

营养素与饮食模式对阿尔兹海默症患者影响的研究进展

张桂红*

(陕西西安外事学院医学院, 西安 710054)

摘要: 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是危害老年人健康的重大疾病之一。大量研究证明, 膳食营养干预在预防治疗 AD 具有重要的意义。本文从植物多酚、维生素、脂肪酸和地中海饮食结构等方面综述了膳食对 AD 患者影响的研究进展, 以期对 AD 症的预防、提高患者的生存质量、痴呆老人的护理提供依据。

关键词: 阿尔兹海默症; 植物多酚; 维生素; 脂肪酸; 地中海饮食结构

Advances in research on the effects of nutrients and diet on patients with Alzheimer's disease

ZHANG Gui-Hong*

(Medical College, Shaanxi Xi'an Foreign Affairs College, Xi'an 710054, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is one of the major diseases that endanger the health of the elderly. A large number of studies have proved that dietary nutrition intervention is of great significance in the prevention and treatment of AD. This paper reviewed the research progress of dietary effects on AD patients from the aspects of plant polyphenols, vitamins, fatty acids and Mediterranean diet structure, in order to provide evidence for prevention of AD, improvement of the quality of life of patients with AD, and the care of demented elderly.

KEY WORDS: Alzheimer's disease; plant polyphenols; vitamins; fatty acids; mediterranean diet structure

1 引言

痴呆症的发病率逐年上升, 每 5 年其发病率约增加一倍。阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)是导致痴呆的主要原因, 约占所有痴呆症的 60%~70%。AD 是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征, 病因迄今未明。2015 年估计有 4680 万人患阿尔兹海默症, 预计 2050 年将有 1.315 亿人患该症^[1]。AD 症的不可改变的风险因素有衰老、头部损伤和携带载脂蛋白 APOE-ε4 等。2017 年柳叶刀痴呆症预防干预护理委员会发现, 大约 35%的痴

呆症是由于不健康的生活方式造成的^[2]。

流行病学调查结果显示, 膳食成分和饮食结构在 AD 症预防和治疗中发挥着重要作用, 与降低 AD 症风险的风险相关的饮食模式有高水平摄入水果、蔬菜、谷物和豆类以及低水平摄入肉类、高脂肪乳制品和甜食等^[3]。研究表明, 低中度饮酒、低碳水化合物及高维生素摄入可以降低 AD 症风险^[4]。Gardener 等^[5]研究发现, 地中海饮食可以降低认知能力下降的风险。Grant^[6]发现, 日本传统饮食过渡到西方饮食后, AD 发病率从 1985 年的 1%上升到了 2008 年的 7%。

本文从植物多酚、脂肪酸、维生素和地中海饮食 4 个因素对 AD 症患者影响的研究进展进行综述, 以期对 AD

*通讯作者: 张桂红, 副教授, 主要研究方向为老年病的防治与护理。E-mail: 269009971@qq.com

*Corresponding author: ZHANG Gui-Hong, Associate Professor, 29 Jianxi Street, Xi'an 710054, China. E-mail: 269009971@qq.com

症的预防、提高患者的生存质量,为痴呆老人的护理提供依据。

2 植物多酚

线粒体损伤是阿尔兹海默症早期的突出特点,AD 发生时线粒体的功能、形态、分布、诱导的凋亡机制均发生了明显改变。多酚类化合物因其强抗氧化活性而具有防治 AD 症的作用^[7]。根据化学骨架的不同,多酚类化合物可以分为类黄酮类(黄酮醇类、黄酮类、异黄酮类、花色苷类和黄烷三醇类)和非黄酮类化合物(酚酸和芪类)2 大类。Dragicevic 等^[8,9]发现茶多酚中的表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)可以回复小鼠海马、大脑皮层和纹状体线粒体呼吸速率和线粒体膜电位,减少细胞凋亡,且可以减少小鼠体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生并增加 ATP 水平。Zhu 等^[10]发现姜黄素可以有效降低老年老鼠 ROS 的生成、减少蛋白质的羟基化、增加细胞内还原型谷胱甘肽水平及恢复线粒体膜电位的下降,并可以有效改善小鼠的认知功能障碍、减少氧化应激及提高线粒体复合物的活性。Zhao 等^[11]发现芹黄素可以增加抗氧化酶活性,减少 ROS 生成,维持线粒体膜电位,抑制细胞凋亡,保护线粒体功能。

3 脂肪酸

脂肪约占大脑干重的 60%,脂肪酸既是能量底物又是细胞膜的组成成分之一^[12],对于正常的神经元和脑功能至关重要。甘油三酯是低葡萄糖状态喜爱能量代谢的底物,而多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)是完整的膜脂质,其在维持神经元膜,膜相关蛋白和蛋白质复合物的结构和功能上有重要作用^[13]。增加神经元膜中 PUFA 含量可以降低总胆固醇分数,从而增加膜流动性,这对于维持突触结构至关重要,其原理如图 1^[12]所示。饱和脂肪酸和胆固醇紧密堆积形成更刚性和更少流体的脂质双层(A),多不饱和脂肪酸中的双键在脂肪酸尾部产生了“弯曲”,其阻止了饱和脂肪酸和胆固醇的紧密堆积,导致膜流动性增加从而掺入整合的突触蛋白(B)^[13],这种流动性对于促进对学习、记忆和其他复杂认知过程十分重要的突触可塑性具有重要作用。因此饱和脂肪酸会导致学习和记忆障碍,而多不饱和脂肪酸则有助于改善认知功能。

多不饱和脂肪酸由 ω -3 系列和 ω -6 系列脂肪酸组成,其中 ω -3 系列脂肪酸对认知功能的改善研究得最为广泛。食物中 ω -3 脂肪酸主要包括 α -亚麻酸(alpha-linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。其中 ALA 主要存在于植物油料种子中,并可以在人体内转化成 EPA 和 DHA,但转化率不到 6%^[14]。研究表明,AD 症的发生与体

内脂质代谢有关。流行病学研究显示,摄入较多的鱼类和 ω -3 脂肪酸与认知功能减退和痴呆的发生存在负相关关系。因此高摄入不饱和脂肪酸尤其是 ω -3 脂肪酸可降低 AD 发生的风险^[15-18]。

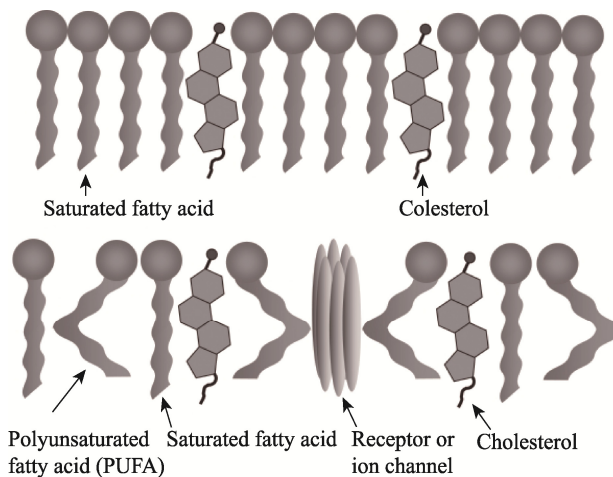


图 1 多不饱和脂肪酸增加膜流动性的原理^[12]

Fig.1 Principle of polyunsaturated fatty acids to increase membrane fluidity ^[12]

4 维生素

APP、早老素(PSEN)1 和 PSEN2 基因中的高渗透性突变会增加痴呆的风险,其与 AD 症的早期发作有着重要作用,对 APP 和 PSEN 基因突变的小鼠模型的几项研究表明,叶酸、硫胺素、烟酰胺和维生素 C、D、E 对此类突变有明显的抑制作用^[19-30]。与 AD 风险相关的突变中更常见的一种 APOE ϵ 4 突变,相对于非 ϵ 4 携带者,APOE ϵ 4 携带者的血液中胆固醇浓度较高,并且在大脑中以老年斑的形式显示较高的 $A\beta$ 沉积^[31]。有研究^[32]发现,APOE ϵ 4 携带者的血清维生素 B₁₂ 浓度与脑区域灰质体积之间存在显著正相关。在挪威和新加坡老年人的调查研究中发现,APOE ϵ 4 携带者的认知能力随着维生素 B₁₂ 水平的下降而降低^[33,34]。

维生素 E 可以抑制大脑的脂质过氧化反应,并减少 $A\beta$ 形成和沉积,从而使大脑免受神经毒害,是维持大脑正常功能所必需的脂溶性抗氧化剂^[35,36]。维生素 C 是人体血液、脑脊液及中枢神经系统中主要的亲水性抗氧化剂,研究发现,与正常人相比,AD 症患者脑脊液中的维生素 C 浓度较低^[37]。白绍蓓等^[38]发现维生素 C、维生素 E 能够明显提高缺氧损伤神经细胞的抗氧化能力,对大脑神经细胞缺氧损伤恢复有促进作用,维生素 E 效果优于维生素 C,且二者联合作用优于单独作用。流行病学研究证明,持续 2 年每天补充 2000 IU 的维生素 E 可以延缓中毒 AD 患者的病情发展,同时每天补充 400 IU 维生素 E 和 1000 mg 维生

素 C 可以降低 AD 的发病风险, 而维生素 E、维生素 B、维生素 C 单独补充均没有类似效果^[39,40]。

5 地中海式饮食结构

地中海式饮食(mediterranean diet, MD)是一种起源于地中海周边国家的饮食模式(表 1), 其主要食用未精制的谷物、蔬菜和新鲜水果, 橄榄油和坚果, 适量食用鱼、白肉和豆类, 限制食用红肉、加工肉类和糖果, 适量饮用红葡萄酒^[41]。MD 的主要特征是优质的脂肪酸组成, 其饱和脂肪酸和胆固醇摄入量低, PUFA ω -6 与 ω -3 比例合适, 类胡萝卜素、复合碳水化合物和纤维含量高^[42-44]。

表 1 传统地中海式饮食结构
Table 1 Traditional Mediterranean diet structure

食物种类	食用量	富含的营养
新鲜水果	每天 3 份	维生素 C、多酚、类胡萝卜素、纤维
蔬菜	每天 6 份	维生素 C、多酚、 ω -3-PUFA、胡萝卜素、纤维
橄榄油	作为每天的主要油类摄入	多酚
未加工的谷物	每天 8 份	多酚、纤维
坚果	每周	多酚、 ω -3-PUFA、纤维
豆类	每周多于 3 份	多酚、纤维
鱼类	每周 5~6 份	ω -3-PUFA
红酒	每周多于 7 杯	多酚

MD 与某些癌症、肥胖、血脂异常、高血压、异常葡萄糖代谢等发病风险有关。Scarmeas 等^[45]调查了 2258 名多种族居民, 发现饮食结构越接近 MD 的人患 AD 的风险越低, 认知能力减退越慢, 且饮食与患病率呈明显的剂量效应趋势, 且对不同种族的人群均具有相同的效果。MD 降低 AD 风险主要是因为其中丰富的抗氧化剂, 如维生素 C、维生素 E、多酚、黄酮、不饱和脂肪酸等。多种营养素间的协同和竞争作用使得全面膳食模式比单一营养素更有利于机体的健康^[46-48]。

6 结 论

膳食因素在 AD 的预防和治疗中具有重要的影响, 从日常的饮食习惯到具体某种营养素的摄入量都可以影响大脑的认知功能。更多地摄入不饱和脂肪酸、多酚类物质、维生素 C、维生素 E, 饮食结构贴近地中海饮食模式都可以在一定程度上减少 AD 症的发病率或推迟发病时间。基于饮食与 AD 症关系的研究基础, 在养老院或医院对 AD 患者实施饮食干预, 对提高患者的生存质量的提高具有重要的意义。

参考文献

- [1] Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, *et al.* World Alzheimer report 2015-the global impact of dementia. Alzheimer's disease international [Z]. 2015.
- [2] Hill E, Gorelik A, Szoek C, *et al.* Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurobiol Aging, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.008>.
- [3] Fearf C, Samieri C, Rondeau V, *et al.* Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia [J]. J Am Med Ass, 2009, 302(6): 638-648.
- [4] Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: A systematic review [J]. Aging Ment Health, 2013, 17(2): 133-146.
- [5] Gardener SL, Rainey-Smith SR, Barnes MB, *et al.* Dietary patterns and cognitive decline in an Australian study of ageing [J]. Mol Psychiatr, 2015, 20(7): 860-866.
- [6] Grant WB. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries [J]. J Alzheimer's Dis, 2014, 38(3): 611-620.
- [7] 张玉森, 董瑞瑞, 杨倩, 等. 阿尔兹海默病中线粒体损伤机制及多酚对其防治的研究进展[J]. 现代预防医学, 2017, (13):113-116. Zhang YS, Dong RR, Yang Q, *et al.* Research on the mechanism of mitochondrial damage and the prevention and treatment of polyphenols in Alzheimer's disease [J]. Mod Prev Med, 2017, (13): 113-116.
- [8] Dragicevic N, Smith A, Lin X, *et al.* Green tea epigallocatechin - 3 - gallate(EGCG) and other flavonoids reduce Alzheimer's amyloid - induced mitochondrial dysfunction [J]. J Alzheimer's Dis, 2011, 26(3): 507-521.
- [9] Sandoval-Acua C, Ferreira J, Speisky H. Polyphenols and mitochondria: An update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions [J]. Arch Biochem Biophys, 2014, (559): 75-90.
- [10] Zhu YG, Chen XC, Chen ZZ, *et al.* Curcumin protects mitochondria from oxidative damage and attenuates apoptosis in cortical neurons [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(12): 1606-1612.
- [11] Zhao L, Wang JL, Wang YR, *et al.* Apigenin attenuates copper-mediated β -amyloid neurotoxicity through antioxidation, mitochondrion protection and MAPK signal inactivation in an AD cell model [J]. Brain Res, 2013, (1492): 33-45.
- [12] O'brien JS, Sampson EL. Lipid composition of the normal human brain: Gray matter, white matter, and myelin [J]. J Lipid Res, 1965, (6): 537-544.
- [13] Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease [Z]. 2010,
- [14] Salem NJR, Wegher B, Mena P, *et al.* Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are biosynthesized from their 18-carbon precursors in human infants [J]. PNAS, 1996, (93): 49-54.
- [15] 刘亚琼, 程永强, 李娟, 等. 膳食因素防治阿尔茨海默症的研究进展 [J]. 食品科学, 2009, 30(11): 256-261. Liu YQ, Cheng YQ, Li J, *et al.* Research progress of dietary factors in prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. Food Sci, 2009, 30(11): 256-261.
- [16] Kalmijn S, Van-Boxtel MPJ, Ocke M, *et al.* Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age [J]. Neurology, 2004, (62): 275-280.
- [17] Van-Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, *et al.* Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen

- elderly study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, (85): 1142–1147.
- [18] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Consumption of fish and *n*-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2003, (60): 940–946.
- [19] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, *et al.* Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, (388): 505–517.
- [20] Liu H, Tian T, Qin S, *et al.* Folic acid deficiency enhances abeta accumulation in APP/PS1 mice brain and decreases amyloid-associated miRNAs expression [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, (26): 1502–1508.
- [21] Li W, Liu H, Yu M, *et al.* Folic acid administration inhibits amyloid β -peptide accumulation in APP/PS1 transgenic mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, (26): 883–891.
- [22] Dixit S, Bernardo A, Walker JM, *et al.* Vitamin C deficiency in the brain impairs cognition, increases amyloid accumulation and deposition, and oxidative stress in APP/PSEN1 and normally aging mice [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, (6): 570–581.
- [23] Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP, *et al.* Vitamin C reduces spatial learning deficits in middle-aged and very old APP/PSEN1 transgenic and wild-type mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, (93): 443–450.
- [24] Zhang Q, Yang G, Li W, *et al.* Thiamine deficiency increases β -secretase activity and accumulation of β -amyloid peptides [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, (32): 42–53.
- [25] Bennett L, Kersaitis C, Macaulay SL, *et al.* Vitamin D₂-enriched button mushroom (*Agaricus bisporus*) improves memory in both wild type and APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic mice [J]. *PLoS One*, 2013, (8): e76362.
- [26] Gong B, Pan Y, Vempati P, *et al.* Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α regulated β -secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, (34): 1581–1588.
- [27] Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, *et al.* Vitamin D₃-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of APP transgenic mice [J]. *J Alzheim Dis*, 2011 (25): 295–307.
- [28] Nishida Y, Ito S, Ohtsuki S, *et al.* Depletion of vitamin E increases amyloid beta accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2009, (284): 33400–33408.
- [29] Fenili D, Brown M, Rappaport R, *et al.* Properties of scyllo-inositol as a therapeutic treatment of AD-like pathology [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, (85): 603–611.
- [30] Sung S, Yao Y, Uryu K, *et al.* Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2004, (18): 323–325.
- [31] Lee YM, Ha JK, Park JM, *et al.* Apolipoprotein E genotype modulates effects of vitamin B12 and homocysteine on grey matter volume in Alzheimer's disease [J]. *Psychogeriatrics*, 2016, (16): 3–11.
- [32] Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, *et al.* Cognitive function in an elderly population: Interaction between vitamin B₁₂ status, depression, and apolipoprotein E ϵ 4: The hordaland homocysteine study [J]. *Psychosom Med*, 2013, (75): 20–29.
- [33] Feng L, Li J, Yap KB, *et al.* Vitamin B₁₂, apolipoprotein E genotype, and cognitive performance in community-living older adults: Evidence of a gene-micronutrient interaction [J]. *Am J Clin Nutr* 2009, (89): 1263–1268.
- [34] Sakae N, Liu CC, Shinohara M, *et al.* ABCA7 deficiency accelerates amyloid- β generation and Alzheimer's neuronal pathology [J]. *J Neurosci*, 2016, (36): 3848–3859.
- [35] Conte V, Uryu K, Fjimoto S, *et al.* Vitamin E reduces amyloido- sis and improves cognitive function in k9Tg2576 mice following repetitiveconcussive brain injury [J]. *J Neurochem*, 2004, (90): 758–764.
- [36] Butterfield DA, Yatin SM, Link CD. *In vitro* and *in vivo* protein oxidation induced by Alzheimer's disease amyloid beta-peptide(1-42) [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1999, (893): 265–268.
- [37] Stocker R. Lipoprotein oxidation: Mechanistic aspects, methodological approaches and clinical relevance [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1994, 5(6): 422–433.
- [38] 白绍蓓, 黄国伟, 常红, 等. VC、VE 及其联合作用对体外缺氧损伤大脑神经细胞抗氧化能力的影响[J]. *天津医科大学学报*, 2004, 10(1): 56–58.
Bai SB, Huang GW, Chang H, *et al.* Effects of VC, VE and their combination on antioxidant capacity of brain neurons in hypoxic injury *in vitro* [J]. *J Tianjin Med Univ*, 2004, 10(1): 56–58.
- [39] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, *et al.* A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease: The Alzheimer's disease cooperative study [J]. *N Engl J Med*, 1997, (336): 1216–1222.
- [40] Kontush A, Mann U, Arlt S, *et al.* Influence of vitamin E and C supplementation on lipoprotein oxidation in patients with Alzheimer's disease [J]. *Free Rad Biol Med*, 2001, (31): 345–354.
- [41] Caterina A, Francesco MP, Francesca O, *et al.* Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(19): 2083–2094.
- [42] Keys A, Aravanis C, Blackburn H, *et al.* Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease [M]. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- [43] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, *et al.* The diet and 15-year death rate in the seven countries study [J]. *Am J Epidemiol*, 1986, (124): 903–915.
- [44] Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections [J]. *Am J Clin Nutr*, 1995, (61): 1321–1323.
- [45] Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, *et al.* Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation [J]. *Archiv Neurol*, 2006, 63(12): 1709.
- [46] Van-Derbeek EM, Kuipers AAM, Leenders I, *et al.* Dietary intervention improves cholinergic function [J]. *Soc Neurosci Abstr*, 2006, (467): 13.
- [47] 马球, 林伟, 张明晖, 等. 优质护理对阿尔兹海默症患者认知功能障碍及生活能力的效果[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(4): 12–17.
Ma W, Lin W, Zhang MH, *et al.* Effect of quality nursing on cognitive dysfunction and life ability in patients with Alzheimer's disease [J]. *China Med Her*, 2018, 15(4): 12–17.
- [48] 杜晓翔, 陈必成. 3 种人参皂苷单体抗阿尔兹海默症的研究进展[J]. *华西药理学杂志*, 2018, 33(3): 45–50.
Du XX, Chen BC. Research progress of three ginsenoside monomers against Alzheimer's disease [J]. *West China J Pharm Sci*, 2018, 33(3): 45–50.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介

张桂红, 副教授, 主要研究方向为老年病的防治与护理。

E-mail: 269009971@qq.com