

中链甘油三酯对阿尔茨海默病影响的研究进展

姜勃宇,付朝旭,许妍姬

(延边大学 医学院,吉林 延吉 133002)

摘要:为了研究中链甘油三酯(MCT)对延缓阿尔茨海默病(AD)发生的有效性,分析了MCT在体内的代谢过程,综述了MCT对AD的作用机制,介绍了MCT食品针对AD的应用状况。MCT可能通过抗氧化作用、抗炎作用、减少脑淀粉样蛋白- β 沉积、保护线粒体功能以及改善脑能量代谢等方面延缓AD的发生。目前已有基于MCT的食品用于缓解AD患者的病情,如Axona[®](由MCT组成)、Ketonformula[®](基于MCT配方的奶粉)等。MCT对AD有一定的改善作用,在日常饮食中合理运用MCT可以延缓AD发生。

关键词:中链甘油三酯;阿尔茨海默病;抗氧化;抗炎;减少脑淀粉样蛋白- β 沉积

中图分类号:TS201.4;R749.1 文献标识码:A 文章编号:1003-7969(2023)08-0079-06

Progress in the impact of medium - chain triglyceride in Alzheimer's disease

JIANG Boyu, FU Chaoxu, XU Yanji

(Medical College, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China)

Abstract: In order to investigate the effectiveness of medium - chain triglyceride (MCT) in delaying the occurrence of Alzheimer's disease (AD), the metabolic process of MCT in vivo was analysed, the action mechanism of MCT on AD was reviewed, and the application status of MCT foods for AD was presented. MCT may delay the occurrence of AD through antioxidant effects, anti - inflammatory effects, reduction of brain amyloid - β deposition, protection of mitochondrial function and improvement of brain energy metabolism. MCT has been used to alleviate the condition of patients with AD, such as Axona[®] (composed of MCT) and Ketonformula[®] (a milk powder based on MCT), etc. MCT has been shown a beneficial effect on AD, and can be used in the daily diet to delay the occurrence of AD.

Key words: medium - chain triglyceride; Alzheimer's disease; antioxidant; anti - inflammation; reduction of brain amyloid - β deposition

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆症,主要表现为记忆能力减弱和执行功能障碍等^[1]。目前全世界已有约4 000万老年人患AD,据估计每20年病例数量会增长1倍^[2]。AD作为一种慢性神经退行性疾病,发病机制尚未明确,目前还未研制出可在临床治愈AD的药物^[3]。

中链甘油三酯(Medium - chain triglyceride, MCT)是由含8~12个碳原子的饱和脂肪酸与甘油酯化得到的甘油三酯,主要为辛酸甘油三酯(MCT8)和癸酸甘油三酯(MCT10)^[4]。Fukazawa等^[5]研究发现,雄性Wistar大鼠食用含MCT的饮食24周后肝脏中甘油三酯的浓度降低,并且与安全性相关的血液生物标志物含量没有增加,表明长期摄入含有MCT的生酮饮食可能对生理功能无有害影响。Abe等^[6]通过让轻度至中度AD患者补充MCT,发现其简易精神状态检查(MMSE)评分提高,说明MCT改善了AD患者的认知功能。Wlodarek^[7]研究发现,MCT对神经行为和认知具有改善功能。上述研究验证了MCT作为一种临床干预手段,在一定程度上能够用以缓解AD的可行性。

收稿日期:2022-03-30;修回日期:2023-04-22

基金项目:吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH2020-0532KJ)

作者简介:姜勃宇(2000),女,在读硕士,研究方向为卫生毒理(E-mail)jbyu0621@163.com。

通信作者:许妍姬,教授,研究生导师(E-mail)xuyanji@ybu.edu.cn。

为了进一步了解 MCT 缓解 AD 的有效性,为延缓 AD 的发生提供有效途径,本文介绍了 MCT 在体内的代谢过程,从抗氧化作用、抗炎作用、减少淀粉样蛋白- β 沉积、保护线粒体功能以及改善脑能量代谢 4 个方面探索了 MCT 对大脑神经性活动影响的作用机制,并介绍了 MCT 食品针对 AD 的应用状况。

1 MCT 的代谢

研究表明,MCT 对 AD 患者的认知能力有积极影响,这可能与其代谢有关^[8]。MCT 在胃肠道中经脂肪酶优先水解为中链脂肪酸,然后直接被肠壁吸收并转移到肝脏,并通过 β -氧化快速代谢,生成 β -羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮,通过血液分布在循环系统中^[9]。中链脂肪酸还能够跨越血脑屏障^[9],其产物可通过单羧酸转运体进入中枢神经系统,并可通过脑细胞的 Krebs 循环用于三磷酸腺苷(ATP)的合成,为脑中神经元和星形胶质细胞提供替代能源^[10-11]。

MCT8 和 MCT10 在大脑中的代谢不同,MCT8 不需要肉碱即可进入线粒体,而 MCT10 在细胞质中被激活后需要肉碱存在才能进入线粒体^[12],且 MCT8 在星形胶质细胞中比 MCT10 更容易进行 β -氧化从而更容易产生酮,而癸酸优先刺激糖酵解产生乳酸^[13]。Khabbush 等^[14]在 SH-SY5Y 神经元细胞中测试了 MCT8 和 MCT10 的 β -氧化速率发现,MCT10 的氧化速率为 MCT8 的 20%,MCT10 明显依赖于肉碱棕榈酰基转移酶 I (CPT1) 活性,而在神经元中 CPT1 活性较低,而 66% 的 MCT8 发生 β -氧化与 CPT1 无关,且 MCT8 会进一步降低 MCT10 的 β -氧化。说明不同种类 MCT 对突触稳定性、蛋白质合成和行为影响不同。

2 MCT 对 AD 的作用机制

MCT 引导的神经保护作用可能通过改善线粒体功能、抗氧化和抗炎作用、组蛋白和非组蛋白乙酰化、组蛋白 β -羟基丁基化调节神经递质系统和 RNA 功能,从而延缓 AD 的发生^[15]。因此,本文从抗氧化作用、抗炎作用、减少淀粉样蛋白- β 沉积、保护线粒体功能以及改善脑能量代谢 4 个方面分别进行论述。

2.1 抗氧化作用

研究表明,大脑氧化应激水平的降低可能有助于减缓 AD 的进展^[15]。MCT 主要通过提高谷胱甘肽(GSH)水平使神经元的还原活性得到改善,并保护其不受 H_2O_2 、谷氨酸等引起的氧化损伤。胱氨酸等的转运蛋白增多、神经元 γ -谷氨酰合成酶活性

提高、星形胶质细胞吸收谷氨酸盐的能力提升,均可增加 GSH 水平,GSH 再转到线粒体发挥抗氧化效应。谷氨酸是大多数兴奋性神经元中的神经递质,被星形胶质细胞循环利用后,以谷氨酰胺的形式返回神经元,再转化为谷氨酸。MCT 可以直接抑制谷氨酸受体,并通过线粒体的生物发生改变细胞能量^[16-17]。

Andersen 等^[18]使用动态同位素标记法,以 $[U-^{13}C]C8$ 和 $[U-^{13}C]C10$ 作为代谢底物,发现辛酸和癸酸在小鼠脑切片中均发生氧化代谢,且 ^{13}C 富集在谷氨酰胺中尤为突出。抑制谷氨酰胺合成后,脑切片中 $[U-^{13}C]C8$ 和 $[U-^{13}C]C10$ 代谢产生的 ^{13}C 中 γ -氨基丁酸(GABA)的积累减少,证明 MCT8 和 MCT10 的代谢主要发生在星形胶质细胞中,并通过增加谷氨酰胺供应促进神经元 GABA 合成。此外,John^[19]、Mett^[20]等证明了采用富含 MCT 的饮食可提高额叶皮层和海马的乙酰胆碱水平,提高过氧化氢酶活性,减少氧化应激,对认知功能障碍具有潜在的有益作用。

2.2 抗炎作用

在 AD 患者中,小胶质细胞过度活化后会释放一氧化氮和促炎细胞因子,导致神经发生病理学改变,而 MCT 可抑制其活化过程^[21]。Nishimura 等^[22]研究发现,MCT 对脂多糖诱导的小胶质细胞活化的减弱可能依赖 GPR40 途径的发生,月桂酸甘油酯(MCT12)可能会减少 AD 患者神经胶质的激活和神经元损伤。Xiao 等^[23]通过建立大鼠模型验证了 GPR40 作为靶点可减缓神经炎症并改善神经功能。另外,与长链甘油三酯相比,MCT 能产生更少的促胰岛素信号,改善其敏感性,并减少炎症的发生。Thomas 等^[24]在人体中评估了使用 MCT 油替代常规膳食脂肪的效果,发现 6 周后人体对胰岛素敏感性无显著性变化,说明人体对 MCT 耐受性良好且具有可行性。

2.3 减少淀粉样蛋白- β (A β)沉积

A β 经错误折叠、自组装和扩散进而发展为 A β 沉积,该过程的风险因素包括炎症、遗传变异和各种环境触发因素^[25]。A β 肽是通过 β -、 γ -分泌酶连续作用从淀粉样蛋白前体蛋白(APP)中获得的,由于 γ -分泌酶的多位点切割作用,A β 肽主要产物是 A β_{38} 、A β_{40} 和最具神经毒性的 A β_{42} ^[26]。Mirzaei 等^[27]研究发现,接受 A β 处理以及进行高脂饮食的大鼠由于 NLRP3 炎症小体的激活和氧化应激导致 GSH 水平降低,表现出明显的记忆障碍,而采用

MCT 饮食处理的大鼠表现出与炎症小体形成相关的基因表达减少和氧化应激降低,并且显示 MCT 可显著减少 A β 诱导的斑块数量。Shippy 等^[28] 使用 AD 小鼠模型发现,MCT 的代谢产物 β -羟基丁酸通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,减少了淀粉样斑块的形成、小胶质细胞增生以及 Caspase-1 的激活,证明 MCT 能降低原代神经元对 A β 诱导毒性的易感性,这进一步强调了 MCT 的神经保护潜力。Nafar 等^[29] 通过对 A β 肽处理的模型鼠直接给药 MCT 发现,经 A β 肽处理后的皮层神经元细胞与富含 MCT 的椰子油共处理后的神经元细胞相比,后者的神经元细胞存活率明显提高,且可有效缓解 A β 诱导的突触点缺失,同时 MCT 阻止了 A β 诱导的 RAC 丝氨酸/苏氨酸激酶、糖原合成酶激酶 3 和细胞外信号调节激酶的低磷酸化,这也进一步证明了 MCT 能降低 A β 诱导的毒性作用以保护神经。

Bansal 等^[30] 使用富含 MCT 的饮食处理发现,其降低了 N2a 细胞中淀粉样前体蛋白 (APP) 的表达,并减少了 A β_{40} 、A β_{42} 的分泌,且促进了该细胞的分化,推测 ADP-核糖基化因子 1 (ARF1) 可能参与了 MCT 对 APP 的表达和 A β 的分泌。此外,使用 siRNA 敲除 ARF1 可以减少淀粉样肽的分泌,证明 MCT 在蛋白和 mRNA 水平上都降低了 ARF1 的表达。

胰岛素/IGF-1 (IIS) 信号途径是调节哺乳动物长寿和年轻的核心,IIS 信号的减少降低了 A β_{1-42} 的聚集介导毒性,表明胰岛素信号的减少可能对 AD 中蛋白质的异常聚集具有保护作用^[31]。Maltais 等^[32] 研究发现,老年人脂肪量与 A β 之间存在关联,过度肥胖可能与 AD 病理相关,这也进一步证明了 MCT 与 AD 的关联性。

2.4 保护线粒体功能,改善脑能量代谢

预防线粒体功能障碍已成为一个重要的治疗靶点区域,PINK1、Nrf2、PGC1 α 和 PPAR- γ 、A β 诱导的毒效应通路的损伤会影响功能障碍线粒体的去除,致使神经退行性病变的发展^[33]。研究表明,采用含有 MCT 的饮食可保障神经元细胞线粒体的功能^[34]。呼吸链合成酶 (CS) 仅存在于线粒体中,可作为该细胞器的标记酶。当暴露 MCT 数天后,CS 活性显著增加,脑线粒体功能得以改善^[35]。通过靶向 PPAR- γ 受体向成纤维细胞补充 MCT,对线粒体功能具有多效性,可潜在地增加线粒体的生物发生,并增强细胞对氧化应激的抵抗能力^[36]。研究表明,MCT8 处理过的细胞支持脂肪酸代谢,并可上调极长链酰基辅酶 A 脱氢酶基因 (ACADVL) 和 CPT1

表达,同时下调参与葡萄糖代谢的基因 PDK3、PDK4,上调参与阻断葡萄糖代谢的 PCK2 和编码过氧化氢酶 (CAT)。此外,用 MCT10 处理还降低了线粒体复合物 I 缺陷细胞中的氧化应激^[37],这也增加了开发 MCT 以缓解 AD 病情的可能性。

AD 在早期的一个显著特征是脑部低代谢,主要发生在顶叶、颞叶和前额叶皮质等,可能会导致认知能力下降和与 AD 相关的病理改变,可使用替代性能源进行干预以补充大脑代谢不足^[38]。MCT 能够为大脑提供酮体以作为替代能源,并且可以减少 AD 患者中 A β_{40} 、A β_{42} 的含量^[15],即外源性 MCT 补充剂也可以改善年龄依赖性受损过程。Cunnane 等^[39] 证实了 MCT 可降低氧化应激损伤、促使细胞内 A β 含量减少以及线粒体复合物 I 活性的增加,对轻度至中度 AD 患者有一定的益处。Yomogida 等^[40] 使用功能性磁共振成像观察到 20 名健康老年受试者通过 MCT 饮食,其脑血氧水平依赖 (BOLD) 信号减少,且背外侧前额叶皮层 (DLPFC) 灰质体积减小,表明摄入 MCT 可产生额外能源。

Haynes 等^[41] 在 Dragano 等^[42] 证实 POMC 神经元可以表达游离脂肪酸受体 1 (FFA1/GPR40) 的基础上,发现 MCT8 能迅速转运到小鼠下丘脑,通过 GPR40 直接激活 POMC 神经元,并通过非突触、嘌呤和腺苷受体依赖的间接机制诱导抑制性反应,引起能量状态的变化。此外,MCT 还可能通过调节星形胶质细胞代谢从而激活穿梭系统,以乳酸和酮体的形式为相邻神经元提供燃料,从而对大脑健康有益^[13]。

3 MCT 食品针对 AD 的应用状况

目前,已有基于 MCT 的食品用于缓解 AD 患者的病情,例如美国食品和药物管理局已经批准 Axona CC (由 MCT 组成) 作为治疗 AD 的医用食品。Sharma 等^[16] 进一步评估了其安全性和有效性发现,MCT 代谢为酮体后可作为 AD 的替代能源神经元,临床试验数据表明 MCT 可改善轻、中度 AD 患者的认知功能,不良反应较轻 (轻微的胃肠道问题)。Ota 等^[43] 研究了 Ketonformula CC (基于 MCT 配方的奶粉) 对 AD 患者认知功能的影响,在试验 8 周后 AD 患者的即时和延迟逻辑记忆测试有显著改善,第 12 周时 AD 患者的数字符号编码测试和即时逻辑记忆测试有显著改善,说明长期食用含有 MCT 配方的奶粉对 AD 患者具有积极作用。研究发现,食用富含 MCT 椰子油的 AD 患者的语言记忆、时空分析功能都有较为明显的改善^[44]。此外,食用含有咖啡因的 MCT 可能会略微增加其生酮作用,乳化

MCT 可能会增加其吸收率并降低不良反应发生的风险^[45]。

4 结 语

MCT 在体内的代谢效率相对较高, 不同种类 MCT 对生物体的作用机制具有一定的差异, MCT 可通过调节神经递质的效应、抗氧化、抗炎、减少 A β 沉积、保护线粒体功能以及改善脑能量代谢等方面提升 AD 患者的认知功能。关于具体应用于 AD 患者的 MCT 食品的合适剂量还需进一步探讨。目前研究显示 MCT 作为一种用于治疗 AD 等神经退行性疾病的新兴选择具有重要意义, 值得进一步深入探究并早日在病人日常饮食中合理应用。

参考文献:

- [1] GARCÍA - MORALES V, GONZÁLEZ - ACEDO A, MELGUIZO - RODRÍGUEZ L, et al. Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's disease [J/OL]. *Biomedicines*, 2021, 9 (12): 1910 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910>.
- [2] Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 - 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459 - 480.
- [3] 罗晓敏, 张博宇, 丁翼, 等. 二十五味珊瑚丸调控 Akt/mTOR/GSK - 3 β 信号通路改善阿尔兹海默病小鼠的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(8): 2074 - 2081.
- [4] 张星弛, 韩培涛, 李晓莉, 等. 中链甘油三酯的研究进展 [J]. *食品研究与开发*, 2017, 38(23): 220 - 224.
- [5] FUKAZAWA A, KARASAWA T, YOKOTA Y, et al. The safety of very - long - term intake of a ketogenic diet containing medium - chain triacylglycerols [J]. *J Oleo Sci*, 2021, 70: 989 - 993.
- [6] ABE S, EZAKI O, SUZUKI M. Medium - chain triglycerides (8:0 and 10:0) increase mini - mental state examination (MMSE) score in frail elderly adults in a randomized controlled trial [J]. *J Nutr*, 2020, 150(9): 2383 - 2390.
- [7] WLODAREK D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease) [J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 169 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.3390/nu11010169>.
- [8] XU Q, ZHANG Y, ZHANG X, 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.
- [9] AUGUSTIN K, KHABBUSH A, WILLIAMS S, et al. Mechanisms of action for the medium - chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84 - 93.
- [10] KOPPEL S J, SWERDLOW R H. Neuroketotherapeutics: a modern review of a century - old therapy [J]. *Neurochem Int*, 2018, 117: 114 - 125.
- [11] SOTO - MOTA A, NORWITZ N G, CLARKE K. Why a *d* - β - hydroxybutyrate monoester? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(1): 51 - 59.
- [12] DAMIANO F, DE BENEDETTO G E, LONGO S, et al. Decanoic acid and not octanoic acid stimulates fatty acid synthesis in U87MG glioblastoma cells: a metabolomics study [J/OL]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 783 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00783>.
- [13] THEVENET J, DE MARCHI U, DOMINGO J S, et al. Medium - chain fatty acids inhibit mitochondrial metabolism in astrocytes promoting astrocyte - neuron lactate and ketone body shuttle systems [J]. *FASEB J*, 2016, 30(5): 1913 - 1926.
- [14] KHABBUSH A, ORFORD M, TSAI Y C, et al. Neuronal decanoic acid oxidation is markedly lower than that of octanoic acid: a mechanistic insight into the medium - chain triglyceride ketogenic diet [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(8): 1423 - 1429.
- [15] KOVÁCS Z, BRUNNER B, ARI C. Beneficial effects of exogenous ketogenic supplements on aging processes and age - related neurodegenerative diseases [J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2197 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.3390/nu13072197>.
- [16] SHARMA A, BEMIS M, DESILETS A R. Role of medium chain triglycerides (Axona ©) in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease [J]. *Am J Alzheimer's Dis*, 2014, 29(5): 409 - 414.
- [17] BORDONE M P, SALMAN M M, TITUS H E, et al. The energetic brain: a review from students to students [J]. *J Neurochem*, 2019, 151(2): 139 - 165.
- [18] ANDERSEN J V, WESTI E W, JAKOBSEN E, et al. Astrocyte metabolism of the medium - chain fatty acids octanoic acid and decanoic acid promotes GABA synthesis in neurons via elevated glutamine supply [J/OL]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 132 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00842-2>.
- [19] JOHN J, SAPA K N, SHENOY R R, et al. Virgin coconut oil ameliorates colchicine induced cognitive dysfunction: a preclinical study [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 26(1): 1 - 12.
- [20] METT J, MÜLLER U. The medium - chain fatty acid decanoic acid reduces oxidative stress levels in neuroblastoma cells [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6135 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85523-9>.

- [21] BAIDYA F, BOHRA M, DATTA A, et al. Neuroimmune crosstalk and evolving pharmacotherapies in neurodegenerative diseases[J]. *Immunology*, 2021, 162(2):160–178.
- [22] NISHIMURA Y, MORIYAMA M, KAWABE K, et al. Lauric acid alleviates neuroinflammatory responses by activated microglia; involvement of the GPR40 – dependent pathway[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(9):1723–1735.
- [23] XIAO J, CAI T, FANG Y, et al. Activation of GPR40 attenuates neuroinflammation and improves neurological function via PAK4/CREB/KDM6B pathway in an experimental GMH rat model[J/OL]. *J Neuroinflamm*, 2021, 18(1):160[2022–03–30]. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02209-9>.
- [24] THOMAS D D, STOCKMAN M C, YU L, et al. Effects of medium chain triglycerides supplementation on insulin sensitivity and beta cell function; a feasibility study[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226200[2022–03–30]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226200>.
- [25] WALKER L C. A β plaques[J/OL]. *Free Neuropathol*, 2020, 1: 31[2022–03–30]. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2020-3025>.
- [26] BLENNOW K, ZETTERBERG H. Biomarkers for Alzheimer’s disease; current status and prospects for the future[J]. *J Intern Med*, 2018, 284(6):643–663.
- [27] MIRZAEI F, KHAZAEI M, KOMAKI A, et al. Virgin coconut oil (VCO) by normalizing NLRP3 inflammasome showed potential neuroprotective effects in amyloid – β induced toxicity and high – fat diet fed rat[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118:68–83.
- [28] SHIPPY D C, WILHELM C, VIHARKUMAR P A, et al. β – Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer’s disease pathology [J/OL]. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1): 280[2022–03–30]. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01948-5>.
- [29] NAFAR F, CLARKE J P, MEAROW K M. Coconut oil protects cortical neurons from amyloid beta toxicity by enhancing signaling of cell survival pathways [J]. *Neurochem Int*, 2017, 105:64–79.
- [30] BANSAL A, KIRSCHNER M, ZU L, et al. Coconut oil decreases expression of amyloid precursor protein (APP) and secretion of amyloid peptides through inhibition of ADP – ribosylation factor 1 (ARF1) [J]. *Brain Res*, 2019, 1704:78–84.
- [31] COHEN E, BIESCHKE J, PERCIAVALLE R M, et al. Opposing activities protect against age – onset proteotoxicity [J]. *Science*, 2006, 313(5793):1604–1610.
- [32] MALTAIS M, DE SOUTO BARRETO P, ROLLAND Y, et al. Is fat mass cross – sectionally associated with cortical A β load in the human brain? [J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(2):207–210.
- [33] MILLICHAP L E, DAMIANI E, TIANO L, et al. Targetable pathways for alleviating mitochondrial dysfunction in neurodegeneration of metabolic and non – metabolic diseases [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11444[2022–03–30]. <https://doi.org/10.3390/ijms222111444>.
- [34] DABKE P, DAS A M. Mechanism of action of ketogenic diet treatment; impact of decanoic acid and *beta* – hydroxybutyrate on sirtuins and energy metabolism in hippocampal murine neurons [J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2379[2022–03–30]. <https://doi.org/10.3390/nu12082379>.
- [35] HUGHES S D, KANABUS M, ANDERSON G, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells[J]. *J Neurochem*, 2014, 129(3):426–433.
- [36] SHIN M K, VÁZQUEZ – ROSA E, KOH Y, et al. Reducing acetylated tau is neuroprotective in brain injury [J]. *Cell*, 2021, 184(10):2715–2732.
- [37] KOLB H, KEMPF K, RÖHLING M, et al. Ketone bodies; from enemy to friend and guardian angel [J/OL]. *BMC Med*, 2021, 19(1):313[2022–03–30]. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0>.
- [38] RUSEK M, PLUTA R, UŁAMEK – KOZIOŁ M, et al. Ketogenic diet in Alzheimer’s disease[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16):3892[2022–03–30]. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>.
- [39] CUNNANE S C, COURCHESNE – LOYER A, ST – PIERRE V, et al. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer’s disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1367(1):12–20.
- [40] YOMOGIDA Y, MATSUO J, ISHIDA I, et al. An fMRI investigation into the effects of ketogenic medium – chain triglycerides on cognitive function in elderly adults; a pilot study[J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13(7):2134[2022–03–30]. <https://doi.org/10.3390/nu13072134>.
- [41] HAYNES V R, MICHAEL N J, VAN DEN TOP M, et al. A neural basis for octanoic acid regulation of energy balance[J]. *Mol Metab*, 2020, 34:54–71.
- [42] DRAGANO N R V, SOLON C, RAMALHO A F, et al. Polyunsaturated fatty acid receptors, GPR40 and GPR120, are expressed in the hypothalamus and control energy homeostasis and inflammation[J/OL]. *J Neuroinflamm*, 2017, 14(1):91[2022–03–30]. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0869-7>.

- Chem, 2003, 83(3): 409–416.
- [12] ZHANG D, LI H J, WANG Z F, et al. Effects of in vitro oxidation on myofibrillar protein charge, aggregation, and structural characteristics [J/OL]. Food Chem, 2020, 332: 127396 [2022 - 04 - 29]. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127396>.
- [13] CAO H W, SUN R L, SHI J R, et al. Effect of ultrasonic on the structure and quality characteristics of quinoa protein oxidation aggregates[J/OL]. Ultrason Sonochem, 2021, 77: 105685 [2022 - 04 - 29]. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105685>.
- [14] WANG Z M, HE Z, GAN X, et al. Effect of peroxy radicals on the structure and gel properties of isolated rabbit meat myofibrillar proteins[J]. Int J Food Sci Tech, 2018, 53(12): 2687–2696.
- [15] STADTMAN E R, LEVINE R L. Free radical - mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins[J]. Amino Acids, 2003, 25(3): 207–218.
- [16] 曹云刚. 植物多酚对肉蛋白氧化稳定性和功能特性的影响机理及应用[D]. 江苏 无锡: 江南大学, 2016.
- [17] GUO X, QIU H H, DONG X R, et al. Effect of chlorogenic acid on the physicochemical and functional properties of coregonus peled myofibrillar protein through hydroxyl radical oxidation[J/OL]. Molecules, 2019, 24(17): 3205 [2022 - 04 - 29]. <https://doi.org/10.3390/molecules24173205>.
- [18] 冉丽丹, 李文慧, 赵超, 等. 茶多酚- β -环糊精包合物对羊肚冷藏期间肌原纤维蛋白氧化的影响[J]. 食品科学, 2021, 42(3): 227–235.
- [19] ESTÉVEZ M. Protein carbonyls in meat systems: a review [J]. Meat Sci, 2011, 89(3): 259–279.
- [20] 周蓓蓓, 陈小雷, 鲍俊杰. 天然植物对小龙虾仁抗氧化效果的初步研究[J]. 湖北农业科学, 2018, 57(5): 85–89.
- [21] THOMAS J A, MALLIS R J. Aging and oxidation of reactive protein sulfhydryls[J]. Exp Gerontol, 2001, 36(9): 1519–1526.
- [22] 刘丹. 五种植物多酚对氧化环境中猪肉肌原纤维蛋白结构及凝胶特性的影响[D]. 辽宁 锦州: 渤海大学, 2017.
- [23] 张典. 没食子酸和绿原酸对磷酸化鸡胸肉肌原纤维蛋白性质的作用研究[D]. 天津: 天津商业大学, 2019.
- [24] WANG N, ZHOU X N, WANG W N, et al. Effect of high intensity ultrasound on the structure and solubility of soy protein isolate - pectin complex [J/OL]. Ultrason Sonochem, 2021, 80: 105808 [2022 - 04 - 29]. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105808>.
- [25] DAMODARAN S, PARKIN K L, FENNEMA O R. Fennema's food chemistry[M]. Boca Raton: CRC Press, 2007.
- [26] RAWEL H M, CZAJKA D, ROHN S. et al. Interactions of different phenolic acids and flavonoids with soy proteins [J]. Int J Biol Macromol, 2002, 30(3): 137–150.
- [27] PAROLIA S, MALEY J, SAMMYNAIKEN R, et al. Structure - functionality of lentil protein - polyphenol conjugates [J/OL]. Food Chem, 2022, 367: 130603 [2022 - 04 - 29]. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130603>.
- [28] ZHAO Q, YU X J, ZHOU C S, et al. Effects of collagen and casein with phenolic compounds interactions on protein in vitro digestion and antioxidation[J/OL]. LWT - Food Sci Technol, 2020, 124: 109192 [2022 - 04 - 29]. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109192>.
- [29] 张雪春, 茹月蓉, 程群, 等. 八种多酚与核桃蛋白相互作用的研究[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(12): 97–104.
- [30] 贾娜, 刘丹, 张晓星, 等. 氧化条件下没食子酸对猪肉肌原纤维蛋白结构及凝胶特性的影响[J]. 食品工业科技, 2016, 37(23): 61–66.

(上接第 83 页)

- [43] OTA M, MATSUO J, ISHIDA I, et al. Effects of a medium - chain triglyceride - based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild - to - moderate Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2019, 690: 232–236.
- [44] DE LA RUBIA ORTÍ J E, GARCÍA - PARDO M P, DREHMER E, et al. Improvement of main cognitive functions in patients with Alzheimer's disease after treatment with coconut oil enriched Mediterranean diet: a pilot study [J]. J Alzheimer's Dis, 2018, 65(2): 577–587.
- [45] COURCHESNE - LOYER A, LOWRY C M, ST - PIERRE V, et al. Emulsification increases the acute ketogenic effect and bioavailability of medium - chain triglycerides in humans: protein, carbohydrate, and fat metabolism [J/OL]. Curr Dev Nutr, 2017, 1(7): e000851 [2022 - 03 - 30]. <https://doi.org/10.3945/cdn.117.000851>.