

综述

## 营养干预对阿尔茨海默病相关认知障碍影响的研究进展

蒋昕婷, 黄高忠

上海交通大学医学院附属第六人民医院特需医疗科, 上海 200233

**[摘要]** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的神经退行性疾病, 其发病隐匿、病程进展缓慢。AD 从仅有大脑病理改变到临床可识别的认知功能改变, 受生物体内外的多种环境因素的影响, 可持续数十年。认知障碍是 AD 的一个重要临床特征, 影响老年人晚年生存质量, 而现有的 AD 治疗药物尚不能治愈该疾病, 提示早期预防 AD 相关认知障碍的重要性。目前关于营养与 AD 的关系的研究, 大部分支持营养干预为 AD 相关认知障碍的一种预防方法。饮食的补充或限制对 AD 相关认知障碍的作用与多条途径相关。值得注意的是, 肠道微生物群作为饮食对宿主作用的重要介质, 可通过“微生物群-肠道-大脑轴”影响大脑认知功能。某些食物具有的抗氧化、抗炎的性质有利于改善大脑认知功能。该文分析近些年相关研究, 对某些单一营养成分 (维生素、多酚、长链多不饱和脂肪酸) 和整体饮食模式 (地中海饮食、高血压防治饮食、延缓神经退行性疾病的地中海饮食模式、生酮饮食) 对认知功能的影响进行讨论, 以期为 AD 相关认知障碍的预防和治疗提供思路 and 参考。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 饮食模式; 营养成分; 认知障碍; 预防

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.06.017 **[中图分类号]** R479 **[文献标志码]** A

## Research progress in the effect of nutritional intervention on cognitive impairment related to Alzheimer's disease

JIANG Xinting, HUANG Gaozhong

Department of VIP Clinical, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative disease with insidious onset and slow progression. The progression of AD from only brain pathological changes to clinically identifiable cognitive changes is affected by a variety of environmental factors inside and outside the organism and can last for decades. Cognitive impairment is an important clinical feature of AD that impairs the quality of life of the elderly in their later years, and the available drugs for the treatment of AD have failed to cure the disease, indicating the importance of early prevention of AD-related cognitive impairment. Most current research on the relationship between nutrition and AD takes nutritional intervention as a preventive method for AD-related cognitive impairment. The role of dietary supplement or restriction on AD-related cognitive impairment is related to multiple pathways. It is worth noting that the gut microbiome, as an important medium in the effect of dietary on the host, can influence cognitive function through the "microbial-gut-brain axis". The antioxidant and anti-inflammatory properties of some foods are beneficial for improving cognitive function. In this paper, relevant studies in recent years were analyzed to discuss the effects of certain single nutrients (vitamins, polyphenols, and long chain polyunsaturated fatty acids) and overall nutritional patterns (Mediterranean diet, dietary approaches to stop hypertension diet, Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay, and ketogenic diet) on cognitive function, so as to provide ideas and reference for the prevention and treatment of AD-related cognitive impairment.

**[Key words]** Alzheimer's disease (AD); dietary pattern; nutritional composition; cognitive cognitive impairment; prevention

痴呆症包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 及其他痴呆症, 其中以 AD 最为常见 (占 60%~80%)。AD 是一项全球性的健康问题<sup>[1]</sup>, 其特征是与年龄和特

定的神经病理表现相关的进行性认知下降<sup>[2]</sup>。轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 被认为是 AD 前期, 表现为认知功能轻度损害, 可被神经心理学测验识别, 但不影响日常活动<sup>[2]</sup>。AD 的特

**[作者简介]** 蒋昕婷 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: jiangxinting0914@163.com。

**[通信作者]** 黄高忠, 电子信箱: huanggaozhong@126.com。

**[Corresponding Author]** HUANG Gaozhong, E-mail: huanggaozhong@126.com.

征性神经病理表现包括神经元外淀粉样蛋白- $\beta$  (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 的异常沉积和神经元内微管蛋白 tau 过度磷酸化形成的神经原纤维缠结 (nerve fiber tangles, NFT), 神经元内外的病理表现导致突触强度降低、突触丢失和神经变性<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现, AD 的病理表现与肠道微生物群失调有关。肠道微生物群失调对 AD 相关认知障碍的影响可能通过改变肠道屏障和血脑屏障的通透性, 使肠道产物 [淀粉样蛋白、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等] 到达循环系统并进入中枢神经系统; 这些肠道产物可促进星形胶质细胞增生、NFT 积累和脑血管淀粉样变性。饮食能调节肠道微生物群的组成。肠道微生物群是饮食对宿主作用的重要介质, 可通过“微生物群-肠道-大脑轴”影响认知功能<sup>[4-5]</sup>。

认知功能的下降是多种因素交互作用的结果。营养、锻炼、社交活动、睡眠等因素, 会影响认知功能下降的进程<sup>[6]</sup>。2022年5月发布的《营养干预在阿尔茨海默病四级预防策略中的临床意义》, 提出依托 AD 连续性病理过程的“四级预防”策略, 并强调膳食营养干预在每一级预防中的重要地位, 为我国 AD 相关认知障碍的防治提供了新的思路<sup>[7]</sup>。现有的 AD 治疗药物尚不能治愈该疾病。因此, 应该重视对 AD 相关认知障碍的非药物治疗, 通过膳食营养干预防治疾病。本文介绍了目前研究较为广泛且具有代表性的对 AD 相关认知障碍有影响的单一营养成分以及整体饮食模式。

## 1 单一营养成分对 AD 相关认知障碍的影响

### 1.1 维生素

B 族维生素中的叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 B<sub>12</sub> 是参与一碳代谢途径 (只含 1 个碳原子的有机基团生成和转移的代谢) 必要的辅助因子。这 3 种 B 族维生素对 AD 相关认知障碍的影响与其参与甲硫氨酸循环有关。这些 B 族维生素的缺乏可导致体内同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 聚集, 从而降低 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 水平; SAM 可作为甲基供体诱导 DNA 去甲基化, 从而增加与 AD 发生相关基因的过度表达<sup>[8]</sup>。Hcy 是 AD 的危险因素<sup>[9]</sup>。一项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)<sup>[10]</sup> 发现每日补充 0.8 mg 叶酸、0.5 mg 维

生素 B<sub>12</sub> 和 20 mg 维生素 B<sub>6</sub> 可降低 Hcy 浓度, 延缓 MCI 患者的病情进展。而较高水平的 Hcy 可增加老年人患 AD 的风险<sup>[9]</sup>。然而, KWOK 等<sup>[11]</sup> 发现对高血清 Hcy 水平 ( $\geq 10.0$  mmol/L) 的 MCI 患者每日补充 0.5 mg 维生素 B<sub>12</sub> 和 0.4 mg 叶酸并不能改善已经受损的认知功能, 仅可短期调节 MCI 患者的抑郁情绪, 并且发现了阿司匹林和 B 族维生素的药物-营养交互作用。动物实验研究结果显示, 维生素 B<sub>3</sub> 与其高度选择性的受体羟基羧酸受体 2 (hydroxycarboxylic acid receptor 2, HCAR2) 相互作用, 可减轻 AD 模型小鼠 (5xFAD 小鼠) 小胶质细胞淀粉样斑块负荷和神经元营养不良<sup>[12]</sup>。目前维生素 B<sub>3</sub> 的补充与人群认知障碍方面的研究较少。一项分析了 741 例 AD 患者和 743 名认知健康供者的冷冻大脑标本的研究<sup>[13]</sup> 结果表明, 维生素 A 及其代谢产物 (叶黄素、玉米黄质、 $\alpha$ -生育酚等) 可能在保护大脑认知功能方面存在协同作用。维生素 A、C、E 等对认知有积极影响<sup>[13-14]</sup>。一项维生素联合补充试验<sup>[14]</sup> 连续进行了 8 年, 在试验结束后的第 6 年其对认知的积极影响仍存在, 表现为更好的情景记忆、语言记忆, 特别是在基线时抗氧化水平较低的人群中, 该积极影响更加显著。该研究提示多种维生素联合补充可能更益于改善认知功能。然而一项涉及 2 824 例患有心血管疾病或存在心血管疾病风险的妇女的 RCT<sup>[15]</sup>, 发现补充维生素 A、C、E 并没有延缓这些女性的认知衰退, 这提示维生素补充对认知功能的影响存在不确定性。综上, 由于在抽样人群、维生素补充剂量和种类、维生素补充时间和其他药物影响等方面存在的差异, 可能导致研究结果不同, 仍然需要更多关于维生素补充预防或延缓 AD 相关认知障碍的证据。

### 1.2 多酚

多酚是广泛分布于植物界的一大类植物化学物质, 大约有 8 000 种不同的结构, 其特征是有 1 个或多个羟基的芳香环。多酚常见于水果、蔬菜、全谷物、橄榄油和绿茶等<sup>[16]</sup>。来源于饮食的多酚在抗炎、减轻氧化应激和保护内源性化合物免受氧化损伤、调节新陈代谢、改善内皮功能和血小板功能等方面发挥着关键作用<sup>[17]</sup>。既往研究<sup>[18-20]</sup> 表明, 姜黄素、绿茶多酚 (epigallocatechin gallate, EGCG)、桑色素、白藜芦醇、鞣酸等精制多酚, 能够缓解与衰老相关的认知障碍的进展。SHISHTAR 等<sup>[21]</sup> 评估了人体长期摄

入膳食类黄酮和认知障碍之间的关系,结果表明摄入高水平的类黄酮膳食可降低AD的患病风险。一项前瞻性安慰剂对照试验研究<sup>[22]</sup>发现补充富含多酚的冻干葡萄粉可减轻MCI个体大脑病理改变,对认知功能下降具有保护作用。KAPLAN等<sup>[23]</sup>研究发现高多酚饮食对与年龄相关的脑萎缩具有神经保护作用。多酚具有较强的抗氧化活性,其对认知功能的益处是多种酚类物质协同作用的结果。

### 1.3 长链多不饱和脂肪酸

长链多不饱和脂肪酸(long chain polyunsaturated fatty acid, LC-PUFA)由 $\omega$ -6脂肪酸和 $\omega$ -3脂肪酸组成。其中, $\omega$ -3脂肪酸与认知关系的研究较多。 $\omega$ -3脂肪酸主要包括二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。存在于大脑神经元膜上的G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCR)是多巴胺和5-羟色胺的受体<sup>[24]</sup>。 $\omega$ -3脂肪酸和GPCR的活性相关,因此 $\omega$ -3脂肪酸对神经元组织的正常功能至关重要<sup>[24]</sup>。人体主要从膳食中获得 $\omega$ -3脂肪酸。膳食 $\omega$ -3脂肪酸的慢性缺乏会影响大脑的正常功能,导致认知能力下降、记忆缺陷和空间导航受损,并可能与包括情绪障碍和痴呆在内的神经系统疾病有关<sup>[24]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议每日摄入500 mg EPA和DHA,约50 g三文鱼中即包含上述含量的物质<sup>[25]</sup>。美国2011—2014年的一项国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据表明,饮食中 $\omega$ -3和 $\omega$ -6脂肪酸的摄入量减少可能会导致认知能力低下,而摄入2种脂肪酸的比例变化与认知能力之间没有显著相关性<sup>[26]</sup>。一项系统评价<sup>[27]</sup>研究 $\omega$ -3脂肪酸与基线认知状态不同的老年人群认知能力的关系,结果显示在纳入的14项RCT中有10项提示老年人群认知功能的某些领域(工作记忆、执行功能、言语记忆、短期记忆、知觉速度等)得到改善,提示 $\omega$ -3脂肪酸补充对老年人群认知能力有积极影响。且 $\omega$ -3脂肪酸补充对认知能力的影响也可能与老年人群基线认知状态有关<sup>[27]</sup>。临床试验评估LC-PUFA对认知能力的影响时可能受到脂肪酸的类型和来源、受试者不同的基线认知状态等的影响<sup>[28]</sup>,因此可能需要更多的研究,以便更准确地了解LC-PUFA对AD相关认知障碍的影响。

## 2 整体饮食模式对AD相关认知障碍的影响

由于人体日常膳食的多样性,整体饮食模式相较于单一的营养成分在预防和延缓认知障碍的发生、发展以及改善临床症状方面发挥更重要的作用。目前,研究较多的与AD相关认知障碍有关的饮食模式有地中海饮食(Mediterranean diet, MeDi饮食)、高血压防治饮食(dietary approaches to stop hypertension diet, DASH饮食)、延缓神经退行性疾病的地中海饮食模式(Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay, MIND饮食)和生酮饮食(ketogenic diet, KD)。

### 2.1 MeDi饮食模式

MeDi饮食泛指希腊、法国、意大利等地中海沿岸国家的常见饮食模式,食物种类丰富多样,核心是橄榄油<sup>[29]</sup>。传统的MeDi饮食的特点是大量摄入植物性食物(蔬菜、豆类、水果、谷物、坚果),大量食用橄榄油作为单不饱和脂肪酸的主要来源,适当食用鸡蛋、鱼类、海鲜、禽类和乳制品(奶酪和酸奶),少量食用富含饱和脂肪酸的红肉<sup>[29-30]</sup>。一项关于认知障碍人群的横断面研究<sup>[31]</sup>发现,在较低的MeDi饮食依从性人群中,其脑脊液中与AD相关的生物标志物的水平发生改变( $A\beta$ 42/40比值较低、p-Tau-181浓度较高)、海马体积较小、记忆测试得分较低,证实了MeDi饮食是记忆衰退和大脑中颞叶萎缩的保护因素。对7 756例年龄相关性黄斑变性的患者的观察性分析发现,坚持MeDi饮食与较低的认知障碍风险有关<sup>[32]</sup>。一项系统评价<sup>[33]</sup>总结了MeDi饮食对认知功能保护作用的依据:植物性饮食模式可降低生物体氧化应激的水平和促炎症生物标志物的表达水平,而这些促炎症生物标志物(C反应蛋白、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ )则在衰老和与年龄相关的疾病中发挥重要作用,如心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、神经退行性疾病和癌症。CVD是AD的一大危险因素,MeDi饮食对于CVD的预防作用已被证实。一项RCT<sup>[34]</sup>表明,MeDi饮食在预防主要CVD(心肌梗死、血运重建、缺血性卒中、外周动脉疾病和心血管死亡)复合终点方面优于低脂饮食。MeDi饮食可能通过预防或延缓CVD的发生减轻AD对大脑造成的认知损伤。一项meta分析<sup>[35]</sup>



发现,对MeDi饮食依从性较高的非痴呆老年人整体认知功能下降的风险较低,但非痴呆老年人较高的MeDi饮食依从性与MCI和痴呆的发生率无关。未来期望更多研究者在AD人群进一步开展前瞻性干预试验以明确MeDi饮食对AD相关认知障碍的影响。

## 2.2 DASH饮食模式

DASH饮食是1997年由美国一项大型高血压防治计划提出的饮食模式,其基本饮食理念是强调每日全谷物食品、水果、蔬菜、坚果、豆类的摄入,并减少饮食中油脂(特别是动物性油脂)、含糖食品和钠的摄入,是目前公认的预防及控制高血压最好的饮食模式<sup>[36]</sup>。目前DASH饮食对认知功能影响的证据相对有限。但高血压作为认知障碍的一个独立的危险因素,与老年人的认知功能显著相关<sup>[37]</sup>。收缩压干预试验证明了将血压控制在120 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下显著地降低了MCI的发生率<sup>[38]</sup>。在一项队列研究中,DANIEL等<sup>[39]</sup>发现总体DASH饮食依从性与认知功能无关;而对食物组的成分分析中,发现增加全谷物、坚果、豆类的摄入量和减少甜味饮料的摄入量会改善晚年认知功能。这说明DASH饮食依从性与认知功能之间的关系可能因食物组成分不同而存在差异,有待于进一步探究。DASH饮食中富含的不饱和脂肪酸、抗氧化剂和多酚类物质可以抑制与认知障碍相关的大脑神经炎症<sup>[40]</sup>。因此,长期坚持DASH饮食可能在维持晚年认知功能方面发挥作用。

## 2.3 MIND饮食模式

MIND饮食是专门针对大脑健康开发的饮食模式<sup>[41]</sup>。MIND饮食主要包括10种推荐摄入食品(绿叶蔬菜、其他颜色蔬菜、坚果、浆果、豆类、全谷类、鱼类、家禽肉、橄榄油和红葡萄酒)以及5种限制类摄入食品(红肉、黄油/奶油、奶酪、蛋糕/甜点、油炸食品/快餐)。该饮食模式具有抗炎特性。MIND与MeDi饮食共享许多食物组,不同之处在于MIND饮食将绿叶蔬菜与浆果类细分为不同的种类(强调两者的摄入),将蛋糕及甜点归为一类,调整了水果及鱼类的摄入比例<sup>[41]</sup>。《中国阿尔茨海默病一级预防指南》在认知障碍高危老年人群中提倡MIND饮食(A级推荐)。近期一项研究<sup>[42]</sup>发现,健康的生

活方式(以下方面能做到4项:坚持MIND饮食,保持阅读、拼图等认知活动,每周至少运动150 min,不吸烟,限制饮酒)能让大脑保持敏锐,显著降低患AD的风险。澳大利亚一项基于大样本人群的纵向队列研究<sup>[43]</sup>发现,对MIND饮食的高度依从性与认知障碍发生风险下降相关,并且经敏感性测试分析发现坚果是唯一与认知障碍独立相关的成分。认知复原力是指尽管大脑存在病理改变,但仍有维持认知功能的能力。一项关于衰老和认知障碍的研究<sup>[44]</sup>分析了569名死亡者的大脑临床病理,结果显示坚持MIND饮食与研究对象死亡前更好的认知功能相关,但这与AD患者大脑病理改变(淀粉样斑块和NFT)无关。研究人员认为坚持该饮食可能有助于提高老年人的认知复原力。未来对于MIND的研究应更多在AD患者中进行,期待通过大规模、长期、随机、安慰剂对照试验进行进一步研究,证明其对于大脑的保护作用。

## 2.4 KD饮食模式

KD饮食是高脂肪、低碳水化合物和适当蛋白质的饮食,其模拟的是长时间禁食期间的新陈代谢。生物个体可在此期间通过肝脏中的脂肪代谢促进酮体的形成来维持生长发育和能量代谢。研究<sup>[45]</sup>发现,AD相关认知障碍发病早期即可发生葡萄糖调节障碍,AD患者大脑葡萄糖稳态的异常可能在临床症状出现前几年就已存在,糖酵解受损导致的神经元葡萄糖利用障碍是导致AD发病的内在因素。研究<sup>[46]</sup>显示,对于存在脑神经元葡萄糖利用障碍的轻中度AD患者,来自中链甘油三酯(medium chain triglyceride, MCT)的酮体可作为大脑替代能量来源,且大脑对酮类的摄取与血浆的酮体水平呈正比,而大脑葡萄糖代谢不受酮代偿的影响。XU等<sup>[47]</sup>进行的一项动物实验发现AD小鼠经过4个月的KD饮食改善了受损的认知功能;其机制是通过减少淀粉样斑块的沉积和小胶质细胞的激活,从而减轻神经炎症;同时发现KD饮食对于认知的保护作用与饮食开始的时间和持续时间有关。对于存在认知障碍的老年人来说,坚持KD饮食是不易的。一项研究<sup>[48]</sup>用脂肪和碳水化合物的高比例饮食——改良阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD)诱发生酮。BRANDT等<sup>[48]</sup>对轻中度AD患者进行为期12周的MAD饮食研究,结果显示人体酮体的生成可能会增强早期AD患者情景记

忆和AD患者自我报告的认知活力<sup>[48]</sup>。脂肪摄入增加,可引起血液低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油水平升高,损害心脑血管系统,导致认知障碍进展<sup>[49]</sup>,这似乎与KD饮食中的酮体为大脑提供替代能量来源带来益处的认知相矛盾。OLSON等<sup>[50]</sup>的研究提示,KD饮食会增强小鼠间歇性缺氧诱导的认知障碍。关于KD饮食对预防AD相关认知障碍的研究证据较少且结论不完全一致,期待更多干预性RCT探讨KD对AD相关认知障碍的影响。

### 3 饮食影响AD相关认知障碍的机制

#### 3.1 “微生物群-肠道-大脑”轴

既往研究<sup>[51-52]</sup>表明,肠道、大脑和免疫系统之间存在复杂的相互作用,人体肠道和免疫系统的失调可能破坏神经免疫稳态并诱导神经病理改变。肠道微生物群能通过“微生物群-肠道-大脑”轴调节大脑功能。肠道微生物群失调导致肠道产物(淀粉样蛋白、LPS等)的分泌并扰乱肠道屏障和血脑屏障通透性,使得肠道产物进入中枢神经系统;肠道产物调节炎症信号通路,加重神经炎症、神经元损伤,最终导致AD中的神经元死亡<sup>[51]</sup>。

单一营养成分和整体营养模式可通过调节肠道微生物群影响大脑认知功能。膳食纤维有不被消化和吸收而是在胃肠道中发酵的特性,因此是塑造肠道微生物群的重要组成部分。纤维剥夺饮食可损害肠道屏障并减少肠道中代谢产物短链脂肪酸的产生,肠道屏障的受损导致海马中炎症因子(肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6)水平升高,从而诱导小胶质细胞激活,改变海马中的突触信号分子,最终可通过海马体突触结构受损、功能失调而导致认知障碍<sup>[53]</sup>。多酚对认知功能的影响体现在其与肠道微生物群的双向作用<sup>[54]</sup>:肠道微生物群可影响多酚的生物可及性和生物活性,而多酚及其代谢物有调节肠道微生物群的功能<sup>[54]</sup>。

#### 3.2 大脑氧化还原失衡

A $\beta$ 积累介导线粒体氧化还原失衡<sup>[55]</sup>,从而引起

大脑氧化损伤。氧化损伤是AD早期主要的发病机制<sup>[17,33,55]</sup>,是导致神经元受损、神经炎症的原因之一。神经炎症是AD相关认知障碍发生和发展过程中促炎症和抗炎反应失调的慢性过程。AD病理改变与小胶质细胞受到炎症刺激而表型激活相关<sup>[52]</sup>。多酚具有调节大脑氧化还原失衡和神经炎症、调节A $\beta$ 的代谢和寡聚化的功能,因此参与调节AD的神经病理发展和认知功能障碍<sup>[18-20]</sup>。维生素A、C、E和 $\omega$ -3脂肪酸也具有抗氧化活性<sup>[13-14,27]</sup>,在大脑中发挥神经保护作用。

### 4 结语与展望

大量证据表明膳食行为的改变可能起到预防或延缓AD相关认知障碍的发生与发展的作用,临床可依据病情个体化实施营养方案延缓AD认知障碍的发展。McDi、DASH、MIND、KD饮食模式的推广和进一步研究,对于预防或延缓慢性、隐匿性发展的AD相关认知障碍具有重要临床意义。肠道微生物群是环境对宿主作用的重要介质。营养干预影响认知功能可能与肠道微生物群和食物的抗炎、抗氧化特性相关。有关营养干预对AD相关认知障碍的影响,以及营养成分影响AD发生和发展的明确机制,有待于通过更多临床、基础和转化研究来进一步揭示。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

蒋昕婷负责综述的构思、论文的写作与修改;黄高忠负责确定论文主题与指导论文修改。2位作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was conceived, drafted and revised by JIANG Xinting. HUANG Gaozhong was responsible for defining the topic and guiding the revision of the paper. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-11-22

• Accepted: 2023-04-10

• Published online: 2023-06-28

## 参·考·文·献

- [1] GARRE-OLMO J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias[J]. *Rev Neurol*, 2018, 66(11): 377-386.
- [2] SORIA LOPEZ J A, GONZÁLEZ H M, LÉGER G C. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.
- [3] HANSEEUW B J, BETENSKY R A, JACOBS H I L, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: a longitudinal study[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(8): 915-924.
- [4] BAIRAMIAN D, SHA S, ROLHION N, et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 19.
- [5] ZARRINPAR A, CHAIX A, YOOSEPH S, et al. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 1006-1017.
- [6] DOMINGUEZ L J, VERONESE N, VERNUCCIO L, et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4080.
- [7] 徐俊, 姜季委, 石汉平. 营养干预在阿尔茨海默病四级预防策略中的临床意义[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(5): 566-571.
- XU J, JIANG J W, SHI H P. Clinical significance of nutritional intervention in four-level prevention strategy of Alzheimer's disease[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2022, 9(5): 566-571.
- [8] AN Y, FENG L L, ZHANG X N, et al. Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B<sub>6</sub>, and vitamin B<sub>12</sub> can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes *NUDT15* and *TXNRD1*[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 139.
- [9] OULHAJ A, REFSUM H, BEAUMONT H, et al. Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(1): 82-90.
- [10] DE JAGER C A, OULHAJ A, JACOBY R, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(6): 592-600.
- [11] KWOK T, WU Y Y, LEE J, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(8): 2399-2405.
- [12] MOUTINHO M, PUNTAMBEKAR S S, TSAI A P, et al. The niacin receptor HCAR2 modulates microglial response and limits disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(637): eab17634.
- [13] DOREY C K, GIERHART D, FITCH K A, et al. Low xanthophylls, retinol, lycopene, and tocopherols in grey and white matter of brains with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022. DOI: 10.3233/JAD-220460.
- [14] KESSE-GUYOT E, FEZEU L, JEANDEL C, et al. French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU. VI. MAX) trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(3): 892-899.
- [15] KANG J H, COOK N R, MANSON J E, et al. Vitamin E, vitamin C,  $\beta$  carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: the Women's Antioxidant and Cardiovascular Study[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2772-2780.
- [16] ROMÁN G C, JACKSON R E, GADHIA R, et al. Mediterranean diet: the role of long-chain  $\omega$ -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(10): 724-741.
- [17] MARGINĂ D, UNGURIANU A, PURDEL C, et al. Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 143: 111558.
- [18] GAUDREAU R, MOUSSEAU N. Mitigating Alzheimer's disease with natural polyphenols: a review[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(6): 529-543.
- [19] MORI T, KOYAMA N, TAN J, et al. Combined treatment with the phenolics (-)-epigallocatechin-3-gallate and ferulic acid improves cognition and reduces Alzheimer-like pathology in mice[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(8): 2714-2731.
- [20] GIULIANI C. The flavonoid quercetin induces AP-1 activation in FRTL-5 thyroid cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(5): 112.
- [21] SHISHTAR E, ROGERS G T, BLUMBERG J B, et al. Long-term dietary flavonoid intake and risk of Alzheimer disease and related dementias in the Framingham Offspring Cohort[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(2): 343-353.
- [22] LEE J, TOROSYAN N, SILVERMAN D H. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: a double-blinded placebo controlled pilot study[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 87: 121-128.
- [23] KAPLAN A, ZELICHA H, YASKOLKA MEIR A, et al. The effect of a high-polyphenol Mediterranean diet (Green-MED) combined with physical activity on age-related brain atrophy: the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS)[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 115(5): 1270-1281.
- [24] PILECKY M, ZÁVORKA L, ARTS M T, et al. Omega-3 PUFA profoundly affect neural, physiological, and behavioural competences-implications for systemic changes in trophic interactions[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, 96(5): 2127-2145.
- [25] HAMILTON H A, NEWTON R, AUCHTERLONIE N A, et al. Systems approach to quantify the global omega-3 fatty acid cycle[J]. *Nat Food*, 2020, 1(1): 59-62.
- [26] DONG X, LI S R, CHEN J H, et al. Association of dietary  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids intake with cognitive performance in older adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014[J]. *Nutr J*, 2020, 19(1): 25.
- [27] MARTÍ DEL MORAL A, FORTIQUE F. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review[J]. *Nutr Hosp*, 2019, 36(4): 939-949.
- [28] VISARIA A, LO D, MANIAR P. Important considerations when assessing the effect of essential fatty acids on cognitive performance[J]. *Nutr J*, 2020, 19(1): 100.
- [29] MASANA M F, KOYANAGI A, HARO J M, et al. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: a systematic review[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 91: 39-50.
- [30] BACH-FAIG A, BERRY E M, LAIRON D, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates[J]. *Public Health Nutr*, 2011, 14(12A): 2274-2284.
- [31] BALLARINI T, MELO VAN LENT D, BRUNNER J, et al. Mediterranean diet, Alzheimer disease biomarkers and brain atrophy in old age[J]. *Neurology*, 2021, 96(24): e2920-e2932.
- [32] KEENAN T D, AGRÓN E, MARES J A, et al. Adherence to a Mediterranean diet and cognitive function in the Age-Related Eye Disease Studies 1 & 2[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(6): 831-842.
- [33] ALEKSANDROVA K, KOELMAN L, RODRIGUES C E. Dietary patterns and biomarkers of oxidative stress and inflammation: a systematic review of observational and intervention studies[J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101869.
- [34] DELGADO-LISTA J, ALCALA-DIAZ J F, TORRES-PEÑA J D, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10338): 1876-1885.
- [35] 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.
- [36] TYSON C C, NWANKWO C, LIN P H, et al. The dietary approaches to stop hypertension (DASH) eating pattern in special populations[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(5): 388-396.
- [37] XU X Y, PARKER D, SHI Z M, et al. Dietary pattern, hypertension and cognitive function in an older population: 10-year longitudinal survey[J]. *Front Public Health*, 2018, 6: 201.
- [38] SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, WILLIAMSON J D, PAJEWSKI N M, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 553-561.
- [39] DANIEL G D, CHEN H Y, BERTONI A G, et al. DASH diet adherence and cognitive function: multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 46: 223-231.
- [40] MCGRATTAN A M, MCGUINNESS B, MCKINLEY M C, et al. Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease[J]. *Curr Nutr Rep*, 2019, 8(2): 53-65.
- [41] MORRIS M C, TANGNEY C C, WANG Y M, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9): 1015-1022.
- [42] DHANA K, FRANCO O H, RITZ E M, et al. Healthy lifestyle and life expectancy with and without Alzheimer's dementia: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 377: e068390.
- [43] 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]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(4): 581-589.
- [44] DHANA K, JAMES B D, AGARWAL P, et al. MIND diet, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(2): 683-692.
- [45] AN Y, VARMA V R, VARMA S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3): 318-329.
- [46] CROTEAU E, CASTELLANO C A, RICHARD M A, et al. Ketogenic medium chain triglycerides increase brain energy metabolism in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 551-561.
- [47] XU Y L, JIANG C Y, WU J Y, et al. Ketogenic diet ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(4): 580-592.
- [48] BRANDT J, BUCHHOLZ A, HENRY-BARRON B, et al. Preliminary report on the feasibility and efficacy of the modified atkins diet for treatment of mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(3): 969-981.
- [49] SACKS F M, LICHTENSTEIN A H, WU J H Y, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 136(3): e1-e23.
- [50] OLSON C A, IÑIGUEZ A J, YANG G E, et al. Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(9): 1378-1392. e6.
- [51] KESIKA P, SUGANTHY N, SIVAMARUTHI B S, et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118627.
- [52] NAGPAL R, NETH B J, WANG S H, et al. Gut mycobiome and its interaction with diet, gut bacteria and alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102950.
- [53] SHI H L, GE X, MA X, et al. A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 223.
- [54] RODRÍGUEZ-DAZA M C, PULIDO-MATEOS E C, LUPIEN-MEILLEUR J, et al. Polyphenol-mediated gut microbiota modulation: toward prebiotics and further[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 689456.
- [55] FRACASSI A, MARCATTI M, ZOLOCHEVSKA O, et al. Oxidative damage and antioxidant response in frontal cortex of demented and nondemented individuals with Alzheimer's neuropathology[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(3): 538-554.

[本文编辑] 崔黎明