

# 치매 한약치료의 인지기능 개선 및 장내 미생물 변화에 대한 연구동향

최미라, 이정환, 박소현\*<sup>†</sup>, 김보경\*<sup>†</sup>, 임정화\*<sup>†</sup>

부산대학교 한의학전문대학원, 부산대학교 한의학전문대학원 한방신경정신과\*, 부산대학교 한방병원 한방신경정신과<sup>†</sup>

## Research Trends in Using Korean Traditional Herbal Medicine for Dementia on the Improvement of Cognitive Function and Changes in Gut Microbiota

Mi-Ra Choi, Jeong-Han Lee, So-Hyeon Park\*<sup>†</sup>, Bo-Kyung Kim\*<sup>†</sup>, Jung-Hwa Lim\*<sup>†</sup>

School of Korean Medicine, Pusan National University, \*Department of Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Pusan National University, <sup>†</sup>Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Korean Medicine Hospital

Received: August 31, 2023  
Revised: September 13, 2023  
Accepted: September 18, 2023

Correspondence to  
Jung-Hwa Lim  
Department of Neuropsychiatry,  
School of Korean Medicine, Pusan  
National University, 49  
Busandaehak-ro, Mulgeum-eup,  
Yongsan, Korea.  
Tel: +82-55-360-5979  
Fax: +82-55-360-5890  
E-mail: [suede22@hanmail.net](mailto:suede22@hanmail.net)

**Acknowledgement**  
This work was supported by a 2-Year  
Research Grant of Pusan National  
University.

**Objectives:** This study aimed to review clinical and experimental studies using Korean traditional herbal medicine for dementia on the improvement of cognitive function and changes in gut microbiota.

**Methods:** We searched 12 databases for clinical and experimental studies on the effect of Korean traditional herbal medicine treatment for dementia on changes in gut microbiota. Sample sizes, dementia types, diagnosis criteria, interventions, outcomes, and results, including changes in gut microbiota, were extracted from the included clinical studies and analyzed. Subjects, interventions, outcomes, and results, including gut microbiota changes, were extracted from the included experimental studies and analyzed.

**Results:** A total of 22 studies were selected, and most of them were experimental studies. Improvement in cognitive function and changes in gut microbiota were reported in all studies. The most frequently used herbal material was *Poria cocos*, and the most frequently used prescription was Danggwijagyak-san and Chilseong-hwan. *Lactobacillus*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Proteobacteria* were frequently assessed gut microbiota.

**Conclusions:** These results suggest the treatment potential of Korean traditional herbal medicine for dementia by regulating gut microbiota. However, there were discrepancies related to changes in gut microbiota among studies. Therefore, further studies are needed to clarify the effect and mechanism of Korean traditional herbal medicine for dementia on gut microbiota.

**Key Words:** Dementia, Korean traditional herbal medicine, Gut microbiota, Research trend.

## I. 서론

치매(癡呆)는 후천적인 뇌기능장애로 인해 기억력, 수행 기능, 언어기능, 시공간능력, 주의력과 같은 여러 가지 인지 기능 저하와 더불어 일상생활이나 사회생활에 장애가 나타나는 임상 증후군이다. 치매를 초래하는 질환과 의학적 상태는 매우 다양한데, 가장 흔한 원인 질환이 알츠하이머병이며, 다음으로 뇌혈관질환에 의한 혈관성 치매의 비율이 높다. 그 외 루이소체 치매나 파킨슨병 등의 신경퇴행성 변화, 감염, 내분비 질환, 두부 외상, 알코올 등이 치매의 원인이 된다<sup>1)</sup>.

인구고령화가 심화됨에 따라 치매 유병율이 계속해서 증가하고 있다. 중앙치매센터 치매현황 보고서에 따르면, 2021년 65세 이상 노인인구 대비 치매상병자는 892,002명으로 전체 65세 이상 노인인구의 10.4%에 이르는 숫자이다<sup>2)</sup>. 치매환자 수의 증가는 치매관리비용으로 인한 사회·경제적 부담뿐만 아니라 치매환자와 가족의 삶의 질 저하 등의 문제로 이어질 수 있다. 최근 6년간 치매환자의 치매관리비용이 증가해왔으며, 2070년에는 국가 치매관리비용이 약 194.2조 원까지 증가할 것으로 예상된다<sup>2)</sup>.

아세틸콜린에스테라아제 억제제(acetyl-cholinesterase inhibitor, AChEI)인 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine)과 NMDA 수용체 길항제(N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist)인 메만틴(memantine)이 알츠하이머병의 인지감퇴 개선을 위한 치료약으로 승인을 받았다<sup>3)</sup>. 또한 현재까지 혈관성 치매 자체에 대한 치료약물은 없으며, 우리나라에서 2019년 7월부터 AChEI인 도네페질 제제 적응증에서 '혈관성 치매 증상의 개선'이 삭제되어 혈관성 치매에 활용할 수 있는 단일 약물은 없는 실정이다<sup>4)</sup>.

한의학에서는 치매를 매병(呆病), 건망(健忘), 전광(癡狂) 등의 범주로 파악하고 있으며, 정기부족(精氣不足), 비신헌허(脾腎虧虛), 담탁조구(痰濁阻竅), 기체혈어(氣滯血瘀), 열독치성(熱毒熾盛), 기혈허약(氣血虛弱)으로 변증한다<sup>5)</sup>.

치매 증상 개선을 위해 다양한 한약치료의 유효성을 보고한 임상연구와 실험연구가 지속적으로 시행되었다. 알츠하이머병 및 혈관성 치매 환자에 대한 한약치료의 인지기능 개선 효과에 대한 체계적 문헌고찰<sup>6)</sup> 뿐만 아니라, 치매에 대한 한약 효과에 대한 여러 실험연구가 보고되었다. 예를

들어, 황련해독탕(黃連解毒湯)이 콜린 기능 장애의 개선, 신경염증 반응의 억제, 뇌허혈로 인한 신경 손상 예방 효과가 있어 혈관성 치매 치료제로서 잠재력이 있다는 실험 결과와<sup>8)</sup> 보중익기탕(補中益氣湯)이 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)의 발현을 촉진하고 아밀로이드 베타(amyloid-beta, A $\beta$ )의 응집 및 발현을 억제함으로써 알츠하이머병 동물 모델의 인지기능 저하를 개선시킨다는 실험 결과가 보고되었다<sup>9)</sup>.

인체 내에는 약 100조개의 미생물이 존재하는데, 이 중 약 95%가 위장관에 서식하는 장내 미생물이다. 장내 미생물의 주요한 역할은 인간이 소화하지 못하는 물질을 분해하여 영양분을 흡수하도록 도와주는 것이며, 비만, 제2형 당뇨병, 간 질환 등 다양한 대사질환의 유발과 개선에 관여한다<sup>10)</sup>.

장내 미생물이 다양한 기전을 통해 뇌에 영향을 끼친다는 연구들이 보고됨에 따라 뇌와 위장관의 기능이 양방향으로 영향을 주고받으며 상호작용한다는 뇌-장 축(brain-gut axis) 개념은 뇌-장-미생물 축(brain-gut-microbiota axis) 개념으로 확장되었다<sup>11)</sup>.

특히 장내 미생물과 치매와의 연관성에 대한 연구가 활발한데, 알츠하이머병 환자가 대조군에 비해 장내 *Bacteroides* 및 *Actinomycetes*를 포함한 특정 박테리아 개체군이 유의미하게 증가했다는 연구보고와<sup>12)</sup> 장내 미생물에서 유래한 유기화합물 인돌(indoles)이 염증성 사이토카인 방출을 감소시킴으로써 알츠하이머병의 신경 염증을 조절한다는 실험 보고가 있다<sup>13)</sup>. 또한 프로바이오틱스(probiotics) 보충제 투여가 알츠하이머병 환자의 인지기능 개선에 효과가 있었다는 임상 연구 보고가 있다<sup>14)</sup>.

한약 치료가 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 연구도 다수 보고되었는데, 대장암 환자를 대상으로 한약 치료의 장내 미생물 조절 효과를 보고한 체계적 문헌고찰<sup>15)</sup>과 한약 치료가 장내 미생물을 조절하여 대사질환 치료에 기여하는 잠재적 기전을 탐구한 연구가 보고되었다<sup>16)</sup>.

이와 같이 최근 장내 미생물과 치매의 관계에 대한 연구와 치매의 평가 및 치료로서의 장내 미생물의 활용 가능성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 한약치료가 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 연구 또한 증가하고 있다. 본 연구에서는 치매에 대한 한약치료가 인지기능 개선 및 장내 미생물에 미치는 영향에 관한 연구 동향을 조사 분석하고, 향후 연구 설계를 위한 기초자료를 마련하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 문헌 검색

국내 문헌은 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)에서 검색식을 [(‘치매’ or ‘알츠하이머’ or ‘경도인지장애’) and (‘한약’) and (‘장내미생물’)]로 설정하여 검색하였다. 국외 문헌은 MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE (via Elsevier), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Allied and Complementary Medicine Database (AMED), APA PsycArticles (via EBSCO), Scopus (via Elsevier), China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), Citation Information by NII (CiNii) (via EBSCO)에서 검색식을 [(‘Alzheimer’ or ‘vascular dementia’ or ‘Mild cognitive disorder’) and (‘herbal medicine’) and (‘gut microbiota’)]로 설정하여 검색하였다. 총 12개의 검색원을 활용하여 2023년 6월 24일에 검색을 진행하였다(Appendix 1).

### 2. 선정 및 배제기준

1) 연구 설계로 전향적 무작위대조군연구(randomized controlled trial), 무작위대조군연구가 아닌 전향적 단일군 전후 비교연구, 실험연구를 선정하였다. 단일 증례보고, 단 순리뷰, 그리고 실험연구 중 in vitro 실험만 한 경우 포함하지 않았다.

2) 연구 대상은 임상연구의 경우 만 18세 이상의 알츠하이머병, 혈관성 치매, 경도인지장애 환자를 대상으로 하였으며, 신체질환이나 조현병, 양극성 장애 등 심각한 정신장애가 동반하면 배제하였다. 실험연구의 경우 알츠하이머병, 혈관성 치매, 경도인지장애 동물 모델을 대상으로 하였다.

3) 치료군의 중재는 단일 한약재 및 한약처방을 사용한 연구를 포함하였으며 제제에는 제한을 두지 않았다. 한약재 혹은 한약처방 단독치료인 경우, 한약재 혹은 한약처방과 항치매약을 병용한 경우, 침과 뜸 등의 한의 치료를 병행한 연구를 모두 포함하였다. 대조군과 동일하게 정신치료 및 일상 관리요법을 사용한 연구도 포함하였다. 단일 한약재와 한약

처방에 사용된 한약재는 대한약전 및 대한민국약전 외 한약(생약) 규격집에 수록된 경우 포함하였다.

4) 대조군 중재는 제한을 두지 않았으며, 무처치 대조군, 위약, 항치매약 등을 포함하였다.

5) 임상연구는 치료 후 인지개선 평가척도(간이정신상태 검사[Mini-mental state examination, MMSE], 하세가와 치매척도[Hasegawa dementia scale, HDS], 몬트리올 인지평가[Montreal cognitive assessment, MoCA] 등)와 장내 미생물의 변화를 모두 확인한 경우 선정하였다. 실험연구는 인지기능변화에 대해 행동적 분석(Morris water maze, Y maze, novel object recognition test 등)을 시행하고 장내 미생물의 변화를 확인한 경우 포함하였다. 또한, 구체적인 장내 미생물의 변화에 대한 기술이 없는 경우는 제외하였다.

6) 출판 기한과 언어는 제한을 두지 않았다.

### 3. 문헌 선별

두 명의 연구자(CMR, LJH)가 독립적으로 논문을 검색하고, 상호 비교하여 누락되는 논문이 없도록 하였다. 문헌 선별 과정 중 두 연구자의 의견이 불일치할 경우, 두 명의 연구자 간의 합의와 제 3의 연구자(LJH)의 자문을 통해 선정 여부를 결정하였다. 검색된 논문은 Endnote 20.6 (Clarivate, USA)을 사용하여 정리하였다. 중복논문 배제 시 중복제거 기능을 활용하였고, 수기 검토를 통해 확인하고 최종적으로 배제하였다. 문헌 선별은 중복된 논문을 제외한 논문들을 위의 선정배제 기준에 따라 제목과 초록을 읽고 연구 설계, 대상, 중재 방법, 평가척도 등의 선정 기준에 해당하지 않는 논문을 배제하여 1차 선정하였다. 1차 선정된 논문의 전문(full text)을 확보하여 읽고 검토한 후 최종적으로 포함될 논문을 선정하였다.

### 4. 자료 추출

세 명의 연구자(CMR, LJH, PSH)가 독립적으로 자료를 추출하였으며, 추출한 자료를 교차 검토하였다. 검토한 내용이 불일치할 경우, 제 3의 연구자(LJH)의 자문을 통해 최종 결정하였다. 최종 선별된 논문 중 임상연구의 경우 대상자 수, 치매 유형, 진단 및 선정 기준, 한의변증, 치료방법 및 기간, 평가지표, 주요 결과, 이상반응 여부 등에 대해 자료를 추출하였다. 실험연구의 경우 연구 대상, 중재방법 및 기간,

평가지표, 주요 실험결과에 대해 자료를 추출하였다.

### III. 결과

#### 1. 문헌 선정

12개의 검색원에서 검색된 논문 4,571편 중 1,549편의 중복 논문을 제외한 3,022편의 논문에 대해 제목과 초록을 읽고 검토하여 연구 설계, 대상, 중재 방법 및 평가척도가 선정기준에 적합하지 않은 2,977편을 배제하고 45편의 논문을 1차로 선별하였다. 1차 선별된 45편의 논문은 전문을 검토하여 단일중재 논문으로 전향적 임상연구 또는 실험연구가 아닌 논문(n=1), 연구 대상이 알츠하이머병, 혈관성 치매, 경도인지장애 환자 혹은 동물모델이 아닌 논문(n=9), 사용된 한약재가 대한약전 및 대한민국의약전 외 한약(생약) 규격집에 수록되지 않은 논문(n=1), 한약에서 추출한 화학물질을 치료중재로 사용한 논문(n=4), 장내 미생물을 평가척도로 사용하지 않은 논문(n=3), 전문을 확인할 수 없는 논문

(n=5) 등 총 23편의 논문을 배제하고 최종 2편의 임상연구와 20편의 실험연구를 선정하였다(Fig. 1).

#### 2. 연구경향

선정된 논문들은 각각 2019년에 2편, 2021년에 3편, 2022년에 8편, 2023년에 7편이 발표되었다. 또한 선정된 22편의 논문 중 국내에서 진행된 연구는 2편, 중국에서 진행된 연구는 20편이었다.

#### 3. 연구대상 및 치매 유도 방법

##### 1) 임상연구

선정된 연구는 총 2편이며 각각 혈관성 치매 환자(Yang YQ [2021])<sup>17)</sup>와 경도인지기능장애 환자(Chen Y [2022])<sup>18)</sup>를 대상으로 하였다. Yang YQ (2021)<sup>17)</sup>의 연구는 혈관성 치매의 진단기준으로 National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internatio-

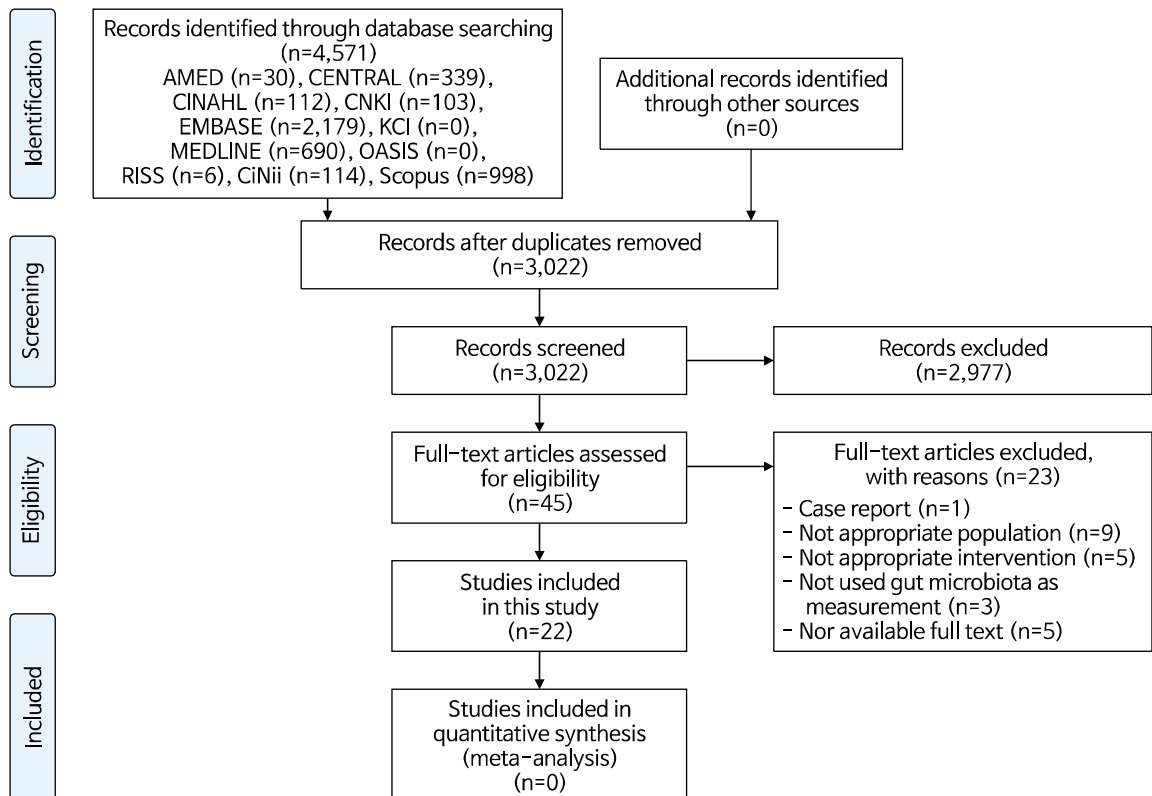


Fig. 1. PRISMA flow chart for literature search and selection.

nale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuro-science (NINDS/ARIEN) 기준을 사용했다. 변증도구로는 혈관성 치매의 진단, 변증 및 치료효과 판정기준(血管性痴呆的诊断, 辨证及疗效判定标准)을 사용하였다. Chen Y (2022)<sup>18)</sup>의 연구는 진단기준과 변증기준에 대한 별도의 기술은 없었고, 비신양허증(脾胃陽虛證) 진단기준에 부합하는 연구대상을 선정하였다고 기술하였다(Table 1).

## 2) 실험연구

연구대상으로 쥐(rat) 또는 생쥐(mouse)를 사용하였고, 알츠하이머병 모델이 17편, 혈관성 치매 모델이 3편이었다.

알츠하이머병 모델을 대상으로 한 논문 중 10편은 생쥐를 사용하였으며, 각각 C57BL/6이 3편, C57BL/6J가 2편, Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1 (SAMR1)이 2편, Kunming이 1편에서 정상 대조군으로 사용되었으며, 구체적인 기술 없이 wild type으로 기술된 논문이 2편이었다. 쥐를 사용한 논문은 7편으로 모두 Sprague Dawley (SD)를 정상 대조군으로 사용하였다.

유전자 변형 동물을 알츠하이머병 모델로 사용한 연구는 9편으로 APP/PS1, Senescence-Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8), Tg2576, APP/PSN mouse가 각각 5편, 2편, 1편, 1편에서 사용되었다. 또한 알츠하이머병을 유도하기 위해  $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{25-35}$ , D-galactose와 Aluminum chloride,  $A\beta_{25-35}$ 와 D-galactose를 뇌에 주입(injection)한 연구가 각각 2편, 3편, 1편, 2편이었다.

혈관성 치매 모델 3편은 모두 쥐를 사용하였으며, SD가 2편, Wistar가 1편에서 사용되었다. 혈관성 치매는 3편 모두 양측 경동맥을 결찰하는 The Two-Vessel Occlusion (2-VO)을 통해 치매를 유도했다(Table 2).

## 4. 연구설계

임상연구의 경우 2편 모두 치료군과 대조군 2군으로 나누어 서로 다른 중재를 시행하였다.

실험연구의 경우 각각 3~7군으로 나누어 군별로 다른 중재를 시행하였다. 15편의 논문에서 치매를 유발하지 않은 정상 대조군을 설정하였고, 14편에서 양성대조군을 설정하였다. 또한 양성대조군을 설정하고, 이와 별개로 한약처방과 도네페질을 병용한 군을 설정한 연구가 1편이었다. 실험군에서는 용량을 다르게 투여하여 비교한 논문이 12편 있었

다. 그중 고용량, 저용량 2군으로 나누어 투여한 연구가 6편, 고용량, 중용량, 저용량 3군으로 나누어 투여한 연구가 6편이었다.

## 5. 중재방법

### 1) 치료군 중재

선정된 임상연구 2편 중 1편은 한약과 침 치료를 병용하였으며, 1편은 치료군 중재로 한약과 팔단금(八段錦)을 병용하였다. 사용한 한약처방은 각각 정지익총방(定志益聰方)과 환소단(還少丹)이며, 중재기간은 각각 60일, 그리고 12주였다.

선정된 20편의 실험연구 중 단일 한약재를 사용한 연구는 4편, 한약처방을 사용한 연구는 16편이었다. 약물 투여기간은 짧게는 12일, 길게는 195일이었다. 8주간 약물을 투여한 연구가 6편으로 가장 많았으며, 4주간 약물을 투여한 연구가 5편이었다.

단일 한약재 및 한약처방은 크게 열수추출, 에탄올추출, 기타 추출법으로 제조되었다. 열수추출한 연구가 13편, 에탄올추출한 연구가 2편, 에탄올과 알코올, 열수추출을 순차적으로 사용한 연구가 1편이었다.

사용된 단일 한약재는 모두 5종이었고, 결명자(決明子), 연교(連翹), 동백유(冬柏油), 홍삼(紅蔘), 대황(大黃)이 사용되었다.

사용된 한약처방의 종류는 매우 다양하였는데, 당귀작약산(當歸芍藥散)과 칠성환(七聖丸)이 각각 2편에서 사용되었다. 그 외에도 불수산(佛手散), 황련해독탕(黃連解毒湯), 소요산(逍遙散), 세심탕(洗心湯), 당삼원지산(黨參遠志散), 해독의지방(解毒益智方), 칠복음(七福飲), 감맥대조탕(甘麥大棗湯), 시호소간산(柴胡疏肝散), 서뇌혼적환(舒腦欣滴丸), 등잔생맥교낭(燈盞生脈膠囊), 오장온양화어탕(五臟溫陽化瘀湯)이 사용되었다.

포함된 연구의 한약재는 총 50종으로, 복령(茯苓)이 8회로 가장 많이 사용되었다. 다음으로 당귀(當歸), 석창포(石菖蒲), 인삼(人蔘), 천궁(川芎)이 7회, 원지(遠志)가 6회, 감초(甘草)가 5회 사용되었다(Table 3).

### 2) 대조군 중재

2편의 임상연구에서 각각 도네페질과 팔단금이 대조군으

Table 1. Characteristics of Included Clinical Studies

No.	First author (year)	Disease	Population		Pattern identification	Sample size (M/F)		Intervention		Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
			Diagnostic method & inclusion criteria	(A) Treatment group		(B) Control group	(A) Treatment group	(B) Control group					
1	Yang YQ (2021) <sup>17</sup>	VD	Kidney essence deficiency pattern, phlegm turbidity obstructing the orifices pattern, stagnant blood obstructing the meridians pattern, hyperactivity of liver yang pattern, fire heat interior excess pattern, bowels stagnation turbidity retention pattern, qi-blood deficiency pattern Inclusion criteria - CDR: 1.0~2.0 - MMSE: 10~26 - HIS ≥7 - NIHSS: 5~15	(A) 32 (14/18) (B) 32 (17/15)	1. HM (Jeongjickchong-bang [Dingzhiyicong-fang]): Codonopsis Radix 15 g, Rhizome of <i>Acorus tatarinowii</i> Schott 30 g, Polygalae Radix 30 g, Fruit of <i>Alpinia oxyphylla</i> Miq. 30 g, Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels 20 g, Processed root of <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch. 20 g, Paeniae Radix Rubra 15 g, Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf 20 g, Fruit of <i>Lycium barbarum</i> L. 15 g, Rhizome of <i>Ligusticum chuansiong</i> Hort. 15 g, Persicae Semen 10 g, Flower of <i>Carthamus tinctorius</i> L. 10 g: bid 2. Acupuncture (四神聰 (EX-HN1), 神庭 (GV24), 人中 (GV26), 內關 (PC6), 太衝 (PC7), 然谷 (KI2), 血海 (SP10), 太衝 (LR3)) 1 time/day, 30 minutes/session, 6 days/week	Donepezil 5 mg qd	60 d	1. MMSE 2. ADAS-Cog 3. BBS 4. BI 5. TCM pattern scores (p=0.033) 6. Flora of intestinal microbiota (p<0.000) 7. ER (p<0.000) 6. See Table. 6 7. (A) >(B) (p=0.024)	NR				
2	Chen Y (2022) <sup>18</sup>	MCI	Yang deficiency of the spleen and kidney pattern Inclusion criteria - MMSE: 10~26 - HIS ≥7 - NIHSS: 5~15	(A) 12 (4/8) (B) 12 (7/5)	1. HM (Hwanso-dan [Huanshao-dan]): Processed root of <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch. 15 g, Fruit of <i>Lycium barbarum</i> L. 15 g, Cistanches Herba 10 g, Root of <i>Morinda officinalis</i> How. 10 g, Root of <i>Achyranthes bidentata</i> Bl. 10 g, Fruit of <i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc. 10 g, Fruit of <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill. 10 g, Rhizoma of <i>Dioscorea opposita</i> Thunb. 10 g, Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf 10 g, Polygalae Radix 10 g, Rhizome of <i>Acorus tatarinowii</i> Schott 10 g, Processed rhizoma of <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breit 10 g, Bark of <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv. 10 g, Fruit of <i>Broussonetia papyrifera</i> (L.) Vent. 10 g: tid 2. Eight-section brocade treatment 1time/day 30 min/session	Eight-section brocade treatment 1 time/day 30 min/session	12 w	1. MMSE 2. MoCA 3. TCM pattern scores (p<0.05) 4. ER (p<0.05) 5. 16s rDNA (p<0.05) 6. See Table. 6	NR				

VD: Vascular Dementia, NINDS/AIREN: National Institute Of Neurological Disorders And Stroke And The Association Internationale Pour La Recherche Et L'Enseignement En Neurosciences, NIHSS: National Institutes Of Health Stroke Scale, HIS: Hachinski's Ischemic Score, HM: Herbal Medicine, MMSE: Mini Mental State Examination, ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, BBS: Berg Balance Scale, BI: Barthel Index, TCM: Traditional Chinese Medicine, ER: Effective Rate, NR: Not Written, MCI: Mild Cognitive Impairment, MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

Table 2. Characteristics of the Included Experimental Studies

No.	First author (year)	Subject			Intervention			Measuring indicators				
		Animal (N)	Inducing method (C)	Sex/age	Herbal medicine	Positive control	Period	Behavioral analysis	Macroscopic analysis	Molecular analysis	Histological analysis	Etc
Alzheimer												
1	Lu J (2019) <sup>(9)</sup>	C57BL/6J mice	APP/PS1 mice	M/6 m	Bulsu-san (Foshou-san): Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Rhizome of <i>Ligusticum chuansiang</i> Hort.	Donepezil	8 w	○	○	○	○	○
2	Zhao HZ (2019) <sup>(20)</sup>	SD rats	A $\beta$ <sub>25-35</sub> injection	M/3 w	Root and Rhizome of <i>Rheum tanguticum</i> Maxim. ex Balf.	Donepezil	12 d	○	○	○	○	○
3	Gu XR (2021) <sup>(21)</sup>	Wild type mice	APP/PS1 mice	NR/8 m	Hwangyeonhaedok-tang (Huanglianjiadu-tang), Coptidis Rhizoma, Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> Gerogi, Bark of <i>Pteleodendron chinense</i> Schneid., Fruit of <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	Donepezil	4 m	○	○	○	○	○
4	Zhang WJ (2021) <sup>(22)</sup>	C57BL/6 mice	APP/PS1 mice	M/NR	Soyo-san (Xiaoyao-san): Root of <i>Bupleurum chinense</i> DC., Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Peeled root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall., Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz., Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> , Rhizome of <i>Zingiber officinale</i> Rosc., Herb of <i>Meritha haplocalyx</i> Briq.	NR	8 w	○	○	○	○	○
5	Wang DK (2021) <sup>(23)</sup>	SD rats	A $\beta$ <sub>25-35</sub> +D-gal injection	M/2 m	Sesim-tang (Xixin-tang): Root and rhizome of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., Ginger processed rhizoma of <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breit., Scleritum cum Pini Radix of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, Seed of <i>Ziziphus jujuba</i> Mill. var. <i>spinosa</i> (Bge.) Hu ex H.F.Chou, Fruit peel of <i>Citrus reticulata</i> Blanco, Massa Medicata Fermentata, <i>Acorus tatarinowii</i> Schott, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> , Processed <i>Aconitum carmichaelii</i> Debx.	Donepezil	4 w	○	○	○	○	○
6	Xiong W (2022) <sup>(24)</sup>	SD rats	A $\beta$ <sub>1-42</sub> injection	M & F/NR	Chilseong-hwan (Qisheng-wan) formula: Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, Bark of <i>Cinnamomum cassia</i> Presl, Root of <i>Polygonum tenuifolia</i> Willd., Root and rhizome of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., Root of <i>Asparagus cochinchinensis</i> (Lour.) Merr., Root and rhizome of <i>Acorus tatarinowii</i> Schott, Root bark of <i>Lycium chinense</i> Mill.	Donepezil	4 w	○	○	○	○	○
7	Lee MJ (2022) <sup>(25)</sup>	Wild type mice	Tg2576 mice	M/9 m	Steamed root of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	NR	2 w	○	○	○	○	○

Table 2. Continued 1

No.	First author (year)	Subject			Intervention			Measuring indicators				
		Animal (N)	Inducing method (C)	Sex/age	Herbal medicine	Positive control	Period	Behavioral analysis	Macroscopic analysis	Molecular analysis	Histological analysis	Etc
8	Kim DS (2022) <sup>(26)</sup>	SD rats	Aβ <sub>25-35</sub> injection	M/ 8 w	Fruit of <i>Forsythia suspensa</i> Vahl, Seed of <i>Cassia obtusifolia</i> Linné	NR	8 w	○	○	○	○	○
9	Pang ZZ (2022) <sup>(27)</sup>	C57BL/6 mice	APP/PSN mice	NR/ 2 m	Dangguijagyak-san (Dangguishao-yao-san): Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Peeled root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall., Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz., Rhizome of <i>Ligusticum chuansiong</i> Hort., Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, Rhizome of <i>Alisma orientale</i> (Sam.) Juzep.	NR	2 m	○	○	○	○	○
10	Xu Q (2022) <sup>(28)</sup>	SD rats	Aβ <sub>1-42</sub> injection	M & F/ NR	Chilseong-hwan (Qisheng-wan): Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, Root of <i>Polygala tenuifolia</i> Willd. and <i>Polygala sibirica</i> L., Root bark of <i>Lycium chinense</i> Mill., Bark of <i>Cinnamomum cassia</i> Presl, Root of <i>Asparagus cochinchinensis</i> (Lour.) Merr., Root and rhizome of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., Rhizome of <i>Acorus tatarinowii</i> Schott	Donepezil	28 d	○	○	○	○	○
11	Ren HQ (2022) <sup>(29)</sup>	SD rats	D-gal+ aluminum chloride administration	M & F/ NR	Dangsamwonji-san(Dangshenyuanchi-san): Root of <i>Codonopsis pilosula</i> (Franch.) Nannf., Root of <i>Polygala tenuifolia</i> Willd., Rhizome of <i>Coptis chinensis</i> Franch., Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, Rhizome of <i>Acorus tatarinowii</i> Schott	Piracetam	35 d	○	○	○	○	○
12	Guo PL (2022) <sup>(30)</sup>	Kunming mice	Aβ <sub>25-35</sub> injection	M/ 7 w	Seed oil of <i>Camellia japonica</i> L.	Donepezil	4 w	○	○	○	○	○
13	Tian XP (2022) <sup>(31)</sup>	SAMR1 mice	SAMP8 mice	M/ 7 m	Dangguijagyak-san (Dangguishao-yao-san): Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Peeled root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall., Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz., Rhizome of <i>Ligusticum chuansiong</i> Hort., Sclerotium of <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf, Rhizome of <i>Alisma orientale</i> (Sam.) Juzep.	NR	8 w	○	○	○	○	○
14	Zhang PQ (2023) <sup>(32)</sup>	C57BL/6 mice	APP/PS1 mice	M/ 4 m	Haedogikiji-bang (Jiequyuzhi formula): <i>Coptidis</i> Rhizoma, Fruit of <i>Alpinia oxyphylla</i> Miq., Carapace and belly of <i>Chinemys reevesii</i> Gray, <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> , <i>Pheretima</i> , Fruit of <i>Cornus officinalis</i> Sieb. et Zucc., Rhizome of <i>Ligusticum chuansiong</i> Hort.	Donepezil	8 w	○	○	○	○	○



Table 2. Continued 2

No.	First author (year)	Subject			Intervention		Measuring indicators					
		Animal (N)	Inducing method (C)	Sex/age	Herbal medicine	Positive control	Period	Behavioral analysis	Macroscopic analysis	Molecular analysis	Histological analysis	Etc
15	Xiao QY (2023) <sup>(33)</sup>	C57BL/6J mice	APP/PS1 mice	M/11 m	Chilbog-eum (Qitu-yin): Root and rhizome of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., Root of <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch., Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz., <i>Polygonae Radix</i> , <i>Glycyrrhizae Radix</i> et Rhizoma Preparata, Seed of <i>Ziziphus jujuba</i> Mill. var. <i>spinosa</i> (Bge.) Hu ex H.F.Chou	Donepezil+ memantine	195 d	○	○	○	○	○
16	Cui MR (2023) <sup>(34)</sup>	SD rats	A $\beta$ <sub>25-35</sub> +D-gal injection	M/8 w	Gammaekdaejo-tang (Gamaidazao-tang): <i>Glycyrrhizae Radix</i> et Rhizoma, Fruit of <i>Triticum aestivum</i> L., Fruit of <i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	Huperzine-A	12 w	○	○	○	○	○
17	Li ZY (2023) <sup>(35)</sup>	SAMR1 mice	SAMP8 mice	M/5 m	Sihosogan-san (Chaiushugan-san): Root of <i>Bupleurum chinense</i> DC., <i>Glycyrrhizae Radix</i> et Rhizoma, Fruit peel of <i>Citrus reticulata</i> Blanco, Rhizome of <i>Ligusticum chuansiong</i> Hort., Peeled root of <i>Paeonia lactiflora</i> Pall., Immature fruit of <i>Citrus aurantium</i> L., Rhizoma of <i>Cyperus rotundus</i> L.	Donepezil	8 w	○	○	○	○	○
Vascular dementia												
18	Bo TW (2023) <sup>(36)</sup>	Wistar rats	2-VO	M/NR	Seoneheun-Jeokhwan (Shunaoxin dropping pill): Root of <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Rhizome of <i>Ligusticum chuansiong</i> Hort.	Nimodipine	36 d	○	○	○	○	○
19	Guo HH (2023) <sup>(37)</sup>	SD rats	2-VO	M/6 w	Deungjansaengmaek-gyonang (Dengzhanshengmai formula): <i>Erigeron breviscapus</i> (Vant.) Hand-Mazz., Root and rhizome of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., Fruit of <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill., Tuber of <i>Ophiopogon japonicus</i> (L.f.) Ker-Gawl.	NR	4 w	○	○	○	○	○
20	Lu YC (2023) <sup>(38)</sup>	SD rats	2-VO	M & F/NR	Ojangnyanghwaeo-tang (Wuzangwenyanguayu-tang): Processed lateral root of <i>Aconitum carmichaelii</i> Debx., Dried rhizome of <i>Zingiber officinale</i> Rosc., Root of <i>Morinda officinalis</i> How., Twig of <i>Cinnamomum cassia</i> Presl, Rhizome of <i>Pirella ternata</i> Breitenbach, Rhizome of <i>Acorus tatarinowii</i> Schott, Root and Rhizome of <i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F.H.Chen, Leaf of <i>Epimedium sagittatum</i> (Sieb. et Zucc.) Maxim., Sun dried root of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey., Root and Rhizome of <i>Rheum officinale</i> Baill.	Piracetam	4 w	○	○	○	○	○

SD: Sprague Dawley, A,  $\beta$ : Amyloid-Beta, NR: Not Written, D-gal: D-Galactose, SAMR1: Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1, SAMP8: Senescence-Accelerated Mouse Prone 8, 2-VO: The Two-Vessel Occlusion.

Table 3. Frequency of Herbal Materials Used in Included Studies

Frequency	Herbal material
8	Poria (Boglyeong)
7	Angelicae Sinensis Radix (Danggwi), Acori Tatarinowii Rhizoma (Seogchangpo), Ginseng Radix et Rhizoma (Insam), Chuanxiong Rhizoma (Cheongung)
6	Polygalae Radix (Wonji)
5	Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (Gamcho)
4	Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag), Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (Baegchul)
3	Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang), Pinelliae Rhizoma (Banha), Rehmanniae Radix Praeparata (Sugjihwang), Coptidis Rhizoma (Hwanglyeon)
2	Zingiberis Rhizoma (Geongang), Lycii Fructus (Gugija), Codonopsis Radix (Dangsam), Aconiti Lateralis Radix Praeparata (Buja), Corni Fructus (Sansuyu), Ziziphi Spinosa Semen (Sanjoin), Bupleuri Radix (Siho), Schisandrae Chinensis Fructus (Omija), Cinnamomi Cortex (Yuggye), Alpiniae Oxyphyllae Fructus (Igjiin), Lycii Cortex (Jigolpi), Citri Reticulatae Pericarpium (Jinpi), Asparagi Radix (Cheonmundong), Alismatis Rhizoma (Taegsa), Radix Morindae (Pageugcheon)
1	Cassiae Semen (Gyeolmyeongja), Cinnamomi Ramulus (Gyeji), Carapax et Plastrum Testudinis Colla (Gwipan), Jujubae Fructus (Daejo), Persicae Semen (Doin), Oleum Camelliae (Dongbaegy), Eucommiae Cortex (Duchung), Erigerontis Herba (Deungjansesin), Ophiopogonis Radix (Maegmundong), Menthae Haplocalycis Herba (Bagha), Poria Sclertum Cum Pini Radix (Bogsin), Dioscoreae Rhizoma (Sanyag), Notoginseng Radix et Rhizoma (Samchil), Triticum Fructus (Somaeg), Massa Medicata Fermentata (Singog), Forsythiae Fructus (Yeongyo), Cistanches Herba (Yugjongyong), Epimedii Folium (Eumyanggwag), Broussonetiae Fructus (Jeosilja), Paeniae Radix Rubra (Jeogjagyag), Aurantii Fructus Immaturus (Jigag), Pheretima (Jilyong), Gardeniae Fructus (Chija), Cyperi Rhizoma (Hyangbuja), Carthami Flos (Honghwa), Scutellariae Radix (Hwanggeum), Phellodendri Chinensis Cortex (Hwangbaeg), Achyranthis Bidentatae Radix (Hoeseul)

로 사용되었다.

실험연구에서 양성대조군을 사용한 연구는 14편이었고, 도네페질이 10회로 가장 다용되었다. 다음으로 피라세탐 (piracetam)이 2회 사용되었으며, 니모디핀(nimodipine), 후퍼진-A (huperzine-A, Hup-A)가 각각 1회 사용되었다. 도네페질과 메만틴이 병용된 연구도 1편 있었다.

## 6. 평가지표

### 1) 임상연구

2편의 임상연구 모두 MMSE, 중의증후총분(中医证候积分), 유효율(effective rate)을 평가도구로 사용하였다. 그 외 Yang YQ (2021)<sup>17)</sup>의 연구에서 알츠하이머병 치매 환자의 인지기능(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog), 버그 균형 척도(Berg Balance Scale, BBS), 바텔지수(Barthel index, BI)를, Chen Y (2022)<sup>18)</sup>의 연구에서 MoCA를 평가지표로 사용하였다.

### 2) 실험연구

선정된 문헌에서 효과를 평가하기 위해 사용된 지표들을 크게 행동적(behavioral), 육안적(macroscopic), 분자생물학적(molecular), 조직학적(histological), 장내 미생물(gut

microbiota), 기타(etc) 분석으로 범주화하여 정리하였다. 모든 문헌에서 공통적으로 포함된 행동 분석과 장내 미생물을 제외한 4가지 지표 중 2가지 지표를 사용한 연구가 10편, 3가지를 사용한 연구가 5편, 4가지를 사용한 연구가 2편이었다. 행동 분석과 장내 미생물 외의 지표는 살펴보지 않은 연구도 1편 있었다.

행동 분석에서 최다빈도로 사용된 것은 Morris water maze test (MWM)이었다. 그 외에도 Y-maze test (YMT)가 3편, Novel object recognition test (NORT)가 2편, passive avoidance test (PAT), step-down test (SDT), grip strength test (GST), novel object location test (NOLT)가 각각 1편에서 사용되었다.

육안적 분석에서는 체중(body weight, BW)과 골밀도(bone mineral density, BMD), 제지방량(lean body masses, LBM), 체지방량(fat masses, FM)을 살펴보았으며, 가장 많이 살펴본 것은 BW이었다. BMD와 LBM, FM의 경우 Kim DS (2022)<sup>20)</sup>의 연구 1편에서만 분석되었다.

분자생물학적 분석에서 가장 많이 사용된 것은 western blot (WB)으로, 10편의 연구에서 사용되었다. WB로 확인한 지표에는 AP (alkaline phosphatase), occludin, claudin-5, iba-1, A $\beta$ , caspase-3 등이 있었다. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)를 이용해 사이토카인을

비롯한 여러 인자의 증감 여부를 보고한 논문도 8편 있었다. ELISA로 확인한 지표에는 TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-18, IL-1 $\beta$  등의염증성 사이토카인이 있었다. 그 외에도 ultra performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry (UPLC-QQQ-MS/MS), high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC)와 같은 크로마토그래피 기법, 생화학적 분석, luminex assay, real time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), multiplex immunoassay가 분자생물학적 분석에서 사용되었다.

조직학적 분석 중 조직 염색 방법으로 가장 많이 사용된 것은 hematoxylin and eosin (H&E) staining이다. H&E staining을 활용해 해마조직의 신경세포 손상 개선을 보고한 논문이 8편 있었다. Nissl bodies staining 결과 니슬 소체(Nissl bodies)의 증가를 보고한 논문도 3편 있었다. 그 외에도 terminal deoxynucleotidyl transferase dutp nick end labeling (TUNEL) staining을 통해 apoptotic cell의 감소를 보고한 논문이 1편 있었다. 조직학적 분석 중 조직 염색 다음으로 다용된 것은 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC)이다. IHC를 활용해 A $\beta$ 의 발현 감소를 보고한 논문이 5편 있었고, p-Tau 발현 감소를 보고한 논문도 2편 있었다.

기타 분석으로는 경구 포도당 부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)와 경복강 인슐린내성 검사 (intra-peritoneal insulin tolerance test, IPITT), 유세포 분석 (flow cytometry), non-targeted metabolomics 분석이 각각 1편에서 사용되었다(Table 4).

## 7. 주요 결과

### 1) 임상연구

2편의 임상연구 모두 MMSE 점수와 유효율이 치료군에서 대조군보다 유의하게 높았고, 중의증후총분 점수는 치료군이 대조군보다 유의하게 감소하였다. 그 외, Yang YQ (2021)<sup>17)</sup>의 연구에서 ADAS-Cog와 BBS는 치료군이 대조군보다 유의하게 감소하였으며, BI는 치료군이 대조군보다 유의하게 증가하였다. Chen Y (2022)<sup>18)</sup>의 연구에서 MoCA 점수는 치료군에서 대조군보다 유의하게 증가하였다. 두 연구 모두 이상반응에 대한 기술은 없었다.

### 2) 실험연구

대부분의 실험연구에서 행동측정 분석 결과, 인지기능 개선이 관찰되었다. 또한 조직학적 분석에서 신경세포 손상 완화와 A $\beta$ , Tau 단백질과 같은 치매 관련 병리 물질 발현의 역제가 관찰되었으며, 분자생물학적 분석에서 TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B와 같은 염증 유발 인자 등의 발현이 억제되었다. 그 결과는 Table 5와 같다.

## 8. 장내 미생물 실험결과

정지익총방을 투여한 연구<sup>17)</sup>에서는 *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Saccharomycete*, *Bacteroides*가 증가하고, *Enterococcus*, *Bacillus coli*, *Clostridium parvum*이 감소했다.

환소단을 투여한 연구<sup>18)</sup>에서는 *Clostridium*, *Oribacterium*이 증가했으며, *Eisenbergiella* genus의 경우 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 또한 *Bacteroides*와 *Clostridium*이 MMSE와 양의 상관관계가 있었고, *Haemophilus*와 *Eisenbergiella*는 MoCA와 음의 상관관계가 있었다(Table 6).

불수산을 투여한 연구<sup>19)</sup>에서는 *Lactobacillus*가 증가하고, *E. coli*는 감소하였으며, 두 장내 미생물간에 음의 상관관계가 있었다.

대황을 투여한 연구<sup>20)</sup>에서는 *Lactobacillus*는 증가하고, *Lachnospiraceae*\_NK4A136은 감소하였다.

황련해독탕을 투여한 연구<sup>21)</sup>에서는 문(phylum) 수준에서는 *Proteobacteria*가 증가하였다. 과(family) 수준에서는 *Proteobacteria*, *Prevotellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Peptococcaceae*, *Alcaligenaceae*, *Helicobacteraceae*가 증가하고, *Firmicutes*와 *Bacteroidales*\_S24-7, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae*는 감소하였다. 속(genus) 수준에서는 *Prevotellaceae*\_UCG\_001, *Lactobacillus*, *Helicobacter*, *Lachnospiraceae*-UCG-001, *Tyzzelleria*-3, *Ruminococcaceae*-UCG-014, *Parasutterella*가 증가하고, *Lachnospiraceae*\_NK4A136, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Anaerotruncus*, *Lachnospiraceae*\_FCS020, *Odoribacter*는 감소하였다.

소요산을 투여한 연구<sup>22)</sup>에서는 *Lachnospiraceae*와 *Firmicutes*/*Bacteroides* 비가 모두 증가하였다.

세심탕을 투여한 연구<sup>23)</sup>에서는 장내 미생물의 유의한 변

**Table 4.** Summary of Measuring Indicators of the Included Experimental Studies

No.	First author	Behavioral analysis	Macroscopic analysis	Molecular analysis	Histological analysis	Etc
1	Lu J (2019) <sup>(9)</sup>	MWMT YMT NORT	AP (WB) AP, LPS, MDA (Biochemical indexes assay)		H&E staining: Brain tissues IHC: A $\beta$ 1-42, LPS	
2	Zhao HZ (2019) <sup>(20)</sup>	MWMT	5-HT, DA (HPLC)		H&E staining: Brain tissues	
3	Gu XR (2021) <sup>(21)</sup>	MWMT	SOD, MDA, GPX-1, COX-2, 5-LOX (ELISA) NTs, Amino acids, UFAs (AA, DHA, EPA, OLA, GLA), Lipid marker (PCs, PEs) (UPLC-QQQ-MS/MS) IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-2, IL-13, IL-4, IL-12p70, IL-10 (Multiplex immunoassay)		Congo red staining: Brain tissues IHC: A $\beta$	
4	Zhang WJ (2021) <sup>(22)</sup>	MWMT				
5	Wang DK (2021) <sup>(23)</sup>	MWMT	BDNF, TrkB (WB)		H&E staining: Brain tissues, Colon tissues IHC: A $\beta$ 1-42	
6	Xiong W (2022) <sup>(24)</sup>	MWMT	A $\beta$ 1-42, NF- $\kappa$ B, IL-6, TNF- $\alpha$ (ELISA)		H&E staining: Brain tissues	
7	Lee MJ (2022) <sup>(25)</sup>	NOLT	Occludin, Claudin-5, Iba-1 (WB) A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42 (ELISA)		IF: Claudin-5, Occludin, CD13, A $\beta$ , Laminin	
8	Kim DS (2022) <sup>(26)</sup>	PAT YMT MWMT	Acetic acid, Propionic acid, Butyric acid (GC) Serum insulin concentration, TNF- $\alpha$ (ELISA) TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , BDNF, CNTF, Tau (RT-qPCR) p-Akt, Akt, p-FOXO1, FOXO1, p-GSK-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ , Tau, p-Tau (WB) A $\beta$ 1-42 (WB)		IF: A $\beta$	OGTT IPITT
9	Pang ZZ (2022) <sup>(27)</sup>	MWMT				
10	Xu Q (2022) <sup>(28)</sup>	MWMT	A $\beta$ 1-42, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6 (ELISA)			
11	Ren HQ (2022) <sup>(29)</sup>	MWMT	Serum MCP-1, Serum NF- $\kappa$ B, Serum TNF- $\alpha$ (ELISA)		H&E staining: Duodenum tissues, Colon tissues	
12	Guo PL (2022) <sup>(30)</sup>	YMT NORT	SPHK1, S1PR5, PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ (WB) Serum GSH-Px, Serum SOD, Serum MDA, A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, p-Tau, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , S1P, Level of apoptosis (Biochemical indexes assay)		H&E staining: Brain tissues Nissl staining: Brain tissues IHC: A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, p-Tau IF: Iba-1	ROS, DCs, Tc cells, Th cells, Tregs, MDSCs (Flow cytometry)
13	Tian XP (2022) <sup>(31)</sup>	MWMT	A $\beta$ , p-Tau (ELISA)		Nissl staining: Brain tissues	

Table 4. Continued 1

No.	First author	Behavioral analysis	Macroscopic analysis	Molecular analysis	Histological analysis	Etc
14	Zhang PQ (2023) <sup>(32)</sup>	MWMT	BW	TLR4, p65, p-p65, p-i $\kappa$ B, i $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ (WB)	H&E staining: Brain, Liver, Kidney tissues IHC: p-Tau	
15	Xiao QY (2023) <sup>(33)</sup>	SDT MWMT GST RT	Death rate Survival rate	IL-5, IL-6, TNF- $\alpha$ (Luminex assay)		
16	Cui MR (2023) <sup>(34)</sup>	MWMT		A $\beta$ (WB) IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF- $\alpha$ , Phenylalanine hydroxylase (ELISA)		
17	Li ZY (2023) <sup>(35)</sup>	MWMT	BW		Nissl staining: Brain tissues IHC: A $\beta$ TEM: Brain tissues	
18	Bo TW (2023) <sup>(36)</sup>	MWMT	BW	MDA, SOD (Biochemical indexes assay) TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 (RT-qPCR)	H&E staining: Brain tissues TUNEL staining: Brain tissues IF: ZO-1, OCLN	Non-targeted metabolomics
19	Guo HH (2023) <sup>(37)</sup>	MWMT		MCT1, SMCT1, P13K, p-AKT, AKT, Caspase-3, Cleaved Caspase-3, ZO-1, OCLN (WB) LPS, FABP2, Zonulin, IL-6, IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$ (ELISA) SOD, MDA (Biochemical indexes assay) ACK, MMD, BUT, MCT1, SMCT1, IL-6, IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ZO-1, OCLN (RT-qPCR) Acetate, Propionate, Butyrate (GC-MS) Caspase-3, Beclin-1, APOG5L/ATG5, LC3A/B (WB)	H&E staining: Brain tissues TEM: Brain tissues	
20	Lu YC (2023) <sup>(38)</sup>	MWMT				

MWMT: Morris Water Maze Test, YMT: Y-Maze Test, NORT: Novel Object Recognition Test, AP: Alkaline Phosphatase, WB: Western Blot, LPS: Lipopolysaccharides, MDA: Malondialdehyde, H&E staining: Hematoxylin And Eosin Staining, IHC: Immunohistochemistry, A $\beta$ : Amyloid-Beta, 5-HT: 5-Hydroxytryptamine(Serotonin), DA: Dopamine, HPLC: High-Performance Liquid Chromatography, SOD: Superoxide Dismutase, GPX1: Glutathione Peroxidase 1, COX-2: Cyclooxygenase 2, 5-LOX: 5-Lipoxygenase, ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, NTS: Neurotransmitters, UFAs: Unsaturated Fatty Acids, AA: Arachidonic Acid, DHA: Docosahexaenoic Acid, EPA: Eicosapentaenoic Acid, OLA: Oleic Acid, GLA:  $\gamma$ -Linolenic Acid, PC: Phosphatidylcholine, PE: Phosphatidylethanolamine, UPLC: Ultra Performance Liquid Chromatography Coupled With Triple Quadrupole Mass Spectrometry, IL-1 $\alpha$ : Interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ : Interleukin-1 $\beta$ , IL-6: Interleukin-6, TNF- $\alpha$ : Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$ , MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein 1, MIP-2: Murine Microphage Inflammatory Protein-2, IL-4: Interleukin-4, IL-13: Interleukin-13, IL-12p70: Interleukin-12p70, IL-10: Interleukin-10, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, TrkB: Tropomyosin Receptor Kinase B, BW: Body Weight, NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells, NOLT: Novel Object Location Test, Iba-1: Ionized Calcium-Binding Adapter Molecule 1, IF: Immunofluorescence, PAT: Passive Avoidance Test, BMD: Bone Mineral Density, LBM: Lean Body Masses, FM: Fat Masses, GC: Gas Chromatography, CNIF: Ciliary Neurotrophic Factor, RT-qPCR: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction, Akt: Phosphorylated Akt(Pkb), FOXO1: Forkhead Boxo1, pFOXO1: Phosphorylated Foxo1, GSK-3 $\beta$ : Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ , pGSK-3 $\beta$ : Phosphorylated Gsk-3 $\beta$ , p-Tau: Phosphorylated Tau, OGTT: Oral Glucose Tolerance Test, IPITT: Intraperitoneal Insulin Tolerance Test, NF-L: Neurofilament Light Chain Protein, NSE: Neuron-Specific Enolase, SPHK1: Sphingosine Kinase 1, S1PR5: Sphingosine-1-Phosphate Receptor 5, PPAR- $\alpha$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha, PPAR- $\gamma$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma, GSH-Px: Glutathione Peroxidase, IL-2: Interleukin-2, S1P: Sphingosine 1-Phosphate, ROS: Reactive Oxygen Species, DCs: Dendritic Cells, Tc cells: Cytotoxic T Cells, Th cells: Helper T Cells, Tregs: Regulatory T Cells, MDSCs: Myeloid-Derived Suppressor Cells, TLR4: Toll-Like Receptor 4, p-p65: Phosphorylated P65, p-i $\kappa$ B: Phosphorylated Ikbpb Kinase, i $\kappa$ B: Ikbpb Kinase, SDT: Step-Down Test, RT: Rotarod Test, IL-5: Interleukin-5, IL-18: Interleukin-18, TEM: Transmission Electron Microscopy, MCT1: Monocarboxylate Transporter 1, SMCT1: Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter 1, P13K: Phosphoinositide 3-Kinase, ZO-1: Zonula Occludens-1, OCLN: Occludin, FABP2: Fatty Acid Binding Protein 2, TUNEL: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Dupl Nick End Labeling, AB-PAS: Alcian Blue Periodic Acid Schiff, ACK: Acetate Kinase, MMD: Methylmalonyl-Coa Decarboxylase, BUT: Butyryl-Coa Transferase.

Table 5. Summary of Results in Included Experimental Studies

No.	First author	Results
1	Lu J (2019) <sup>19)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency, Increased Time spent in target quadrant and Number of crossing platforms (WMMT)</li> <li>- Increased Percentage alternation (YMT)</li> <li>- Increase Preferential index (NORT)</li> </ul> </li> <li>Decreased expression of AP in brain tissues (Hippocampus) (WB)</li> <li>Decreased LPS Levels in the Gut, Liver, Serum, increased AP in gut, liver, decreased AP in serum, Decreased MDA in gut, liver, serum, brain (Biochemical assay)</li> <li>Alleviated nerve cell damage of brain tissues (Hippocampus CA1) (H&amp;E staining)</li> <li>Decreased expression of A<math>\beta</math><sub>1-42</sub>, LPS (IHC)</li> </ol>
2	Zhao HZ (2019) <sup>20)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency, Increased number of Crossing platforms (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Increased concentration of 5-HT in the hippocampus (HPLC)</li> <li>Alleviated nerve cells damage of brain tissues (H&amp;E staining)</li> </ol>
3	Gu XR (2021) <sup>21)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency &amp; Increased Times acrossing platforms, Distance percentage, and Times percentage (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Potential to Attenuate oxidative stress (ELISA)</li> <li>Increased the levels of NTs, and essential amino acids, decreased the level of L-cysteine (UPLC-QQQ-MS/MS)</li> <li>Reduced CNS inflammatory microenvironment (UPLC-QQQ-MS/MS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased levels of AA, DHA, EPA, OLA, GLA on brain &amp; Reduced levels of GLA on brain</li> <li>- Reduced levels of COX-2, 5-LOX on brain</li> <li>- Increased lipid markers(PCs and PEs) in the CNS</li> </ul> </li> <li>Regulatory effect of CNS &amp; Peripheral inflammatory cytokines (Multiplex Immunoassay) <ul style="list-style-type: none"> <li>- CNS: IL-1 <math>\alpha</math>, IL-6, TNF- <math>\alpha</math>, IFN- <math>\gamma</math>, IL-13, IL-12P70</li> <li>- Peripheral: IL-1 <math>\beta</math>, IL-6, TNF- <math>\alpha</math>, MCP-1, IL-13, IL-4, IL-10</li> </ul> </li> <li>Decreased accumulation of A<math>\beta</math> plaques in brian tissues (cortex and hippocampus) (IHC)</li> </ol>
4	Zhang WJ (2021) <sup>22)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency &amp; Increased Number of crossing platforms (WMMT)</li> </ul> </li> </ol>
5	Wang DK (2021) <sup>23)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency &amp; Increased Time spent in target quadrant, Number of crossing platforms, and Total swimming paths (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Increased the expression of BDNF, TrkB in Brain tissue (hippocampus) and BDNF in colon tissue (WB)</li> <li>Alleviated the pathological changes of brain tissues (hippocampal CA1) (H&amp;E staining)</li> <li>Decreased the expression of A<math>\beta</math><sub>1-42</sub> in brain tissues (hippocampus) (IHC)</li> </ol>
6	Xiong W (2022) <sup>24)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>No significant difference in bodyweight</li> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency &amp; Increased Time spent in target quadrant, Number of crossing platforms, and Number of crossing platforms (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Decreased A<math>\beta</math><sub>1-42</sub>, NF- <math>\kappa</math> B in hippocampus &amp; Decreased IL-6, TNF- <math>\alpha</math> in hippocampus and colon (ELISA)</li> <li>Alleviated histopathological damages in brain tissues (hippocampus) (H&amp;E staining)</li> </ol>
7	Lee MJ (2022) <sup>25)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased Time spent exploring the object zone (NOLT)</li> </ul> </li> <li>Increase in body weight curve within normal range</li> <li>Increased Iba-1, Claudin-5 in brain tissues (WB)</li> <li>Decreased A<math>\beta</math><sub>1-42</sub>/A<math>\beta</math><sub>1-40</sub> ratio in brain tissues(whole brain) (ELISA)</li> <li>Increased expression of Laminin, Claudin-5, Occludin in brain tissues (IF)</li> </ol>
8	Kim DS (2022) <sup>26)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased Latency time to enter the darkened room (PAT)</li> <li>- Increased Percentage alternation (YMT)</li> <li>- Reduced Escape latency, increased Time spent in target quadrant &amp; Frequency to the zone 5 (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Increased bodyweight &amp; Protected BMD, LBM losses, Reduced abdominal fat mass in FF group</li> <li>Increased serum butyric acid concentrations(GC)</li> <li>Decreased Serum TNF- <math>\alpha</math> (ELISA)</li> <li>Reduced TNF- <math>\alpha</math>, Il-1 <math>\beta</math>, Tau, increased BDNF, CNTF (RT-qPCR)</li> <li>Inhibited levels of pAkt, pGSK-3b, and pFOXO1 pTau in brain tissues (hippocampus) (WB)</li> <li>Decreased A<math>\beta</math> deposition in brain tissues(hippocampus) (IF)</li> <li>Reduced serum glucose concentrations (OGTT)</li> <li>Reduced serum glucose concentrations and HOMA-IR (IPITT)</li> </ol>

Table 5. Continued 1

No.	First author	Results
9	Pang ZZ (2022) <sup>27)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Reduced Escape latency, increased Time spent in target quadrant (WMMT) 2. Decreased the expression of A $\beta$ <sub>1-42</sub> (WB)
10	Xu Q (2022) <sup>28)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Increased Time spent in target quadrant, number of crossing quadrant, and number of crossing platforms (WMMT) 2. Decreased A $\beta$ <sub>1-42</sub> , TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6 in brain tissues (hippocampus) (ELISA)
11	Ren HQ (2022) <sup>29)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Reduced Escape latency & Increased Time spent in target quadrant Number of crossing platforms, and Movement distance in the quadrant (WMMT) 2. Stabilized body weight 3. Increased the expressions of MCP-1, NF-L, NSE, and TNF- $\alpha$ in serum (ELISA) 4. Alleviated the pathological damage of duodenal and colonic mucosa (H&E staining)
12	Guo PL (2022) <sup>30)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Increased percentage alternation (YMT) - Increased discrimination index (NORT) 2. Increased the levels of PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ in the brain, decreased S1PR5 and SPHK1 (WB) 3. Decreased Relative protein expression of S1PR5, SPHK1 PP& Increased relative protein expression of PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ in brain tissue(hippocampus) 4. Biochemical assay - Decreased S1P, Serum MDA, IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and Apoptosis rate in brain tissue. - Increased the levels of Serum GSH-Px, Serum SOD 5. Restored the number of neuronal cells, alleviated the levels of A $\beta$ <sub>1-42</sub> /A $\beta$ <sub>1-40</sub> and p-Tau (H&E staining) 6. Increased the number of Nissl bodies (Nissl staining) 7. Decreased the expression of A $\beta$ <sub>1-40</sub> , A $\beta$ <sub>1-42</sub> , p-Tau in brain tissue (hippocampus) (IHC) 8. Reduced the number of Microglia in brain tissue (hippocampus) (IF) 9. Flow cytometry - Increased the numbers of Th cells, Tc cells, DCs in peripheral blood and splenic tissues - Decreased MDSCs, Treg cells in peripheral blood and splenic tissues & Decreased ROS in brain tissue (hippocampus)
13	Tian XP (2022) <sup>31)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Reduced Escape latency, increased Time spent in target quadrant, and number of crossing quadrant (WMMT) 2. Decreased the expression of A $\beta$ , p-Tau (ELISA) 3. Increased the number of Nissl bodies in brain tissue (hippocampus) (Nissl staining)
14	Zhang PQ (2023) <sup>32)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Reduced Escape latency, increased Time spent in target quadrant, and Number of crossing platforms (WMMT) 2. Recovered weight loss 3. Decreased the expression of protein level of TLR4, p-i $\kappa$ B/i $\kappa$ B, p-p65/p65, and IL-1 $\beta$ (WB) 4. Alleviated nerve cells damage in brain tissues and No significant changes in the structure of the liver and kidney (H&E staining) 5. Decreased protein expression of p-Tau in brain tissue (IHC)
15	Xiao QY (2023) <sup>33)</sup>	1. Improved effect of Ability - Increased latency to fall and Decreased Latency to fall/weight (RT) 2. No significant change of body weight 3. Decreased the cold-stressed induced death rate and prolonged the days of survival 4. Decreased TNF- $\alpha$ , IL-6, increased IL-5 (Luminex assay)
16	Cui MR (2023) <sup>34)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Reduced Escape latency, increased Number of crossing platforms and Distance percentage & Time percentage (WMMT) 2. Decreased A $\beta$ deposition in half of the brain tissues (WB) 3. Decreased the levels of IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF- $\alpha$ (ELISA)
17	Li ZY (2023) <sup>35)</sup>	1. Improved effect of cognitive impairment - Reduced Escape latency & Latency to first entry (WMMT) 2. Ameliorated body weight loss 3. Increased Nissl staining positive cells, Inhibited neuronal injury in brain tissues (Cortex and hippocampus of left hemisphere) (Nissl staining) 4. Decreased A $\beta$ deposition of brain tissues (Hippocampal CA1 and cortex) (IHC) 5. Alleviated synaptic structure damage in hippocampus (TEM)

Table 5. Continued 2

No.	First author	Results
18	Bo TW (2023) <sup>36)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased Time spent in target quadrant and Number of crossing platforms (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Recovered weight change</li> <li>Attenuated the expression of TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, and IL-10 but no significant change on IL-<math>\beta</math> (RT-qPCR)</li> <li>Alleviated nerve cells damage of brain tissues (Hippocampal CA1, CA3) (H&amp;E staining)</li> <li>Non-targeted metabolomics               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restored alterations of serum metabolites (significant of neurotransmitters, amino acids, tryptophan metabolism, and phospholipids)</li> <li>- Regulated tryptophan metabolism, glycerophospholipid metabolism, tyrosine metabolism</li> </ul> </li> </ol>
19	Guo HH (2023) <sup>37)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency, Time searching platform, increased Time spent in target quadrant and Number of crossing platforms (MWMT)</li> </ul> </li> <li>Western blot               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Increased protein expression of P13K, p-AKT in brain tissues (hippocampus)</li> <li>- Decreased protein expression of Cleaved caspase-3 in brain tissues (hippocampus)</li> <li>- Increased protein expression of SMCT1, MCT1, ZO-1, OCLN in Caco-2 cells and colon tissues</li> </ul> </li> <li>Decreased IL-6, IL-1<math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math> in brain tissues &amp; Decreased LPS in plasma (ELISA)</li> <li>Increased SOD activity, decreased MDA activity in plasma and hippocampus (Biochemical indexes assay)</li> <li>RT-qPCR               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreased IL-6, IL-<math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math> gene expression in brain tissues</li> <li>- Increased ZO-1, OCLN, SMCT1, MCT1 gene expression in colon tissue and Caco-2 cell (RT-qPCR)</li> <li>- Increased SCFA-producing enzymes (ACK, MMD, and BUT) in feces</li> </ul> </li> <li>Increased SCFA (acetate, propionate, butyrate) levels in plasma and brain tissue (GC-MS)</li> <li>Alleviated neuropathological changes in brain tissues (hippocampus) (H&amp;E staining)</li> <li>Significant decreased number of apoptotic cells in brain tissues (hippocampus) (TUNEL staining)</li> <li>Decreased the expression of ZO-1, OCLN in colonic tissue (IF)</li> <li>Decreased the number of mucin-producing goblet cells and the expression of ZO-1, OCLN in colon tissues (AB-PAS staining)</li> </ol>
20	Lu YC (2023) <sup>38)</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Improved effect of cognitive impairment               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduced Escape latency, increased Time spent in target quadrant &amp; Number of crossing quadrant (WMMT)</li> </ul> </li> <li>Regulated autophagy in the brain (WB)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreased protein expression level of Caspase-3 in brain tissues</li> <li>- Increased protein expression of Beclin-1, APG5L/ATG5, LC3A/B brain tissues</li> </ul> </li> <li>Alleviated nerve cell damage in brain tissues (hippocampus) (H&amp;E staining)</li> <li>Alleviated cell damage in brain tissues (hippocampus) (TEM)</li> </ol>

MWM: Morris Water Maze Test, YMT: Y-Maze Test, NORT: Novel Object Recognition Test, AP: Alkaline Phosphatase, WB: Western Blot, LPS: Lipopolysaccharides, MDA: Malondialdehyde, CA1: Cornu Ammonis 1, H&E staining: Hematoxylin And Eosin Staining, IHC: Immunohistochemistry, 5-HT: 5-Hydroxytryptamine (Serotonin), HPLC: High-Performance Liquid Chromatography, ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, NT: Neurotransmitter, UPLC-QQQ-MS/MS: Ultra-High-Performance Liquid Chromatography Coupled With Triple Quadrupole Mass Spectrometry, CNS: Central Nervous System, AA: Arachidonic Acid, DHA: Docosahexaenoic Acid, EPA: Eicosapentaenoic Acid, OLA: Oleic Acid, GLA:  $\Gamma$ -Linolenic Acid, COX-2: Cyclooxygenase 2, 5-LOX: 5-Lipoxygenase, PC: Phosphatidylcholine, PE: Phosphatidyl Ethanolamine, IL-1 $\alpha$ : Interleukin-1A, IL-6: Interleukin-6, TNF- $\alpha$ : Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ , IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$ , IL-13: Interleukin-13, IL-12P70: Interleukin-12P70, IL-1 $\beta$ : Interleukin-1B, MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein 1, IL-4: Interleukin-4, IL-10: Interleukin-10, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, TrkB: Tropomyosin Receptor Kinase B, A $\beta$ : Amyloid-Beta, NOLT: Novel Object Location Test, Iba-1: Ionized Calcium-Binding Adapter Molecule 1, IF: Immunofluorescence, PAT: Passive Avoidance Test, BMD: Bone Mineral Density, LBM: Lean Body Masses, FF: Forsythiae Fructus, GC: Gas Chromatography, CNTF: Ciliary Neurotrophic Factor, RT-qPCR: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction, OGTT: Oral Glucose Tolerance Test, IPITT: Intraperitoneal Insulin Tolerance Test, NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells, NF-L: Neurofilament Light Chain Protein, NSE: Neuron-Specific Enolase, PPAR- $\alpha$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha, PPAR- $\gamma$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma, S1PR5: Sphingosine-1-Phosphate Receptor 5, SPHK1: Sphingosine Kinase 1, S1P: Sphingosine 1-Phosphate, GSH-Px: Glutathione Peroxidase, p-Tau: Phosphorylated Tau, Th cells: Helper T Cells, Tc cells: Cytotoxic T Cells, DCs: Dendritic Cells, MDSCs: Myeloid-Derived Suppressor Cells, ROS: Reactive Oxygen Species, p-I $\kappa$ B: Phosphorylated I $\kappa$ B Kinase, I $\kappa$ B: I $\kappa$ B Kinase, p-p65: Phosphorylated P65, RT: Rotarod Test, TEM: Transmission Electron Microscopy, CA3: Cornu Ammonis 3, P13K: Phosphoinositide 3-Kinase, p-AKT: Phosphorylated Akt (Pkb), SMCT1: Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter 1, MCT1: Monocarboxylate Transporter 1, Zo-1: Zonula Occludens-1, OCLN: Occludin, Caco-2: Cancer Coli-2, ACK: Acetate Kinase, MMD: Methylmalonyl-Coa Decarboxylase, BUT: Butyryl-Coa: Acetate-Coa Transferase, SCFA: Short Chain Fatty Acid, GC-MS: Gas Chromatography-Mass Spectrometry, TUNEL: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Dulp Nick End Labeling.

화가 관찰되지 않았다.

칠성환을 투여한 연구 중 Xiong W (2022)의 연구<sup>24)</sup>에서는 *Firmicutes/Bacteroides* 비가 증가하였다. 그 외 장내 미생물의 유의한 변화는 관찰되지 않았으나, 장내 미생물과

몇 가지 인자의 상관관계가 보고되었다. A $\beta$ <sub>1-42</sub>와 *Lactobacillus*, NF- $\kappa$ B와 *Alistipes*, IL-6와 *Lachnospiraceae* NK4A136, TNF- $\alpha$ 와 *Lachnospiraceae* NK4A136 사이에 각각 양의 상관관계가 관찰되었다. 뿐만 아니라, A $\beta$ <sub>1-42</sub>



Table 6. Summary of Gut Microbiota Analysis in Included Clinical Studies

No.	First author	Results
1	Yang YQ (2021) <sup>17)</sup>	16S rDNA sequencing - <i>Bifidobacterium</i> ↑, <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Peptococcus</i> ↑, <i>Saccharomycete</i> ↑, <i>Bacteroides</i> ↑ - <i>Enterococcus</i> ↓, <i>Bacillus coli</i> ↓, <i>Clostridium parvum</i> ↓
2	Chen Y (2022) <sup>18)</sup>	16S rDNA sequencing 1. <i>Clostridium</i> ↑, <i>Oribacterium</i> ↑ 2. <i>Eisenbergiella</i> : no significant change 3. Correlation - (+) MMSE with <i>Bacteroides</i> & <i>Clostridium</i> - (-) MoCA with <i>Haemophilus</i> & <i>Eisenbergiella</i>

와 *Escherichia-Shigella*, NF- $\kappa$ B와 *Prevotellaceae* UCG-001, IL-6와 *Streptococcus*, TNF- $\alpha$ 와 *Escherichia-Shigella* 사이에서 음의 상관관계가 관찰되었다. Xu Q (2022)의 연구<sup>28)</sup>에서는 문 수준에서 *Bacteroidetes*가 증가하고 *Firmicutes*와 *Proteobacteria*는 감소했다. 속 수준에서는 *Escherichia-Shigella*, *Prevotellaceae* UCG-003은 증가한 반면 *Lachnospiraceae* NK4A136은 감소하였고, *Bacteroides*에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

홍삼을 투여한 연구<sup>25)</sup>에서는 *Lactobacillus*는 증가하고, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Anaerostipes*, *Clostridium*은 모두 감소하였다.

연교와 결명자를 투여한 연구<sup>26)</sup>에서는 *Bacteriodales*, *Lactobacillales*, *Bacillales*는 증가하고, *Clostridiales*, *Erysipelotrichales*, *Coriobacteriales*, *Desulfovibrionales*는 감소하였다.

당귀작약산을 투여한 연구 중 Pang ZZ (2022)의 연구<sup>27)</sup>에서는 문 수준에서 *Firmicutes*가 증가하고, *Bacteroidetes*가 감소했다. 과 수준에서는 *Lactobacillaceae*와 *Lachnospiraceae*는 증가한 반면, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Helicobacter pylori*는 감소했다. Tian XP (2022)의 연구<sup>31)</sup>에서는 속 수준에서 *Prevotella*, *Butyricimonas*, *Lactobacillus*, *Ruminiclostridium*가 증가하였다. 반면, *Bacteroides*, *Helicobacter*, *Alistipes*, *Sutterella*, *Myxobacterium*은 감소하였다.

당삼원지산을 투여한 연구<sup>29)</sup>에서는 *Prevotella*, *Bacteroidetes*는 증가하고, *Firmicutes*, *Lactobacillus*는 감소하였다. 해당 연구에서도 장내 미생물과 몇 가지 인자의 상관관계가 분석되었다. MCP-1과 *Lactobacillus*, TNF- $\alpha$ 와 *Prevotella* 사이에는 양의 상관관계가 있었으며, MCP-1과 *Turicibacter* 또는 *Prevotellaceae\_Ga6A1* 사이에는 음의

상관관계가 있었다. NF-L 역시 *Prevotella*와 음의 상관관계가 있는 것으로 분석되었다.

동백유를 투여한 연구<sup>30)</sup>에서 문 수준에서는 *Bacteroidetes*가 증가하고, *Firmicutes*가 감소하였으나, 속 수준에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

해독익지방을 투여한 연구<sup>32)</sup>에서는 *Ruminococcaceae*가 증가하였으나, 다른 장내 미생물에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

칠복음을 투여한 연구<sup>33)</sup>에서는 속 수준에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 과 수준에서는 *Erysipelotrichaceae*가 증가하고, *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae*는 감소하였다.

감맥대조탕을 투여한 연구<sup>34)</sup>에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 다만, 감맥대조탕 투약군의 장내 미생물과 사이토카인 사이에 음의 상관관계가 존재하였다.

시호소간산을 투여한 연구<sup>35)</sup>에서는 속 수준에서 *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Alloprevotella*는 증가하고, *Staphylococcus*는 감소했다. 종 수준에서는 *Lactobacillus reuteri*가 증가하였는데, *Lactobacillus reuteri*는 MWMT에서 탈출 잠복기(Escape latency), First entry와는 음의 상관관계가, 횡단 횡수와는 양의 상관관계가 있었다.

서뇌흔적환을 투여한 연구<sup>36)</sup>에서는 문 수준에서는 *Bacteroidetes*가 증가하고 *Proteobacteria*는 감소하였다. 속 수준에서는 *Muribaculaceae\_unclassified*, *Blautia*, *Parabacteroides*는 증가하고, *Enterococcus*, *Escherichia-Shigella*, *Serratia*는 감소하였다. 과 수준에서는 *Ruminococcaceae*, *Muribaculaceae*가 증가하고, *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*가 감소하였다. 위 연구에서는 장내 미생물과 혈청 담즙산, 혈청 아라키돈산, 혈청 인지질 및 트립토판 대

사 사이의 상관관계가 관찰되었다.

등잔생맥교냥을 투여한 연구<sup>37)</sup>에서는 *Bacteroidetes*는 증가하고, *Firmicutes*와 *Firmicutes/Bacteroides* 비는 감소했다. 더불어, 단쇄지방산(short chain fatty acid, SCFA)을 생산하는 장내 미생물과 인지 행동 사이에 상관관계가 있음이 관찰되었으며, 장내 SCFA 수준과 학습 및 기억 능력 사이에 양의 상관관계가 있었다.

오장온양화어탕을 투여한 연구<sup>38)</sup>에서는 문 수준에서 *Proteobacteria*가 증가하고, *Actinobacteria*와 *Firmicutes*는 감소했다. 속 수준에서는 *Lactobacillus*, *Romboutsia*, *Turicibacter*, *Phyllobacterium*, *Rothia*, *Comamonas*는 증가하고, *Bifidobacterium*과 *Limosilactobacillus*는 감소했다. 일부 대사 물질과 장내 미생물 사이의 양의 상관관계가 관찰되기도 했다(Table 7).

#### IV. 고찰

본 연구에서 치매에 대한 한약치료가 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 임상 및 실험연구 동향을 분석하기 위해 국내외 문헌을 검색한 결과, 총 22편의 연구가 선정되었다.

선정된 연구 중 사람을 대상으로 한 연구는 2편에 불과하여 현재까지 한약이 치매환자의 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 임상연구의 수행은 적은 것을 알 수 있었다. 선정된 2편의 연구 모두 인지기능평가점수의 개선과 함께 장내 미생물의 변화가 있었으나, 선정된 연구 수가 적고 관찰된 장내 미생물의 종류가 연구마다 상이하여 공통된 평가 지표를 도출하기 어려웠다. 최근 주관적 인지 저하(subjective cognitive decline) 환자를 대상으로 전침치료 후 *Escherichia-Shigella*의 수가 유의하게 감소하였다는 임상연구 결과가 보고되었으며<sup>39)</sup>, 알츠하이머병 환자와 경도인지장애 환자를 대상으로 침치료가 인지기능 개선 및 장내 미생물에 미치는 영향을 보고자 하는 임상연구 프로토콜이 발표되었다<sup>40,41)</sup>. 이로 미루어 향후 치매에 대한 한약치료가 장내 미생물에 미치는 영향에 관한 임상연구가 활발히 이루어질 것으로 기대되며, 특히 치매치료를 위해 임상에서 다빈도로 처방되는 한약이 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 임상연구가 필요하리라 사료된다.

본 연구에서 선정된 20편의 실험연구에서 알츠하이머병 동물 모델로 가장 많이 사용된 것은 APP/PS1 mouse와 A $\beta$

를 주입하여 알츠하이머병을 유도한 모델이었다. APP/PS1 mouse는 A $\beta$ 를 과잉 생산하여 알츠하이머병을 유발시키는 형질전환 mouse 모델이다<sup>42)</sup>. APP/PS1 mouse와 A $\beta$  주입 모델 모두 알츠하이머병의 주요 병리 기전 중 하나인 A $\beta$  과잉 축적을 활용한 것이다.

혈관성 치매 모델로는 3편의 연구에서 모두 2-VO가 사용되었는데, 2-VO는 양측 경동맥 결찰을 통해 저관류로 인한 기억의 손상을 유도하는 방법으로<sup>43)</sup>, 혈관 산화 스트레스를 유발하여 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)의 투과성을 증가시키고 백혈구를 침윤시키는 등의 신경혈관 기능 장애를 일으킴으로써 혈관성 치매를 일으킨다<sup>44)</sup>.

인지기능개선을 평가하기 위해 행동측정을 사용하였으며, 그중 Morris water maze test (MWM)가 가장 많이 사용되었는데, 2편의 연구를 제외한 18편에서 사용되었다. MWM은 해마 의존적 공간학습 및 장기 기억력 개선을 평가하는 것이다. 물을 싫어하는 생쥐의 특성을 이용하는 것으로, 훈련기를 통해 생쥐가 도피대의 위치를 학습하도록 하고, 이후 검사를 통해 도피대를 제거한 위치로 방문 횟수 등을 분석한다. 공간 기억 능력이 좋을수록 방문 횟수가 증가하게 된다<sup>45)</sup>.

그 외에 2회 이상 사용된 행동측정에는 Y-maze test (YMT)와 novel object recognition test (NORT)가 있었다. YMT는 공간 작업 기억(spatial working memory)을 측정하는 방법이다. 생쥐는 이전에 갔던 길로 다시 돌아가는 것보다 새로운 길을 찾는 것을 선호하므로, 자발적으로 새로운 환경을 탐색하려는 생쥐의 특성을 활용한 행동 테스트이다<sup>46)</sup>. NORT 역시 YMT와 마찬가지로 익숙한 개체보다 새로운 개체를 탐색하는 것을 선호하는 생쥐의 특성을 이용한 행동 분석이다<sup>47)</sup>.

본 연구에서 가장 많이 활용된 한약처방은 당귀작약산과 칠성환으로 각 2편의 논문에서 사용되었다.

당귀작약산은 양간활혈(養肝活血)하고 건비제습(健脾除濕)하는 효능이 있으며, 간비양허(肝脾兩虛)나 혈어습체(血瘀濕滯)로 인한 임신 또는 월경기에 복통을 치료한다<sup>48)</sup>. 알츠하이머병과 혈관성 치매에 대한 당귀작약산의 인지 기능 개선 효과를 보고한 체계적 문헌 고찰이 있으며<sup>49)</sup>, 당귀작약산이 혈관성 치매 모델에서 염증사이토카인의 발현을 억제하고 인지기능을 개선시켰다는 실험 결과가 보고되었다<sup>50)</sup>. 또한 당귀작약산이 장내 미생물을 조절함으로써 대사증후

Table 7. Summary of Gut Microbiota Analysis in Included Experimental Studies

No.	First author	Results
1	Lu J (2019) <sup>19)</sup>	16S rRNA gene sequencing, RT-qPCR 1. <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>E. coli</i> ↓ 2. Correlation between <i>E. coli</i> and <i>Lactobacillus</i> : (-) (r <sup>2</sup> =0.3318, p<0.0001)
2	Zhao HZ (2019) <sup>20)</sup>	454 pyrosequencing of the V3-V4 regions of 16S rRNA genes - <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 ↓
3	Gu XR (2021) <sup>21)</sup>	V3 and V4 regions of 16S rRNA gene sequencing 1. Phylum level: <i>Proteobacteria</i> ↑ 2. Family level - <i>Proteobacteria</i> ↑, <i>Prevotellaceae</i> ↑, <i>Lactobacillaceae</i> ↑, <i>Peptococcaceae</i> ↑, <i>Alcaligenaceae</i> ↑, <i>Helicobacteraceae</i> ↑ - <i>Firmicutes</i> ↓, <i>Bacteroidales</i> S24-7 group ↓, <i>Lachnospiraceae</i> ↓, <i>Porphyromonadaceae</i> ↓ 3. Genus level - <i>Prevotellaceae</i> UCG-001 ↑, <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Helicobacter</i> ↑, <i>Lachnospiraceae</i> UCG-001 ↑, <i>Tyzzereella</i> -3 ↑, <i>Ruminococcaceae</i> UCG-014 ↑, <i>Parasutterella</i> ↑ - unidentified ↓, <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group ↓, <i>Bacteroides</i> ↓, <i>Roseburia</i> ↓, <i>Anaerotruncus</i> ↓, <i>Lachnospiraceae</i> FCS020 group ↓, <i>Odoribacter</i> ↓
4	Zhang WJ (2021) <sup>22)</sup>	16S rRNA sequencing - <i>Lachnospiraceae</i> ↑, F/B ratio ↑
5	Wang DK (2021) <sup>23)</sup>	16S rRNA sequencing - <i>Firmicutes</i> , <i>Acidobacteria</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Candida</i> : no significant change
6	Xiong W (2022) <sup>24)</sup>	16S rDNA amplicon sequencing 1. <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroides</i> ratio ↑ 2. <i>Bacteroides</i> , <i>Methanobrevibacter</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Treponema</i> 2: no significant change 3. Correlation between species abundance and biochemical factors - (+) A $\beta_{1-42}$ with <i>Lactobacillus</i> , NF- $\kappa$ B with <i>Alistipes</i> , IL-6 with <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136, TNF- $\alpha$ with <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 - (-) A $\beta_{1-42}$ with <i>Escherichia-Shigella</i> , NF- $\kappa$ B with <i>Prevotellaceae</i> UCG-001, IL-6 with <i>Streptococcus</i> , TNF- $\alpha$ with <i>Escherichia-Shigella</i>
7	Lee MJ (2022) <sup>25)</sup>	16S rRNA gene amplification sequencing - <i>Lactobacillus</i> ↑, - <i>Bifidobacterium</i> ↓, <i>Ruminococcus</i> ↓, <i>Anaerostipes</i> ↓, <i>Clostridium</i> ↓
8	Kim DS (2022) <sup>26)</sup>	Next generation sequencing (NGS) - <i>Bacteroidales</i> ↑, <i>Lactobacillales</i> ↑, <i>Bacillales</i> ↑ - <i>Clostridiales</i> ↓, <i>Erysipelotrichales</i> ↓, <i>Coriobacteriales</i> ↓, <i>Desulfovibrionales</i> ↓ - <i>Bifidobacteriales</i> : no significant change
9	Pang ZZ (2022) <sup>27)</sup>	16S rRNA sequencing - Phylum level: <i>Firmicutes</i> ↑, <i>Bacteroidetes</i> ↓ - Family level: <i>Lactobacillaceae</i> ↑, <i>Lachnospiraceae</i> ↑, <i>Ruminococcaceae</i> ↓, <i>Bacteroidaceae</i> ↓, <i>Helicobacter pylori</i> ↓
10	Xu Q (2022) <sup>28)</sup>	16S rRNA sequencing 1. Phylum level: - <i>Bacteroidetes</i> ↑ - <i>Firmicutes</i> ↓, <i>Proteobacteria</i> ↓ - <i>Actinobacteria</i> : no significant change 2. Genus level - <i>Escherichia-Shigella</i> ↑, <i>Prevotellaceae</i> UCG-003 ↑ - <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group ↓ - <i>Bacteroides</i> : no significant change
11	Ren HQ (2022) <sup>29)</sup>	16S rRNA sequencing 1. <i>Prevotella</i> ↑, <i>Bacteroidota</i> ↑, <i>Firmicutes</i> ↓, <i>Lactobacillus</i> ↓ 2. Correlation between gut microbiota composition and serum biochemical indexes - (+) MCP-1 with <i>Lactobacillus</i> , TNF- $\alpha$ with <i>Prevotella</i> - (-) MCP-1 with <i>Turicibacter</i> & <i>Prevotellaceae</i> Ga6A1, NF-L with <i>Prevotella</i>
12	Guo PL (2022) <sup>30)</sup>	16S rDNA sequencing 1. Phylum level - <i>Bacteroidetes</i> ↑, <i>Firmicutes</i> ↓ 2. Genus level - <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> : no significant change

Table 7. Continued 1

No.	First author	Results
13	Tian XP (2022) <sup>31)</sup>	16S rDNA sequencing 1. Genus level - <i>Prevotella</i> 9 ↑, <i>Butyrivimonas</i> ↑, <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Ruminiclostridium</i> 9 ↑ - <i>Bacteroides</i> ↓, <i>Helicobacter</i> ↓, <i>Alistipes</i> ↓, <i>Sutterella</i> ↓, <i>Myxobacterium</i> ↓
14	Zhang PQ (2023) <sup>32)</sup>	16S rDNA sequencing - <i>Ruminococcaceae</i> ↑ - <i>Actinobacteria</i> , <i>Muribaculaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> : no significant change
15	Xiao QY (2023) <sup>33)</sup>	16S rRNA amplicon sequencing, macrogenome sequencing 1. Genus level - <i>Bacteroides</i> , norank_f: <i>Oscillospiraceae</i> : no significant change 2. Family level - <i>Erysipelotrichaceae</i> ↑, <i>Bacteroidaceae</i> ↓, <i>Rikenellaceae</i> ↓
16	Cui MR (2023) <sup>34)</sup>	16S rDNA sequencing 1. Genus level - <i>Ruminococcaceae</i> UCG-014, <i>Muribaculaceae</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Christensenellaceae</i> R-7 group, <i>Lactobacillus</i> : no significant change 2. Correlation between Herbal medicine group's gut microbiota and cytokines in Redundancy analysis: (-)
17	Li ZY (2023) <sup>35)</sup>	16S rRNA sequencing 1. Genus level - <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Bacteroides</i> ↑, <i>Alloprevotella</i> ↑, <i>Staphylococcus</i> ↓ 2. Species level - <i>Lactobacillus reuteri</i> ↑ 3. Correlation with Morris water maze test - (+): <i>Lactobacillus reuteri</i> with crossing numbers - (-): <i>Lactobacillus reuteri</i> with Escape latency & Latency to the first entry
18	Bo TW (2023) <sup>36)</sup>	16S rDNA sequencing 1. Phylum level - <i>Bacteroidetes</i> ↑ - <i>Proteobacteria</i> ↓ 2. Genus level - <i>Muribaculaceae</i> unclassified ↑, <i>Blautia</i> ↑, <i>Parabacteroides</i> ↑ - <i>Serratia</i> ↓, <i>Enterococcus</i> ↓, <i>Escherichia-Shigella</i> ↓ - <i>Ruminococcaceae</i> NK4A214, <i>Lactobacillus</i> , <i>Ruminococcaceae</i> UCG-014: no significant change 3. Family level ↑: <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Muribaculaceae</i> ↓: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Moraxellaceae</i> , <i>Xanthomonadaceae</i> 4. Correlation between gut microbiota and potential serum biomarkers 1) Serum bile acids - (+) <i>Acinetobacter</i> - (-) <i>Ruminococcus_2</i> 2) Serum arachidonic acid - (+) <i>Romboutisa</i> , <i>Dubosiella</i> , <i>Ruminiclostridium_5</i> - (-) <i>Ruminococcus_2</i> 3) Tryptophan metabolism: Correlated with <i>Acinetobacter</i> , <i>Bacteroides</i> - <i>Bacteroides</i> : (+) Tryptophan, (-) Kynurenic acid - <i>Acinetobacter</i> : (+) Kynurenic acid, (-) Tryptophan 4) Serum phospholipids - <i>Ruminococcus_2</i> : (+) PC (16:1 (9Z)/22:2 (13Z, 16Z)), PC (18:1 (11Z)/20:3 (5Z,8Z,11Z)) (-) PE (20:4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)/20:2 (11Z, 14Z)) - <i>Romboutisa</i> : (+) PE (20:4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)/20:2 (11Z, 14Z)), (-) PE (22:1 (13Z)/15:0), PC (18:1 (11Z)/20:3 (5Z,8Z,11Z)) - <i>Acinetobacter</i> : (+) PE (20:4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)/20:2 (11Z, 14Z)), (-) PC (18:1 (11Z)/20:3 (5Z,8Z,11Z))
19	Guo HH (2023) <sup>37)</sup>	16S rRNA sequencing 1. <i>Bacteroidetes</i> ↑, <i>Firmicutes</i> ↓ F/B ↓ 2. Correlation - Correlation between the abundance of SCFA-producing bacteria ( <i>Lactobacillus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Alloprevotella</i> ) and cognitive behaviors - (+) Intestinal SCFA levels with learning and memory abilities

Table 7. Continued 2

No.	First author	Results
20	Lu YC (2023) <sup>38)</sup>	16S rRNA gene sequencing 1. Phylum level - <i>Proteobacteria</i> ↑ - <i>Actinobacteria</i> ↓, <i>Firmicutes</i> ↓ - <i>Bacteroidota</i> : no significant change 2. Genus level - <i>Lactobacillus</i> ↑, <i>Romboutsia</i> ↑, <i>Turicibacter</i> ↑, <i>Phyllobacterium</i> ↑, <i>Rothia</i> ↑, <i>Comamonas</i> ↑ - <i>Bifidobacterium</i> ↓, <i>Limosilactobacillus</i> ↓ - <i>Bacteroides</i> , <i>Ligilactobacillus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Sphingomonas</i> : no significant change 3. Correlation between gut microbiota and metabonomics - (+) NAA with <i>Pseudomonas</i> , 8-Oxo-2-deoxyadenosine with <i>Ligilactobacillus</i> , Angoletin with <i>Sphingomonas</i> , Prostaglandin F2 <sub>α</sub> with <i>Sphingomonas</i>

16S rDNA: 16S Ribosomal Ribonucleic Acid, RT-qPCR: Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction, MMSE: Mini Mental State Examination, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, E. coli: Escherichia Coli, A $\beta$ : Amyloid-Beta, NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells, IL-6: Interleukin-6, TNF- $\alpha$ : Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ , MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein 1, NF-L: Neurofilament Light Chain Protein, F/B: Firmicutes/Bacteroidetes, SCFA: Short Chain Fatty Acid.

균을 개선시켰다는 연구도 보고된 바 있다<sup>51)</sup>.

칠성환은 성제총록(聖濟總錄)에 기술된 처방으로<sup>24)</sup> 약물 구성은 복령, 인삼, 원지, 석창포, 천문동, 지골피, 육계이며, 양심신(養心腎), 조음양(調陰陽), 안신익지(安神益智)하는 효능이 있다<sup>52)</sup>. 스코폴라민(scopolamine)으로 기억력 감퇴를 유발한 쥐에서 칠성환이 아세틸콜린(acetylcholine)을 강화하고, 산화스트레스를 감소하는 기전으로 기억력을 증가시킨다는 실험 보고가 있다<sup>53)</sup>.

본 연구에서 가장 많이 사용된 한약재는 복령이었으며, 그 외에 당귀, 석창포, 인삼, 천궁, 원지가 다빈도로 사용되었다.

복령은 이수삼습(利水滲濕)하고 건비녕심(健脾寧心) 하는 효능이 있어, 담탁조규로 변증된 치매에 응용할 수 있다<sup>5,54)</sup>. Zhou XB (2021)<sup>55)</sup> 등의 실험연구에서 복령의 주요 성분중 하나인 다당류(polysaccharide)가 산화 스트레스와 세포자멸, 신경염증 반응을 완화하는 작용으로 알츠하이머병의 인지 기능 저하를 개선하고 신경보호 효과가 있음을 보고하였다. 또한 복령 유래 다당류가 장내 미생물 군집의 항상성을 조절함으로써 항생제로 인한 설사를 개선하고, 면역 반응과 대사 조절에 관여하였다는 연구가 보고되기도 하였다<sup>56)</sup>.

많은 실험연구에서 당귀의 치매에 대한 치료 효과가 보고되었는데, Long Y (2022)<sup>57)</sup>는 종설연구에서 당귀와 당귀의 활성성분의 신경보호, 항염증 및 항산화 효과, 미토콘드리아 기능 장애 개선, 신경 세포 사멸과 자기탐식(Autophagy)의 억제, 콜린신경계 강화 효능 등의 multi target 효과와 알츠하이머병의 치료 잠재력에 대해 보고하였다. 또한 당귀 유래

다당류의 장내 미생물 조절 작용을 통한 대장염 개선 효과를 보고한 실험연구도 있다<sup>58)</sup>.

석창포는 화담개규(化痰開竅)하고 화습행기(化濕行氣)하는 효능이 있어 담탁조규의 치매 병기에 사용될 수 있다<sup>5,54)</sup>. Li Y (2020)<sup>59)</sup>의 문헌 고찰에 의하면 석창포는 항염증, 항산화, 항세포자멸 활동, 신경독성 억제, 시냅스 가소성 조절, 뇌혈관 보호, 콜린신경계 자극, 성장세포 활성화 억제 등의 기전으로 인지장애를 개선하고 신경세포를 보호하는 효과가 있어 인지 장애 치료의 잠재적인 후보가 된다고 보고하였다.

인삼의 활성성분인 ginsenoside와 gintonin은 알츠하이머병에서 A $\beta$ 의 축적을 억제한다는 종설 연구가 보고되었으며<sup>60)</sup>, 인삼이 장내 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*의 풍부도를 증가시킴으로써 장내 미생물 구성, 면역계, 항염증 경로에 긍정적인 영향을 준다는 실험 보고도 있다<sup>61)</sup>.

천궁은 활혈행기(活血行氣)하고 거풍지통(祛風止痛)하는 효능이 있어, 기체혈허로 변증된 치매에 활용할 수 있다<sup>5,54)</sup>. 천궁의 ligustrazine 성분이 monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)과 homocysteine (Hcy)을 감소시키고, BDNF를 증가시킴으로써 신경보호 효과 및 혈관성 치매의 유용한 치료제로써의 가능성을 지닌다는 실험 보고가 있으며<sup>62)</sup>, Chen RZ (2019)<sup>63)</sup> 등의 실험연구에서는 갈근과 천궁의 병용 투여가 허혈성 뇌졸중 mouse의 장내 미생물을 조절하여 뇌 손상을 억제하였다.

Deng XX (2020)<sup>64)</sup>의 문헌 고찰에서 원지와 원지의 활성 성분은 A $\beta$ 와 tau 단백질의 응집 억제 효과, 항염증, 항산

화, 항신경세포사멸 효과, 콜린신경계 강화 효과, 신경증식 효과가 있어 알츠하이머병의 치료와 예방을 위한 치료 잠재력이 있다고 보고하였다. 뿐만 아니라, 원지는 비만 모델 생쥐에서 지질 축적 및 염증반응의 억제 효과와 더불어 *Proteobacteria*를 증가시키고, *Deferribacteres*를 감소시키며, *Bacteroidetes/Firmicutes* 비를 상승시키는 등의 장내 미생물 조절 효과를 보였다<sup>65</sup>.

이와 같이 본 연구에서 다빈도로 사용된 한약처방과 한약재 대부분 여러 연구에서 치매 치료 효과 및 장내 미생물 조절 효과를 보고하였다. 그러나 위의 한약이 치매환자 및 치매 동물의 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 임상연구는 상대적으로 부족한 실정이다. 향후 위 한약을 활용하여 치매 환자의 인지기능 개선과 장내 미생물 변화를 조사하는 더 많은 임상 및 실험연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에 포함된 논문에서 관찰된 장내 미생물은 매우 다양하였다. 그중 다빈도로 관찰된 장내 미생물은 *Lactobacillus*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* 등이었다.

본 연구에서 *Lactobacillus*를 관찰한 논문 다수가 *Lactobacillus*의 증가를 보고하였다. *Lactobacillus plantarum* ATCC 1325의 투여가 알츠하이머병을 유발한 쥐의 해마와 대뇌피질의 아세틸콜린을 증가시키고 A $\beta$ 와 Tau 단백질을 감소시키며, 기억력을 개선시켰다는 실험보고가 있다<sup>66</sup>. *Lactobacillus*의 대사산물 중 하나는 아세틸콜린으로, 아세틸콜린은 중추신경계 및 말초신경계의 신경전달물질로 뇌에서 기억, 인지기능에 있어 중요한 역할을 한다<sup>67</sup>. 아세틸콜린 결핍은 대표적인 치매의 발병 기전이며, 아세틸콜린을 분해하는 아세틸콜린에스테레이스를 억제하는 도네페질이 대표적인 알츠하이머병 치료제이다<sup>3</sup>. 그러므로 *Lactobacillus*의 증가는 아세틸콜린 작용을 강화하는 도네페질과 유사한 기전으로 치매 치료에 활용할 수 있을 것이다.

알츠하이머병의 임상진단을 받은 그룹과 그렇지 않은 그룹의 장내 미생물을 비교한 연구에서 알츠하이머병 환자에서 *Firmicutes*의 풍부도가 감소하고 *Bacteroidetes* 풍부도는 증가하는 소견을 보였다<sup>68</sup>. *Firmicutes*의 부족은 염증을 유발하는 사이토카인과 독성 물질의 생성을 촉진하고 유익한 SCFA의 감소를 초래하여 장상피장벽을 손상시키고 BBB 투과성을 높여 중추신경의 손상과 인지기능의 저하를 초래한다<sup>69</sup>. *Bacteroidetes*는 *Bacteroides* 속을 비롯한 다양한

그람음성균을 포함한다<sup>70</sup>. 그람음성균 외막의 주요 구성 성분은 전신염증을 유발할 수 있는 lipopolysaccharide (LPS)로 LPS의 주입이 알츠하이머병 생쥐의 A $\beta$ 와 Tau 단백질의 침착을 증가시킨다는 연구결과가 있다<sup>71</sup>. 그러므로 *Bacteroidetes*의 증가는 염증성 신경변성의 주요 원인인 LPS의 증가를 초래할 수 있을 것으로 사료된다. 반면에 *Bacteroidetes*가 속한 *Bacteroides fragilis*가 중추신경의 염증성 탈수초 반응을 억제하는 효과가 있다는 상반된 연구결과도 보고되었다<sup>72</sup>. 본 연구에 포함된 논문들에서도 한약 치료가 *Firmicutes*, *Bacteroidetes* 혹은 *Bacteroides*를 증가시켰다는 결과와 감소시켰다는 결과가 혼재하였다. 향후 *Firmicutes*와 *Bacteroidetes* 및 그에 포함된 장내 미생물들의 치매의 발생에 기여하는 병리 기전에 대한 보다 많은 연구가 보강되어야 할 것으로 사료된다.

한약치료가 *Proteobacteria*에 미치는 효과 또한 본 연구에 선정된 논문의 결과에서 일관되지 않았다. Liu P (2019)<sup>73</sup>의 연구에서 *Proteobacteria*는 알츠하이머병 환자에서 건강한 대조군에 비해 높게 나타났다. 반면, 실험연구에서 알츠하이머병에 사용된 동물모델의 유형과 주령에 따라 *Proteobacteria*의 증가와 감소가 다르게 나타났다<sup>74</sup>. 이는 알츠하이머병의 진행 경과 혹은 개체의 연령에 따라 장내 미생물의 구성이 변화하기 때문인 것으로 사료된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 특정 장내 미생물의 증감은 선정된 논문마다 상반되게 보고된 경우가 많았으며, 확실적인 근거를 위해서는 추가적인 연구가 필요하다.

선정된 연구 중 장내 미생물과 인지기능 평가 점수, 염증성 사이토카인, 치매 병리 물질 및 위험 인자, 행동측정 지표, 혈청 바이오마커와 대사산물 등과의 상관성을 조사한 연구는 총 8편이었다. 그러나 관찰한 장내 미생물의 종류와 상관성을 보고자 한 측정 항목이 연구마다 상이하여 공통된 결론을 도출하기는 어려웠다. 향후 장내 미생물의 증감과 다양한 치매 평가지표와 바이오마커 변화의 상관성에 대한 더 많은 연구가 이루어진다면, 치매에 대한 장내 미생물 작용 기전을 보다 자세하게 밝힐 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 존재한다.

첫째, 본 연구에서 선정된 논문의 대부분이 동물실험 연구이므로 사람을 대상으로 임상연구에 동일하게 적용하기 어려움이 있다.

둘째, 관찰된 장내 미생물 종류가 매우 다양하고 같은 장

내 미생물의 변화에 대해 연구마다 다른 결과를 보여 특정 장내 미생물의 변화와 인지기능 개선의 관련성을 규정하기 어려웠다. 향후 추가적인 연구 결과가 보완되어야 할 것으로 사료된다. 셋째, 치매의 한약치료가 장내 미생물에 미치는 영향에 대한 연구는 최근 활발히 시행되고 있는 분야이므로 앞으로의 연구 결과에 따라 한약 치료로 인한 특정 장내 미생물의 변화 양상 및 인지기능과 관련된 장내 미생물은 변화할 가능성이 있다.

본 연구를 통해서 한약이 장내 미생물을 조절하는 기전을 통해 치매 치료 효과를 나타낼 수 있다는 가능성을 확인하였다. 장내 미생물은 치매에 대한 한약 치료 기전을 규명하는데 유용하게 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 보다 많은 연구결과와 임상증거가 축적된다면 치매의 한약치료에서 장내 미생물은 평가 및 관찰 지표로서 활용될 수 있을 것이다.

향후 치매에 대한 한약치료가 장내 미생물에 미치는 영향을 조사하는 연구 설계의 기초자료로 본 연구의 결과가 활용되기를 기대한다.

## V. 결론

본 연구는 12개의 국내외 데이터베이스 검색을 통해 치매 치료 한약의 장내 미생물 변화에 대한 임상 및 실험연구 총 22편을 선정, 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 임상연구가 2편, 실험연구가 20편 선정되었다. 임상연구 2편은 각각 혈관성 치매와 경도인지장애 환자를 대상으로 하였으며, 실험연구 20편 중 알츠하이머병에 대한 연구가 17편, 혈관성 치매에 대한 연구가 3편이었다.

2. 알츠하이머병 모델로는 APP/PS1 mouse가 가장 많이 사용되었고, 혈관성 치매 모델로는 2-VO rat이 사용되었다.

3. 행동측정방법으로 MWMT가 가장 많이 사용되었으며, 그 외 YMT와 NORT 등이 사용되었다.

4. 가장 많이 활용된 처방은 당귀작약산과 칠성환으로 각각 2편의 연구에서 사용되었다. 사용 빈도가 가장 높은 본초는 복령이었으며, 그 다음으로 당귀, 석창포, 인삼, 천궁의 사용빈도가 높았다.

5. 장내 미생물 중 *Lactobacillus*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*가 다빈도로 관찰되었으며, 특정 장내 미생물에 대한 연구 결과는 일관되지 않았다.

## REFERENCES

- Cheng A, Leung Y, Brodaty H. A systematic review of the associations, mediators and moderators of life satisfaction, positive affect and happiness in near-centenarians and centenarians. *Aging and Mental Health*. 2022;26:651-66.
- Lee JS, Kang MJ, Choi MJ, Yoon HY, Lee OJ, Jo HH, et al. Korean dementia observatory 2022. Seoul:National institute of Dementia. 2023:13-32.
- Shaji KS, Sivakumar PT, Rao GP, Paul N. Clinical practice guidelines for management of dementia. *Indian Journal of Psychiatry*. 2018;60:S312-28.
- Hong MH, Kim MG, Koo BS, Kim GW. A review on the trend of clinical research on pharmacopuncture for vascular dementia in traditional Chinese medicine. *Journal Of Oriental Neuropsychiatry*. 2020;31:315-27.
- The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Korean Medical Schools in Nation. *The Neuropsychiatry of Korean medicine*. Seoul:Maver. 2018:319-28.
- Lee JE, Kwon SW, Jin C, Cho SY, Park SU, Jung WS, et al. Traditional east asian herbal medicine treatment for alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals*. 2022;15:174.
- Xu QQ, Shan CS, Wang Y, Shi YH, Zhang QH, Zheng GQ. Chinese herbal medicine for vascular dementia: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62:429-56.
- Sohn EJ, Kim YJ, Lim HS, Kim BY, Jeong SJ. Hwangryunhaedok-Tang exerts neuropreventive effect on memory impairment by reducing cholinergic system dysfunction and inflammatory response in a vascular dementia rat model. *Molecules*. 2019;24:343.
- Lim HS, Kim YJ, Sohn EJ, Yoon JY, Kim BY, Jeong SJ. Bojungikgi-Tang, a traditional herbal formula, exerts neuroprotective effects and ameliorates memory impairments in alzheimer's disease-like experimental models. *Nutrients*. 2018;10:1952.
- Jang KA, Hwang YJ, Kim HR, Kim KO, Lee YJ, Hwang KA. Research trends in microbiome response to diet focused on obesity. *Food Industry and Nutrition*. 2021;26:15-9.
- Lee AY, Lee JY, Jung SW, Shin SY, Ryu HS, Jang SH, et al. Brain-Gut-Microbiota Axis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2023;81:145-53.
- Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X, Zeng F, Gui L, et al. Gut microbiota is altered in patients with alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63:1337-46.
- Sun J, Zhang YH, Kong Y, Ye T, Yu QX, Satyanarayanan SK, et al. Microbiota-derived metabolite Indoles induced aryl hydrocarbon receptor activation and inhibited neuroinflammation in APP/PS1 mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2022;106:76-88.

14. Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, Fuchs D. Commentary: effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:54.
15. Zhao H, He M, Zhang M, Sun Q, Zeng S, Chen L, et al. Colorectal cancer, gut microbiota and traditional Chinese medicine: a systematic review. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2021;49:805-28.
16. Zhang HY, Tian JX, Lian FM, Li M, Liu WK, Zhen Z, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:110857.
17. Yang YQ, Li S, Ji XQ, Zhang P, Yang XJ, Zhang ZL. Clinical observation of the cognitive function and intestinal microecology of patients with vascular dementia treated with Tiaoshen Yizhi acupuncture combined with Dingzhi Yicong Fang. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*. 2021;44:562-8.
18. Chen Y, Liu XH. Changes in abundances of gut microbiota and the intervention effect of Chinese herbal formula Huan-shaodan for invigorating spleen and tonifying kidney on patients with mild cognitive impairment. *Shandong Medical Journal*. 2022;62:19-24.
19. Lu J, Guo PF, Liu XQ, Zhang YB, Guo XJ, Gao X, et al. Herbal formula Fo Shou San attenuates alzheimer's disease-related pathologies via the gut-liver-brain axis in APP/PS1 mouse model of alzheimer's disease. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;2019.
20. Zhao HZ, Gao DM, Gao XY. Rhubarb ameliorates cognitive dysfunction in a rat model of alzheimer's disease through regulation of the intestinal microbiome. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2019;6:234-43.
21. Gu XR, Zhou JY, Zhou YY, Wang HJ, Si N, Ren W, et al. Huanglian Jiedu decoction remodels the periphery microenvironment to inhibit alzheimer's disease progression based on the "brain-gut" axis through multiple integrated omics. *alzheimer's Research and Therapy*. 2021;13:44.
22. Zhang WJ, Xie XF, Yan H. Effect of a compound Chinese herbal medicine on cognitive dysfunction and gut microbiota in the model mouse with alzheimer's disease. *Science and Technology of Food Industry*. 2021;42:345-50.
23. Wang DK, Diwu YC, Gou YR, Zhang HX, Zhu XF, Wang W, et al. Effects of Xixin decoction on the expression of BDNF and TrkB protein in hippocampus and the diversity of intestinal flora of alzheimer's disease model rats. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021;62:1362-9.
24. Xiong W, Zhao XQ, Xu Q, Wei GH, Zhang LD, Fan YQ, et al. Qisheng Wan formula ameliorates cognitive impairment of alzheimer's disease rat via inflammation inhibition and intestinal microbiota regulation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;282:114598.
25. Lee MJ, Lee SH, Kim MS, Ahn KS, Kim MH. Effect of lactobacillus dominance modified by Korean red ginseng on the improvement of alzheimer's disease in mice. *Journal of Ginseng Research*. 2022;46:464-72.
26. Kim DS, Zhang T, Park SM. Protective effects of forsythiae fructus and Cassiae semen water extract against memory deficits through the gut-microbiome-brain axis in an alzheimer's disease model. *Pharmaceutical Biology*. 2022;60:212-24.
27. Pang ZZ, Xu P, Yang YF, Hong ZY, Zhong SZ. Experimental study of the intestinal microflora effects of Danggui Shaoyao San on mice with Alzheimer disease. *Journal of Wannan Medical College*. 2022;41:1-4.
28. Xu Q, Zhao XQ, Liu YJ, Xiong W, Wen LM, Xiang CX, et al. Changes in ileal flora induced by Qishengwan in treatment of alzheimer's disease: an exploration based on "interior-exterior relationship between heart and small intestine". *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2022;28:9-18.
29. Ren HQ, Gao SQ, Wang SH, Wang JM, Cheng YG, Wang Y, et al. Effects of Dangshen Yuanzhi Powder on learning ability and gut microflora in rats with memory disorder. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;296:115410.
30. Guo PL, Zeng MN, Cao B, Liu M, Zhang YH, Jia JF, et al. Camellia oil improves A $\beta$ 25-35-induced memory impairment by regulating the composition of the gut microbiota and lipid metabolism in mice. *Journal of Functional Foods*. 2022;96:105214.
31. Tian XP, Xia J, peng W, Huai WY, You Y, Zhang TE, et al. Mechanisms of Danggui Shaoyaosan in improving cognitive ability in SAMP8 mice by regulating gut microbiota via 16S rDNA sequencing. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2022;28:26-34.
32. Zhang PQ, Wang TY, Zhu XT, Feng LN, Wang JL, Li YQ, et al. Jiedu Yizhi formula improves cognitive function by regulating the gut dysbiosis and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2023;19:49-62.
33. Xiao QY, Ye TY, Wang XL, Qi DM, Cheng XR. Effects of Qi-Fu-Yin on aging of APP/PS1 transgenic mice by regulating the intestinal microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;12:1048513.
34. Cui MR, Shan X, Yan YM, Zhao TT, Sun Y, Hao WQ, et al. Ganmaidazao decoction alleviated cognitive impairment on alzheimer's disease rats by regulating gut microbiota and their corresponding metabolites. *Arabian Journal of Chemistry*. 2023;16:104688.
35. Li ZY, Zeng Q, Hu SQ, Liu ZY, Wang ST, Jin Y, et al. Chaihu Shugan San ameliorated cognitive deficits through regulating gut microbiota in senescence-accelerated mouse prone 8. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1181226.
36. Bo TW, Cai W, Sun PN, Zhang T, Gao P, Han J, et al. Shunaoxin dropping pill improves cognitive functions of rats with



- chronic cerebral hypoperfusion via the microbiota-gut-brain axis. *Brain Research*. 2023;1798:148158.
37. Guo HH, Shen HR, Tang MZ, Sheng N, Ding X, Lin Y, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids mediate the effects of dengzhan shengmai in ameliorating cerebral ischemia via the gut-brain axis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2023;306:116158
  38. Lu YC, Li MQ, Zhang L, Tang YL, Zeng YF, Li YC, et al. Wuzang Wenyang Huayu Tang promoting learning-memory ability in vascular dementia rats via brain-gut-microbiome axis. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. 2023;7:100259.
  39. Jin YY, Hu F, Zhu JF. Exploration of acupuncture therapy in the treatment of mild cognitive impairment based on the brain-gut axis theory. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022;16:891411.
  40. Kong XH, Ma Z, Tang R, Wang XJ, Wei K, Yang G, et al. Efficacy of acupuncture in patients with mild alzheimer's disease and its impact on gut microbiota: Study protocol for a randomized sham-controlled trial. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1014113.
  41. Bao QN, Liu YW, Zhang XY, Li YQ, Wang ZQ, Ye F, et al. Clinical observation and mechanism of acupuncture on amnesic mild cognitive impairment based on the gut-brain axis: study protocol for a randomized controlled trial. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1198579.
  42. Lok KH, Zhao H, Shen HL, Wang ZJ, Gao X, Zhao WJ, et al. Characterization of the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease in senescence accelerated background. *Neuroscience Letters*. 2013;557 Pt B:84-9.
  43. Choi DH, Lee JM. Animal Models of Dementia. *Brain & NeuroRehabilitation*. 2011;4:21-9.
  44. Song MK, Kim YJ, Lee JM, Kim YJ. Neurovascular integrative effects of long-term environmental enrichment on chronic cerebral hypoperfusion rat model. *Brain Research Bulletin*. 2020;163:160-9.
  45. Bromley-Brits K, Deng Y, Song WH. Morris water maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2011:2920.
  46. Oh YJ, Song SJ, Liu QF, Son TK, Kim GW, Koo BS. Combination treatment with SIP-3 herb formula and donepezil: an NGS study in the mouse model of alzheimer's disease induced by Amyloid- $\beta$ . *Journal Of Oriental Neuropsychiatry*. 2019;30:327-40.
  47. Lueptow LM. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2017:55718.
  48. National Oriental Medical College Herbal Formula Science Textbook Compilation Committee. *Herbal Formula Science in Korean Medicine*. Seoul. Goonja. 2020;1003.
  49. Kim YN, Cho SH. Danggui-Shaoyao-San for dementia: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18507.
  50. Liu X, Wu T, Liu M, Zhao W. The Mechanism of anti-vascular dementia of Danggui Shaoyao Powder via PI3K/AKT signaling pathway. *Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology*. 2019;30:289-95.
  51. Yin J, Lu JX, Lei P, He MS, Huang SJ, Lv JL, et al. Danggui-Shaoyao-San improves gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid homeostasis in fructose-fed rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:671708.
  52. Fang YZ, Xie DS, Chen XF. Study on the effect of anti-anoxic and anti-lipid peroxidation of aqueous extract Qishengwan. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*. 2007;28:30-1,64.
  53. Fang YZ, Song JY, Xie DS. Study on effects of Qisheng pills decoction on memory disturbance behavior of rat. *Yunan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*. 2001;3:26-7,49.
  54. National Oriental Medical College Herbal Medicine Textbook Compilation Committee. *Herbal medicine*. Seoul. Yeonglimsa. 2010:345,447,563.
  55. Zhou XB, Zhang YX, Jiang YQ, Zhou CX, Ling Y. Poria cocos polysaccharide attenuates damage of nervus in Alzheimer's disease rat model induced by D-galactose and aluminum trichloride. *Neuroreport*. 2021;32:727-37.
  56. Xu HC, Wang SQ, Jiang YW, Wu JL, Chen LL, Ding YJ, et al. Poria cocos polysaccharide ameliorated antibiotic-associated diarrhea in mice via regulating the homeostasis of the gut microbiota and intestinal mucosal barrier. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:1423.
  57. Long Y, Li D, Yu S, Shi A, Deng J, Wen J, et al. Medicine-food herb: Angelica sinensis, a potential therapeutic hope for Alzheimer's disease and related complications. *Food and Function*. 2022;13:8783-803.
  58. Zou YF, Li CY, Fu YP, Jize XP, Zhao YZ, Peng X, et al. Angelica sinensis aboveground part polysaccharide and its metabolite 5-MT ameliorate colitis via modulating gut microbiota and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;242:124689.
  59. Li Y, Zhang XL, Huang YR, Zheng YY, Zheng GQ, Zhang LP. Extracts or active components from acorus gramineus aiton for cognitive function impairment: preclinical evidence and possible mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:6752876.
  60. Kim HJ, Jung SW, Kim SY, Cho IH, Kim HC, Rhim HW, et al. Panax ginseng as an adjuvant treatment for alzheimer's disease. *Journal of Ginseng Research*. 2018;42:401-11.
  61. Sun YF, Chen SQ, Wei RM, Xie X, Wang CC, Fan SH, et al. Metabolome and gut microbiota variation with long-term intake of Panax ginseng extracts on rats. *Food & Function*. 2018;9:3547-56.
  62. Zhao TF, Fu YX, Sun H, Liu XQ. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia. *IUBMB Life*. 2018;70:60-70.

63. Chen RZ, Wu P, Cai Z, Fang YY, Zhou H, Lasanajak Y, et al. Puerariae lobatae radix with chuanxiong rhizoma for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain-gut barriers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2019;65:101-14.
64. Deng XX, Zhao SP, Liu XQ, Han L, Wang RZ, Hao HF, et al. *Polygala tenuifolia*: a source for anti-Alzheimer's disease drugs. *Pharmaceutical Biology*. 2020;58:410-6.
65. Wang CC, Yen JH, Cheng YC, Lin CY, Hsieh CT, Gau RJ, et al. *Polygala tenuifolia* extract inhibits lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes and high-fat diet-induced obese mouse model and affects hepatic transcriptome and gut microbiota profiles. *Food & Nutrition Research*. 2017;61:1379861.
66. Nimgampalle M, Kuna Y. Anti-alzheimer properties of probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in alzheimer's disease induced albino rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11:KC01-5.
67. Alkasir R, Li J, Li XD, Jin M, Zhu BL. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein & Cell*. 2017;8:90-102.
68. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017;7:13537.
69. Welcome MO. Gut microbiota disorder, gut epithelial and blood-brain barrier dysfunctions in etiopathogenesis of dementia: molecular mechanisms and signaling pathways. *NeuroMolecular Medicine*. 2019;21:205-26.
70. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews*. 2014;38:996-1047.
71. Kahn MS, Kranjac D, Alonzo CA, Haase JH, Cedillos RO, McLinden KA, et al. Prolonged elevation in hippocampal A $\beta$  and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. *Behavioural Brain Research*. 2012;229:176-84.
72. Erturk-Hasdemir D, Ochoa-Reparaz J, Kasper DL, Kasper LH. Exploring the gut-brain axis for the control of CNS inflammatory demyelination: Immunomodulation by *Bacteroides fragilis*' polysaccharide A. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:662807.
73. Liu P, Wu L, Peng GP, Han YQ, Tang RQ, Ge JP, et al. Altered microbiomes distinguish alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2019;80:633-43.
74. Chandra S, Sisodia SS, Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. *Molecular Neurodegeneration*. 2023;18:9.

## Appendix 1. Search strategy

### ① MEDLINE via Pubmed

#1 "Dementia"[MH] OR "Alzheimer Disease"[MH] OR alzheimer\*[Title/Abstract] OR "Dementia, Vascular"[MH] OR MCI[Title/Abstract] OR amnesic[Title/Abstract] OR cognit\* impair\*[Title/Abstract] OR cognit\* declin\*[Title/Abstract] OR cognit\* deficit\*[Title/Abstract] OR cognit\* disturb\*[Title/Abstract] OR "cognitive disorders"[Title/Abstract] OR cognit\* defect\*[Title/Abstract] OR "Cognitive defect"[Title/Abstract] OR "Cognition Disorders"[MH] OR "Amnesia"[MH] OR "memory impairment"[Title/Abstract] OR dement\*[Title/Abstract] OR "mild neurocognitive disorder"[Title/Abstract] OR "AD"[Title/Abstract]

#2 "Plants, Medicinal"[MH] OR "Drugs, Chinese Herbal"[MH] OR "Medicine, Chinese Traditional"[MH] OR "Medicine, Kampo"[MH] OR "Medicine, Korean Traditional"[MH] OR "Herbal Medicine"[MH] OR "Prescription Drugs"[MH] OR "traditional Korean medicine" OR "traditional Chinese medicine" OR "traditional oriental medicine" OR "Kampo medicine" OR "oriental medicine" OR "alternative medicine" OR "complementary medicine" OR herb\* OR decoction\* OR botanic\*

#3 "gastrointestinal microbiome"[MH] OR "microbiota"[MH] OR "dysbiosis"[MH] OR "gut" OR "intestinal" OR "gastrointestinal" OR "feces" OR "stool" OR "fecal" OR "intestine" OR "bacterial" OR "flora" OR "microflora" OR "microbiome" OR "microbio\*" OR "short chain fatty acids"

#4 #1 AND #2 AND #3

### ② EMBASE

#1 'dementia'/exp OR 'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer\*':ab,ti OR 'multiinfarct dementia'/exp OR 'MCI':ab,ti OR 'amnesic':ab,ti OR 'cognit\* impair\*':ab,ti OR 'cognit\* declin\*':ab,ti OR 'cognit\* deficit\*':ab,ti OR 'cognit\* disturb\*':ab,ti OR 'cognit\* defect\*':ab,ti OR 'cognitive defect'/exp OR 'memory disorder'/exp OR 'amnesia'/exp OR 'memory impairment':ab,ti OR 'dement\*':ab,ti OR 'mild neurocognit\* disorder\*':ab,ti OR 'AD':ab,ti

#2 'medicinal plants'/exp OR 'chinese drug'/exp OR 'chinese medicine'/exp OR 'kampo medicine'/exp OR 'korean medicine'/exp OR 'herbal medicine'/exp OR 'prescription drug'/exp OR 'oriental medicine'/exp OR 'traditional korean medicine' OR 'traditional chinese medicine' OR 'traditional oriental medicine' OR 'kampo medicine' OR 'alternative medicine' OR 'oriental medicine' OR 'complementary medicine' OR herb\* OR decoction\* OR botanic\*

#3 'microbiome'/exp OR 'bacterial microbiome'/exp OR 'intestine flora'/exp OR 'microflora'/exp OR 'feces microflora'/exp OR 'dysbiosis'/exp OR 'gut' OR 'intestinal' OR 'gastrointestinal' OR 'feces' OR 'stool' OR 'fecal' OR 'intestine' OR 'bacterial' OR 'flora' OR 'microflora' OR 'microbiota' OR 'microbio\*' OR 'short-chain fatty acids'

#4 #1 AND #2 AND #3

### ③ CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees

#3 MeSH descriptor: [Dementia, Vascular] explode all trees

- #4 MeSH descriptor: [Cognition Disorders] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Amnesia] explode all trees
- #6 'cognitive disorder':ti,ab,kw
- #7 'Cognitive defect:ti,ab,kw
- #8 'amnesic':ti,ab,kw
- #9 'alzheimer\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 'MCI':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11 'cognit\* impair\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12 'cognit\* declin\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 'cognit\* deficit\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 'cognit\* disturb\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 'cognit\* defect\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 'memory impairment':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #17 'dement\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #18 'mild neurocognit\* disorder\*':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #19 'AD':ti,ab,kw
- #20 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15  
or #16 or #17 or #18 or #19
- #21 MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees
- #22 MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees
- #23 MeSH descriptor: [Medicine, Chinese Traditional] explode all trees
- #24 MeSH descriptor: [Medicine, Kampo] explode all trees
- #25 MeSH descriptor: [Medicine, Korean Traditional] explode all trees
- #26 MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees
- #27 MeSH descriptor: [Prescription Drugs] explode all trees
- #28 'traditional Korean medicine' or 'traditional Chinese medicine' or 'traditional oriental medicine' or  
'Kampo medicine' or 'oriental medicine' or 'alternative medicine' or 'complementary medicine' or herb\* or de-  
coction\* or botanic\*
- #29 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28
- #30 MeSH descriptor: [gastrointestinal microbiome] explode all trees
- #31 MeSH descriptor: [microbiota] explode all trees
- #32 MeSH descriptor: [dysbiosis] explode all trees
- #33 'gut' or 'intestinal' or 'gastrointestinal' or 'feces' or 'stool' or 'fecal' or 'intestine' or 'bacterial' or 'flora'  
or 'microflora' or 'microbiome' or microbio\* or 'short chain fatty acids'
- #34 #30 or #31 or #32 or #33
- #35 #20 AND #29 AND #34

④ CINAHL via EBSCO

#1 MH "Dementia" OR MH "Alzheimer's Disease" OR "alzheimer\*" OR MH "Dementia, Vascular" OR MH

“Amnesia” OR “MCI” OR “Cognitive defect” OR “cognitive disorder” OR “amnesic” OR “cognit\* impair\*” OR “cognit\* declin\*” OR “cognit\* deficit\*” OR “cognit\* disturb\*” OR “cognit\* defect\*” OR MH “Cognition Disorders” OR “memory impairment” OR dement\* OR “mild neurocognit\* disorder\*”

#2 MH “Plants, Medicinal” OR MH “Drugs, Chinese Herbal” OR MH “Medicine, Chinese Traditional” OR MH “Medicine, East Asian Traditional” OR MH “Medicine, Herbal” OR MH “Drugs, Prescription” OR “traditional Korean medicine” OR “traditional Chinese medicine” OR “traditional oriental medicine” OR “Kampo medicine” OR “oriental medicine” OR “alternative medicine” OR “complementary medicine” OR “herb\*” OR “decoction\*” OR “botanic\*”

#3 MH Gut Microbiota OR MH microbiota OR dysbiosis OR “gut” OR “intestinal” OR “gastrointestinal” OR “feces” OR “stool” OR “fecal” OR “intestine” OR “bacterial” OR “flora” OR “microflora” OR “microbiome” OR “microbio\*” OR “short chain fatty acids”

#4 #1 AND #2 AND #3

#### ⑤ CNKI

(SU=“痴呆”+“Alzheimer”+“血管性痴呆”+“脑血管病性痴呆”+“阿尔茨海默病”+“老年痴呆”+“老年期痴呆”+“老人痴呆”+“老年人痴呆”+“认知功能障碍”+“混合性痴呆”+“神经认知紊乱”+“神经认知损害”+“轻度认知障碍”+“神经认知障碍”) AND (SU=“中药”+“中医药”+“汤”+“本草”+“丸”+“散”+“方”+“颗粒”+“胶囊”+“自拟”+“herbal medicine”+“Chinese medicine”+“traditional medicine”+“powder”+“pill”+“Prescription”+“Capsule”+“Herb”+“Decoction”) AND (SU=“肠道菌群”+“肠道微生物”+“微生物区系”+“微生物组”+“gut”+“intestinal”+“gastrointestinal”+“feces”+“stool”+“fecal”+“intestine”+“bacterial”+“flora”+“microflora”+“microbiome”+“microbio\*”+“dysbiosis”+“microbiota”+“短链脂肪酸”+“short chain fatty acids”)

#### ⑥ KCI

(치매|alzheimer|매병|알츠하이머|알쯔하이머|알즈하이머|경도인지장애|인지장애|인지손상) AND (한약|중의|화환의학|kampo|herbal medicine|Korean medicine) AND (장내미생물|장내세균|장내세균총|단쇄지방산|단사슬지방산)

#### ⑦ RISS

(치매|alzheimer|매병|알츠하이머|알쯔하이머|알즈하이머|경도인지장애|인지장애|인지손상) AND (한약|중의|화환의학|kampo|herbal medicine|Korean medicine) AND (장내미생물|장내세균|장내세균총|단쇄지방산|단사슬지방산)

#### ⑧ OASIS

(치매 or alzheimer or 매병 or 알츠하이머 or 알쯔하이머 or 알즈하이머 or 경도인지장애 or 인지장애 or 인지손상)

#### ⑨ CiNii

(Dementia OR Alzheimer’s Disease OR alzheimer\* OR Vascular Dementia OR mild cognitive impairment OR MCI OR cognitiv\* OR memory disorders OR 認知症 OR 痴呆 OR ちほう OR にんちしょう OR amnesia OR cognition disorders) AND (medicinal plants OR chinese drug OR chinese medicine OR korean medicine OR herbal medicine OR prescription drug OR oriental medicine OR traditional Korean medicine OR traditional Chinese medicine OR traditional oriental medicine OR Kampo medicine OR alternative medicine OR complementary medicine OR herb\* OR decoction\* OR botanic\* OR 漢方薬 OR ハーブ OR 湯 OR 丸) AND (gastrointestinal micro-

biome OR microbiota OR dysbiosis OR gut OR intestinal OR gastrointestinal OR feces OR stool OR fecal OR intestine OR bacterial OR flora OR microflora OR microbiome OR microbio\* OR 微生物叢 OR 腸内細菌 OR 腸内微生物叢 OR 腸内細菌叢 OR 腸内フローラ OR マイクロバイオーーム OR 糞便微生物叢 OR 糞便フローラ OR short chain fatty acids OR 短鎖脂肪酸)

⑩ AMED

#1 SU Dementia OR SU Alzheimer Disease OR alzheimer\* OR SU vascular dementia OR SU dementia multi infarct OR MCI OR cognit\* impair\* OR cognit\* declin\* OR cognit\* deficit\* OR cognit\* disturb\* OR cognit\* defect\* OR SU Cognition Disorders OR amnesic OR amnesia OR memory impairment OR dement\* OR mild neurocognit\* disorder\*

#2 SU Plants, Medicinal OR SU Drugs, Chinese Herbal OR SU Medicine, Chinese Traditional OR SU Medicine, Kampo OR SU Medicine, Korean Traditional OR SU Herbal Medicine OR SU Prescription Drugs OR traditional Korean medicine OR traditional Chinese medicine OR traditional oriental medicine OR Kampo medicine OR oriental medicine OR alternative medicine OR complementary medicine OR herb\* OR decoction\* OR botanic\*

#3 SU gastrointestinal microbiome OR SU microbiota OR SU dysbiosis OR gut OR intestinal OR gastro-intestinal OR feces OR stool OR fecal OR intestine OR bacterial OR flora OR microflora OR microbiome OR microbio\* OR short chain fatty acids

#4 #1 AND #2 AND #3

⑪ PsycARTICLES via EBSCO

#1 DE "dementia" OR DE "Alzheimer's Disease" OR DE "Vascular Dementia" OR DE "Amnesia" OR DE "Mild Cognitive Impairment" OR "alzheimer\*" OR "MCI" OR "amnesic" OR "cognit\* impair\*" OR "cognit\* declin\*" OR "cognit\* deficit\*" OR "cognit\* disturb\*" OR "cognitive disorders" OR "cognit\* defect\*" OR "cognitive defect" OR "Cognition Disorders" OR "memory impairment" OR "dement\*" OR "mild neurocognitive disorder"

#2 DE "Medicinal Herbs and Plants" OR DE "Alternative Medicine" OR DE "Prescription Drugs" OR "traditional Korean medicine" OR "traditional Chinese medicine" OR "Traditional oriental medicine" OR "Chinese drug" OR "oriental medicine" OR "Chinese medicine" OR "Korean medicine" OR "herbal medicine" OR "Kampo medicine" OR "complementary medicine" OR "herb\*" OR "decoction\*" OR "botanic"

#3 DE "Gastrointestinal Microbiota" OR "dysbiosis" OR "gut" OR "intestinal" OR "gastrointestinal" OR "feces" OR "stool" OR "fecal" OR "intestine" OR "bacterial" OR "flora" OR "microflora" OR "microbiome" OR "microbiota" OR "microbio\*" OR "short chain fatty acids"

#4 #1 AND #2 AND #3

⑫ Scopus

#1 TITLE-ABS-KEY ("dementia" OR "Alzheimer's Disease" OR "Vascular Dementia" OR "Amnesia" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "alzheimer\*" OR "MCI" OR "amnesic" OR "cognit\* impair\*" OR "cognit\* declin\*" OR "cognit\* deficit\*" OR "cognit\* disturb\*" OR "cognitive disorders" OR "cognit\* defect\*" OR "cognitive defect" OR "Cognition Disorders" OR "memory impairment" OR "dement\*" OR "mild neurocognitive disorder")

#2 TITLE-ABS-KEY ("medicinal plants" OR "chinese drug" OR "chinese medicine" OR "kampo medi-

cine" OR "korean medicine" OR "herbal medicine" OR "prescription drug" OR "oriental medicine" OR "traditional korean medicine" OR "traditional chinese medicine" OR "traditional oriental medicine" OR "alternative medicine" OR "complementary medicine" OR "herb\*" OR "decoction\*" OR "botanic\*")

#3 TITLE-ABS-KEY ("gastrointestinal microbiome" OR "microbiota" OR "dysbiosis" OR "gut" OR "intestinal" OR "gastrointestinal" OR "feces" OR "stool" OR "fecal" OR "intestine" OR "bacterial" OR "flora" OR "microflora" OR "microbiome" OR "microbio\*" OR "short chain fatty acids")

#4 #1 AND #2 AND #3

TITLE-ABS-KEY ("dementia" OR "Alzheimer's Disease" OR "Vascular Dementia" OR "Amnesia" OR "Mild Cognitive Impairment" OR "alzheimer\*" OR "MCI" OR "amnesic" OR "cognit\* impair\*" OR "cognit\* declin\*" OR "cognit\* deficit\*" OR "cognit\* disturb\*" OR "cognitive disorders" OR "cognit\* defect\*" OR "cognitive defect" OR "Cognition Disorders" OR "memory impairment" OR "dement\*" OR "mild neurocognitive disorder") AND TITLE-ABS-KEY ("medicinal plants" OR "chinese drug" OR "chinese medicine" OR "kampo medicine" OR "korean medicine" OR "herbal medicine" OR "prescription drug" OR "oriental medicine" OR "traditional korean medicine" OR "traditional chinese medicine" OR "traditional oriental medicine" OR "alternative medicine" OR "complementary medicine" OR "herb\*" OR "decoction\*" OR "botanic\*") AND TITLE-ABS-KEY ("gastrointestinal microbiome" OR "microbiota" OR "dysbiosis" OR "gut" OR "intestinal" OR "gastrointestinal" OR "feces" OR "stool" OR "fecal" OR "intestine" OR "bacterial" OR "flora" OR "microflora" OR "microbiome" OR "microbio\*" OR "short chain fatty acids")