

· 基础研究 ·

APP/PS1 小鼠血脂与 β -淀粉样蛋白、Tau 蛋白表达水平的相关性及中链脂肪酸的干预作用

李峰¹, 景洪江¹, 李惠子², 张新胜³, 徐庆³, 张永³, 薛长勇³, 刘英华^{3*}

(¹空军特色医学中心临床营养科,北京 100142; ²火箭军特色医学中心临床营养科,北京 100088; ³中国人民解放军总医院第一医学中心临床营养科,北京 100853)

【摘要】 目的 探讨 APP/PS1 小鼠血脂与 β -淀粉样蛋白(A β)、Tau 蛋白表达水平的相关性及中链脂肪酸(MCFA)的干预作用,为 MCFA 防治阿尔兹海默症(AD)的相关机制提供理论依据。**方法** 将 17 只 4 周龄 APP/PS1 转基因小鼠随机分为中链脂肪酸组(MCFA 组,9 只)和长链脂肪酸组(LCFA 组,8 只),同窝阴性野生型小鼠 9 只作为野生型小鼠(WT)组。MCFA 组和 LCFA 组小鼠用不同脂肪酸配制饲料连续喂养至 36 周龄,检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、A β 前体蛋白(APP)、A β 及 Tau 蛋白表达水平。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。采用 *t* 检验进行计量资料组间比较。采用 Pearson 相关分析血脂与 A β 、Tau 蛋白表达水平之间的相关性。**结果** MCFA 组小鼠 TC、TG 水平,大脑皮层和海马组织 A β 及 Tau 蛋白表达均明显低于 LCFA 组($P < 0.01$)。相关性分析结果显示,TG 与皮层组织 A β 蛋白表达水平呈正相关($r = 0.399; P < 0.05$);而 TC 则与皮层和海马组织 A β 蛋白表达水平均呈显著正相关($r = 0.715, 0.748; P < 0.01$),也与海马组织 Tau 蛋白表达水平呈正相关($r = 0.603; P < 0.05$)。**结论** MCFA 可能通过调节 APP/PS1 转基因小鼠脂代谢,特别是降低 TC 水平,减少大脑组织 A β 蛋白沉积及 Tau 蛋白磷酸化水平,从而发挥防治 AD 的作用。

【关键词】 阿尔茨海默症;中链脂肪酸;APP/PS1 转基因小鼠;血脂

【中图分类号】 R749.16

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.10.165

Correlation of serum lipids with cerebral A β and Tau expression and intervention of medium-chain fatty acids in APP/PS1 mice

LI Feng¹, JING Hong-Jiang¹, LI Hui-Zi², ZHANG Xin-Sheng³, XU Qing³, ZHANG Yong³, XUE Chang-Yong³, LIU Ying-Hua^{3*}

(¹Department of Clinical Nutrition, Air Force Medical Center of PLA, Beijing 100142, China; ²Department of Clinical Nutrition, Rocket Army Medical Center of PLA, Beijing 100088, China; ³Department of Clinical Nutrition, First Clinical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum lipids and expression levels of β -Amyloid protein (A β) and Tau in brain, and determine the intervention effect of medium-chain fatty acid (MCFA) in APP/PS1 mice, so as to provide a theoretical basis for exploring the mechanism of MCFA in the prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD). **Methods** Seventeen 4-week-old APP/PS1 transgenic mice were randomly divided into MCFA group ($n=9$) and long-chain fatty acid (LCFA) group ($n=8$), and 9 littermates of negative wild-type mice served as wide type (WT) group. Mice in each group were fed with diets prepared by different fatty acids until they were 36 weeks old, then the blood samples were collected to measure the serum lipids, including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and the brain tissues were harvested to detect the expression levels of A β precursor protein (APP), A β and Tau protein in the cerebral cortex and hippocampus. SPSS statistics 22.0 was used for statistical analysis. Data comparison between the two groups was performed using student's *t* test for measurement data. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between blood lipids and the protein levels of A β and Tau. **Results** The serum levels of TC and TG and the protein levels of A β and Tau in the cerebral cortex and hippocampus were significantly lower in the MCFA group than the LCFA group ($P < 0.01$). Correlation analysis indicated that serum TG was positively correlated with the A β level in the cortex ($r = 0.399; P < 0.05$), while serum TC was positively correlated with the expression level

收稿日期: 2022-06-07; 接受日期: 2022-07-12

基金项目: 国家自然科学基金(81541067,81703204)

通信作者: 刘英华, E-mail: liuyinghua77@163.com

of A β in both cortex and hippocampus ($r = 0.715, 0.748; P < 0.01$), and with the expression level of Tau in the hippocampus ($r = 0.603; P < 0.05$). **Conclusion** MCFA reduces A β deposition and Tau phosphorylation in the brain probably through regulating lipid metabolism, especially decreasing TC level in APP/PS1 transgenic mice, and thus plays a role in the prevention and treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; medium-chain fatty acid; APP/PS1 transgenic mice; serum lipids

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81541067, 81703204).

Corresponding author: LIU Ying-Hua, E-mail: liuyinghua77@163.com

随着我国逐渐进入老龄化社会,预计到2030年阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)的人数将达到1646万,约占全球总病例数的1/4^[1],这将给家庭和社会带来沉重的医疗和经济负担。AD的病理现象复杂、机制不清,但随着人们不断探究和认识的深入,各种发病机制假说被相继提出,最经典的就是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)和Tau蛋白学说,这是因为解剖AD患者大脑组织,发现普遍存在神经细胞外大量A β 沉积形成的老年斑(senile plaques, SP),以及Tau蛋白异常磷酸化形成的细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。目前临床抗AD药物仅能够延缓病理症状的加重,并不能有效阻止、逆转疾病过程,并且停药后易复发,因此,对AD的有效预防才是关键。很多研究表明,膳食营养素特别是中链脂肪酸(medium chain fatty acid, MCFA)在防治AD方面的作用不容忽视^[2]。大脑是人体脂肪含量最丰富的器官,上世纪90年代初,Sparks等^[3]就指出胆固醇可能是AD的危险因素,随后有研究证实胆固醇确实能促进A β 沉积^[4]。前期本实验室细胞和动物实验研究均已证实MCFA能够改善C57BL/6J肥胖模型小鼠等实验对象的血脂水平^[5,6],也能改善APP/PS1转基因小鼠学习记忆功能^[7],人群试验显示MCFA还能降低轻中度AD患者的认知量表评分^[8]。因此,本研究进一步探讨血脂和A β 、Tau蛋白表达水平的相关性,为MCFA可能通过调节脂代谢来发挥改善AD的作用机制提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将健康、12周龄的17只无特定病原体(specified pathogens free, SPF)级雄性APP/PS1转基因小鼠(APP^{Sw}、PSEN1d9)按空腹体质量随机分为MCFA组(9只)和长链脂肪酸(long chain fatty acid, LCFA, 8只)组,同窝阴性野生型(wide type, WT)小鼠(9只)作为WT组。实验动物许可证编号SCXK(沪)2017-0010,均由上海南方模式生物科技股份有限公司提供。动物房温度(22±2)℃,相对湿度40%~60%,12h循环光照,干预期间每2天更换

1次垫料和饮用水,并记录小鼠饲料消耗量,每周称量1次空腹体质量(禁食不禁水12h)。

1.2 方法

1.2.1 实验用脂肪酸来源及饲料配方 在普通大小鼠维持期饲料(AIN-96G)上,MCFA组和LCFA组分别添加了10%的MCFA和LCFA,并经钴⁶⁰辐照灭菌,各种干预用脂肪酸均由日清奥利友(中国)投资有限公司提供。各组饲料营养素含量基本一致,即蛋白质占比约16.78%,脂肪占比约17.34%,碳水化合物占比约48.85%,含水量约8.80%,其他物质含量约8.23%,各组饲料脂肪酸具体含量由北京市营养源研究所提供检测报告(表1)。

表1 各组饲料脂肪酸含量
Table1 Fatty acid content of each group (g/kg)

Fatty acid	MCFA group	LCFA group
C8:0	35.8	0.1
C10:0	28.4	0.1
C12:0	0.1	-
C14:0	0.1	0.3
C15:0	-	0.1
C16:0	8.2	21.2
C16:1	0.2	0.2
C17:0	0.1	0.2
C18:0	1.5	6.4
C18:1	11.4	37.5
C18:2	28.2	91.9
C18:3	2.4	0.6
C20:0	0.2	0.6
C20:1	0.2	1.0
C22:0	0.1	0.6
C24:0	0.1	0.3
C20:5	0.1	0.2
C22:6	0.3	0.4

MCFA: medium chain fatty acid; LCFA: long chain fatty acid; -: no datum.

1.2.2 检测指标 (1)血脂测定:小鼠经腹腔注射1%戊巴比妥麻醉后处死,从腹主动脉取血后用台式高速冷冻离心机TGL-16(湘仪公司)1500×g离心15min,取上清液,按照试剂盒说明书操作测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL-C)。

protein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。(2) 大脑重量测定: 剪开小鼠的头皮, 暴露出头部, 用直镊将小鼠脑壳拨开, 小心取出大脑组织, 冰上放置, 用梅特勒 ME104E 分析天平称重, 然后分离完整的皮层和海马组织并称量, 所有组织用干净的锡箔纸分别包装, 液氮保存后放于 -80°C 冰箱冷存备检。(3) Western blot 免疫印迹检测: 检测指标为大脑皮层和海马组织的 $\text{A}\beta$ 前体蛋白 ($\text{A}\beta$ precursor protein, APP)、 $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白, 即按质量与体积比 1:9 加入 $1\times$ 细胞裂解液, 并加入蛋白酶及磷酸酶抑制剂, 超声破碎组织, 离心取上清样品进行常规处理后, 分别加入 APP 抗体 (ab15272)、 $\text{A}\beta$ 1-42 抗体 (ab201060)、Tau 抗体 (ab32057), 4°C 过夜, 然后依次漂洗、标记并显影, 将显色后的膜照相, 采用 scion image 软件进行灰度分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。采用 Pearson 相关分析血脂与 $\text{A}\beta$ 、Tau 蛋白表达水平之间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠体质量、大脑质量和血脂情况比较

干预至 36 周龄后, MCFA 组小鼠体质量、大脑质量和 LDL-C 明显高于 WT 组 ($P<0.05$); LCFA 组小鼠体质量、大脑质量和 TC 明显高于 WT 组

($P<0.05$)。MCFA 组与 LCFA 组小鼠空腹体质量、大脑质量、HDL-C 和 LDL-C 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 而 TC 和 TG 比较, MCFA 组明显低于 LCFA 组 ($P<0.01$; 表 2)。说明 MCFA 具有改善血脂的作用。

2.2 各组小鼠海马、皮层组织 APP、 $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白表达水平比较

MCFA 组和 LCFA 组小鼠海马和皮层组织 APP、 $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白表达水平明显高于 WT 组 ($P<0.05$); MCFA 组小鼠海马和皮层组织 $\text{A}\beta$ 、Tau 蛋白表达量明显低于 LCFA 组 ($P<0.01$), 皮层组织 APP 蛋白表达量也明显低于 LCFA 组 ($P<0.05$), 而海马组织 APP 蛋白的表达水平无显著差异 ($P>0.05$)。各项指标与甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 内参值的面积灰度比值详见表 3, 图 1。

2.3 血脂与海马、皮层组织 $\text{A}\beta$ 、Tau 蛋白表达水平的相关性

将 MCFA 组和 LCFA 组小鼠的 TG、TC 结果与其海马、皮层组织的 $\text{A}\beta$ 、Tau 蛋白表达水平进行相关性分析, 结果显示 TG 与皮层组织 $\text{A}\beta$ 蛋白表达水平呈正相关 ($r=0.399$; $P<0.05$), 而 TC 与皮层和海马组织 $\text{A}\beta$ 蛋白表达水平均呈显著正相关 ($r=0.715, 0.748$; $P<0.01$), 也与海马组织 Tau 蛋白表达水平呈正相关 ($r=0.603$; $P<0.05$), 说明小鼠血脂水平尤其是 TC 与 $\text{A}\beta$ 之间具有显著线性相关, 可以较方便地预测脑组织 $\text{A}\beta$ 蛋白的表达水平 (图 2)。

表 2 MCFA 和 LCFA 对小鼠体质量、大脑质量和血脂的影响

Table 2 Effect of MCFA and LCFA on blood fat, body and brain mass of mice

($\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	Initial body mass (4-week, g)	End body mass (36-week, g)	Brain mass (g)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
WT	9	14.82 \pm 1.91	32.33 \pm 2.46	0.40 \pm 0.04	2.85 \pm 0.32	2.41 \pm 0.44	0.31 \pm 0.12	1.72 \pm 0.71
MCFA	9	14.58 \pm 1.68	38.00 \pm 3.96*	0.45 \pm 0.02*	3.17 \pm 0.29	2.88 \pm 0.22	0.50 \pm 0.15*	1.36 \pm 0.28
LCFA	8	14.14 \pm 1.49	38.68 \pm 4.25*	0.44 \pm 0.02*	3.82 \pm 0.13**	2.90 \pm 0.71	0.47 \pm 0.17	2.44 \pm 0.77#

MCFA: medium chain fatty acid; LCFA: long chain fatty acid; WT: wild type; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides. Compared with WT group, * $P<0.05$; compared with MCFA group, # $P<0.05$.

表 3 各组小鼠海马、皮层组织蛋白表达水平比较

Table 3 Protein expression levels of cerebral hippocampus and cortex in each group

($\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	Cortex			Hippocampus		
		APP	$\text{A}\beta$	Tau	APP	$\text{A}\beta$	Tau
WT	9	0.61 \pm 0.22	0.23 \pm 0.05	0.35 \pm 0.13	0.43 \pm 0.09	0.38 \pm 0.04	0.49 \pm 0.10
MCFA	9	0.96 \pm 0.07*	0.45 \pm 0.07*	0.89 \pm 0.07*	0.71 \pm 0.03*	0.56 \pm 0.02*	0.78 \pm 0.05*
LCFA	8	1.15 \pm 0.19**	0.88 \pm 0.04**	1.42 \pm 0.21**	0.76 \pm 0.09*	0.68 \pm 0.03**	1.01 \pm 0.03**

WT: wild type; MCFA: medium chain fatty acid; LCFA: long chain fatty acid; $\text{A}\beta$: β -amyloid; APP: $\text{A}\beta$ precursor protein. Compared with WT group, * $P<0.05$; compared with MCFA group, # $P<0.05$.

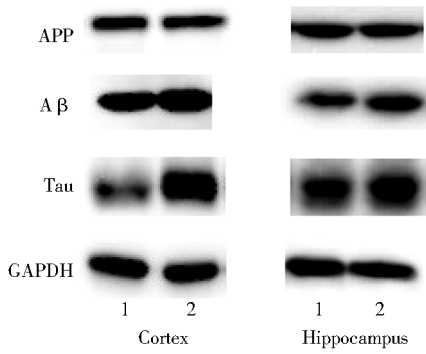


图1 各组小鼠大脑皮层和海马 Aβ、APP 与 Tau 蛋白的表达
 Figure 1 Expression of cerebral hippocampus and cortex Aβ, APP and Tau protein in each group.
 1: MCFA group; 2: LCFA group. Aβ:β-amyloid; APP: Aβ precursor protein; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

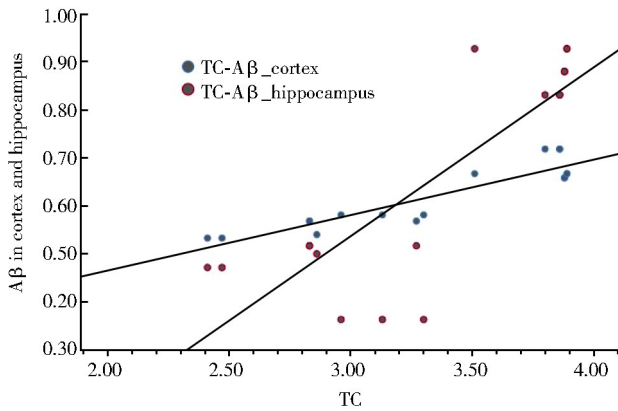


图2 TC 和小鼠皮层、海马组织 Aβ 表达水平的相关性
 Figure 2 Correlation between TC and expression levels of Aβ in hippocampus and cortex of mice
 TC: total cholesterol; Aβ:β-amyloid.

3 讨论

大脑含有丰富的脂质,大多数胆固醇存在于髓鞘的少突胶质细胞、质膜星形胶质细胞和神经元,髓鞘含有 70% 的脂质,包括胆固醇、鞘脂和胆固醇磷脂。胆固醇、鞘脂是神经元质膜的基本成分,以脂筏的形式存在,参与信号转导、神经递质释放、突触发生和膜运输。Chew 等^[9] 研究指出,胆固醇可以调节 Aβ 的代谢过程,如转运和清除等,即 β-分泌酶 1 (β-site amyloid cleavage enzyme 1, BACE-1) 和 γ-分泌酶存在于神经元质膜的脂筏中,能促使 APP 裂解形成 Aβ,而在 AD 中,增加的胆固醇脂筏聚集会增强 BACE-1 的作用,使 Aβ 产物增加,从而导致 AD 的病理特征 SP 的出现。此外,尽管大脑和血清中的胆固醇等脂类物质因血脑屏障而各自独立存在,但也有学者认为^[10],高胆固醇血症时会导致循环和脑中 27-羟基胆固醇 (27-hydroxycholesterol,

27-OHC) 均升高,27-OHC 能通过血脑屏障,最终影响大脑胆固醇代谢和 AD 致病进程的调节。Zhang 等^[11] 研究显示,27-OHC 和 LDL-C 水平上升、HDL-C 水平下降时,大脑 Aβ 的水平则上升。因此,胆固醇代谢异常可导致大脑脂质稳态失调,从而导致认知障碍。国内外研究均已证实^[12-14],血清中 TC、TG、LDL 等水平与 AD 的发生密切相关,而部分学者则认为只有 TC 与 AD 的发生有关联^[15],与这些观点并不完全一致的是,本研究仅发现 APP/PS1 小鼠的血清 TC 水平与其皮层、海马组织 Aβ 蛋白表达水平呈显著正相关 ($r = 0.715, 0.748; P < 0.01$),也与海马组织 Tau 蛋白表达有明显正相关 ($r = 0.603; P < 0.05$);而 TG 只与其皮层组织 Aβ 蛋白表达水平有相关性 ($r = 0.399; P < 0.05$),由此可以推测胆固醇代谢在 AD 的发生和进展中可能占据更重要的位置,TC 确实可以作为阿尔茨海默病早期诊断的生物标志物^[16]。

不同脂肪酸对于脑神经组织和认知功能的影响历来是研究关注的热点,MCFA 具有明显的生酮作用,很早引起人们的关注,主要源自其治疗难治性小儿癫痫、脂质吸收障碍等疾病有很好的疗效^[17]。近年来很多研究相继证实,MCFA 可以减少机体大脑 Aβ 沉积,改善 AD 患者认知水平,是因为其大脑神经元获取葡萄糖供能存在障碍,而 MCFA 生成的酮体是一种优秀的替代性能源物质^[18]。一项纳入 152 例 AD 患者的随机对照双盲的多中心试验,证实了一种中链甘油三酯产品 AC1202 能够改善患者认知功能,因此被 FDA 批准用于轻至中度的 AD 代谢衰退过程的临床营养治疗中^[19]。本实验室前期的动物实验和人群试验均得到了与上述结果基本一致的结论,MCFA 确实能改善 AD 动物或人群的认知能力^[7,8]。此外,长期摄入饱和脂肪酸或反式不饱和脂肪酸导致高胆固醇血症等是诱发 AD 的危险因素,而 MCFA 则能通过增加粪便胆固醇排泄和转化为胆汁酸排出等机制,改善机体脂代谢,显著改善机体的 TC、TG、LDL-C 等水平^[5,6,20]。本研究也再次证实了 MCFA 改善 TC、TG 的作用,特别是相关性分析进一步阐明了 TC 与小鼠大脑皮层、海马组织 Aβ 蛋白表达呈显著正相关,尽管两者的因果关系尚未确定,但 MCFA 很可能通过调节脂代谢尤其是 TC 水平,从而降低 AD 小鼠大脑皮层和海马组织 Aβ 沉积,改善认知功能。

综上,AD 的病理机制十分复杂,MCFA 具有抗氧化、生酮、调脂等多种作用,这与 AD 的病程进展都有相关性,面对药物有效防治 AD 手段欠缺和

疗效欠佳现状,通过调整 MCFA 等膳食营养素,来达到防治 AD 的目的,逐渐引起众多学者的兴趣和认可。尽管 MCFA 通过调节脂代谢减少 AD 小鼠大脑皮层和海马组织的 A β 沉积,从而改善其认知功能的具体机制目前还不清楚,但其用于辅助防治 AD 具有独特的潜能和优势,值得进一步深入研究和应用推广。

【参考文献】

[1] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.
Chinese Dementia and Cognitive Impairment Guidelines Writing Group, Cognitive Impairment Disease Professional Committee, Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association. 2018 Chinese dementia and cognitive impairment diagnosis and treatment guidelines (1): dementia and its classification and diagnostic criteria[J]. Chin Med J, 2018, 98(13): 965-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.

[2] Chatterjee P, Fernando M, Fernando B, et al. Potential of coconut oil and medium chain triglycerides in the prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. Mech Ageing Dev, 2020, 186: 111209. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111209.

[3] Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC, et al. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol [J]. Exp Neurol, 1994, 126(1): 88-94. DOI: 10.1006/exnr.1994.1044.

[4] Shie FS, Jin LW, David GC, et al. Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain A beta accumulation in transgenic mice [J]. Neuroreport, 2002, 13(4): 455-459. DOI: 10.1097/00001756-200203250-00019.

[5] Xu Q, Xue CY, Zhang Y, et al. Medium-chain fatty acids enhance the excretion of faecal cholesterol and cholic acid in C57BL/6J mice fed a cholesterol-rich diet [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2013, 77(7): 1390-1396. DOI: 10.1271/bbb.120999.

[6] Liu YH, Zhang Y, Zhang XS, et al. Medium-chain fatty acids reduce serum cholesterol by regulating the metabolism of bile acid in C57BL/6J mice [J]. Food Funct, 2017, 8(1): 291-298. DOI: 10.1039/c6fo01207h.

[7] 李峰, 张新胜, 徐庆, 等. 中链脂肪酸联合 α -亚麻酸对 APP/PS1 转基因小鼠学习记忆行为及大脑 A β 42、Tau 蛋白表达的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(6): 523-528. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.06.017.
Li F, Zhang XS, Xu Q, et al. Effects of medium-chain fatty acid and α -linolenic acid on learning, memory behavior and expressions of A β , Tau protein in brain in APP/PS1 transgenic mice [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2018, 39(6): 523-528. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.06.017.

[8] Xu Q, Zhang Y, Zhang XS, et al. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate

Alzheimer's disease patients with APOE4 -/-: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial [J]. Clin Nutr, 2020, 39(7): 2092-2105. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.017.

[9] Chew H, Solomon VA, Fonteh AN. Involvement of lipids in Alzheimer's disease pathology and potential therapies [J]. Front Physiol, 2020, 11: 598. DOI: 10.3389/fphys.2020.00598.

[10] Wang C, Shou Y, Pan J, et al. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/A β metabolism [J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(7): 453-463. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1416942.

[11] Zhang XN, Lyu CX, An Y, et al. Increased levels of 27-hydroxycholesterol induced by dietary cholesterol in brain contribute to learning and memory impairment in rats [J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(3): 1700531. DOI: 10.1002/mnfr.201700531.

[12] Proitsis P, Kim M, Whitley L, et al. Association of blood lipids with Alzheimer's disease: a comprehensive lipidomics analysis [J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(2): 140-151. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.003.

[13] Wu Y, Wang Z, Jia X, et al. Prediction of Alzheimer's disease with serum lipid levels in Asian individuals: a meta-analysis [J]. Biomarkers, 2019, 24(4): 341-351. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1571633.

[14] Liu Y, Zhong X, Shen J, et al. Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis study [J]. Brain Res, 2020, 1727: 146554. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146554.]

[15] Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: review and meta-analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(1): 215-228. DOI: 10.3233/JAD-160826.

[16] Agarwal M, Khan S. Plasma lipids as biomarkers for Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Cureus, 2020, 12(12): e12008. DOI: 10.7759/cureus.12008.

[17] 李峰, 薛长勇. 中链脂肪酸和 α -亚麻酸辅助治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2018, 24(5): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2018.05.017.
Li F, Xue CY. Research progress of medium-chain fatty acid and α -linolenic acid adjuvant therapy for Alzheimer's disease [J]. Food Nutr China, 2018, 24(5): 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2018.05.017.

[18] Avgerinos KI, Egan JM, Mattson MP, et al. Medium chain triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies [J]. Ageing Res Rev, 2020, 58: 101001. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101001.

[19] Shah RC. Medical foods for Alzheimer's disease [J]. Drugs Aging, 2011, 28(6): 421-428. DOI: 10.2165/11587380-000000000-00000.

[20] Wang JH, Wang XX, Li JT, et al. Effects of dietary coconut oil as a medium-chain fatty acid source on performance, carcass composition and serum lipids in male broilers [J]. Asian-Australas J Anim Sci, 2015, 28(2): 223-230. DOI: 10.5713/ajas.14.0328.