



肠道菌群与帕金森病关系的研究进展

王玉静^{1,2}, 解瑞宁², 贾双双², 李雅青^{1,2}, 乔艺^{2*}

1 山东第二医科大学 公共卫生学院, 山东 潍坊 261053

2 济宁医学院 公共卫生学院, 山东 济宁 272067

王玉静, 解瑞宁, 贾双双, 李雅青, 乔艺. 肠道菌群与帕金森病关系的研究进展[J]. 微生物学报, 2024, 64(10): 3610-3619.
WANG Yujing, XIE Ruining, JIA Shuangshuang, LI Yaqing, QIAO Yi. Research progress in the relationship between gut microbiota and Parkinson's disease[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2024, 64(10): 3610-3619.

摘要: 帕金森病是一种常见的神经退行性疾病, 严重威胁着中老年人的健康, 然而目前帕金森病的发病机制尚不完全明确。近年的研究显示, 肠道菌群在帕金森病的发生发展中发挥重要作用, 肠道菌群及其代谢物通过微生物-肠-脑轴影响机体的肠道黏膜屏障、神经炎症、内分泌等方面进而参与到帕金森病的发生发展中。肠道菌群可通过补充益生菌、粪菌移植、饮食调整、中医药干预等多种途径进行调控, 是帕金森病防治的重要靶点。本文对肠道菌群在帕金森病中的可能发病机制进行综述, 并进一步探讨肠道菌群失调的防治现状。

关键词: 帕金森病; 肠道菌群; 肠道菌群代谢产物

Research progress in the relationship between gut microbiota and Parkinson's disease

WANG Yujing^{1,2}, XIE Ruining², JIA Shuangshuang², LI Yaqing^{1,2}, QIAO Yi^{2*}

1 School of Public Health, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong, China

2 School of Public Health, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong, China

Abstract: Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder that seriously threatens the health of middle-aged and elderly individuals. However, the pathogenesis of Parkinson's

资助项目: 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2022MS10)

This work was supported by the Jining Medical University Research Fund for Academician Lin He New Medicine (JYHL2022MS10).

*Corresponding author. E-mail: qiaoyi2018@mail.jnmc.edu.cn

Received: 2024-03-30; Accepted: 2024-05-21; Published online: 2024-05-28

disease is not fully understood. Recent studies have shown that gut microbiota plays an important role in the occurrence and development of Parkinson's disease. Gut microbiota and its metabolites influence the intestinal mucosal barrier, neuroinflammation, endocrine system, and other aspects through the microbiota-gut-brain axis, thereby participating in the occurrence and development of Parkinson's disease. Gut microbiota can be regulated by various methods such as probiotic supplementation, fecal microbiota transplantation, dietary adjustments, and traditional Chinese medicine interventions, being an important target for the prevention and treatment of Parkinson's disease. This article reviews the possible mechanisms of gut microbiota being involved in the occurrence of Parkinson's disease and further discusses the current status of prevention and treatment of gut microbiota dysbiosis.

Keywords: Parkinson's disease; gut microbiota; metabolites of gut microbiota

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二常见的神经退行性疾病,多发于65岁及以上人群,与衰老密切相关,流行病学研究数据表明我国此类人群的患病率达1.6%^[1]。随着我国人口老龄化进程的加速,PD患者数量急剧增加,这将会带来严重的经济和医疗负担。PD的主要病理特征为 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的异常聚集以及中脑黑质多巴胺能神经元的丧失,以运动症状和非运动症状为主要特征,严重影响患者的生活质量;PD运动症状包括运动迟缓、僵硬、异常姿势和静息性震颤等;患者还经常出现非运动症状,如便秘、焦虑、睡眠障碍、自主神经障碍等^[2]。研究发现,大多数的PD患者存在胃肠道症状,如恶心、便秘、胃排空延迟等,其中约80%的PD患者会出现便秘,而且便秘症状比PD运动症状平均早10年或者更久^[3]。近年来越来越多的研究表明,肠道菌群与PD密切相关,因此明确肠道菌群在PD中的作用机制,可能为PD的干预与治疗提供新思路。

1 肠道菌群与PD的相关性

1.1 微生物-肠-脑轴

微生物-肠-脑轴(microbiome-gut-brain axis,

MGBA)是将大脑与肠道功能整合的双向信息交流系统,其中微生物在系统中扮演重要角色。肠道微生物通过神经系统、免疫系统和神经递质等途径与大脑进行交流^[4-5]。肠道微生物可以直接刺激肠神经(enteric nervous system, ENS)传入神经元,通过迷走神经(vagus nerve, VN)对脑发出信号。肠道微生物还可以通过免疫反应影响机体炎症因子水平进而影响中枢神经系统的功能。此外,肠道微生物能合成多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等多种神经递质,通过ENS直接或间接地将信号发送给大脑。

1.2 PD患者和动物模型肠道菌群组成的变化

Mao等研究发现,PD患者粪便样本中普雷沃氏菌属(*Prevotella*)的丰度降低,与疾病严重程度呈负相关关系^[6]。此外,Nishiwaki等研究表明,PD患者肠道菌群内分解肠道黏蛋白的阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)丰度升高,而产生短链脂肪酸的罗斯拜瑞氏菌属(*Roseburia*)和栖粪杆菌属(*Faecalibacterium*)丰度下降^[7]。

在PD动物模型中同样也存在着肠道菌群组成的改变。Gan等^[8]对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phe-nyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,

MPTP)诱导的 PD 小鼠粪便研究显示,厚壁菌门(*Firmicutes*)和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)丰度增加,而拟杆菌门(*Bacteroidetes*)丰度降低。王玉等^[9]研究发现,PD 小鼠粪便中出现菌群失调,菌群多样性升高且菌群组成发生明显变化,厚壁菌门/拟杆菌门的比值增加,而且变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)丰度升高。此外,Zhao 等研究发现,鱼藤酮诱导的 PD 小鼠粪便中脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)和阿克曼氏菌属的相对丰度显著增加^[10]。更多关于 PD 患者和动物模型肠道菌群组成变化的研究总结见表 1。以上结果表明,PD 患者及 PD 动物模型的肠道菌群与健康的肠道菌群相比,在组成上存在明显差异,而且菌群变化与 PD 的发病密切相关。

1.3 肠道菌群与 α -syn 聚集

聚集性 α -syn 是神经元包涵体即路易小体(*lewy bodies*, LBs)和路易神经突(*lewy neurites*, LNs)的主要成分,是 PD 的病理标志^[16]。 α -syn 的聚集可能始于肠道,经过迷走神经进入大脑,肠道菌群的改变是导致 α -syn 聚集的潜在因素^[17]。

在动物模型中,对过度表达 α -syn 的小鼠研究发现,具有正常肠道微生物菌群的小鼠脑内出现 α -syn 的异常聚集,而无菌小鼠并未出现以上

改变;此外,将健康人群和 PD 患者的肠道微生物群分别移植到过表达 α -syn 的无菌小鼠肠道中,结果显示,接受 PD 患者肠道微生物群移植的小鼠出现明显的运动功能障碍,这表明 PD 患者肠道微生物的存在加剧了肠道中 α -syn 的病理变化^[18]。以上研究表明,肠道菌群在 α -syn 的聚集集中发挥重要作用。

2 肠道菌群代谢产物与 PD

2.1 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)

SCFAs 是肠道菌群的重要代谢产物之一,它的含量可以间接反映 PD 患者肠道菌群组成的变化。PD 患者经常表现出胃肠功能障碍,而 SCFAs 可以调节肠神经系统活性,促进胃肠运动;与健康对照组相比,PD 患者粪便中 SCFAs 含量以及产生 SCFAs 的细菌数量明显减少,因此 SCFAs 浓度的改变可能是引起胃肠功能障碍的原因^[19]。一项临床研究表明,PD 患者的低 SCFAs 与较差的认知能力和低身体质量指数(*body mass index*, BMI)显著相关,较低的丁酸水平与较差的姿势不稳定-步态障碍评分相关^[20]。在鱼藤酮诱导的 PD 小鼠中,丁酸钠(*sodium butyrate*, NaB)

表 1 PD 患者和动物模型肠道菌群组成的变化

Table 1 Altered gut microbiota compositions in PD patients and animal models

| Study object | Neurotoxin | Altered microbiota | References |
|--------------|------------|--|------------|
| PD patient | - | <i>Verrucomicrobiota</i> \uparrow , <i>Lactobacillaceae</i> \uparrow , <i>Akkermansiaceae</i> \uparrow , <i>Lactobacillus</i> \uparrow , <i>Firmicutes</i> \downarrow , <i>Coriobacteriales</i> \downarrow | [11] |
| PD patient | - | <i>Alistipes</i> \uparrow , <i>Bifidobacterium</i> \uparrow , <i>ParaBacteroides</i> \uparrow , <i>Sphingomonas</i> \uparrow , <i>Faecalibacterium</i> \downarrow | [12] |
| Mice | MPTP | <i>Bifidobacterium</i> \uparrow , <i>Proteus</i> \uparrow , <i>Akkermansia</i> \downarrow , <i>Firmicutes</i> \downarrow , <i>Prevotella</i> \downarrow , <i>Ruminococcus</i> \downarrow | [13] |
| Mice | Rotenone | <i>Alistipes</i> \uparrow , <i>Akkermansia</i> \uparrow , <i>Bilophila</i> \uparrow , <i>Bifidobacterium</i> \downarrow , <i>Faecalibaculum</i> \downarrow , <i>Turicibacter</i> \downarrow | [14] |
| Mice | MPTP | <i>Actinobacteria</i> \uparrow , <i>Proteobacteria</i> \uparrow , <i>Erysipelotrichaceae</i> \uparrow , <i>Desulfovibrionaceae</i> \uparrow , <i>Ruminococcaceae</i> \uparrow , <i>Lactobacillaceae</i> \downarrow , <i>Lactobacillus</i> \downarrow | [15] |

—: The population study; \uparrow : The increase in the abundance of gut microbiota in PD patients compared with healthy controls; \downarrow : The increase in the abundance of gut microbiota in PD patients compared with healthy controls.

的干预减少了多巴胺能神经元的丢失及 α -syn 的聚集,通过重塑肠道菌群的组成改善小鼠肠道功能障碍^[21]。

2.2 胆汁酸(bile acids, BAs)

近年来, BAs 成为微生物-肠-脑轴研究中的“明星分子”,它被证明是一种抗炎分子,在 PD 和阿尔茨海默病等神经退行性疾病中展现出治疗潜力^[22]。Nie 等研究表明,伴有认知障碍的 PD 患者血清 BAs 有明显改变,表现为鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)、胆酸(cholic acid, CA)和熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)水平的降低^[23];在 PD 小鼠模型的血清中,牛磺熊脱氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)水平与对照组相比均显著降低^[24]。

2.3 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)

LPS 又称为内毒素,是革兰氏阴性菌外膜的主要成分,由脂质和多糖构成,被公认为是一种促炎因子,也可用来诱导 PD 动物模型。肠道菌群紊乱导致 LPS 增加,而 LPS 能够特异性识别并结合 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4),释放促炎细胞因子引起全身炎症^[25]。Gorecki 等研究表明,PD 患者粪便中产生 LPS 的革兰氏阴性菌 γ -变形菌纲(*Gammaproteobacteria*)的丰度明显高于健康对照组^[26]。Yan 等^[12]研究发现,PD 患者肠道中革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌的比值升高。

2.4 氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)

TMAO 主要是通过肠道内的厚壁菌门和变形菌门等微生物对富含胆碱、甜菜碱、肉碱的食物进行代谢产生,它可以穿过血脑屏障,与神经炎症密切相关^[27]。临床研究表明,PD 患者血浆中 TMAO 水平明显下降,这种较低水平的 TMAO 可作为 PD 早期诊断的生物标志物^[28];另一项研究则发现,PD 患者血浆中 TMAO 水平升高,并与疾病的严重程度和运动症状进展呈显著正相关^[29]。以上临床研究结果表明,TMAO 与

PD 之间存在较强的相关性,但具体结论并不一致。

综上所述,肠道菌群代谢产物的含量变化与 PD 存在密切的相关性,它们通过调节肠道功能、影响神经炎症、参与神经保护机制等方式参与到 PD 的进程中。因此,调节肠道菌群结构影响其代谢产物可能成为防治 PD 的新策略。

3 肠道菌群在 PD 发病中的可能机制

3.1 肠道菌群影响肠道屏障的通透性

肠道稳态的维持离不开完整的肠道屏障,肠道屏障的受损可能会导致有害物质(毒素、细菌)等进入体内,诱导肠道及全身炎症反应。研究表明,肠道菌群的失调会影响肠道屏障并增加肠道通透性。PD 肠道菌群失调的主要特征之一是产生 SCFAs 的细菌数量减少,而 SCFAs 在维持肠道上皮组织的完整性方面发挥着重要作用,其数量的减少可能直接或间接地导致肠黏膜屏障的损伤和通透性的增加,使 ENS 更易受到病原体的侵害,引发炎症反应。李剑兰等^[30]研究发现,PD 患者肠道菌群结构发生变化,产生 SCFAs 的细菌数量减少,从而降低了 SCFAs 的含量;这一改变导致肠道屏障受损,肠神经更容易受到病原体的侵害,引发体内炎症,并通过肠脑轴影响 CNS,进而促进 PD 的发生与发展。Hasegawa 等^[31]研究表明,PD 患者粪便样本中乳杆菌属(*Lactobacillus*)数量相对增多,普雷沃氏菌属数量相对减少,而普雷沃氏菌属数量的减少可能会使 PD 患者肠道黏蛋白合成量下降,从而增加肠道的通透性,进而加速 PD 的发展进程。

此外,一些动物研究表明,肠道屏障的受损可能导致 PD 的发生与发展。研究发现,肠道通透性增加引发 α -syn 在肠道神经元及黑质多巴胺能神经元中的异常聚集,进而导致老年 α -syn 转

基因小鼠出现神经元退行性改变^[32]。肠道屏障的损伤与 PD 的发生密切相关,但确切的机制需要更多的研究来证实。

3.2 肠道菌群影响神经炎症

神经炎症是 PD 常见的发病机制之一,而神经炎症的重要特征之一是中枢内胶质细胞的激活。胶质细胞的激活会导致促炎因子和细胞毒性分子的增加,进而损害神经元活性并导致神经退行性病变。肠道菌群失调继而影响其代谢产物,如 SCFAs、LPS、TMAO、BAs 的含量,导致肠道炎症,随后代谢产物和促炎因子可进入循环系统并穿过血脑屏障,从而引起神经炎症。SCFAs 的减少会上调辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 发挥促炎潜能,下调调节性 T 细胞,增加肠道屏障的通透性,引起神经元炎症,导致神经退行性变^[33]。较高水平的肠源性 LPS 会破坏血脑屏障的完整性,从而引发神经炎症和损伤^[34]。在动物模型中,TMAO 加剧了 PD 小鼠的运动功能障碍并且显著激活了纹状体和海马中的胶质细胞,加重了 PD 小鼠的神经炎症^[35]。研究表明,BAs 可以减少 PD 样病理改变,牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) 预处理可以预防 MPTP 诱导的 PD 小鼠多巴胺能神经元损伤,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,从而起到抗神经炎症的作用^[36]。

PD 患者肠道菌群组成和肠道通透性改变,通过激活 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs) 和天然免疫应答反应,增强 α -syn 的炎症作用并导致 α -syn 的错误折叠^[37]。随后错误折叠的 α -syn 与小胶质细胞上的 TLR2 结合,进而激活下游涉及髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的通路,触发肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的产生,加重神经炎症损

伤^[38]。因此,肠道菌群的改变可能会导致神经炎症,而抑制伴随胶质细胞活化的神经炎症,是 PD 的潜在治疗靶点。

3.3 肠道菌群调节内分泌紊乱

肠道菌群可以通过其代谢产物及神经递质等多种因素调节内分泌紊乱,如 SCFAs、GABA、5-HT 等。

SCFAs 可以通过内分泌途径对 PD 发挥保护作用。在 MPTP 诱导的 PD 小鼠中,NaB 通过刺激肠道胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,激活 GLP-1 受体在脑内发挥神经保护作用,减轻小鼠的多巴胺能变性^[39]。在鱼藤酮诱导的 PD 小鼠中,结肠、血清和黑质中 GLP-1 水平降低,经 NaB 干预后恢复,GLP-1 可通过抑制神经炎症在 PD 中发挥保护作用^[21]。

5-HT 是一种单胺类神经递质,绝大多数的 5-HT 合成和分布于肠内分泌细胞中的肠嗜铬细胞,在调节认知功能和脑功能中发挥重要作用。PD 患者 5-HT 的水平较对照组降低,与抑郁和疼痛的严重程度相关^[40]。5-HT 类药物对 PD 患者的抑郁症状有显著改善^[41]。GABA 是一种抑制性神经递质,可由乳酸杆菌和双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)产生,对于维持肠道稳定和参与微生物-肠-脑轴调节具有重要作用。研究发现,PD 患者基底神经节 GABA 水平明显升高,而且与步态障碍程度相关,提示 GABA 参与 PD 的发病机制^[42]。综上所述,肠道菌群的改变通过调控免疫系统中的神经递质来介导 PD 的发生发展。

以上关于肠道菌群及其代谢产物在 PD 发病中的可能机制或许会相互作用,共同介导 PD 的发生发展。简而言之,肠道菌群及其代谢物通过影响机体的肠道黏膜屏障、神经炎症、内分泌等方面参与到 PD 的发生发展中,相关机制图解见图 1,具体机制有待进一步研究。

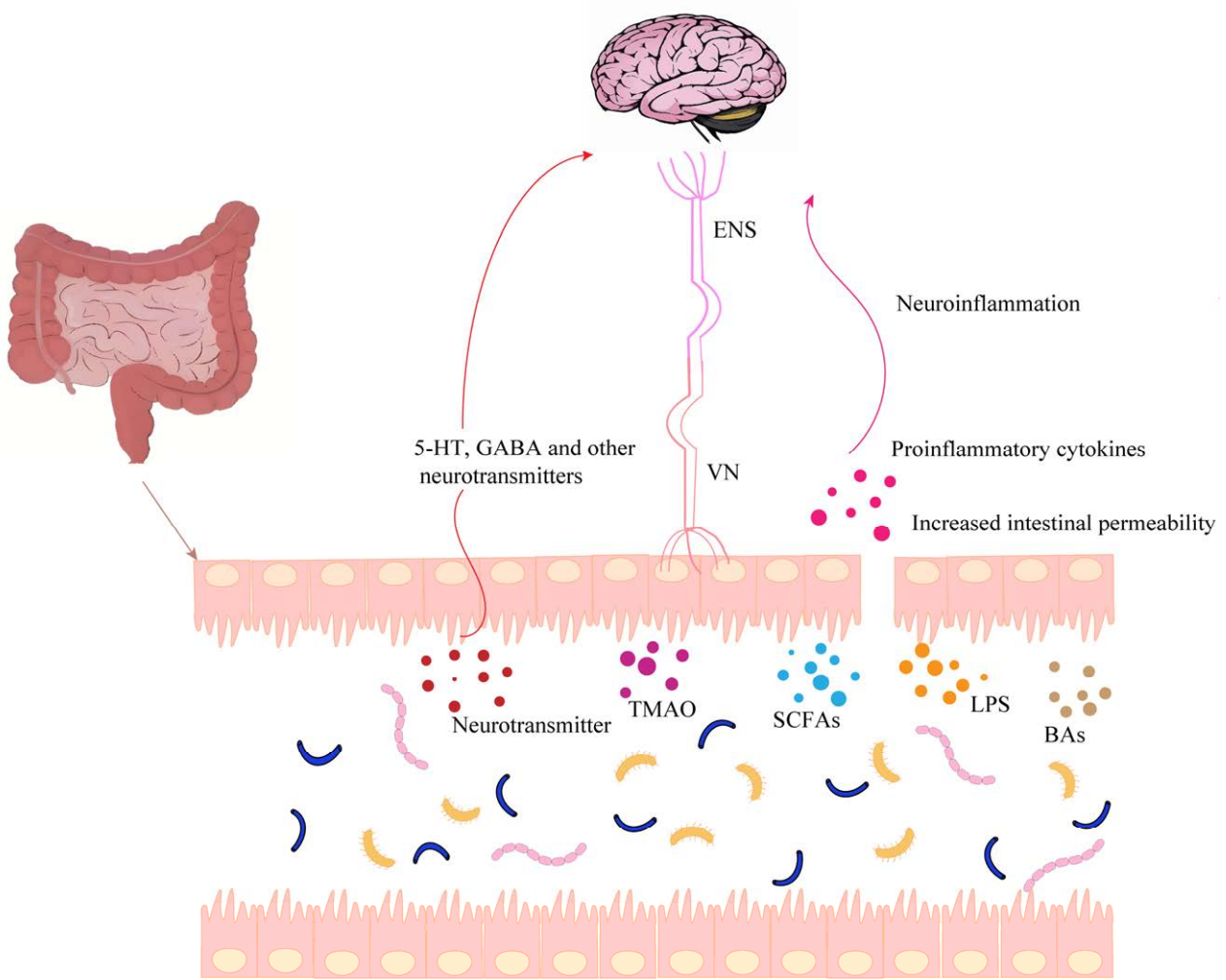


图 1 肠道菌群及其代谢产物在 PD 发病中的可能机制

Figure 1 Possible mechanisms of intestinal flora and its metabolites in the pathogenesis of PD. The alteration in the composition of the gut microbiota and changes in the levels of their metabolic products, such as short-chain fatty acids (SCFAs), can lead to an increase in intestinal permeability. An increased abundance of pro-inflammatory metabolites from the gut microbiota, such as lipopolysaccharide (LPS), promotes the release of inflammatory cytokines and induce neuroinflammation. The gut microbiota influences the levels of neurotransmitters such as serotonin (5-HT) and gamma-aminobutyric acid (GABA) within the intestine, which in turn modulates brain function and cognition.

4 通过调节肠道菌群来防治 PD

通常情况下, 肠道菌群的构成及数量保持着一种动态平衡, 维持宿主的体内稳态。然而饮食习惯、药物滥用和感染等会破坏这种平衡, 进而影响宿主的肠道免疫及内分泌调节等功能, 导致疾病的发生。近年来的研究表明, 肠道菌群失调

与 PD 的发生发展密切相关。目前, PD 尚未找到理想的治愈手段, 治疗仍以药物为主, 主要是通过左旋多巴来缓解, 但这些药物主要针对 PD 患者的运动症状, 对非运动症状的疗效较为有限, 甚至会加重 PD 患者的胃肠功能紊乱。随着近年来对肠道菌群与 PD 之间关系的认识, 通过调节肠道菌群的结构组成来治疗 PD 成为热点。

将失调的肠道菌群转化为健康的肠道菌群是当前肠道菌群治疗的原则。

4.1 补充益生菌

研究表明,益生菌对PD患者的胃肠道症状,如便秘、腹痛腹胀等具有缓解作用。在临床试验中发现,多菌株益生菌胶囊可以帮助缓解PD患者的胃肠功能障碍,如缓解便秘和改善排便习惯,提高患者的生活质量^[43]。此外,益生菌在改善PD的神经系统功能中发挥重要作用。研究发现,益生菌干预能够缓解小鼠运动功能障碍,减轻氧化应激水平,对PD小鼠的多巴胺能神经元起到保护作用^[44]。以上研究表明,补充益生菌可能是PD潜在的治疗方法,但益生菌治疗PD的安全性、长期有效性及作用机制有待进一步研究。

4.2 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)

在临床研究中,经FMT后PD患者的便秘和四肢震颤情况得到缓解^[45]。在动物实验中,FMT可显著缓解PD小鼠肠道菌群失调,并通过抑制神经炎症和减少TLR4/MyD88/TNF- α 信号转导,对PD小鼠起到保护作用^[10]。另一项研究表明,与来自健康人类供体的粪便菌群移植相比,来自PD患者的粪便菌群移植到小鼠体内会加重小鼠的运动功能障碍,并增加小胶质细胞的激活,促进神经炎症^[18]。综上所述,FMT可以改善PD肠道菌群失调,调节神经炎症,进而发挥神经保护作用,但由于临床试验较少,数据有限,迫切需要更多高质量的研究数据来进一步确定FMT的安全性和有效性。

4.3 饮食调整

流行病学调查结果显示,饮食对于包括PD在内的神经退行性疾病的发生发展具有重要作用。研究表明,饮食可能是决定肠道菌群结构和代谢功能最主要的因素^[46]。地中海饮食被认为在改

善肠道菌群与减轻炎症方面具有积极作用。在一项队列研究中发现,中年时期坚持地中海饮食习惯的女性,其晚年患PD的风险显著降低,呈负相关关系^[47]。地中海饮食强调摄入大量的植物性食物,摄入适量的鱼类和葡萄酒,以及富含抗炎、抗氧化作用的食物,有助于维持肠道菌群的平衡与健康。此外,饮食中大量摄入不饱和脂肪酸也会影响肠道菌群的组成,减弱炎症反应,减少氧化应激,从而减轻 α -syn的聚集^[48]。综上所述,通过饮食调整来改善肠道菌群可能对PD的防治具有一定潜力,但仍需要更多的研究来验证,并进一步探索更佳的饮食策略与治疗方案。

4.4 中医药干预

近年来研究表明,中医药在PD的治疗中发挥重要作用。范建虎等^[49]研究发现,PD患者经过柔肝通络汤治疗后,肠道菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌含量明显增高,其作用机制可能与调节肠道菌群及脑-肠轴功能有关,并使患者血清5-HT水平明显升高和 α -syn水平降低。刘畅等^[50]研究发现,经术虎合剂干预后,PD小鼠运动功能得到改善,小鼠黑质神经元尼氏小体量明显增加,肠道菌群的丰富度及多样性有所提高。中医药干预可以通过靶向肠道菌群参与PD的发病进程,为PD的治疗策略提供新思路。

5 小结及展望

综上所述,肠道菌群的失调与PD的发生发展密切相关。肠道菌群失调可能通过影响肠道屏障的通透性、神经炎症及内分泌紊乱等途径,并通过微生物-肠-脑轴介导PD的发生发展。因此,加强对肠道菌群的研究对PD的防治具有重要意义。利用补充益生菌、粪菌移植、进行饮食调整和中医药干预等策略旨在恢复肠道菌群正常构成,改善PD症状,但其潜在的理论机制与临床疗效需进一步研究。

参考文献

- [1] SONG ZY, LIU S, LI XY, ZHANG ML, WANG XD, SHI ZH, JI Y. Prevalence of Parkinson's disease in adults aged 65 years and older in China: a multicenter population-based survey[J]. *Neuroepidemiology*, 2022, 56(1): 50-58.
- [2] BALESTRINO R, SCHAPIRA AHV. Parkinson disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2020, 27(1): 27-42.
- [3] YANG DM, ZHAO DM, ALI SHAH SZ, WU W, LAI MY, ZHANG XX, LI J, GUAN ZL, ZHAO HF, LI W, GAO HL, ZHOU XM, YANG LF. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 1155.
- [4] KARAKAN T, OZKUL C, AKKOL EK, BILICI S, SOBARZO-SÁNCHEZ E, CAPASSO R. Gut-brain-microbiota axis: antibiotics and functional gastrointestinal disorders[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 389.
- [5] RAO JJ, QIAO Y, XIE RN, LIN L, JIANG J, WANG CM, LI GY. Fecal microbiota transplantation ameliorates stress-induced depression-like behaviors associated with the inhibition of glial and NLRP3 inflammasome in rat brain[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2021, 137: 147-157.
- [6] MAO LW, ZHANG Y, TIAN J, SANG M, ZHANG GM, ZHOU YL, WANG PQ. Cross-sectional study on the gut microbiome of Parkinson's disease patients in central China[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 728479.
- [7] NISHIWAKI H, ITO M, ISHIDA T, HAMAGUCHI T, MAEDA T, KASHIHARA K, TSUBOI Y, UEYAMA J, SHIMAMURA T, MORI H, KUROKAWA K, KATSUNO M, HIRAYAMA M, OHNO K. Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2020, 35(9): 1626-1635.
- [8] GAN QX, PENG MY, WEI HB, CHEN LL, CHEN XY, LI ZH, AN GQ, MA YT. *Gastrodia elata* polysaccharide alleviates Parkinson's disease via inhibiting apoptotic and inflammatory signaling pathways and modulating the gut microbiota[J]. *Food & Function*, 2024, 15(6): 2920-2938.
- [9] 王玉, 李莉莉, 申茜, 郭梦情, 刘璇, 郭虹. 杜仲方改善帕金森小鼠的肠道微环境[J]. *天津中医药大学学报*, 2023, 42(4): 463-469.
WANG Y, LI LL, SHEN Q, GUO MQ, LIU X, GUO H. Duzhong Formula improves the intestinal microenvironment of Parkinson's mice[J]. *Journal of*
- Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023, 42(4): 463-469 (in Chinese).
- [10] ZHAO Z, NING JW, BAO XQ, SHANG MY, MA JW, LI G, ZHANG D. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226.
- [11] BABACAN YILDIZ G, KAYACAN ZC, KARACAN I, SUMBUL B, ELIBOL B, GELISIN O, AKGUL O. Altered gut microbiota in patients with idiopathic Parkinson's disease: an age-sex matched case-control study[J]. *Acta Neurologica Belgica*, 2023, 123(3): 999-1009.
- [12] YAN ZZ, YANG F, CAO JW, DING WC, YAN S, SHI WY, WEN SR, YAO LF. Alterations of gut microbiota and metabolome with Parkinson's disease[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2021, 160: 105187.
- [13] ZHOU XT, LU JC, WEI KH, WEI J, TIAN PY, YUE MY, WANG Y, HONG DJ, LI FJ, WANG B, CHEN TT, FANG X. Neuroprotective effect of ceftriaxone on MPTP-induced Parkinson's disease mouse model by regulating inflammation and intestinal microbiota[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 9424582.
- [14] CHU CQ, YU LL, LI YW, GUO H, ZHAI QX, CHEN W, TIAN FW. *Lactobacillus plantarum* CCFM405 against rotenone-induced Parkinson's disease mice via regulating gut microbiota and branched-chain amino acids biosynthesis[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1737.
- [15] HE DW, GAO XY, WEN JR, ZHANG YM, YANG S, SUN XJ, CUI MC, LI Z, FU SP, LIU JX, LIU DF. Orally administered neohesperidin attenuates MPTP-induced neurodegeneration by inhibiting inflammatory responses and regulating intestinal flora in mice[J]. *Food & Function*, 2024, 15(3): 1460-1475.
- [16] MEHRA S, SAHAY S, MAJI SK. α -synuclein misfolding and aggregation: implications in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta Proteins and Proteomics*, 2019, 1867(10): 890-908.
- [17] STOCKDALE SR, DRAPER LA, O'DONOVAN SM, BARTON W, O'SULLIVAN O, VOLPICELLI-DALEY LA, SULLIVAN AM, O'NEILL C, HILL C. Alpha-synuclein alters the faecal viromes of rats in a gut-initiated model of Parkinson's disease[J]. *Communications Biology*, 2021, 4: 1140.
- [18] SAMPSON TR, DEBELIUS JW, THRON T, JANSSEN S, SHASTRI GG, ILHAN ZE, CHALLIS C,

- SCHRETTER CE, ROCHA S, GRADINARU V, CHESSELET MF, KESHAVARZIAN A, SHANNON KM, KRAJMALNIK-BROWN R, WITTUNG-STAFSHED P, KNIGHT R, MAZMANIAN SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.e12.
- [19] UNGER MM, SPIEGEL J, DILLMANN KU, GRUNDMANN D, PHILIPPEIT H, BÜRMANN J, FABBENDER K, SCHWIERTZ A, SCHÄFER KH. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2016, 32: 66-72.
- [20] TAN AH, CHONG CW, LIM SY, YAP IKS, TEH CSJ, LOKE MF, SONG SL, TAN JY, ANG BH, TAN YQ, KHO MT, BOWMAN J, MAHADEVA S, YONG HS, LANG AE. Gut microbial ecosystem in Parkinson disease: new clinicobiological insights from multi-omics[J]. *Annals of Neurology*, 2021, 89(3): 546-559.
- [21] ZHANG Y, XU SQ, QIAN YW, MO CJ, AI PH, YANG XD, XIAO Q. Sodium butyrate ameliorates gut dysfunction and motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease by regulating gut microbiota[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1099018.
- [22] HUANG F, PARIANTE CM, BORSINI A. From dried bear bile to molecular investigation: a systematic review of the effect of bile acids on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain, across pre-clinical models of neurological, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2022, 99: 132-146.
- [23] [23] NIE K, LI YY, ZHANG JH, GAO YY, QIU YH, GAN R, ZHANG YH, WANG LJ. Distinct bile acid signature in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 897867.
- [24] CHU CQ, LI TT, YU LL, LI YW, LI MY, GUO M, ZHAO JX, ZHAI QX, TIAN FW, CHEN W. A low-protein, high-carbohydrate diet exerts a neuroprotective effect on mice with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease by regulating the microbiota-metabolite-brain axis and fibroblast growth factor 21[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(23): 8877-8893.
- [25] FERRO D, BARATTA F, PASTORI D, COCOMELLO N, COLANTONI A, ANGELICO F, Del Ben M. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2762.
- [26] GORECKI AM, PRESKEY L, BAKEBERG MC, KENNA JE, GILDENHUYS C, MacDOUGALL G, DUNLOP SA, MASTAGLIA FL, AKKARI PA, KOENGTEN F, ANDERTON RS. Altered gut microbiome in Parkinson's disease and the influence of lipopolysaccharide in a human α -synuclein over-expressing mouse model[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 839.
- [27] COUTINHO-WOLINO KS, de F CARDOZO LFM, de OLIVEIRA LEAL V, MAFRA D, STOCKLER-PINTO MB. Can diet modulate trimethylamine N-oxide (TMAO) production? What do we know so far?[J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60(7): 3567-3584.
- [28] CHUNG SJ, RIM JH, JI D, LEE S, YOO HS, JUNG JH, BAIK K, CHOI Y, YE BS, SOHN YH, YUN MJ, LEE SG, LEE PH. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide as a biomarker in early Parkinson's disease[J]. *Nutrition*, 2021, 83: 111090.
- [29] CHEN SJ, KUO CH, KUO HC, CHEN CC, WU WK, LIOU JM, WU MS, LIN CH. The Gut metabolite Ttrimethylamine N-oxide is associated with Parkinson's disease severity and progression[J]. *Movement Disorders*, 2020, 35(11): 2115-2116.
- [30] 李剑兰, 余璇, 胡青婷, 左丹丹. 老年帕金森病与肠道菌群、短链脂肪酸和炎症因子相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(3): 282-285.
- LI JL, YU X, HU QT, ZUO DD. Correlation of Parkinson's disease with gut microbiota, short-chain fatty acids and inflammatory factors in elderly[J]. *Practical Geriatrics*, 2021, 35(3): 282-285 (in Chinese).
- [31] HASEGAWA S, GOTO S, TSUJI H, OKUNO T, ASAHARA T, NOMOTO K, SHIBATA A, FUJISAWA Y, MINATO T, OKAMOTO A, OHNO K, HIRAYAMA M. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142164.
- [32] GRATHWOHL S, QUANSAH E, MAROOF N, STEINER JA, SPYCHER L, BENMANSOUR F, DURAN-PACHECO G, SIEBOURG-POLSTER J, OROSZLAN-SZOVIK K, REMY H, HAENGGI M, STAWISKI M, SELHAUSEN M, MAILVER P, WOLFERT A, EMRICH T, MADAJ Z, SU A, ESCOBAR GALVIS ML, MUELLER C, et al. Specific immune modulation of experimental colitis drives enteric alpha-synuclein accumulation and triggers

- age-related Parkinson-like brain pathology[J]. *Free Neuropathology*, 2021, 2: 2-13.
- [33] CAMPOS-ACUÑA J, ELGUETA D, PACHECO R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 239.
- [34] BANKS WA, ERICKSON MA. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction[J]. *Neurobiology of Disease*, 2010, 37(1): 26-32.
- [35] QUAN W, QIAO CM, NIU GY, WU J, ZHAO LP, CUI C, ZHAO WJ, SHEN YQ. Trimethylamine N-oxide exacerbates neuroinflammation and motor dysfunction in an acute MPTP mice model of Parkinson's disease[J]. *Brain Sciences*, 2023, 13(5): 790.
- [36] CUEVAS E, BURKS S, RAYMICK J, ROBINSON B, GÓMEZ-CRISÓSTOMO NP, ESCUDERO-LOURDES C, LOPEZ AGG, CHIGURUPATI S, HANIG J, FERGUSON SA, SARKAR S. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) is neuroprotective in a chronic mouse model of Parkinson's disease[J]. *Nutritional Neuroscience*, 2022, 25(7): 1374-1391.
- [37] CAPUTI V, GIRON MC. Microbiome-gut-brain axis and Toll-like receptors in Parkinson's disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(6): 1689.
- [38] XIA Y, ZHANG GX, KOU L, YIN SJ, HAN C, HU JJ, WAN F, SUN YD, WU JW, LI YN, HUANG JS, XIONG N, ZHANG ZT, WANG T. Reactive microglia enhance the transmission of exosomal α -synuclein *via* Toll-like receptor 2[J]. *Brain*, 2021, 144(7): 2024-2037.
- [39] LIU JM, WANG FY, LIU SZ, DU JM, HU XZ, XIONG JJ, FANG RC, CHEN WQ, SUN J. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice *via* stimulation of glucagon like peptide-1[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 381: 176-181.
- [40] TONG Q, ZHANG L, YUAN YS, JIANG SM, ZHANG R, XU QR, DING J, LI DQ, ZHOU XB, ZHANG KZ. Reduced plasma serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in Parkinson's disease are associated with nonmotor symptoms[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2015, 21(8): 882-887.
- [41] MELONI M, PULIGHEDDU M, CARTA M, CANNAS A, FIGORILLI M, DEFAZIO G. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding[J]. *European Journal of Neurology*, 2020, 27(5): 779-786.
- [42] O'Gorman Tuura RL, BAUMANN CR, BAUMANN-VOGEL H. Beyond dopamine: GABA, glutamate, and the axial symptoms of Parkinson disease[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 806.
- [43] TAN AH, LIM SY, CHONG KK, A MANAP MAA, HOR JW, LIM JL, LOW SC, CHONG CW, MAHADEVA S, LANG AE. Probiotics for constipation in Parkinson disease: a randomized placebo-controlled study[J]. *Neurology*, 2021, 96(5): e772-e782.
- [44] PAN S, WEI H, YUAN S, KONG Y, YANG H, ZHANG Y, CUI X, CHEN W, LIU J, Zhang Y. Probiotic *Pediococcus pentosaceus* ameliorates MPTP-induced oxidative stress *via* regulating the gut microbiota-gut-brain axis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 1022879.
- [45] HUANG HL, XU HM, LUO QL, HE J, LI MY, CHEN HT, TANG WJ, NIE YQ, ZHOU YJ. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: a case report[J]. *Medicine*, 2019, 98(26): e16163.
- [46] BEAM A, CLINGER E, HAO L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2795.
- [47] YIN WY, LÖF M, PEDERSEN NL, SANDIN S, FANG F. Mediterranean dietary pattern at middle age and risk of Parkinson's disease: a Swedish cohort study[J]. *Movement Disorders*, 2021, 36(1): 255-260.
- [48] de QUEIROZ CAVALCANTI SA, de ALMEIDA LA, GASPAROTTO J. Effects of a high saturated fatty acid diet on the intestinal microbiota modification and associated impacts on Parkinson's disease development[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2023, 382: 578171.
- [49] 范建虎, 邓毫斌, 唐沛兰. 基于“肠-肝-脑轴”理论探讨柔肝通络汤治疗肝肾阴虚型帕金森病的作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(16): 2281-2284.
- FAN JH, DENG HB, TANG PL. Exploring the mechanism of Rougan Tongluo Tang in treating liverkidney yin deficiency type Parkinson's disease based on the enteric-hepato-brain axis[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2023, 32(16): 2281-2284 (in Chinese).
- [50] 刘畅, 李常慧, 王姝元, 区益洲, 缪晓路. 基于脑-肠-微生物轴探讨益脾通腑法对帕金森病小鼠的干预机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(10): 1320-1327.
- LIU C, LI CH, WANG SY, OU YZ, MIAO XL. Discussion on the intervention mechanism of Yipi Tongfu method on Parkinson's disease mice based on brain-intestine-microorganism axis[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2022, 31(10): 1320-1327 (in Chinese).