

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.050

阿尔茨海默病运动治疗研究进展*

李 容¹ 曾乐平^{2△} 雷德亮^{2△}

(1 中南大学 湘雅医学院 12 级临床医学专业 湖南 长沙 410013; 2 基础医学院人体解剖学与神经生物学系 湖南 长沙 410013)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,目前对其发病机制尚未完全阐明,治疗效果也不佳。最近不少研究者根据运动对人体,特别是对脑的益处,提出运动治疗 AD 的可能。本文综述了运动治疗 AD 的研究进展及其可能机制,展望其可能的治疗前景。

关键词: 阿尔茨海默病; 运动治疗; 诊断

中图分类号: R741.05; R749.16 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7190-04

Research Progress of Movement Therapy for Alzheimer's Disease*

LI Rong¹, ZENG Le-ping^{2△}, LEI De-liang^{2△}

(1 Xiang Ya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China;

2 Department of Anatomy and Neurobiology, Basic Medical School of Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease. The mechanism of AD is not understood well at present, and the treatment for AD is still needed to modify. Some researchers suggest the treatment strategies of movement therapy for AD according to the benefits of the movement or exercise to human body, especially for brain. We reviewed the progress of research on movement or exercise in the treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; Movement therapy; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R741.05; R749.16 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7190-04

老年痴呆症,又称阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是发生在老年前期及老年期的神经退行性疾病,是一种持续性的高级神经功能活动障碍,即在没有意识障碍的状态下,进行性认知和记忆功能丧失的疾病。其特征性病理变化为大脑皮层萎缩,并伴有 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积与老年斑(senile plaque, SP)的形成,神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)及大量神经元丢失。随着中国经济发展,生活水平的提高,中国社会老年化现象严重,老年人口急剧增加,老年痴呆症患者也逐年增加。每年新发病约 1%,高龄老人可达 10%~20%。而 AD 患者中卧床不起者高达 33%,为普通病患老人的 10 倍,给社会和家庭造成了极大的负担,是我国面临的严重社会问题^[1]。因此,对 AD 的防治研究具有重要的临床意义。迄今为止,对于 AD 的病理发病机制尚未阐明,治疗效果也不理想。最近不少研究者根据运动对人体,特别是对脑的益处,提出运动治疗 AD 的可能,在本文中,我们综述了运动治疗 AD 的现状及其可能机制,探讨其应用前景。

1 运动治疗 AD 的可能机制

1.1 改善血液循环

运动训练促进血液循环系统机制的改善,如:诱导增加抗

氧化途径,改善器官的血流量以及增强血管生成和血管再生等,对脑部的丰富微血管网以及心血管功能增强有显著效果。临床研究证明,心血管疾病的患病率和死亡率在经常运动的人群中大大降低^[2]。同样,经常运动的人患痴呆性疾病特别是 AD 的风险也有了极大的下降。这与运动增强神经再生和提高神经突触的可塑性有关。最近的研究表明,毛细血管的功能障碍与 AD 疾病的发生有极大的相关性。血管危险因素(vascular risk factors, VRF)可能是 AD 发病的决定因素之一^[3]。VRF 具有增加血管的氧化应激和毛细血管功能障碍的作用^[4]。研究发现 AD 患者和实验转基因小鼠表现出较高级别的血管细胞淀粉样蛋白沉积,以及线粒体 DNA 缺失,线粒体结构异常和氧化应激的标记物,如核糖核酸氧化和脂质过氧化增加。这些数据表明,血管氧化损伤可能在 AD 病理过程中起到核心作用^[5]。最近的一些研究也表明一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)和功能失调的血管性氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)在 AD 病理形成过程中起促进作用^[6],特别是在氧化应激的条件下,过量的 NO 可能会促使高活性氧化剂如过氧化亚硝酸盐的形成,进而导致产生含硝基酪氨酸残基的各种蛋白质^[7],加重血管氧化损伤。正常情况下 A β 和 eNOS 会形成一个相互抑制系统,eNOS 不仅抑制 A β 的产生同时也加快 A β 的降解清除,

* 基金项目:教育部新教师基金项目(20100162120072)

作者简介:李容(1994-),女,本科生, E-mail: kaidlr@163.com

△ 通讯作者:雷德亮, E-mail: delianglei@csu.edu.cn;

曾乐平, E-mail: zenglp0205@csu.edu.cn

(收稿日期:2014-03-30 接受日期:2014-04-20)

防止 A β 在脑微血管大量沉积。而且 eNOS 可促进血管舒张,防止脑血压的升高来减轻脑微出血的状况。因此,当 eNOS 功能失调时引起 A β 大量聚沉,脑部微血管阻滞,加速 AD 病理的形成和发展。

1.2 调节活性氧和抗氧化酶含量

大脑在正常的有氧活动中会不断产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS),并在不同类型的神经元中保持各自正常水平的 ROS 含量,使代谢正常进行。ROS 不仅在氧化还原的细胞反应中发挥重要作用,而且它会造成氧化性损伤和中枢系统的神经退行性病变^[8]。AD 患者脑组织的氧自由基损伤可能是 AD 的发病机制之一。氧自由基水平的升高会诱导 A β 聚集和毒性的增加,而大量聚集的 A β 反过来又促进氧自由基的生成。快速增加的氧自由基通过损伤患者脑部的细胞膜、细胞器,诱导神经元发生凋亡,导致其功能破坏,从而促使 AD 发病。运动一方面通过神经营养因子,增加大脑微血管循环,减少氧化损伤,另一方面通过脑啡肽酶和蛋白酶体来增加蛋白质的降解。据相关研究数据证明,运动通过调节 ROS 的含量,诱导脑源性神经营养因子,酪氨酸相关蛋白激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB), 和 cAMP 应答元件结合蛋白的表达,来改善神经功能,减少大脑氧化损伤^[9]。对锻炼大脑的抗氧化状态的现有资料表明,运动训练选择性地调节不同脑区抗氧化酶的活性。大脑中的抗氧化酶的活性,取决于多重因素,可能与运动的类型、运动训练的强度、持续时间以及参加运动对象年龄、性别等有关^[10]。

1.3 增强机体固有免疫功能

机体对感染的初始阶段反应取决于先天免疫反应,这种机制包括大量的对多种病原体的识别和反应,而随着机体老化,T 淋巴细胞功能的降低,先天免疫功能的改变,这些免疫功能的失调称为 "免疫老化",令老年人更易感染上如 AD 等痴呆型疾病^[11]。已有研究证明,运动可辅助增强机体免疫功能,其可能的机制如下:

(1) β 2 - 肾上腺素能受体 (β 2-adrenergic receptor, β 2AR) 已有研究证明,运动可辅助增强机体免疫功能。如在休息时心动过缓或在亚极量运动时心脏速率和血压反应会有明显的降低。这些现象有部分原因是由于心肌 β 2AR 数量的减少所导致的交感神经活动的减弱^[12]。 β 2AR 是 G 蛋白偶联受体家族的成员,而运动通过诱导 β 2AR 含量减少和细胞对交感神经 - 肾上腺髓质反应的衰减来影响免疫系统的功能。因为大部分淋巴器官与淋巴结受交感神经元支配,而免疫系统中的另一大组成成分免疫细胞中的大部分如巨噬细胞,淋巴细胞的功能也与 β 2AR 相关。已有研究证明,由于去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)具有抑制淋巴细胞的功能,故 β 2AR 是通过交感神经系统调节免疫系统的关键环节^[13]。

(2)糖皮质激素或其它压力荷尔蒙(如:白介素-6(interleukin-6, IL-6))自身免疫机制诱导的炎症反应是 AD 可能的发病机制之一。作为这种疾病的触发所涉及的成分为血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、神经细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞、IL-1、IL-6、IL-10 和 CD14^[14]。AD 患者通过日常运动,可以缓解其脑部炎症反应,对病情的控制具有一定作用。研究表明,

强烈运动产生的压力可能通过激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺机制产生糖皮质激素抑制免疫反应,从而具有抗炎效果。同时中等运动强度同样可以减少炎症反应,其中包括白细胞的浸润和核因子 κ B(Nuclear Factor κ B)的活化^[15]。循环促炎性和降低抗炎性细胞因子的增长速率随着老化而加快。故老年群体的 AD 发病率与病患的病情进展随年龄增长而加重。而 AD 患者运动会诱导产生压力荷尔蒙如 IL-6 充当抗炎因子,从而减少了循环促炎性细胞因子,缓解脑部炎症反应,最终达到改善患者病情的效果。

(3)I 型和 II 型细胞因子 I 型免疫反应主要由 IFN- γ 触发,而其他细胞因子如 IL-4 主要参与 II 型免疫反应的激活,据有关实验结果推测运动通过 I 型和 II 型细胞因子之间平衡的转变来达到增强免疫力的作用^[16]。

1.4 延缓脑衰退

适量运动对人体的有利影响体现在对压力的管理^[17],而压力现在被确定为老年痴呆的风险因素之一,运动通过降低脑中可溶性 A β 聚集成不溶性物质的速率,延缓淀粉样蛋白斑块沉积和认知能力下降。AD 的一个重要标志性特征是由于区域性脑灌注不足所导致的脑代谢降低与认知能力下降。而运动可以通过 NO 和组织型纤溶酶原激活物介导对脑灌注及认知能力起改善作用^[18]。

1.5 影响 A β 肽的形成

AD 的主要神经病理学特征包括由 A β 肽形成的 SP 和细胞中过度磷酸化的微管相关蛋白 tau 形成的 NFT^[19],A β 肽由 β -淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)不断水解而产生。而 SP 的形成是由于 APP 不正常的水解产生大量的 A β 肽聚集而成,这也是目前认同度较高的 AD 发病机制之一。运动可以通过对 APP 蛋白的调节,减少 tau 蛋白磷酸化与 A β 沉积来达到缓解病情的效果^[20]。

1.6 对中枢胆碱能神经的影响

胆碱能神经递质是脑部一种重要的化学物质,AD 患者脑部的糖代谢率下降与基底前脑胆碱能神经递质减少,进而导致乙酰胆碱(ACh)合成储存释放降低有直接的关系^[21]。而有氧运动却是增加大脑乙酰胆碱储备的一个有效途径,不同程度和不同时间长度的运动过后,脑部的乙酰胆碱转移酶(ChAT),乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性得到不同程度的提高,进而使 ACh 含量增加^[22]。

1.7 调节钙水平

钙结合蛋白(Calbindin, CB)是主要的 Ca^{2+} 结合蛋白之一,具有神经调节功能,与神经突触可塑性和记忆功能改善相关。主要分布在大脑海马的中间神经元,锥体细胞及齿状回的颗粒细胞中。CB 的 mRNA 的含量在正常老化过程中保持稳定,但在 AD 患者脑中有显著的减少迹象。即 AD 患者脑中的 CB 表达有显著的减少,导致 Ca^{2+} 含量的增高。研究表明, Ca^{2+} 影响大脑功能。过高的钙水平可使钙蛋白酶激活而引起细胞超微结构的改变,促使 tau 蛋白进一步的磷酸化,导致细胞进一步受损,进而促使 AD 病的发生与发展^[23]。而运动通过降低 CB 阴性细胞的易感性,减少其变性的几率,诱导促进 CB 的表达增加,从而达到改善患者病情的疗效^[24]。

1.8 心理因素的影响

参加运动的 AD 患者病情缓解的另一潜在影响因素就是心情的改善。研究表明有氧运动通过释放患者在生活中承受的压力以及潜意识中的抑郁情绪,达到减少生理应激反应和提高患者的幸福感的疗效。同时也可以减少患者被护理过程中不必要事情的发生如:不断徘徊,拉扯衣服,发出重复的噪音,说脏话以及部分患者的攻击行为。由此来改善他们与外界的沟通和交流情况^[25]。

2 运动治疗的现状

目前运动治疗方法一般是作为药物治疗的辅助部分,在医护人员或家属照顾 AD 患者的日常护理中发挥作用。而国内外的 AD 患者的护理场所通常分为四种:居家,养老院,老年护理院,以及辅助照料型居住^[26]。

2.1 居家

在我国居家是老年痴呆患者最主要的生活场所。AD 患者居住在家中,家属无法提供专业的护理,除了按时遵医嘱服用药物,他们往往无法对患者的运动量进行评估,无法随着患者生理和心理的变化来调整运动方式、运动时间、运动强度等^[27]。在这种情况下,运动辅助疗法常不能充分发挥其疗效。特别需要指出的是,并非所有 AD 患者适用于运动辅助疗法,尽管运动在帮助患者延缓认知能力下降等诸多方面有着较好的效果,但是如果因为患者的机体老化引起了其他的老年疾病如心血管系统的衰弱时,这种患者不适合进行这种疗法,有一定的风险程度^[28]。

2.2 养老院及老年护理院

在养老院及老年护理院中,AD 患者离开了熟悉的生活环境,温暖的家庭氛围,较难适应新环境和调整好心理,不利于其病情的治疗,又因为我国老年人口庞大,医护人员资源不足,养老院及老年护理院中老人的需求远超过其工作人员可以提供的,一位专业的护理人员常同时照料几个房间甚至一层楼的老人,因此对 AD 患者也仅能提供日常的护理而不能针对其病情进行针对性的运动治疗。故也不能够完全发挥出运动疗法的效果来^[29]。长期住在这种环境下不仅不利于维持老年痴呆病人的心理健康,延缓其智能的减退,而且也无法使针对 AD 患者的药物及辅助疗法充分发挥其作用。

2.3 辅助照料型居住

辅助照料型居住是近几年美国出现的一种护理 AD 患者的方法,病患的配偶和亲友仍与其同住,同时有专业的护理人员对其精心照料,患者的生理和心理都可以得到关照,是运动治疗进行最行之有效的一种情况^[30]。护理人员可以根据患者病情的进展根据个人因素制定相应的运动计划,并可灵活变化,因时制宜,使患者在一种良好的氛围中逐渐重建其认知记忆力,改善病情。

3 展望

目前 AD 的领域还有许多问题有待探索和解决,关于 AD 的发病机制尚未明确,针对 AD 患者的治疗仍以对症治疗为主的药物治疗手段,但药物只能阻断其中某一环节而不能阻断其病程,对 AD 晚期患者治疗效果不佳。故此探讨 AD 的有效

治疗方法具有重要的临床意义。关于运动辅助治疗 AD 的相关研究在国内外均较少,这方面还有待深入探索,有较大的发展潜力,期望未来在运动疗法的作用机制,AD 患者个性化运动治疗方案的制定以及运动治疗方法的应用推广方面有更深入的研究与发展。

参考文献(References)

- [1] Geda YE, Gitlin LS. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Past progress and anticipation of the future [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5): 602-608
- [2] Pavy B, Barbet R, Carré F, et al. Therapeutic education in coronary heart disease: Position paper from the Working Group of Exercise Rehabilitation and Sport (GERS) and the Therapeutic Education Commission of the French Society of Cardiology[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(12): 680-689
- [3] He D, Lu W, Chang K, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis[J]. *Gene*, 2013, 518(2): 296-302
- [4] Gubandru M, Margina D, Tsitsimpikou C, et al. Alzheimer's disease treated patients showed different patterns for oxidative stress and inflammation markers[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 61: 209-214
- [5] Schrag M, Mueller C, Zabel M, et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis. [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 59: 100-110
- [6] Wang JZ, Zhu WD, Xu ZX, et al. Pin1, endothelial nitric oxide synthase, and amyloid- β form a feedback signaling loop involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease, hypertension, and cerebral amyloid angiopathy[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(2): 145-150
- [7] Leszek J, Sochocka M, Gąsiorowski K, et al. Vascular factors and epigenetic modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. [J]. *J. Neurol. Sci.*, 2012, 323(1-2): 25-32
- [8] Cervellati C, Romani A, Seripa D, et al. Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with Late Onset Alzheimer's Disease or Vascular Dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 337 (1-2): 156-161
- [9] Radak Z, Marton O. The complex role of physical exercise and reactive oxygen species on brain[J]. *JSHS*, 2013, 2(2): 87-93
- [10] Marin DP, Bolin AP, Campoio TR, et al. Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: Implications for sport training monitoring[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(2): 462-470
- [11] Badowski M, Shultz CL, Eason Y, et al. The Influence of Intrinsic and Extrinsic Factors on Immune System Aging [J]. *Immunobiology*, 2014, 219(6): 482-485
- [12] Dimitrov S. Benefit of physical fitness against inflammation in obesity: Role of beta adrenergic receptors [J]. *Brain Behav and Immun*, 2013, 40: 213-219
- [13] Chong W, Jing L, Yan ZZ, et al. Effects of AI on the splenic immune function and NE in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62: 194-198
- [14] Sardi F, Fassina L, Venturini L, et al. Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 11(2): 149-153
- [15] Sandberg M, Patil J. NRF2-regulation in brain health and disease: Implication of cerebral inflammation [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 298-306

- [16] LaVoy EC, Bosch JA. Acute aerobic exercise in humans increases cytokine expression in CD27⁺ but not CD27⁺ CD8⁺ T-cells [J]. *Brain Behav and Immun*, 2013, 27: 54-62
- [17] Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition[J]. *Neurosci Biobehav R*, 2013, 37(9): 2243-2257
- [18] Winchester J, Dick MB, Gillen D, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 56(1): 96-103
- [19] Izco M, Martí nez P, Corrales A, et al. Changes in the brain and plasma A β peptide levels with age and its relationship with cognitive impairment in the APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2014, 263(28): 269-279
- [20] Milošević NJ, Petrović D, Sedmak G, et al. Human fetal tau protein isoform: Possibilities for Alzheimer's disease treatment [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2012, 44(8): 1290-1294
- [21] Li H, Jin G. Upregulation of Lhx8 increase VACHT expression and ACh release in neuronal cell line SHSY5Y [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 559: 184-188
- [22] Rhee JS, Kim BM. Effect of pharmaceuticals exposure on acetylcholinesterase (AChE) activity and on the expression of AChE gene in the monogonont rotifer *Brachionus koreanus* [J]. *Comp Biochem Phys C*, 2013, 158(4): 216-224
- [23] Stefanits H, Wesseling C, Kovacs GG. Loss of Calbindin immunoreactivity in the dentate gyrus distinguishes Alzheimer's disease from other neurodegenerative dementias [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566(30): 137-141
- [24] Harald S, Wesseling C, Kovacs GG. Loss of Calbindin immunoreactivity in the dentate gyrus distinguishes Alzheimer's disease from other neurodegenerative dementias[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 137-141
- [25] Ayá n Pé rez C, Cancela Carral JM. Benefits of Physical Exercise for Older Adults With Alzheimer's Disease[J]. *Geriatr Nurs*, 2008, 29(6): 384-391
- [26] Vossius C, Rongve A, Testad I, et al. The Use and Costs of Formal Care in Newly Diagnosed Dementia: A Three-Year Prospective Follow-Up Study[J]. *Am J of Geriatr Psychiat*, 2014, 22(4): 381-388
- [27] Koike S, Furui Y. Long-term care-service use and increases in care-need level among home-based elderly people in a Japanese urban area[J]. *Health Policy*, 2013, 110(1): 94-100
- [28] Juliana Antunes, Marcia Novelli. Identification of the major difficulties of caregivers/family members of elderly with dementia in the daily living situation: Preliminary results [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(4): 562-563
- [29] Molinuevo JL, Hernández B. Profile of the informal carer associated with the clinical management of the Alzheimer's disease patient refractory to symptomatic treatment of the disease [J]. *Neurología (English Edition)*, 2011, 26(9): 518-527
- [30] McNabney MK, Onyike C, Johnston D, et al. The impact of complex chronic diseases on care utilization among assisted living residents[J]. *Geriatr Nurs*, 2014, 35(1): 26-30

(上接第 7177 页)

- [19] Godbout JP, Berg BM, Krzyszton C, et al. Alpha-tocopherol attenuates NF κ B activation and pro-inflammatory cytokine production in brain and improves recovery from lipopolysaccharide-induced sickness behavior[J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 169(1-2): 97-105
- [20] Si Q, Cosenza M, Kim MO, et al. A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia[J]. *J Neurovirol*, 2004, 10(5): 284-292
- [21] Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1): 1-74
- [22] Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisms of microglial activation[J]. *Adv Neuroimmunol*, 1996, 6(2): 191-122
- [23] Singh AK, Jiang Y. How does peripheral lipopolysaccharide induce gene expression in the brain of rats?[J]. *Toxicology*, 2004, 201(1-3): 197-207
- [24] Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coeffier M, et al. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora [J]. *Nutrition*, 2008, 24(4): 348-359
- [25] Oldstone MB. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2005, 296: 1-17
- [26] Sinno MH, Coquerel Q, Boukhetala N, et al. Chemotherapy-induced anorexia is accompanied by activation of brain pathways signaling dehydration[J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(5): 639-648
- [27] Coquerel Q, Sinno MH, Boukhetala N, et al. Intestinal inflammation influences alpha-MSH reactive autoantibodies: relevance to food intake and body weight [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(1): 94-106
- [28] Fetissov SO, Dechelotte P. The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(5): 477-482
- [29] Garcia FD, Coquerel Q, Kiive E, et al. Autoantibodies reacting with vasopressin and oxytocin in relation to cortisol secretion in mild and moderate depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(1): 118-125
- [30] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179-1188
- [31] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects[J]. *Br J Nutr*, 2011, 105(5): 755-764