

质子泵抑制剂引起阿尔茨海默病发病机制的研究进展

明圆圆¹, 彭中兴², 王耀晨^{3*}

1. 连云港市第一人民医院 神经外科, 江苏 连云港 222000

2. 南京医科大学康达学院 临床医学部诊断学教研室, 江苏 连云港 222000

3. 连云港市第一人民医院 药学部, 江苏 连云港 222000

摘要: 质子泵抑制剂(PPIs)是 H^+K^+-ATP 酶抑制剂,是当前应用最多的一类酸抑制药物,PPIs作用于胃黏膜上的质子泵,抑制 H^+ 的分泌,直接抑制胃酸产生。随着PPIs的应用越来越多,各种不良反应的报道也越来越多,且PPIs在老年人中的应用中存在疗程过长和适应症不适宜的问题。最新研究发现PPIs在老年患者中的使用可能会增加阿尔茨海默病的发生,综述了PPIs引起阿尔茨海默病发生的机制。

关键词: 质子泵抑制剂; 不良反应; 阿尔茨海默病

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)07-2243-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.067

Research progress on mechanism of PPIs causing Alzheimer's disease

MING Yuan-yuan¹, PENG Zhong-xing², WANG Yao-chen³

1. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, China

2. Staff Room of Diagnostics, Department of Clinical Laboratory Medicine, Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, China

3. Department of Pharmacy, Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang 222000, Jiangsu, China

Abstract: Proton pump inhibitors (PPIs) are H^+K^+-ATP inhibitors. They are currently the most popular acid-inhibitory drugs. They directly act on the proton pump of gastric mucosa by inhibiting the secretion of H^+ and inhibiting the production of gastric acid. With the growth of application of PPIs, a variety of adverse reactions occurs. At present, the main problems of PPIs are its overuse and the errors in the therapeutic indication, especially in the elderly people. The latest literature demonstrated that long-term use of PPIs can increase the adverse effects of Alzheimer's disease. Research progress on mechanism of PPIs causing Alzheimer's disease are reviewed in this paper.

Key words: proton pump inhibitors; adverse reactions; Alzheimer's disease

质子泵抑制剂(PPIs)是一类酸抑制药物,自1989年首次引入,是全世界使用最广泛的药物之一。现在使用的有奥美拉唑、艾司奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑。主要用于治疗消化性溃疡^[1]、胃食管反流病、非溃疡性消化不良、非甾体类抗炎药相关胃肠病、卓艾综合征和预防抗血小板治疗患者的胃肠道出血。PPIs的主要作用位点是胃壁细胞质子泵 H^+K^+-ATP 酶,通过可逆性地抑制 H^+K^+-ATP 酶抑制 H^+ 离子分泌入胃腔,即壁细胞分泌的最后步骤,对各种刺激因素引起的胃酸分泌均有很强的抑制作用。目前全球PPIs的使用量

逐年增加^[2-5],无适应症用药普遍存在^[6]。老年患者通常合并多种疾病,长期服用PPIs的不良反引起了科研工作者的注意。PPIs最常见的副作用包括腹痛、腹泻和头痛。长期使用PPIs的不良反包括骨折^[7]、肺炎、艰难梭菌腹泻^[8-9]、低镁血症^[10]、维生素B12缺乏症^[11]、慢性肾病^[2]和痴呆^[12]。目前,使用PPIs导致阿尔茨海默病发生的临床报道和具体机制的研究较少,阿尔茨海默病又称老年痴呆症,是以认知功能障碍、情感障碍及精神行为异常为主要临床特点的一种慢性进行性精神衰退性疾病。随着我国社会老龄化加剧,阿尔茨海默病数量逐年递

收稿日期: 2019-03-17

作者简介: 明圆圆,住院医师,硕士,研究方向为神经重症。E-mail: yuanyuanming1987@126.com

*通信作者 王耀晨,初级药师,硕士,研究方向为临床药学。E-mail: 13642152747@163.com

增,增加了患者家庭和社会的负担。由于阿尔茨海默病无有效的治疗手段,能增加或减少其发生的因素备受关注。即使阿尔茨海默病风险相对较小,也可以转化为更多的阿尔茨海默病人,1.4 倍的风险增加可以导致每年的阿尔茨海默病发生率上升 6.0%~8.4%。在美国,75~84 岁年龄段的老年人共有 1 350 万,如果其中有 3% 患者使用 PPIs,则仅在这一年龄段人群中,每年便可增加 1 万例新发阿尔茨海默病^[13]。第 1 次评估 PPIs 使用和阿尔茨海默病之间的流行病学研究是对德国初级保健患者老龄化、认知和痴呆的研究,这项纵向研究观察了 3 327 名 75 岁以上的社区患者,发现接受 PPIs 治疗的患者发生阿尔茨海默病的风险增加^[12]。老年人应避免 PPIs 的使用防止阿尔茨海默病的发生。另一项研究用 60 名健康的年轻人(年龄 20~26 岁,男女同等)评估了奥美拉唑、艾司奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑和埃索美拉唑 5 种 PPIs 对各种认知功能的影响。结果显示所有 PPIs 对认知功能均有不良影响,提示医生在开具 PPIs 处方时应注意此不良反应^[14]。Gomm 等^[15]的一项前瞻性研究评估了 PPIs 和阿尔茨海默病之间的关联,纳入了德国法定健康保险公司的 73 679 名 75 岁以上的患者,这些患者每季度至少用过一次 PPIs,最终发现 PPIs 的使用与阿尔茨海默病的风险增加有关,避免使用 PPIs 药物可能会防止阿尔茨海默病的发展。Tai 等^[16]对亚洲人群中 PPIs 药物与阿尔茨海默病的关联进行研究,使用 Cox 回归模型估计 2000 年 1 月 1 日—2003 年 12 月 31 日 15 726 名参与者的阿尔茨海默病风险。结果显示 PPIs 使用者($n=7\ 863$; 随访 8.44 年)与非 PPIs 使用者相比阿尔茨海默病风险显著增加($n=7\ 863$; 平均随访时间 9.55 年)。

也有少量不同的研究结果,Moayyedi 等^[17]使用医疗保健登记数据发现 PPIs 使用和阿尔茨海默病之间没有关联。Taipale 等^[18]对芬兰 2005—2011 年 70 718 例阿尔茨海默病患者进行病例对照研究发现 PPIs 的使用与阿尔茨海默病风险之间没有关联。使用 PPIs 5 年的患者或高剂量使用 PPIs 不增加阿尔茨海默病风险。由于 PPIs 通过导致 B12 缺乏^[19]和增加 A β 的产生^[20]都需要若干年的时间导致阿尔茨海默病的发生,因此此项研究将延迟考虑在内提高其可信性。PPIs 的使用与阿尔茨海默病关联性报道结果的差异可能是由于观察时间、入组样本、选用的药物等的不同所导致的。因此有必要进一步研究

PPIs 使用与阿尔茨海默病之间关系的生物学机制。研究表明 PPIs 可能通过影响溶酶体功能、蛋白的沉积、维生素 B12 等机制导致阿尔茨海默病发生,且 PPIs 用于治疗酸相关疾病在老年群体中存在滥用问题,因此本文综述了老年人使用 PPIs 导致阿尔茨海默病发生的机制。临床医生在给老年人开具处方时应定期评估其是否需要继续使用 PPIs 治疗^[21]。

1 PPIs 通过影响溶酶体功能

Fallahzadeh 等^[22]提出 PPIs 穿过血脑屏障后抑制小胶质细胞液泡膜上的液泡质子泵,这些质子泵的抑制作用导致溶酶体 pH 增加,溶酶体蛋白酶功能降低。而溶酶体蛋白酶负责消化 A β 片段,溶酶体蛋白酶功能下降导致 A β 积累增加,这可能是 PPIs 导致阿尔茨海默病不良反应发生的机制。小神经胶质细胞是大脑的主要免疫细胞,可作为大脑的吞噬细胞吞噬和消化酸性溶酶体内的 β -折叠结构(fA β),在阿尔茨海默病发病机制中发挥重要的作用。原代小鼠小神经胶质细胞可以内化 fA β ,但不能有效降解 fA β 。Majumdar 等^[23]比较了小神经胶质细胞和 J774 巨噬细胞中溶酶体蛋白酶的活性, J774 巨噬细胞能够有效降解 fA β ,研究发现小神经胶质细胞实际上比巨噬细胞含有更多的溶酶体蛋白酶。溶酶体蛋白酶在酸性环境下发挥最佳功能。阿尔茨海默病患者中小胶质细胞的溶酶体酸性低于正常水平(平均 pH 值 ≥ 6),降低了溶酶体酶活性,因此不能清除 fA β 。炎症反应是阿尔茨海默病发生的重要机制,炎症反应促进了阿尔茨海默病的发生和发展。以促炎细胞因子白细胞介素-6 或巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)酸化小神经胶质细胞的溶酶体后,小神经胶质细胞溶酶体的 pH 值类似于 J774 巨噬细胞(pH ≤ 5),导致小胶质细胞活化,可以降解 fA β ,对 fA β 的清除增加。结果表明调节溶酶体酸化可以增强小神经胶质细胞降解 fA β 的能力。液泡质子泵(V-ATP 酶)在小胶质细胞和巨噬细胞中大量存在,V-ATP 酶通过将质子泵入后酸化溶酶体。PPIs 可以穿过血脑屏障抑制 V-ATP 酶。胃食管反流病需长时间给予 PPIs,因此大脑暴露于大量的 PPIs。PPIs 可抑制小胶质细胞溶酶体膜上的 V-ATP 酶^[24],影响小神经胶质细胞的酸化,阻碍 fA β 的清除,慢性 PPIs 的使用可能是导致阿尔茨海默病发生的危险因素。

2 PPIs 通过影响淀粉样蛋白的产生和代谢

Badiola 等^[20]提出 PPIs 对体外和体内淀粉样蛋

白代谢的另一种理论。阿尔茨海默病的病理生理学特征包括 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结 (NFTs) 和淀粉样蛋白 β 肽 ($A\beta$) 沉积形成的老年斑的积累导致神经元损失和神经变性。研究证明淀粉样蛋白斑块对大脑有害, 尤其是密集核心 $A\beta$ 斑块亚群与在阿尔茨海默病小鼠模型中的局部树突状细胞相关脊柱损伤、神经突变化以及神经胶质增生密切相关^[25]。另一种假设是有毒成分存在可溶部分内。研究表明 $A\beta$ 的可溶性形式比纤维状 $A\beta$ 与阿尔茨海默病严重程度的相关性更高^[26], $A\beta$ 寡聚物改变树突神经脊密度、影响体内海马突触可塑性^[27]。 $A\beta$ 由淀粉样前体蛋白 (APP) 经特定的分泌酶切割产生。分泌酶有两种, β -分泌酶又称 β -位点 APP-裂解酶 1 (BACE1) 和 γ -分泌酶。 $A\beta$ 有两种亚型 $A\beta 40$ 和 $A\beta 42$, $A\beta 40$ 是主要的分泌形式, $A\beta 42$ 是主要的致病形式, 正常情况下 $A\beta 42$ 占 $A\beta$ 的十分之一, 毒性更大, 更易于聚集。 $A\beta$ 聚集形成的纤维状 $fA\beta$ 是老年斑的主要成分。临床诊断阿尔茨海默病的黄金标准是 $A\beta$ 蛋白沉淀形成的老年斑。阿尔茨海默病患者大脑中 $A\beta 42$ 含量升高。Badiola 等^[20]研究了艾司奥美拉唑对淀粉样蛋白细胞的影响, 发现艾司奥美拉唑提高了 $A\beta 37$ 、 $A\beta 40$ 和 $A\beta 42$ 的产生, 降低 $A\beta 38$ 的合成。推测这是由于 PPIs 调控 γ -分泌酶水平, $A\beta 42$ 被认为是导致阿尔茨海默病的主要元凶。进一步研究其他 PPIs 包括奥美拉唑、泮托拉唑和艾索美拉唑, 发现这 3 种药物均导致 $A\beta 42$ 水平剂量相关性增加。研究表明 PPIs 可能通过影响淀粉样蛋白的产生和代谢影响阿尔茨海默病的发生。当过量的 APP 产生或 β -分泌酶或 γ -分泌酶位点突变, 这个过程会加速, 并且 γ -分泌酶的突变也与早发型遗传型阿尔茨海默病相关^[28]。PPIs 可以同时促进淀粉样蛋白的生产^[18]和降解^[23], 至少在动物模型中如此。

3 PPIs 影响维生素 B_{12} 的水平导致认知功能改变

老年人长时间使用 PPIs, B_{12} 水平下降^[9]。来自美国加州奥克兰凯撒医疗中心的 Lam 等^[29]以就诊于凯撒医疗中心的北加州人群为研究对象, 对 PPIs 使用与维生素 B_{12} 缺乏症之间的相关性进行了评估。研究纳入了 1997 年 1 月—2011 年 6 月就诊的 25 956 名维生素 B_{12} 缺乏症的新发患者 (病例组) 及 184 199 名无维生素 B_{12} 缺乏者 (对照组), 分析了上述人群的电子处方及实验室检查、诊疗情况等临床资料, 比较其抑酸剂的使用情况。结果显示, 病例组中有 3 120 人 (12.0%) 服用 PPIs 至少 2 年,

1 087 人 (4.2%) 服用 H2RAs (未与 PPI 联合用药) 至少 2 年, 21 749 (83.8%) 无 PPI 或 H2RAs 用药史。对照组中, 有 13 210 人 (7.2%) 服用 PPIs 至少 2 年, 5 897 人 (3.2%) 服用 H2RAs (未与 PPI 联合用药) 至少 2 年, 165 092 人 (89.6%) 无 PPI 或 H2RAs 用药史。服用 PPI 和 H2RAs 2 年或以上与维生素 B_{12} 缺乏症的发病风险升高有关。维生素 B_{12} 是一种水溶性的维生素, 是 DNA 和髓磷脂合成所必需的维生素, 是同型半胱氨酸向甲硫氨酸甲基化的辅因子, 也是甲基丙二酰辅酶 A 向琥珀酰辅酶 A 的转化的辅因子^[30]。同型半胱氨酸和甲基丙二酰辅酶 A 的累积会导致主动运输携带维生素 B_{12} 的蛋白质减少。维生素 B_{12} 的缺乏导致中枢神经系统的甲基化不足, 同型半胱氨酸和甲基丙二酰辅酶 A 的累积, 对脑血管系统损伤, 导致脑萎缩和白质损伤^[31]。依据诊断标准的不同, 维生素 B_{12} 缺乏在老年人中的发生率为 5%~40%, 结合维生素 B_{12} 释放游离维生素 B_{12} 需要胃酸, 老年人胃酸分泌不足, 影响维生素 B_{12} 的代谢, 除此之外, 胃酸分泌减少使小肠的 pH 值增加, 导致细菌过度生长, 竞争性抑制维生素 B_{12} 的吸收。维生素 B_{12} 缺乏可表现为血液学、神经系统和精神异常^[32]。最新研究表明维生素 B_{12} 缺乏与神经认知功能障碍有关。Christine 等^[33]纳入了 680 名诊断为早期阿尔茨海默病没有接受治疗的, 检测了他们的维生素 B_{12} 基线水平, 其中 13% 维生素 B_{12} 水平低, 研究结果显示维生素 B_{12} 水平低 (<234 pmol/L) 的患者发病率更高。并且 PPIs 使用者维生素 B_{12} 和其他营养物质的水平会下降, 这同样与阿尔茨海默病风险相关。

4 PPIs 通过改变肠道菌群

β -N-甲基-L-丙氨酸是肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病和帕金森-痴呆综合症患者大脑中的一种神经毒素, 其在体内由蓝绿藻或蓝细菌产生^[34]。蓝细菌是肠道微生物菌群中的一种, 当疾病或营养不良时, 病原体分布和正常的微生物群落之间的平衡改变, 蓝细菌过度生长、产生神经毒素, 随后发展为神经退行性疾病^[35]。PPIs 可能通过改变肠道菌群导致阿尔茨海默病的发生^[36]。

5 结语

本文阐述了 PPIs 与阿尔茨海默病发生的机制, PPIs 可以穿过血脑屏障抑制 V-ATP 酶影响溶酶体功能、影响淀粉样蛋白的产生和代谢、影响维生素 B_{12} 的水平、改变肠道菌群导致阿尔茨海默病的发生。

PPIs 用于消化性溃疡、胃食管反流病、上消化道出血等上消化道疾病治疗具有显著效果。对于有用药指征的患者,临床医生在开具相关处方时应该慎重并严格遵循 PPIs 的适应症、用法用量及剂量疗程,避免无适应症、超剂量、超疗程用药,尽可能使用最低有效剂量,降低阿尔茨海默病的发生率。在临床上开始 PPIs 治疗时应权衡的利与弊,严格把握适应症,特别是对于合并多种疾病,易发生不良反应的老年人,慎重给予长时间的 PPIs 治疗。

参考文献

- [1] Scally B, Emberson J R, Spata E, *et al.* Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(4): 231-241.
- [2] 郑玲利, 蒋 婷, 李 燕, 等. 2014—2016 年成都 25 家医院质子泵抑制剂使用情况分析 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 168-172.
- [3] Lazarus B, Chen Y, Wilson F P, *et al.* Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(2): 238-246.
- [4] Dipanda M, Pioro L, Buttard M, *et al.* Evaluation of the prescription of proton pump inhibitors in persons aged 75years and older in a geriatric acute-care unit [J]. *Therapie*, 2017, 72(6): 669-675.
- [5] 张 钰, 罗 璨. 2014—2016 年南京地区 34 家医院质子泵抑制剂的使用情况分析 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(12): 3354-3360.
- [6] Wallerstedt S M, Fastbom J, Linke J, *et al.* Long-term use of proton pump inhibitors and prevalence of disease- and drug-related reasons for gastroprotection-a cross-sectional population-based study [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(1): 9-16.
- [7] Lin S M, Yang S H, Liang C C, *et al.* Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study [J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(1): 153-162.
- [8] Urbina Soto L I, García Ávila S I, Córdoba Alonso A I. Clostridium difficile associated diarrhoea: An increased problem [J]. *Med Clin (Barc)*, 2016, 147(12): 543-546.
- [9] Hafiz R A, Wong C, Paynter S, *et al.* The risk of community-acquired enteric infection in proton pump inhibitor therapy: systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(7): 613-622.
- [10] Krzych Ł J, Lój P, Nowak T *et al.* Short-term proton pump inhibitor treatment may cause hypomagnesaemia in critically ill patients - a pilot study [J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(3): 499-501.
- [11] Dharmarajan T S, Kanagala M R, Murakonda P, *et al.* Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2008, 9(3): 162-167.
- [12] Haenisch B, von Holt K, Wiese B, *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265(5): 419-428.
- [13] Kuller L H. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 379-381.
- [14] Akter S, Hassan M R, Shahriar M, *et al.* Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7: 79.
- [15] Gomm W, von Holt K, Thomé F, *et al.* Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 410-416.
- [16] Tai S Y, Chien C Y, Wu D C, *et al.* Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171006.
- [17] Moayyedi P, Lewis M A. Proton pump inhibitors and dementia: deciphering the data [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(12): 1809-1811.
- [18] Taipale H, Tolppanen A M, Tiihonen M, *et al.* No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(12): 1802-1808.
- [19] Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, *et al.* Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study [J]. *Neurology*, 2010, 75(16): 1408-1414.
- [20] Badiola N, Alcalde V, Pujol A, *et al.* The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58837.
- [21] Maes M L, Fixen D R, Linnebur S A. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2017, 8(9): 273-297.
- [22] Fallahzadeh M K, Borhani Haghighi A, Namazi M R. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(2): 125-126.
- [23] Majumdar A, Cruz D, Asamoah N, *et al.* Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(4): 1490-1496.
- [24] Namazi M R, Jowkar F. A succinct review of the

- general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2008, 33(3): 215-217.
- [25] Spires-Jones T L, Meyer-Luehmann M, Osetek J D, *et al*. Impaired spine stability underlies plaque-related spine loss in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(4): 1304-1311.
- [26] Gong Y, Chang L, Viola K L, *et al*. Alzheimer's disease-affected brain: presence of oligomeric A beta ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(18): 10417-10422.
- [27] Haass C, Selkoe D J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 101-112.
- [28] Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1121-1129.
- [29] Lam J R, Schneider J L, Zhao W, *et al*. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency [J]. *JAMA*, 2013, 310(22): 2435-2442.
- [30] Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(11): 949-960.
- [31] McCracken C, Hudson P, Ellis R, *et al*. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(6): 1406-1411.
- [32] Smith A D, Refsum H, Bottiglieri T, *et al*. Homocysteine and dementia: an international consensus statement [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2): 561-570.
- [33] Christine C W, Auinger P, Joslin A, *et al*. Vitamin B12 and homocysteine levels predict different outcomes in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5): 762-770.
- [34] Banack S A, Caller T A, Stommel E W. The cyanobacteria derived toxin Beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Toxins (Basel)*, 2010, 2(12): 2837-2850.
- [35] Ley R E, Peterson D A, Gordon J I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 837-848.
- [36] Freedberg D E, Lebowhl B, Abrams J A. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome [J]. *Clin Lab Med*, 2014, 34(4): 771-785.