

# 基于微生物群 - 肠 - 脑轴治疗阿尔茨海默病的研究进展

张 蝶<sup>1</sup>, 李佳璇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>海军第971医院中医科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学医学部中西医结合中心, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

## 摘 要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年患者中最常见的痴呆类型, 目前越来越多的研究发现微生物群 - 肠 - 脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)的失调可能是导致AD发病的一个潜在机制, 本文针对近年来基于MGBA治疗AD的研究进展作一阐述。

## 关键词

阿尔茨海默病, 微生物群 - 肠 - 脑轴

# Research Progress in the Treatment of Alzheimer's Disease Based on Microbiota-Gut-Brain Axis

Die Zhang<sup>1</sup>, Jiaxuan Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, No. 971 Hospital of the PLA Navy, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Integrative Chinese and Western Medicine Center, Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common Alzheimer's disease, and more and more studies have found that dysregulation of the microbiota-gut-brain axis (MGBA) may be a potential mechanism leading to the pathogenesis of AD. This article describes the recent research progress of

## MGBA-based treatment of AD.

### Keywords

Alzheimer's Disease, Microbiota-Gut-Brain Axis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以海马区 and 大脑皮层神经元丧失为特征的发展缓慢且不可逆的神经退行性疾病, 主要表现为记忆、认知等影响日常生活活动功能的进行性退化[1]。根据流行病学统计, 随着预期寿命的延长和人口老龄化的发生, 预计全球阿尔茨海默病的发病率将继续上升, 据估计, 2023 年为 65 岁及以上痴呆症患者提供的医疗保健、长期护理和临终关怀服务的总支出将达到 3450 亿美元, 阿尔茨海默病已经迅速成为本世纪代价最昂贵的疾病之一[2] [3]。阿尔茨海默病主要有两个特征性脑部病理变化: 细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积形成的神经炎斑和细胞内过磷酸化 Tau 蛋白堆积形成的神经原纤维缠结[4]。

胃肠道菌群, 即微生物群, 由数以万亿计的微生物细胞组成, 包括细菌、病毒、真菌和其他微生物体, 不仅在很大程度上参与维护宿主身体的正常健康, 还参与了大脑的发育以及行为、神经精神疾病和神经退行性疾病的调节[5]。已经在 AD 模型小鼠中反复观察到微生物群的组成差及含量变化均与淀粉样蛋白沉积的增加有关[6], 而 AD 患者样本中肠道微生物群的丰富度和多样性的减少也被证实与  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积和过磷酸化 Tau 蛋白病理负荷密切相关[7]。因此微生物群 - 肠 - 脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)为 AD 的治疗提供了一个有吸引力的新靶点, 肠道菌群对于认知障碍有潜在疗效, 从而减缓或阻止 AD 的进展。

近年来, 关于大脑和胃肠道之间的联系及其对代谢和神经系统疾病的潜在影响的研究越来越多, 本文基于 AD 发病机制与微生物群 - 肠 - 脑轴相关的研究进展作一阐述。

## 2. 微生物群 - 肠 - 脑轴与 AD

肠道和大脑之间的主要交流途径包括通过迷走神经直接交流, 以及肠道微生物产生直接作用于肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)、迷走神经和激活免疫、内分泌系统进行间接交流的物质(细胞因子和神经内分泌激素), 以此在肠道和大脑之间的交流中发挥重要作用[5]。ENS 常被称为“第二大脑”, 由神经元和神经胶质细胞组成, 支配着消化道并协调着消化道功能的许多方面, 包括渗透性、运动性、分泌、粘液产生和肠道免疫[8]。微生物群作为这个双向调节的复杂网络的一部分, 对于肠道和大脑之间的相互作用是不可或缺的, 它通过影响各种神经递质和神经调节剂的合成, 进而影响肠脑沟通和脑功能, 从而形成完善的微生物群 - 肠道 - 大脑轴[9]。

研究发现, MGBA 平衡的破坏与 AD、帕金森病等神经退行性疾病的发生有关[10]。Zhuang 等人进一步表明肠道微生物群的变化是从病理学上促进了 AD 的发病机制[11]。研究发现, AD 患者的肠道微生物群失衡, 表现为粪便微生物多样性降低, 一些有益细菌类群(如直肠杆菌、双歧杆菌、Dialister)数量减少, 而潜在致病微生物(如埃希氏菌/志贺氏菌、嗜酸乳杆菌、反刍球菌)数量增加[8]。这些研究有力地地表

明了微生物群在 AD 发病机制中的重要作用。因此, 通过各种途径干预 AD 患者的肠道微生物群已成为 AD 的治疗方法之一[12]。健康微生物群的菌群移植目前正在进行广泛的临床前和临床研究, 研究显示这能显著减少 AD 小鼠模型中的淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的病理变化, 这也揭示了基于微生物群-肠-脑轴可能是治疗 AD 的一个有前景的靶点[13]。

### 3. 作用机制

#### 3.1. 抗炎机制

AD 患者无症状时期,  $A\beta$  蛋白和活化的小胶质细胞积聚导致最初的炎症, 因为小胶质细胞作为大脑免疫系统的关键角色, 塑造了神经元的布线和活动、突触可塑性和吞噬功能, 并通过分泌生长因子支持神经元和神经元祖细胞的生存, 在衰老过程中, 小胶质细胞发展为高度反应性和不平衡状态, 加剧认知功能障碍, 包括大脑可塑性的改变和神经变性[7]。研究发现, 微生物群对小胶质细胞的成熟有深远的影响, 并通过分泌短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)有效地促进小胶质细胞的稳定状态[14], 这突显了微生物群-肠-脑轴的重要性。研究发现黄芩苷能够通过调节肠道微生物群和短链脂肪酸, 使小胶质细胞中的 cAMP-PKACREB-HDAC3 信号失活, 从而减少 IL-1 启动子上的 H3ace, 进而下调促炎因子 IL-1, 改善 AD 患者的神经炎症和认知能力[15]。除小胶质细胞活化外, 浸润的外周免疫细胞在 AD 相关神经炎症中的作用也日益受到重视。Wang 等[16]研究发现甘露特钠胶囊作为中国原创、国际首个靶向脑-肠轴的治疗 AD 新药可以有效地修复肠道微生物区系组成的改变, 降低粪便和血液中苯丙氨酸和异亮氨酸的浓度, 并减少了脑内促炎 T 辅助细胞 1 相关的神经炎症, 从而改善认知功能和缓解 AD。

NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的炎性体在神经炎症通路中起着至关重要的作用, 最近被强调为 AD 治疗的潜在靶点[17]。Shukla 等人提出, 肠道微生态紊乱可能会导致肠道中 NLRP3 的异常升高, 导致外周炎症的激活, 从而加剧中枢神经系统的神经炎症[18]。最近的一项研究发现, 吡啶类化合物具有基于 MGBA 的多重治疗的前景, 能上调芳香烃受体的生成, 抑制核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)信号通路的激活以及 NLRP3 炎性体的形成, 从而减少炎性细胞因子的释放[19]。由此可见, 肠道菌群代谢途径产生的吡啶类物质可能是通过 NF- $\kappa$ B/NLRP3 介导的信号通路调控中枢神经系统炎性改变, 从而治疗 AD。

#### 3.2. 增加神经递质

肠道微生物对谷氨酸、乙酰胆碱、多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的调节失衡与 AD 的认知功能障碍之间存在关联[20]。关于 AD 发病机制的胆碱能假说认为, 边缘系统和新皮层系统中胆碱能神经元的功能障碍和退化在很大程度上导致了 AD 患者出现记忆和定向力丧失、行为改变和人格异常[21]。越来越多的证据表明, 诸如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌等多种细菌能够合成乙酰胆碱等主要神经递质[22]。因此, 微生物群的益生菌可能会增加乙酰胆碱等神经递质的含量, 提高胆碱能神经元的数量, 改善学习或记忆能力, 治疗 AD。

研究表明, 植物乳杆菌菌株能产生乙酰胆碱, 并增强衰老和 D-半乳糖诱导的 AD 大鼠的学习和记忆能力[23]。Sayed 等人发现, 利用益生菌发酵技术生产的乳酸菌克菲尔可通过促进乙酰胆碱水平的恢复来保护海马和大脑皮层神经元。它可以通过增强胰岛素信号传导来降低  $A\beta$  蛋白和过磷酸化 Tau 蛋白的水平, 并在改善认知功能方面获益[24]。Chen 等人发现巴戟天中提取的果寡糖能够增加益生乳酸杆菌、抗炎双歧杆菌和其他一些产生神经递质的细菌的丰度, 同时上调大脑中乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的水平, 改善 AD 大鼠模型的认知障碍[25]。

### 3.3. 修复和保护血脑屏障

GBMA 信号传递的两大屏障是肠道屏障和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 它们的通透性受到包括肠道微生物群、炎症信号和压力在内的各种因素的调节[26]。当肠道屏障受损时, 与微生物相关的细胞因子和细菌产物便会进入全身循环, 由此产生的炎症反应被触发, 炎症因子被释放, 通过 BBB 对中枢神经系统产生影响, 进而导致神经炎症和神经退行性变化[27]。而出现在 AD 患者早期的 BBB 功能障碍正是导致包括加剧 A $\beta$  蛋白堆积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症和氧化应激等一系列病理事件发生的原因[28], 这提示我们修复和保护 BBB 可能是一种很有潜力的治疗方法。

研究发现, 作为肠道微生物群衍生的产物, 脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌外膜的一种成分, 它在 AD 患者的血浆水平中高表达, 并与外周循环中的 Toll 样受体 4 (Toll-like Receptor 4, TLR4)、高糖基化终产物受体(Receptor for AGE, RAGE)相互作用, 导致促炎因子和全身炎症的产生, 这与血脑屏障损伤有关, 因此靶向 TLR4 或 RAGE 信号通路以阻断全身炎症似乎有望用于干预 AD 的 BBB 功能障碍[28]。杨等人证明, 使用由乳酸杆菌、干酪乳杆菌、双歧杆菌和嗜酸乳杆菌组成的益生菌-4 (ProBiotic-4)显著减轻了与衰老相关的肠道屏障和血脑屏障的破坏, 降低了血浆和脑内 LPS 的浓度, 降低了 TLR4 的表达, 以及脑内 NF- $\kappa$ B 的核转位, 从而改善微生物脑轴和认知功能的缺陷[29]。Fasina 等人发现, 天麻素通过维持肠道屏障和血脑屏障的功能, 阻止肠道中产生的 LPS 进入血液和大脑, 降低促炎细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6)的水平, 抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路, 从而改善小鼠的认知功能[30]。

### 3.4. 抗氧化应激

氧化应激已被认为是导致衰老和包括 AD 在内的多种神经退行性疾病进展的一个因素。活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的增加与年龄和疾病依赖性线粒体功能丧失、金属平衡改变和抗氧化防御能力降低有关, 直接影响神经元的突触活动和神经传递, 从而导致认知功能障碍[31]。因此开发针对抗氧化应激治疗 AD 的药物已成为一个有前途的研究领域。

在 3xTg AD 小鼠模型中, 服用益生菌组合可显著改善 sirtuin 1 (SIRT-1)神经保护蛋白水平和抗氧化状态, 降低小鼠脑内蛋白羰基标记物和氧化应激标记物[32]。富硒干酪乳杆菌 ATCC 393 通过恢复肠道微生物群平衡来缓解氧化应激和神经炎症, 保护脑神经元免受氧化应激和神经炎症等产生的神经毒性的影响, 有望成为预防 AD 的食品添加剂[33]。Weng 等人发现山茶油能够提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的水平, 抑制高级糖基化终产物受体/NF $\kappa$ B 信号传导和小胶质细胞活化, 减少神经炎症, 并通过抑制与 AD 相关的 Tau 蛋白的表达促进自噬, 从而逆转 AD 的脑病理改变[34]。此外, 膳食多酚的干预可能为预防神经退行性疾病提供新的途径, 而肠道菌群可作为多酚疗法治疗神经退行性疾病的枢纽[35]。覆盆子多酚通过增加有益细菌的数量和肠道定殖率, 进而清除体内多余的活性氧自由基、激活一系列有关下调 ROS 含量的代谢途径, 从而有助于阿尔茨海默病的缓解[36]。

## 4. 展望

综上所述, 近些年越来越多的研究发现靶向微生物区 - 肠道 - 脑轴可能通过抗炎、增加神经递质、维持血脑屏障的稳定性和通透性、抗氧化应激等机制发挥对 AD 认知功能障碍的治疗潜力, 同时药用植物及其提取物作为补充和替代干预措施也受到了诸多关注, 有望成为开发 AD 候选药物的宝贵来源。但由于缺乏更多关于 AD 发生的确切生物学机制的理解, 因此临床上能够有效治愈 AD 的治疗方法还未出现。要确定靶向微生物 - 肠 - 脑轴是否能显著改善临床表现, 减缓或停止 AD 的进展, 以及改善 AD 患者的预后, 还有很多工作要做。



## 参考文献

- [1] Se Thoe, E., Fauzi, A., Tang, Y.Q., *et al.* (2021) A Review on Advances of Treatment Modalities for Alzheimer's Disease. *Life Sciences*, **276**, Article ID: 119129. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119129>
- [2] Zhang, X.X., Tian, Y., Wang, Z.T., *et al.* (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- [3] (2023) 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **19**, 1598-1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- [4] Liu, S., Gao, J., Zhu, M., *et al.* (2020) Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular Neurobiology*, **57**, 5026-5043. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>
- [5] Escobar, Y.N.H., O'piela, D., Wold, L.E., *et al.* (2022) Influence of the Microbiota-Gut-Brain Axis on Cognition in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **87**, 17-31. <https://doi.org/10.3233/JAD-215290>
- [6] Wiatrak, B., Balon, K., Jawień, P., *et al.* (2022) The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Development of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4862. <https://doi.org/10.3390/ijms23094862>
- [7] Cryan, J.F., O'riordan, K.J., Cowan, C.S.M., *et al.* (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, **99**, 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- [8] Murray, E.R., Kemp, M. and Nguyen, T.T. (2022) The Microbiota-Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: A Review of Taxonomic Alterations and Potential Avenues for Interventions. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **37**, 595-607. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac008>
- [9] Strandwitz, P. (2018) Neurotransmitter Modulation by the Gut Microbiota. *Brain Research*, **1693**, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- [10] Doifode, T., Giridharan, V.V., Generoso, J.S., *et al.* (2021) The Impact of the Microbiota-Gut-Brain Axis on Alzheimer's Disease Pathophysiology. *Pharmacological Research*, **164**, Article ID: 105314. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105314>
- [11] Zhuang, Z.Q., Shen, L.L., Li, W.W., *et al.* (2018) Gut Microbiota Is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **63**, 1337-1346. <https://doi.org/10.3233/JAD-180176>
- [12] Zhang, F., Zhong, R.J., Cheng, C., *et al.* (2020) New Therapeutics beyond Amyloid- $\beta$  and Tau for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, **42**, 1382-1389. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00565-5>
- [13] Kim, M.S., Kim, Y., Choi, H., *et al.* (2020) Transfer of a Healthy Microbiota Reduces Amyloid and Tau Pathology in an Alzheimer's Disease Animal Model. *Gut*, **69**, 283-294. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317431>
- [14] Dave, B.P., Shah, Y.B., Maheshwari, K.G., *et al.* (2023) Pathophysiological Aspects and Therapeutic Armamentarium of Alzheimer's Disease: Recent Trends and Future Development. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 3847-3884. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01408-7>
- [15] Zhang, S., Wei, D., Lv, S., *et al.* (2022) Scutellarin Modulates the Microbiota-Gut-Brain Axis and Improves Cognitive Impairment in APP/PS1 Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, **89**, 955-975. <https://doi.org/10.3233/JAD-220532>
- [16] Wang, X., Sun, G., Feng, T., *et al.* (2019) Sodium Oligomannate Therapeutically Remodels Gut Microbiota and Suppresses Gut Bacterial Amino Acids-Shaped Neuroinflammation to Inhibit Alzheimer's Disease Progression. *Cell Research*, **29**, 787-803. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>
- [17] Feng, Y.S., Tan, Z.X., Wu, L.Y., Dong, F. and Zhang, F. (2020) The Involvement of NLRP3 Inflammasome in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Ageing Research Reviews*, **64**, Article ID: 101192. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101192>
- [18] Shukla, P.K., Delotterie, D.F., Xiao, J., *et al.* (2021) Alterations in the Gut-Microbial-Inflammasome-Brain Axis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cells*, **10**, Article 779. <https://doi.org/10.3390/cells10040779>
- [19] Sun, J., Zhang, Y., Kong, Y., *et al.* (2022) Microbiota-Derived Metabolite Indoles Induced Aryl Hydrocarbon Receptor Activation and Inhibited Neuroinflammation in APP/PS1 Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, **106**, 76-88. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.08.003>
- [20] Chen, Y., Xu, J. and Chen, Y. (2021) Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*, **13**, Article 2099. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
- [21] Gedankien, T., Tan, R.J., Qasim, S.E., *et al.* (2023) Acetylcholine Modulates the Temporal Dynamics of Human Theta Oscillations during Memory. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5283. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41025-y>
- [22] Stolzer, I., Scherer, E., Süß, P., *et al.* (2023) Impact of Microbiome-Brain Communication on Neuroinflammation and Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14925.

- <https://doi.org/10.3390/ijms241914925>
- [23] Goyal, D., Ali, S.A. and Singh, R.K. (2021) Emerging Role of Gut Microbiota in Modulation of Neuroinflammation and Neurodegeneration with Emphasis on Alzheimer's Disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **106**, Article ID: 110112. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110112>
- [24] El Sayed, N.S., Kandil, E.A. and Ghoneum, M.H. (2021) Enhancement of Insulin/PI3K/Akt Signaling Pathway and Modulation of Gut Microbiome by Probiotics Fermentation Technology, a Kefir Grain Product, in Sporadic Alzheimer's Disease Model in Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 666502. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666502>
- [25] Chen, D., Yang, X., Yang, J., *et al.* (2017) Prebiotic Effect of Fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's Disease in Rodent Models by Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, Article 309582. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00403>
- [26] Mayer, E.A., Nance, K. and Chen, S. (2022) The Gut-Brain Axis. *Annual Review of Medicine*, **73**, 439-453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
- [27] Morris, G., Fernandes, B.S., Puri, B.K., *et al.* (2018) Leaky Brain in Neurological and Psychiatric Disorders: Drivers and Consequences. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **52**, 924-948. <https://doi.org/10.1177/0004867418796955>
- [28] Liu, S., Gao, J., Liu, K. and Zhang, H.L. (2021) Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Implications of the Blood-Brain Barrier as an Intervention Target. *Mechanisms of Ageing and Development*, **199**, Article ID: 111560. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111560>
- [29] Yang, X., Yu, D., Xue, L., *et al.* (2020) Probiotics Modulate the Microbiota-Gut-Brain Axis and Improve Memory Deficits in Aged SAMP8 Mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **10**, 475-487. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.07.001>
- [30] Fasina, O.B., Wang, J., Mo, J., *et al.* (2022) Gastrodin from *Gastrodia elata* Enhances Cognitive Function and Neuroprotection of AD Mice via the Regulation of Gut Microbiota Composition and Inhibition of Neuron Inflammation. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 814271. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.814271>
- [31] Plascencia-Villa, G. and Perry, G. (2023) Roles of Oxidative Stress in Synaptic Dysfunction and Neuronal Cell Death in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*, **12**, Article 1628. <https://doi.org/10.3390/antiox12081628>
- [32] Bonfili, L., Cecarini, V., Cuccioloni, M., *et al.* (2018) SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. *Molecular Neurobiology*, **55**, 7987-8000. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0973-4>
- [33] Qiao, L., Chen, Y., Song, X., *et al.* (2022) Selenium Nanoparticles-Enriched *Lactobacillus casei* ATCC 393 Prevents Cognitive Dysfunction in Mice Through Modulating Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Nanomedicine*, **17**, 4807-4827. <https://doi.org/10.2147/IJN.S374024>
- [34] Weng, M.H., Chen, S.Y., Li, Z.Y., *et al.* (2020) Camellia Oil Alleviates the Progression of Alzheimer's Disease in Aluminum Chloride-Treated Rats. *Free Radical Biology and Medicine*, **152**, 411-421. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.004>
- [35] Espín, J.C., González-Sarrías, A. and Tomás-Barberán, F.A. (2017) The Gut Microbiota: A Key Factor in the Therapeutic Effects of (Poly) Phenols. *Biochemical Pharmacology*, **139**, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.04.033>
- [36] Hu, B., Shi, Y., Lu, C., *et al.* (2023) Raspberry Polyphenols Alleviate Neurodegenerative Diseases: Through Gut Microbiota and ROS Signals. *Food & Function*, **14**, 7760-7779. <https://doi.org/10.1039/D3FO01835K>