 | 2.270 | 0.420 | 2.593 | 0.508 | 3.311 |
| <i>P</i> 值 | | 0.846 | 0.019 | 0.873 | 0.025 | 0.675 | 0.011 | 0.612 | 0.001 |

注:*为与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

AD依据发病年龄可分为早发型AD与晚发型AD,前者多发生于65岁之前,而后者则在65岁之后更为常见^[20]。晚发型AD中,*ApoE*是最关键的风险因素,存在3种等位基因变异体:*ApoE2*、*ApoE3*和*ApoE4*,其中*ApoE4*等位基因被视为AD发病的遗传高危因子^[21]。*ApoE4*破坏脑内脂质稳态,影响新突触的产生、突触损伤的修复以及中间神经元信号的转导,从而导致认知和记忆障碍的发生和发展^[22]。本研究对110例AD患者进行*ApoE*基因型检测,结果发现*ApoE4*携带者有58例,占比高达52.73%,与国内其他学者^[23]的研究结果较为一致。

肠道菌群在调节代谢、免疫功能以及在宿主体内沉积等方面发挥着关键作用,这可能与调节AD病理有关^[24]。研究表明,无症状*ApoE4*携带者在痴呆症状出现前几十年就出现肠道代谢功能障碍,这可能促进疾病进展^[25]。肠道通过肠-脑轴与大脑紧密相连,来自中枢神经系统的输入可改变肠道功能,而从肠道到中枢神经系统的输入可调节特定症状^[26]。肠道屏障由黏液层、肠上皮和固有层组成,肠道屏障被破坏可导致渗透性增加,造成细菌移位和有害物质进入血流^[27]。Hammond等^[28]的研究显示,在老年人群中,*ApoE4*携带者与非携带者在肠道微生物组成上存在显著差异,这可能通过改变免疫途径和代谢途径来影响肠道健康和整体代谢功能,进而影响大脑健康,促进AD的进展。本研究初步选取肠球菌、大肠埃希菌、乳杆菌及双歧杆菌作为检测指标,主要基于这些菌群在AD相关菌群研究中常被报道以及检测方法的可操作性。其中,肠球菌与大肠埃希菌作为条件致病菌,其丰度升高可能提示肠道屏障功能受损,而乳杆菌与双歧杆菌作为常见益生菌,其减少则与肠道微生态失衡密切相关。本研究结果显示,*ApoE4*携带者致病菌(肠球

菌和大肠埃希菌)的数量高于非携带者,益生菌(乳杆菌和双歧杆菌)的数量低于非携带者,这提示*ApoE4*携带者可能存在肠道屏障功能受损。*ApoE4*蛋白与血管内皮功能等相关,这可能间接影响肠道血管的灌注和营养物质运输。一方面,肠道屏障功能减弱后,肠道通透性增加,使得致病菌更容易在肠道内定植和繁殖;另一方面,益生菌需要稳定的黏液层和适宜的pH环境来生长,肠道屏障破坏后,黏液层的组成和pH可能发生变化,不利于益生菌的黏附和生长。值得注意的是,肠道菌群构成复杂,关键菌属如拟杆菌、罗斯氏菌等未纳入本研究检测范围,可能限制了本研究对菌群-代谢轴全面变化的认识。未来研究应扩大菌群检测谱,结合宏基因组测序技术,系统评估包括拟杆菌在内的更多功能菌属及其代谢产物,以进一步明确*ApoE*基因型对肠道微生态的调控机制。SCFA能够通过激活G蛋白偶联受体,进而调控细胞内的信号传导级联反应,有助于增强上皮细胞顶端区域紧密连接蛋白的功能,控制离子与大分子的跨膜扩散以及微生物通透性,从而保护肠黏膜屏障的结构完整性^[29]。本研究结果表明,*ApoE4*携带者SCFA(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸)水平低于非携带者,这提示*ApoE4*携带者更容易出现肠道微生物的失衡,SCFA水平降低可能削弱肠道屏障功能,并影响代谢功能,这些变化可能进一步增加*ApoE4*携带者患AD等神经退行性疾病的风险。

*ApoE4*等位基因与肠道微生物失调之间存在关联,这种失调可能通过促进病原体的生长来加速AD的发展^[30]。因此,调整肠道微生物组可能是降低*ApoE4*携带者AD风险的一种潜在策略。口服FMT胶囊是通过将健康供者的粪便菌群移植到患者体内,恢复肠道菌群平衡,从而改善或消除AD症状的一种无创治疗方法^[31]。本研究对AD患者进行口服FMT胶囊治疗,结果发现治疗后,相较于对

照组,试验组临床症状明显改善,肠道致病菌数量降低,益生菌数量升高,且SCFA水平升高。这可能是由于FMT胶囊成功地将健康供体的粪便微生物群移植到患者体内,从而有效地恢复了肠道菌群的平衡。肠道菌群的平衡对于维持肠道健康至关重要,而肠道与大脑之间通过肠-脑轴存在着密切的联系。肠-脑轴通过免疫、内分泌和神经系统实现肠道微生物群与大脑之间的双向交互,进而影响大脑的发育和功能^[32]。因此,FMT胶囊通过改善肠道菌群,可能间接地促进了大脑功能的恢复,从而有效改善了AD患者的各种临床症状。

本研究虽明确了ApoE4基因型与AD患者肠道菌群失衡的关联及FMT的短期治疗效果,但仍存在一些局限性,需在后续研究中完善。首先,本研究共纳入110例AD患者,整体样本量较小,在进行亚组分析时,样本量进一步拆分,可能导致统计检验效力不足。后续研究需进一步扩大样本量,通过多中心、大样本数据增强本研究结果的可靠性与普适性。其次,本研究仅对FMT治疗后的短期(8周)效果进行评估,未开展长期(如6~12个月)随访。从临床实践角度看,治疗8周时改善的认知功能、日常活动能力及胃肠道症状,能否在更长时间内维持,是否存在疗效衰减或反弹,需要进一步延长随访期进行评估。

综上所述,与非携带者相比,ApoE4携带者肠道菌群微生态失衡更为严重,表现为致病菌增加、益生菌减少、有益代谢产物SCFA水平降低。口服FMT胶囊联合常规药物治疗,可显著改善AD患者的临床症状,纠正肠道菌群微生态失衡。FMT有望成为改善AD患者肠道菌群微生态失衡和临床症状的有效治疗方法,为AD的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789.
- [2] 汪尧尧,裴文辉,李宏娥,等. 2013—2021年中国≥40岁居民阿尔茨海默病死亡趋势分析[J]. *疾病监测*, 2024, 39(8): 1033-1037.
- [3] KHAN S, BARVE KH, KUMAR MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [4] HANEY MS, PÁLOVICS R, MUNSON CN, et al. APOE4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia[J]. *Nature*, 2024, 628(8006): 154-161.
- [5] MENTIS AFA, DARDIOTIS E, CHROUSOS GP. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: a conceptual framework[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1075-1097.
- [6] MARTENS YA, ZHAO N, LIU CC, et al. ApoE cascade hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias[J]. *Neuron*, 2022, 110(8): 1304-1317.
- [7] ApoE4与阿尔茨海默病专家共识编写组,中国人体健康科技促进会神经变性病专业委员会,国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心,等. ApoE4检测在阿尔茨海默病临床实践中的规范应用专家共识[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2024, 24(8): 657-667.
- [8] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease: pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [9] 田金洲,时晶,张学凯,等. 2011年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(4): 91-100.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会,中国感染免疫与微生态研究转化协作组. 肠菌移植制备和质控实验室标准化技术规范中国专家共识(2023版)[J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(6): 705-711.
- [11] 国家卫生健康委员会医院管理研究所,中华医学会肠外肠内营养学分会,中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组. 肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 747-756.
- [12] 中华医学会肠外肠内营养学分会,中国国际医疗保健促进会加速康复外科分会,中国微生态治疗创新联盟,等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(S1): 5-13.
- [13] NOSHENY RL, YEN D, HOWELL T, et al. Evaluation of the electronic clinical dementia rating for dementia screening[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(9): e2333786.
- [14] CARLEW AR, SMITH EE, GOETTE W, et al. Montreal cognitive assessment (MoCA) scores in medically compromised patients: a scoping review[J]. *Health Psychol*, 2021, 40(10): 717-726.
- [15] ZITSER J, ALLEN IE, FALGÀS N, et al. Pittsburgh sleep quality index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults[J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0270095.
- [16] ZIMMERMAN M, MARTINEZ JH, YOUNG D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(2): 384-388.
- [17] TENG E, LI YH, MANSER PT, et al. Cross-sectional and longitudinal assessments of function in prodromal-to-mild Alzheimer's disease: a comparison of the ADCS-ADL and A-IADL-Q scales[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023, 15(2): e12452.
- [18] BLAKE MR, RAKER JM, WHELAN K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea: predominant irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(7): 693-703.
- [19] ZAIKA S, PALIY I, CHERNOBROVYI V, et al. The study and comparative analysis of GerDQ and GSRs questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics[J]. *Prz Gastroenterol*, 2020, 15(4): 323-329.

- [20] ZHANG XX, TIAN Y, WANG ZT, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8(3): 313-321.
- [21] SERRANO - POZO A, DAS S, HYMAN BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(1): 68-80.
- [22] PIRES M, REGO AC. *ApoE4* and Alzheimer's disease pathogenesis - mitochondrial deregulation and targeted therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(1): 778.
- [23] 田洪伦,罗洁,韩小娟,等. 阿尔茨海默病患者Hcy、FOL、Vit B₁₂水平与*ApoE*基因多态性研究[J]. 中外医学研究, 2023, 21(18): 162-166.
- [24] 刘倩,胡天芹,王成斌,等. 肠道菌群与神经系统自身免疫性疾病的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(3): 81-89.
- [25] LIU CC, ZHAO J, FU Y, et al. Peripheral *ApoE4* enhances Alzheimer's pathology and impairs cognition by compromising cerebrovascular function[J]. Nat Neurosci, 2022, 25(8): 1020-1033.
- [26] 陈杏雨,李瑞娜,谢少为,等. 肠道微生物群与认知损害[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 90-94.
- [27] DUNLEAVY KA, RAFFALS LE, CAMILLERI M. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease: underpinning pathogenesis and therapeutics[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(12): 4306-4320.
- [28] HAMMOND TC, GREEN SJ, JACOBS Y, et al. Gut microbiome association with brain imaging markers, *APOE* genotype, calcium and vegetable intakes, and obesity in healthy aging adults[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1227203.
- [29] YAN JL, PAN YB, SHAO WM, et al. Beneficial effect of the short - chain fatty acid propionate on vascular calcification through intestinal microbiota remodelling[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 195.
- [30] HOU M, XU GL, RAN MS, et al. *APOE-ε4* carrier status and gut microbiota dysbiosis in patients with Alzheimer disease[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 619051.
- [31] HAZAN S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520925930.
- [32] MARANO G, MAZZA M, LISCI FM, et al. The microbiota-gut-brain axis: psychoneuroimmunological insights[J]. Nutrients, 2023, 15(6): 1496.

责任编辑:龚学民