

甘露特钠联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床研究

王云霞, 李旺俊*

常熟市第二人民医院 (徐州医科大学附属常熟医院) 神经内科, 江苏 常熟 215500

摘要: 目的 探讨甘露特钠联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效。方法 选取 2020 年 3 月—2021 年 11 月在常熟市第二人民医院治疗的 82 例阿尔茨海默病患者, 按照随机数字表法分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组每日睡前口服盐酸多奈哌齐片, 5 mg/次, 持续治疗 4 周后调整剂量, 最大剂量 10 mg/d。治疗组在对照组基础上口服甘露特钠胶囊, 450 mg/次, 2 次/d。两组患者持续治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者日常生活能力量表 (ADL)、简易智力状态检查量表 (MMSE) 和阿尔茨海默病评定量表 - 认知量表 (ADAS-cog) 评分, 及血清肠道菌群代谢标志物短链脂肪酸 (SCFA)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 和苯丙氨酸 (Phe) 水平。结果 治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (92.68% vs 75.61%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 ADL 评分、MMSE 评分均高于治疗前, ADAS-cog 评分低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组患者 ADL、MMSE 和 ADAS-cog 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 SCFA 和 GABA 水平高于治疗前, Phe 低于治疗前 ($P < 0.05$), 治疗组患者血清 SCFA、GABA 和 Phe 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。结论 甘露特钠联合多奈哌齐可提高阿尔茨海默病患者日常生活能力及智力水平, 调节肠道菌群代谢标志物平衡, 且其安全性较高。

关键词: 甘露特钠胶囊; 盐酸多奈哌齐片; 阿尔茨海默病; 日常生活能力量表; 简易智力状态检查量表; 短链脂肪酸、 γ -氨基丁酸; 苯丙氨酸

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2022)10 - 2258 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.014

Clinical study on sodium oligomannate combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease

WANG Yun-xia, LI Wang-jun

Department of Neurology, Changshu Second People's Hospital (Changshu Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), Changshu 215500, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of oligomannate combined with donepezil in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** Patients (82 cases) with Alzheimer's disease in Changshu Second People's Hospital from March 2020 to November 2021 were divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) group by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Mesalazin Enteric-coated Tablets before going to bed every day, 5 mg/time, adjusted the dose after continuous treatment for four weeks, and the maximum dose was 10 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Sodium Oligomannate Capsules on the basis of the control group, 450 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the scores of ADL, MMSE, and ADAS-cog, the levels of serum intestinal flora metabolic markers SCFA, GABA and Phe in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effect of the treatment group was significantly higher than that of the control group (92.68% vs 75.61%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of ADL and MMSE in two groups were higher than those before treatment, while the scores of ADAS-cog were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of ADL, MMSE, and ADAS-cog in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum SCFA and GABA in two group were higher than those before treatment, and the levels of Phe were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of serum SCFA, GABA, and Phe in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2022-04-20

基金项目: 常熟市卫生和计划生育委员会科技项目 (csws201804)

作者简介: 王云霞, 女, 山东临沂人, 副主任医师, 研究方向为认知障碍及神经免疫疾病。E-mail: wyxsn1984@163.com

*通信作者: 李旺俊, 江西赣州人, 副主任医师, 研究方向为认知障碍及脑血管疾病。E-mail: 178577818@qq.com

Sodium oligomannate combined with donepezil can improve the ability of daily life and intelligence level of patients with Alzheimer's disease, regulate the balance of metabolic markers of intestinal flora, and its safety is high.

Key words: Sodium Oligomannate Capsules; Donepezil Hydrochloride Tablets; Alzheimer's disease; ADL; MMSE; SCFA; GABA; Phe

阿尔茨海默病是临床常见的神经系统退行性疾病, 发病率较高, 多累及语言、记忆、认知等大脑功能, 且具有较强的隐匿性, 给患者家庭及社会带来沉重压力^[1]。目前临床尚未明确阿尔茨海默病发病机制。迄今为止, 临床多以盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病^[2], 其属于中枢选择性胆碱酯酶选择性药物, 能够可逆性的对乙酰胆碱酶产生抑制作用, 进而使乙酰胆碱水解速度降低, 促进患者受损神经元修复, 进而完善患者认知功能^[3], 虽可有效控制病情、减轻患者痛苦, 但疗效仍未达到理想。近年来, 临床逐渐关注肠道菌群与阿尔茨海默病的关系^[4-5], 肠道菌群可参与肠道与脑部之间的信号传导, 形成“微生物-肠道-脑轴”通路, 且其与神经系统之间存在双向信号传递途径。肠道菌群代谢物失调可导致肠道通透性增高及全身炎症, 进而影响中枢神经系统, 使阿尔茨海默病患者认知功能出现障碍。甘露特纳是首个靶向脑-肠轴的阿尔茨海默病治疗新药, 其可通过重塑肠道菌群平衡改善阿尔茨海默病患者认知功能^[6]。因此, 本研究以阿尔茨海默病患者为研究对象, 探讨甘露特纳联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的临床疗效及对肠道菌群代谢标志物的影响, 以期临床用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 3 月—2021 年 11 月于常熟市第二人民医院治疗的 82 例阿尔茨海默病患者为研究对象, 其中男 43 例, 女 39 例; 年龄 65~79 岁, 平均年龄 (72.21±5.07) 岁; 病程 1~7 年, 平均病程 (3.28±1.20) 年; 病情程度: 轻度 31 例, 中度 51 例。

1.2 纳入标准

(1) 通过临床症状及相关检查确诊为阿尔茨海默病^[7]; (2) 所有患者年龄均 >65 岁; (3) 两组依从性良好, 配合临床检查; (4) 符合医学伦理学要求, 且患者家属均知晓情况并签订知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 对本研究使用药物过敏者; (2) 伴有其他认知功能障碍性疾病; (3) 肝肾功能障碍者; (4) 合并恶性肿瘤者; (5) 家族精神病遗传史者; (6) 伴有

胃肠道疾病者; (7) 伴脑卒中等其他神经系统性疾病者。

1.4 药物

盐酸多奈哌齐片由植恩生物技术股份有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 2019-08-13、2020-04-06、2021-06-21; 甘露特纳胶囊由上海绿谷制药有限公司生产, 规格 150 mg/粒, 产品批号 2019-11-23、2020-09-16、2021-07-24。

1.5 分组和治疗方法

按照随机数字表法分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。其中对照组男 21 例, 女 20 例; 年龄 66~79 岁, 平均年龄 (72.19±2.94) 岁; 病程 1~7 年, 平均病程 (3.25±1.16); 病情程度: 轻度 15 例, 中度 26 例。治疗组男 22 例, 女 19 例; 年龄 65~78 岁, 平均年龄 (72.23±2.13) 岁; 病程 1~6 年, 平均病程 (3.32±1.23) 年; 病情程度: 轻度 16 例, 中度 25 例。两组性别、年龄、病程、病情程度比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者每日睡前口服盐酸多奈哌齐片, 5 mg/次, 持续治疗 4 周后调整剂量, 最大剂量为 10 mg/d。治疗组在对照组基础上口服甘露特纳胶囊, 2 次/d, 450 mg/次。两组患者持续治疗 3 个月。

1.6 疗效评价标准^[8]

显效: 治疗 3 个月后患者临床症状消失, 精神状态良好, 可与人正常交流, 日常生活能力恢复, 且简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分增加 ≥50%; 有效: 治疗 3 个月后患者症状缓解, 精神状态一般, 反应略迟钝, 日常生活能力有所恢复, 且 MMSE 评分增加 25%~49%; 无效: 治疗 3 个月后, 患者临床症状、精神状态及日常生活能力均未改善, 且 MMSE 评分增加 <25%。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 相关评分 日常生活能力量表 (ADL) 评分包括进食、洗漱等 10 个项目, 总分为 100 分, 分值越高表示日常生活能力越强^[9]; MMSE 评分包括注意力等 7 个项目, 总分为 30 分, 分值越高表示认知功能越好^[10]; 阿尔茨海默病评定量表 - 认知量表 (ADAS-cog) 评分包括语言理解能力等 12 个项目,

总分为 75 分, 分值越高表示认知功能障碍严重程度越重^[11]。

1.7.2 血清肠道菌群代谢标志物 取两组患者治疗前后空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心处理 10 min 后分离上清液, 使用全自动生化检测仪测定血清肠道菌群代谢标志物苯丙氨酸 (Phe)、短链脂肪酸 (SCFA)、 γ -氨基丁酸 (GABA)、乙酰胆碱 (Ach)、多巴胺 (DA) 水平。

1.8 不良反应

比较两组不良反应包括头晕、乏力、恶心、呕吐的发生率。

1.9 统计学方法

本研究使用 SPSS 24.0 软件分析处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间样本比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料采用例或百分比表示, 组内数据比较采用 χ^2 检验, 等级分布资料采用秩和检验组间差异; 若 $1 <$ 任一理论频数 < 5 需对检验校正, 若任一理论频数为 0 需采用 Fisher's 精确检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组 (92.68% vs 75.61%, $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 ADL、MMSE 和 ADAS-cog 评分比较

治疗后, 两组患者 ADAS-cog 评分明显下降, 而 ADL 评分和 MMSE 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 ADL 评分、MMSE 评分均高于对照组, ADAS-cog 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肠道菌群代谢标志物比较

治疗后, 治疗组患者血清 SCFA 和 GABA 水平高于治疗前, Phe 低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 SCFA、GABA 水平高于对照组 ($P < 0.05$), Phe 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

对照组出现头晕 1 例, 乏力 2 例, 恶心 2 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率是 14.63%; 治疗组出现头晕 1 例, 乏力 1 例, 恶心 2 例, 不良反应发生率是 9.76%; 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	3	28	10	75.61
治疗	41	8	30	3	92.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 ADL、MMSE 和 ADAS-cog 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on scores of ADL, MMSE, and ADAS-cog between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ADL 评分		MMSE 评分		ADAS-cog 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	67.17 \pm 6.32	79.12 \pm 5.15*	22.41 \pm 3.27	25.98 \pm 2.37*	22.54 \pm 4.31	18.96 \pm 2.07*
治疗	41	68.52 \pm 6.14	83.47 \pm 5.61* \blacktriangle	22.35 \pm 3.16	27.17 \pm 2.14* \blacktriangle	23.36 \pm 4.02	16.53 \pm 2.14* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清肠道菌群代谢标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on metabolic markers of serum intestinal flora between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Phe/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		SCFA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		GABA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41	124.83 \pm 11.47	120.36 \pm 11.42	66.72 \pm 5.36	68.25 \pm 5.71	30.75 \pm 4.38	31.24 \pm 3.96
治疗	41	125.14 \pm 11.65	86.21 \pm 6.28* \blacktriangle	66.25 \pm 5.14	80.41 \pm 6.31* \blacktriangle	31.26 \pm 4.21	40.37 \pm 5.36* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	头晕/例	乏力/例	恶心/例	呕吐/例	发生率/%
对照	41	1	2	2	1	14.63
治疗	41	1	1	2	0	9.76

3 讨论

阿尔茨海默病是老年群体常见疾病, 临床主要表现为认知能力和记忆力降低, 可导致神经细胞大量凋亡, 脑组织明显萎缩。伴随老龄化的加剧, 阿尔茨海默病已成为第四大造成人类死亡的病因, 严重降低患者生存质量^[12]。目前尚未出现完全治愈阿尔茨海默病的方法, 只能通过药物降低阿尔茨海默病患者功能衰退速度。既往临床通过使用乙酰胆碱酯酶抑制剂盐酸多奈哌齐片控制乙酰胆碱的降解以提高神经传导能力, 从而改善记忆能力^[13], 但其治疗效果仍未达到理想目标。近年来, 有研究发现^[14], 肠道微生物群紊乱可导致肠道屏障通透性增加, 引发中枢神经系统炎症, 使脑内 β -淀粉样蛋白的异常沉积, 进而促进阿尔茨海默病的发生, 但关于通过调节肠道微生物平衡治疗阿尔茨海默病的药物仍鲜有报道。

本研究结果显示, 治疗组患者治疗后 ADL 评分、MMSE 评分、临床疗效均高于对照组, ADAS-cog 低于对照组, 提示甘露特纳可提高阿尔茨海默病患者日常生活能力、改善认知功能、缓解临床症状, 提高临床疗效。上述与汪凯等^[15]提出的甘露特纳可改善阿尔茨海默病患者临床疗效的研究结果具有一致性。另有研究证实, 卵巢癌术后阿尔茨海默病患者在使用甘露特纳后, 可明显改善患者认知功能及生活能力, 进一步证实了甘露特纳的临床疗效较好^[16]。甘露特纳是一种酸性线性寡糖混合物, 主要作用于人体肠-脑轴效应器上, 通过抑制外周促炎细胞的分化和增殖及小型胶质细胞的活化来减少大脑中枢炎症^[17], 从而降低 β -淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 达到改善阿尔茨海默病患者认知功能的作用。Xiao 等^[18]研究发现, 轻度以及中度阿尔茨海默病患者在服用甘露特纳 36 周后, 认知功能有明显改善, 提示甘露特纳治疗阿尔茨海默病的疗效确切。另有研究证明, 血管性痴呆患者在使用甘露特纳 1 周后, MMSE 评分明显提高, 且有效改善血管性痴呆患者认知功能^[19]。

SCFA 可影响细胞的增殖、分化, 是肠道屏障提

供保护作用, 阿尔茨海默病患者机体内 SCFA 减少时, 肠道内壁完整性则会受损, 进而发生神经炎症。有研究证实, 阿尔茨海默病患者与健康对照人群的 SCFA 具有明显差异^[20]。GABA 多由乳杆菌属及双歧杆菌属产生, 是一种抑制性神经递质, 其代谢异常可破坏神经元, 产生焦虑。乙酰胆碱是作用于中枢和外周神经系统的神经递质, 与记忆力密切相关, 其水平异常可提示机体认知功能出现障碍^[21]。既往研究发现, 多巴胺是人体重要单胺类神经递质, 可系统的调节记忆与学习脑区, 其水平异常与阿尔茨海默病的发生、发展具有相关性^[22]。Phe 是一种含硫氨基酸, 当机体内 Phe 积蓄增多时进可对神经系统产生毒性, 加重脑损伤及损害认知。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组患者 SCFA、GABA 水平高于对照组, Phe 低于对照组, 提示甘露特纳可有效调节肠道菌群代谢物, 此与赵文^[23]提出得甘露特纳可有效缓解阿尔茨海默病伴肠易激综合征的临床症状, 改善其肠道菌群代谢物的结果一致。甘露特纳可通过塑造肠道菌群平衡, 抑制肠道菌群代谢物异常表达, 减轻脑内中枢神经炎症, 进而改善认知功能, 以达到改善阿尔茨海默病患者认知功能的作用。有研究发现, 甘露特纳可通过抑制 Phe 的积累, 控制神经炎症, 改善阿尔茨海默病患者认知功能^[24]。另有研究发现, 甘露特纳可调节肠道菌群代谢物平衡, 抑制 β -淀粉样蛋白沉积, 进而减轻阿尔茨海默病患者临床症状^[25]。此外, 两组总不良反应发生率相当, 说明甘露特纳使用安全性较高。

综上所述, 甘露特纳联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床疗效显著, 且可有效调节肠道菌群代谢物, 改善认知功能, 提高日常生活能力, 且其安全性较高, 值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman B T. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 68-80.

- [2] Queda F, Calò S, Gwizdala K, *et al.* Novel donepezil-arylsulfonamide hybrids as multitarget-directed ligands for potential treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1658.
- [3] 梁搏纳. 盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病大鼠的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5): 1060-1062.
- [4] 徐采利, 罗涛, 汪华侨. 肠道菌群在阿尔茨海默病发病机制和治疗的影响 [J]. 解剖学研究, 2020, 42(2): 177-180.
- [5] Lin L, Zheng L J, Zhang L J. Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8243-8250.
- [6] Ho L, Ono K, Tsuji M, *et al.* Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(1): 83-90.
- [7] 邓青芳, 马凤伟. 阿尔兹海默病的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. 贵州师范大学学报: 自然科学版, 2020, 38(1): 104-111.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 阿尔茨海默病的诊疗规范 (2020 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1): 4-6.
- [9] Cheung Y B, Tan H X, Wang V W, *et al.* Mapping the Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living inventory to the health utility index mark III [J]. *Qual Life Res*, 2019, 28(1): 131-139.
- [10] Saito H, Kashiwakura I, Tsushima M, *et al.* Association between regional cerebral blood flow and mini-mental state examination score in patients with Alzheimer's disease [J]. *Curr Med Imaging*, 2020, 16(10): 1290-1299.
- [11] Wessels A M, Dowsett S A, Sims J R. Detecting treatment group differences in Alzheimer's disease clinical trials: A comparison of Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale (ADAS-cog) and the clinical dementia rating - sum of boxes (CDR-SB) [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2018, 5(1): 15-20.
- [12] Nelson M E, Jester D J, Petkus A J, *et al.* Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2021, 31(2): 233-250.
- [13] Zang Y D, Liu K, Wang W P, *et al.* Claulansine F-donepezil hybrids as anti-Alzheimer's disease agents with cholinergic, free-radical scavenging, and neuroprotective activities [J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1303.
- [14] Shabbir U, Arshad M S, Sameen A, *et al.* Crosstalk between gut and brain in Alzheimer's disease: The role of gut Microbiota modulation strategies [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 690.
- [15] 汪凯, 董强, 郁金泰, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376-389.
- [16] 高静, 王伟. 甘露特钠改善卵巢癌术后阿尔茨海默病患者认知功能、行为精神症状及生活功能 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(11): 797-800.
- [17] 耿美玉. 新型抗阿尔茨海默病药物甘露寡糖二酸 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(5): 459-460.
- [18] Xiao S F, Chan P, Wang T, *et al.* A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 62.
- [19] 贺瑜, 罗兴梅. 甘露特钠治疗血管性痴呆 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(1): 60-62.
- [20] Wu L, Han Y Q, Zheng Z P, *et al.* Altered gut microbial metabolites in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Signals in host-microbe interplay [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 228.
- [21] Nacer S A, Letsinger A C, Otto S, *et al.* Loss of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in GABAergic neurons causes sex-dependent decreases in radial glia-like cell quantity and impairments in cognitive and social behavior [J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(2): 365-379.
- [22] Gupta H V, Beach T G, Mehta S H, *et al.* Clinicopathological correlation: Dopamine and amyloid PET imaging with neuropathology in three subjects clinically diagnosed with Alzheimer's disease or dementia with lewy bodies [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(4): 1603-1612.
- [23] 赵文. 甘露特钠治疗阿尔茨海默病伴肠易激综合征 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(10): 734-736.
- [24] Wang X Y, Sun G Q, Feng T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.
- [25] 孙文昊. 甘露特钠联合左乙拉西坦治疗阿尔茨海默病伴发癫痫 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(12): 861-864.