

帕金森病与肠道微生物群相关性的研究进展

许龙¹, 雷立芳², 谭志霞^{1,3}, 廖旻晶¹, 蔡秀怡¹, 刘年猛¹, 叶湘漓^{1,4*}

(1. 湖南师范大学医学院, 中国湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅三医院, 中国湖南长沙 410013; 3. 长沙市第九医院, 中国湖南长沙 410014; 4. 湖南师范大学医学院生殖与转化医学湖南省工程研究中心, 中国湖南长沙 410013)

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)严重威胁中老年人群的健康,但其病因目前尚不完全清楚。近年来的研究发现,帕金森病的发生与肠道微生物群密切相关,肠道微生物群通过微生物-肠-脑轴影响机体的肠屏障通透性、炎症氧化应激水平以及神经递质的释放等,从而参与到帕金森病的进程中。饮食干预、适宜益生菌补充、粪菌移植等能有效缓解或改善帕金森病患者的症状,为帕金森病的治疗提供了新的思路。不过,鉴于不同人群间肠道微生物群极大的异质性,有关帕金森病与肠道微生物群的相关性研究仍任重道远。

关键词: 帕金森病(PD); 肠道微生物群; 微生物-肠-脑轴

中图分类号: Q939.9, R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)06-0551-08

Research Advances in the Correlation Between Parkinson's Disease and Intestinal Microbiota

XÜ Long¹, LEI Lifang², TAN Zhixia^{1,3}, LIAO Minjing¹, CAI Xiuyi¹,
LIU Nianmeng¹, YE Xiangli^{1,4*}

(1. School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410013, Hunan, China; 2. The 3rd Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China; 3. The Ninth Hospital of Changsha, Changsha 410014, Hunan, China; 4. The Research Center of Reproduction and Translational Medicine of Hunan Province, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410013, Hunan, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a serious threat to the health of middle-aged and elderly people. The etiology of the disease remains unclear. Recent studies have found that the occurrence of PD is closely related to the intestinal microbiome, which is involved in the process of PD by affecting the intestinal barrier permeability, inflammation and oxidative stress levels and the release of neurotransmitters through the microbe-gut-brain axis. Dietary intervention, supplementation with suitable probiotics and fecal microbiota transplantation (FMT) can effectively alleviate or improve the symptoms of PD, and may be useful to treat the disease. However, due to the great heterogeneity of gut microbes, much work needs to be done to reveal the correlation between PD and intestinal microbiome.

Key words: Parkinson's disease (PD); intestinal microbiota; microbe-gut-brain axis

(Life Science Research, 2023, 27(6): 551-558)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的、复杂的慢性神经退行性疾病,于1817年首次被发现,主要影响中老年人群,是仅次于肿瘤

和心脑血管疾病的、严重威胁中老年人群健康的第三大杀手^[1]。PD在临床上大多表现为震颤、肌强直、运动迟缓等,同时可能伴有便秘、睡眠障碍、

收稿日期: 2022-11-01; 修回日期: 2023-05-29; 网络首发日期: 2023-06-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971086); 湖南省发育生物学与生物育种优势特色学科交叉研究项目(2022XKQ0205); 湖南省卫生健康委员会重点项目(202201065690); 湖南省普通高等学校教学改革研究项目(HNJG-2020-1286); 长沙市卫生健康委员会科研项目(KJ-B2023101); 湖南师范大学基层教学组织建设项目(202101003015)

作者简介: 许龙(1997—),女,湖南常德人,硕士研究生,研究方向为肠道微生物与神经系统疾病; *通信作者: 叶湘漓(1970—),男,湖南长沙人,博士,湖南师范大学教授,主要从事肠道微生物与人类疾病的相关性研究, E-mail: ye_xiangli@hunnu.edu.cn.

认知障碍、嗅觉障碍、抑郁等非运动症状; PD 的主要病理特征是大脑黑质的多巴胺能神经元受损,且在存活神经元内出现聚集的 α -突触核蛋白。尽管 PD 从被发现距今已历经了两个多世纪,但其病因至今仍未明确,也无法被治愈。PD 的发生可能与遗传、环境、氧化应激、神经炎症、异常蛋白质聚集等多种因素相关;有研究报道,肠道微生物群也参与到了 PD 的病程进展中,PD 可能最先开始于肠道微生物群的异常,然后才蔓延到大脑^[2]。

我国是 PD 的高发地区,中国人群的发病率约为 1.7%,全球患者约有一半以上在中国;预计到 2030 年,我国的 PD 患者可能达到 500 万人^[3],并引发一系列的医疗、公共卫生及社会福利等问题。因此,加强政府主导下的 PD 等神经系统疾病的防治工作已刻不容缓。

1 肠道微生物群与微生物-肠-脑轴

1.1 肠道微生物群

肠道微生物群被认为是最后一个被发现的人体“隐形器官”,主要由拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobia)等 5 个门的细菌组成,总量约为 3.8×10^{13} ^[4]。根据不同人群肠道优势菌属的特点,人体肠道可分为拟杆菌型、普氏菌型和瘤胃球菌型等 3 种肠型,各自呈现出不同的特质。肠道微生物群及其所生活的环境构成了人体最为庞大、最为复杂的微生态系统,即肠道微生态系统。肠道微生物相互依存、相互制约,通过参与机体新陈代谢、营养物质吸收、黏膜屏障保护及免疫反应等维持肠道微生态的稳定,肠道微生物群可能是人体健康与疾病的交界点,其组成和丰度的改变均可能导致疾病的发生^[5-6]。

1.2 微生物-肠-脑轴

肠道微生物群可借助神经、体液、免疫以及内分泌系统等实现与大脑之间的双向沟通。一方面,中枢神经系统可以通过各种信号影响肠道蠕动、消化分泌、营养物质的吸收以及菌群平衡等;另一方面,肠道微生物群可以释放多种神经递质并通过血脑屏障介导小胶质细胞的成熟和活化,或作用于神经内分泌系统,通过调节神经递质的浓度直接或间接地影响神经系统,进而影响机体的情绪和行为。微生物与肠道以及大脑之间的这种复杂通信机制即为微生物-肠-脑轴(microbe-gut-brain axis)。

近些年来,越来越多的数据证明,微生物-肠-脑轴的失调可能促进 PD 的发生发展^[7-8]。肠道微生物组成和丰度的失调将导致肠屏障受损,并诱发免疫炎症反应;而肠神经元和肠神经胶质细胞的激活可导致 α -突触核蛋白错误折叠,从而参与到 PD 的疾病进展中(图 1)。

2 帕金森病与肠道微生物群的相关性

2.1 PD 患者的胃肠道症状

胃肠道功能障碍是 PD 患者的常见症状,主要包括便秘、恶心呕吐、流涎、胃排空障碍、吞咽困难、小肠细菌过度生长、结肠运转时间减慢等。研究发现,PD 患者中,50%~80%会出现便秘,约 20%会产生恶心呕吐,70%~80%有流涎困扰,70%~100%有胃排空障碍,9%~82%有吞咽问题,约 54%存在小肠细菌过度生长,约 80%会出现结肠运转速度明显减慢、结肠运转时间明显延长;并且这些胃肠道症状是患者致残的重要原因^[9-11]。另有研究发现,在 PD 患者确诊之前,这些胃肠道症状就已经存在,且胃肠道症状出现的时间要远远早于运动症状^[12]。

2.2 PD 患者的肠道菌群紊乱

高通量测序技术具有高通量、高灵敏度、高准确性和低成本等优势,越来越被广泛地运用于生命医学领域。近些年,研究人员通过对肠道微生物群的高通量测序与生物信息学分析,揭示了肠道微生物群与部分人类疾病的关系。

2015 年,Scheperjans 等^[13]运用焦磷酸测序比较了 72 名 PD 患者与 72 名对照受试者的粪便微生物组,首次报道了 PD 患者的肠道菌群紊乱;结果显示,PD 患者肠道菌群中的普雷沃氏菌属(*Prevotella*)丰度较对照组减少了 77.6%,而乳杆菌(*Lactobacillus*)的数量则增加了 22 倍,并且肠杆菌科(Enterobacteriaceae)细菌的变化与患者的运动症状相关。随后,研究人员对 PD 患者与肠道菌群的关系进行了大量研究(表 1);尽管这些研究的结果因受试群体、采样方法、样本运输条件、测序平台、生物信息学方法与统计分析工具等不同而存在异质性,但多项研究均显示 PD 患者的某些肠道菌群出现了一致性改变,如普雷沃氏菌属^[14-16]和粪杆菌属(*Faecalibacterium*)^[16-19]的减少以及乳杆菌属^[14, 16, 20]、疣微菌门^[14, 21-22]、双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)^[15-16, 19, 22-24]和拟杆菌门^[18, 24-25]的增加。乳杆菌和双歧杆菌(*Bifidobacterium*)通常被视为有益菌,

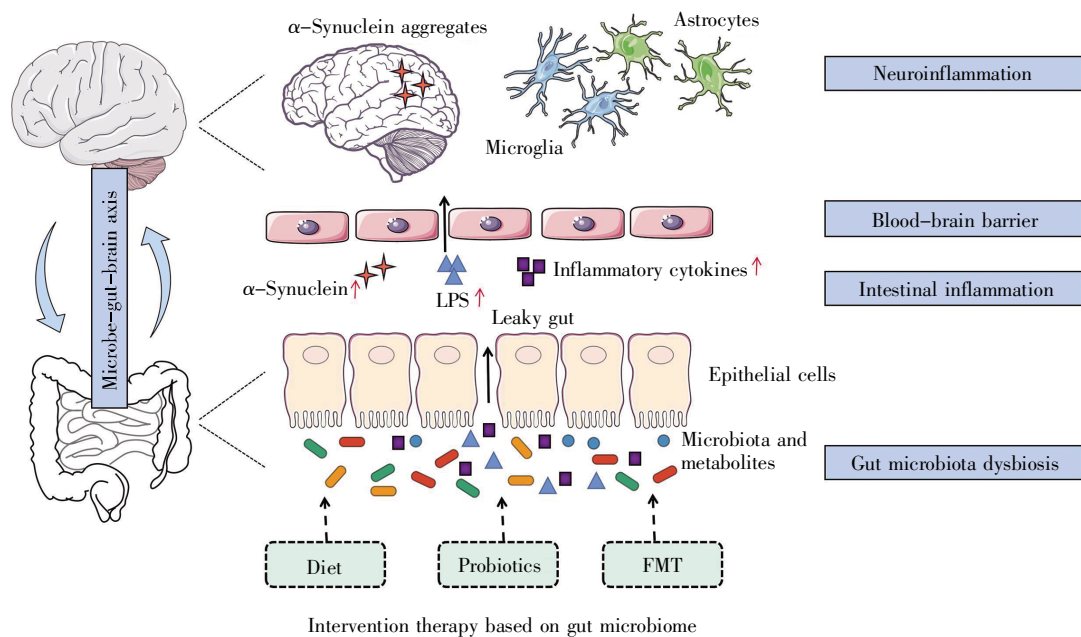


图 1 帕金森病肠道微生物失调概述

肠道微生物在肠道和大脑的双向交流中起着至关重要的作用。肠道微生物失调促使肠道通透性增加,同时具有促炎作用的肠道微生物代谢产物增多,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等,导致肠道炎症增加、 α -突触核蛋白聚集及神经炎症增加。基于肠道微生物的几种干预治疗方法可以改善肠道微生态失调,如饮食干预、益生菌干预及粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等。

Fig.1 Overview of dysregulation of gut microbiota in PD

Gut microbes play a crucial role in two-way communication between the gut and the brain. Intestinal microbial imbalance leads to increased intestinal permeability, increased intestinal microbial metabolites with pro-inflammatory effects, such as lipopolysaccharide (LPS), which can increase intestinal inflammation, α -synuclein aggregation and neuroinflammation. Several interventions based on intestinal microbes can improve intestinal microecological disorders, such as dietary intervention, probiotic intervention and fecal microbiota transplantation (FMT).

其在 PD 患者中丰度增高可能主要有以下两方面的原因: 1) 可能与 PD 药物有关^[26], 尤其是儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂; 2) 失调的 PD 患者微生物组发生了竞争性相互作用, 某些产短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)细菌[如罗氏菌属(*Roseburia*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)等]的物种减少与双歧杆菌的丰度增加有关^[27]。

此外, 也有多项研究^[15, 19-20, 24]发现 PD 患者中毛螺菌科(Lachnospiraceae)的含量降低, 毛螺菌科[如梭状芽胞杆菌属(*Clostridium*)、经黏液真杆菌属(*Blautia*)等]为 SCFA 产生菌, 与肠道健康相关, 可能对 PD 具有保护作用。另外, PD 患者中也存在较多的机会致病菌, 如普雷沃氏菌属、链球菌科(*Streptococcaceae*)及肠杆菌科的变形杆菌(*Proteus*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)等, 这些机会致病菌通常是无害的, 但当免疫系统受损或当它们侵入受损的肠黏膜时, 就会繁殖并加快促炎环境的形成, 引发感染, 从而促进 PD 的发展^[28]。

3 肠道微生物群对帕金森病的作用机制

3.1 肠道微生物群对肠屏障通透性的影响

完整的肠屏障对于维持肠道稳态至关重要; 肠屏障功能失调可诱发局部及全身炎症, 导致疾病的发生。肠道微生物的改变可促使肠道通透性改变。嗜黏蛋白艾克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*, 简称 Akk 菌)能利用肠上皮表面的黏液作为能量来源, 其数量增加可使肠道的通透性增加; 而肠道通透性增加将使肠道神经元暴露于肠道菌群的代谢产物中, 具有促炎作用的代谢产物(如脂多糖等)可促使局部炎症及氧化应激, 导致病理性的 α -突触核蛋白聚集, 进而引发 PD^[29]。与 Akk 菌不同, 产丁酸菌可通过代谢产生丁酸盐, 从而加强肠屏障和减少肠道通透性^[29]。

3.2 肠道微生物群参与神经炎症

小胶质细胞是中枢神经系统重要的免疫细胞, 既是抵御损伤和感染的第一防线, 也是炎症过程的核心。小胶质细胞可以通过吞噬细胞碎片、

表1 帕金森病患者与健康对照组之间的肠道菌群差异
Table 1 Differences in gut bacteria between PD patients and healthy controls

Number (PD patient/control)	Sequencing method	Decreased microbiome	Increased microbiome
80/77 ^[14]	16S rRNA	<i>Prevotella</i>	<i>Parabacteroides</i> , Verrucomicrobia, <i>Akkermansia</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Mucispirillum</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Enterococcus</i> and <i>Lactobacillus</i>
64/64 ^[15]	16S rRNA	Prevotellaceae, Lachnospiraceae, Puniceicoccaceae, <i>Roseburia</i> , <i>Blautia</i> , <i>Prevotella</i> and <i>Clostridium</i> XIVa	Bifidobacteriaceae, Rikenellaceae, Lactobacillaceae and <i>Bifidobacterium</i>
89/66 ^[16]	16S rDNA	<i>Dorea</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bacteroides massiliensis</i> , <i>Stoquefichus massiliensis</i> , <i>Bacteroides coprocola</i> , <i>Blautia gluceracea</i> , <i>Dorea longicatena</i> , <i>Bacteroides dorei</i> , <i>Bacteroides plebeus</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> and <i>Ruminococcus callidus</i>	<i>Christensenella</i> , <i>Catabacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Christensenella minuta</i> , <i>Catabacter hongkongensis</i> , <i>Lactobacillus mucosae</i> , <i>Ruminococcus bromii</i> and <i>Papillibacter cinnamivorans</i>
24/14 ^[17]	16S rRNA	<i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> and <i>Ruminococcus</i>	<i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Proteus</i> and <i>Enterococcus</i>
71/30 ^[18]	16S rRNA	<i>Coprococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> and <i>Clostridium</i>	Bacteroidaceae, Ruminococcaceae, Streptococcaceae, <i>Bacteroides</i> , <i>Streptococcus</i> and <i>Veillonella</i>
197/103 ^[19]	16S rRNA	Lachnospiraceae, <i>Roseburia</i> and <i>Faecalibacterium</i>	Christensenellaceae, Desulfovibrionaceae, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Bilophila</i> and <i>Akkermansia</i>
80/72 ^[20]	16S rRNA	Lachnospiraceae, <i>Roseburia</i>	Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, <i>Citrobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> and unclassified Enterobacteriaceae
63/137 ^[21]	16S rRNA	Bacteroidetes, Fusobacteria and <i>Fusobacterium</i>	Firmicutes, Actinobacteria, Verrucomicrobia, <i>Oscillospira</i> and <i>Akkermansia</i>
64/51 ^[22]	16S rRNA	<i>Bacteroides</i> , <i>Blautia</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Pseudobutyrvibrio</i> , <i>Brevibacterium</i> , <i>Dolichospermum</i> , <i>Coprococcus</i> and <i>Odoribacter</i>	Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, <i>Akkermansia</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Serratia</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prostheobacter</i> , <i>Enterobacter</i> and <i>Slackia</i>
75/45 ^[23]	16S rRNA	Tenericutes, Euryarchaeota, Firmicutes, Streptococcaceae, Methylobacteriaceae, Comamonadaceae, Brucellaceae, Pasteurellaceae, Micrococcaceae, Methanobacteriacea	Eubacteriaceae, Bifidobacteriaceae, Aerococcaceae, Desulfovibrionaceae
197/130 ^[24]	16S rRNA	<i>Blautia</i> , <i>Roseburia</i> and Lachnospiraceae	Bacteroidetes, Bifidobacteriaceae, Lactobacillaceae, Christensenellaceae and Verrucomicrobiaceae
51/48 ^[25]	16S rRNA	Lactobacillaceae, Lactobacillales, Bacteroidales_S24-7_group, Bacilli and <i>Lactobacillus</i>	<i>Akkermansia</i> , <i>Methanobrevibacter smithii</i> , <i>Ruminococcus callidus</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Parabacteroides merdae</i> and <i>Prevotella copri</i>

入侵的病原体等, 促进组织修复, 有效的吞噬作用对于维持中枢神经系统的稳态至关重要^[30]。但小胶质细胞的过度激活会导致神经毒性因子、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子以及一氧化氮(nitric oxide, NO)、趋化因子等物质的增加, 从而参与神经变性相关的炎症过程, 导致神经元损伤^[31]。

小胶质细胞诱导的神经炎症被认为是PD发生机制的重要因素之一, 在PD患者的黑质样本中, 研究者发现了活化小胶质细胞的聚集和促炎细胞因子的浸润^[32]。有实验发现: 与正常对照组相比, PD小鼠肠道微生态失调, 其结肠及纹状体中的Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4)及TNF- α

的表达均有提高, 而粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可减轻PD小鼠肠道微生态失调并使PD小鼠TNF- α 及TLR4的表达降低, 这说明肠道微生态失调与TLR4/TNF- α 信号通路介导的肠道炎症以及神经炎症在PD发生机制中关系密切^[33]。此外, 多种由肠道微生物分泌的神经递质也参与到小胶质细胞的成熟和激活中, 如乳杆菌产生的乙酰胆碱以及乳杆菌、双歧杆菌产生的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等都可以直接或间接地影响小胶质细胞的激活^[34]。

3.3 肠道微生物群对内分泌紊乱的影响

某些细菌的代谢产物, 如SCFA、GABA、多巴胺等, 可通过血液循环调节大脑中相关代谢产物的水平, 从而调节大脑的功能和认知, 并参与调

控神经系统疾病^[35]。

SCFA 是肠道微生物发酵的主要产物,主要由盲肠和近端结肠中的厌氧菌通过膳食纤维的发酵以及少量蛋白质和肽产生。SCFA 多以离子形式存在,其中以乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐最为丰富,具有重要的肠道和免疫调节功能^[36]。SCFA 不仅可以调节结肠黏膜稳态,还能调节神经元的兴奋性。口服 SCFA 可以使无菌动物中小胶质细胞的功能受损程度降低^[37]。为了了解 SCFA 是否能改善 PD 症状以及哪些 SCFA 最有效,有研究用 3 种不同的 SCFA (醋酸钠、丙酸钠和丁酸钠)处理神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的 PD 小鼠,并检测它们对运动损伤和多巴胺能神经元变性的影响,发现口服丁酸钠显著抑制了 MPTP 诱导的 PD 小鼠的神经炎症并减弱了小胶质细胞的过度激活,而且丁酸钠可以通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路中的 P-p38、P-Jun 激酶(P-Jun kinase, P-JNK)蛋白质水平来缓解 PD 患者黑质致密部的神经炎症^[38]。

GABA 是一种抑制性神经递质,可由乳杆菌及双歧杆菌等产生,对于调节肠道神经系统中的突触传递、肠道运动和炎症有重要作用。有研究发现,PD 患者脑干上部的 GABA 水平较低,提示脑干中的 GABA 能缺陷可能与 PD 病理相关^[39]。另有研究表明,PD 患者基底神经节的 GABA 水平显著升高,GABA 能神经传递的改变可能导致 PD 的中轴症状^[40]。

多巴胺是一种儿茶酚胺类神经递质,参与调控中枢神经系统。PD 的重要特点是多巴胺系统失调;多巴胺能神经元变性使多巴胺大量减少,最终导致 PD 发生。有报道指出,在人体肠道的葡萄球菌(*Staphylococcus*)中可检测到多巴胺的产生,人体内超过一半的多巴胺均在肠道合成^[35]。

4 肠道微生物群对帕金森病的干预治疗

4.1 饮食干预

蛋白质、碳水化合物、脂肪和膳食纤维等膳食营养素的摄入比例可以直接或间接地塑造肠道菌群的组成和功能,改变宿主及其微生物的代谢和转录谱,影响菌群的免疫调节作用及下游代谢活动,在宿主生理调节中发挥重要作用。有研究曾对约 4.8 万美国人进行了近 30 年的随访,结果显示,

坚持健康饮食,多吃蔬菜和坚果及适量饮酒等可以减少便秘、白天嗜睡和抑郁等 PD 前驱症状^[41]。

不同饮食模式对神经退行性疾病也有不同影响。以大量精加工糖、饱和脂肪酸、碳水化合物和少量维生素、膳食纤维为特征的西式饮食与神经退行性疾病呈正相关;而生酮饮食、地中海饮食、植物性饮食及热量限制饮食与神经退行性疾病呈负相关^[42]。原因在于,西式饮食因缺乏膳食纤维会干扰 SCFA 的生成,而高脂饮食又会刺激胆汁酸的分泌,并改变肠道微生物群的组成,促进耐胆汁酸细菌的增加,最终加剧 PD 的严重程度及神经炎症。生酮饮食也可以改变肠道微生物群的组成,主要使乳杆菌数量增加,而双歧杆菌和产硫酸盐的脱硫弧菌减少;同时,生酮饮食在改善运动障碍方面效果显著。地中海饮食中的高纤维有利于产生 SCFA 的细菌,从而增加 SCFA 的水平,降低 PD 风险。植物性饮食含有大量的抗氧化剂以及维生素 A、C、E 等,有助于降低 PD 患者氧化应激及炎症水平;而且,水果、蔬菜、谷物和茶叶中的植物化学物质也能改善肠道菌群失调。热量限制饮食可增加 β -羟丁酸盐、成纤维细胞生长因子 21 和胃饥饿素水平,从而对 PD 患者起到一定的神经保护作用^[43]。

4.2 益生菌干预

益生菌主要包括酵母菌(yeast)、乳杆菌、双歧杆菌等,通过定植在人类肠道,改变肠道菌群组成,生成有机酸和抗微生物产物,减少致病菌的黏附,从而起到保护肠道健康的作用。此外,益生菌还具有促进营养物质吸收、提高机体抗氧化及抗炎水平、保护肠屏障等作用^[44]。有证据表明,双歧杆菌和乳杆菌的水平与左旋多巴摄入量有关;而且乳杆菌可以产生一种细菌酶,将左旋多巴代谢成多巴胺,从而减少药物的作用^[36]。

大量研究表明,益生菌在 PD 的治疗中具有积极作用^[45-53](表 2)。在一项随机双盲安慰剂对照试验中,34 名 PD 患者每日补充多菌株益生菌胶囊,包括乳杆菌属、双歧杆菌属及肠球菌属(*Enterococcus*)等 8 种益生菌,持续干预 4 周,结果显示使用益生菌胶囊的 PD 患者便秘症状有明显改善^[45]。另一项随机双盲安慰剂对照试验显示,对 PD 患者进行 12 周益生菌(包括乳杆菌属和双歧杆菌属)干预,能降低运动障碍统一帕金森病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)评分^[46]。此外,益生菌能重建 PD 患者中失调的脂

表 2 益生菌对 PD 患者的作用
Table 2 Effect of probiotics on patients with PD

Probiotics	Subject	Dose	Treatment duration	Outcome
Multi-strain probiotics ^[45]	Human	1×10 ¹⁰ CFU/d	4 weeks	Effectively improve constipation
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> and <i>Lactobacillus fermentum</i> ^[46]	Human	8×10 ⁹ CFU/d	12 weeks	Have useful impact on MDS-UPDRS, hs-CRP, GSH, MDA, and insulin metabolism
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> and <i>Bifidobacterium longum</i> ^[47]	Human	3×10 ¹⁰ CFU (twice daily)	8 weeks	Improve bowel opening frequency and whole gut transit time
<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> ^[48]	Human	<i>Bacillus licheniformis</i> , 2.5×10 ⁹ CFU, 2 capsules each time, three times daily; BIFICO, 1×10 ⁷ CFU per strain, 4 capsules each time, twice daily	12 weeks	Improve the constipation symptoms and positively affect the gut microbiota
<i>Bifidobacterium breve</i> ^[49]	Mouse	1×10 ⁹ CFU/d	4 days	Improves cognitive deficits and restores the facilitation of contextual fear extinction
<i>Bifidobacterium breve</i> ^[50]	Mouse	1×10 ⁹ CFU/d	5 weeks	Protects dopaminergic neurons and suppresses glial cell hyperactivation and neuroinflammation
<i>Clostridium butyricum</i> ^[51]	Mouse	5×10 ⁸ CFU/d	4 weeks	Improves motor deficits, dopaminergic neuron loss, synaptic dysfunction and microglia activation
<i>Lactobacillus plantarum</i> ^[52]	Mouse	2×10 ⁸ CFU/d	14 days	Suppresses oxidative stress, represses proinflammatory response, and modulates gut microbiota
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> ^[53]	Rat	1×10 ⁹ CFU/d	6 weeks	Selectively improves hippocampal-dependent cognitive deficits

注: CFU, 菌落形成单位; MDS-UPDRS, 国际运动障碍疾病协会-统一帕金森病评定量表; hs-CRP, 超敏 C 反应蛋白; GSH, 谷胱甘肽; MDA, 丙二醛; BIFICO, 培菲康(益生菌制剂)。

Notes: CFU, colony forming unit; MDS-UPDRS, the Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; GSH, glutathione; MDA, malondialdehyde; BIFICO, a probiotic cocktail.

质代谢及葡萄糖代谢, 减少外周及中枢炎症因子水平, 对 PD 患者具有潜在的神经保护特性, 并能改善 PD 患者震颤、运动迟缓等症状^[54-55]。尽管益生菌在 PD 中显示出众多优势, 但其对 PD 影响的确切机制仍有待阐明, 详细分析益生菌的菌株类型、菌株组合、干预持续时间和应用剂量等对 PD 患者至关重要。

4.3 粪菌移植

粪菌移植是将供者粪便中的肠道菌群转移到受者肠道, 以修复受者损伤的肠道微环境, 改善其肠道微生态, 从而达到治疗疾病的效果。粪菌移植可调节肠道菌种丰度及多样性, 恢复抗炎菌比例, 目前已越来越多地被用于治疗神经系统疾病^[56-57]。

粪菌移植在治疗 PD 等神经退行性疾病方面同样展现了巨大的潜力。一名 71 岁的男性 PD 患者在接受粪菌移植治疗后, 腿部震颤明显减轻, 便秘症状也有所缓解^[58]。15 名 PD 患者经粪菌移

植治疗后, 睡眠和生活质量均得到改善, 焦虑和抑郁也得到部分缓解^[59]。此外, 多个案例均表明, 粪菌移植在恢复肠道稳态、缓解便秘和运动症状以及重塑 PD 患者肠道微生物组等方面发挥了作用^[60]。不过, 目前仍缺少衡量粪菌移植治疗效果的科学标准, 且有关粪菌移植的操作技术以及如何避免医源性感染、如何长期保持移植菌群的活力等问题也亟待解决。

5 总结与展望

尽管 PD 的病因复杂, 但越来越多的证据表明 PD 起源于肠道, 与肠道微生物群有着不可分割的联系; 肠道微生物异常可引起肠屏障通透性改变、神经炎症、氧化应激水平增高以及内分泌紊乱等, 并通过微生物-肠-脑轴途径参与 PD 的发生发展。基于肠道微生物群及其代谢产物的治疗方法(如饮食干预、益生菌干预、粪菌移植等)可以

作为缓解和治疗 PD 的有效方式,在 PD 患者康复治疗中具有巨大的潜力。

需要注意的是,虽然目前国内外有关肠道微生物群与 PD 发生相关性的研究很多,但获得的一致性结果却很少,更缺乏具有划时代意义的标志性成果。肠道微生物群是一个高度动态的系统,可能随着个体的种群、国家、民族、地域、年龄、性别、生活方式和生理特征等的不同而出现极大的异质性。如果病例与对照之间的差异不均等,则可能会混淆肠道微生物群的分析,加剧产生假因果关系的风险,最终获得与人类疾病相关的虚假微生物关联。总的来讲,PD 与肠道微生物群的相关性仍需要在有针对性的大规模人群中进一步验证,其研究任重而道远。

参考文献(References):

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志(Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (fourth edition)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2020, 53(12): 973-986.
- [2] BRAAK H, RÜB U, GAI W P, *et al.* Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen[J]. Journal of Neural Transmission, 2003, 110(5): 517-536.
- [3] DORSEY E R, CONSTANTINESCU R, THOMPSON J P, *et al.* Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030[J]. Neurology, 2007, 68(5): 384-386.
- [4] QUAN Y, ZHANG K X, ZHANG H Y. The gut microbiota links disease to human genome evolution[J]. Trends in Genetics, 2023, 39(6): 451-461.
- [5] 梁仙志, 廖旻晶, 王宏波, 等. 肠道微生物群与部分人类疾病的研究进展[J]. 基因组学与应用生物学(LIANG Xianzhi, LIAO Minjing, WANG Hongbo, *et al.* Research progress on the relation of human gut microbiota and some diseases[J]. Genomics and Applied Biology, 2020, 39(12): 5874-5880.
- [6] 王宏波, 王宇鹏, 谭超超, 等. 肠道微生物与自闭症谱系障碍[J]. 中国微生态学杂志(WANG Hongbo, WANG Yupeng, TAN Chao-chao, *et al.* Gut microbiota and autism spectrum disorder[J]. Chinese Journal of Microecology), 2020, 32(1): 104-107.
- [7] KLANN E M, DISSANAYAKE U, GURRALA A, *et al.* The gut-brain axis and its relation to Parkinson's disease: a review[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021, 13: 782082.
- [8] TAN A H, LIM S Y, LANG A E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease: from basic research to the clinic[J]. Nature Reviews Neurology, 2022, 18(8): 476-495.
- [9] FASANO A, VISANJI N P, LIU L W C, *et al.* Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. The Lancet Neurology, 2015, 14(6): 625-639.
- [10] POIRIER A A, AUBÉ B, CÔTÉ M, *et al.* Gastrointestinal dysfunctions in Parkinson's disease: symptoms and treatments[J]. Parkinson's Disease, 2016, 2016: 6762528.
- [11] PFEIFFER R F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Current Treatment Options in Neurology, 2018, 20(12): 54.
- [12] CHIDAMBARAM S B, ESSA M M, RATHIPRIYA A G, *et al.* Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: tales of a vicious cycle[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2022, 231: 107988.
- [13] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A B, *et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Movement Disorders, 2015, 30(3): 350-358.
- [14] LIN C H, CHEN C C, CHIANG H L, *et al.* Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease[J]. Journal of Neuroinflammation, 2019, 16: 129.
- [15] AHO V T E, PEREIRA P A B, VOUTILAINEN S, *et al.* Gut microbiota in Parkinson's disease: temporal stability and relations to disease progression[J]. EBioMedicine, 2019, 44: 691-707.
- [16] PETROV V A, SALTYSKOVA I V, ZHUKOVA I A, *et al.* Analysis of gut microbiota in patients with Parkinson's disease[J]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2017, 162(6): 734-737.
- [17] LI W, WU X L, HU X, *et al.* Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features[J]. Science China Life Sciences, 2017, 60(11): 1223-1233.
- [18] COSMA-GRIGOROV A, MEIXNER H, MROCHEN A, *et al.* Changes in gastrointestinal microbiome composition in PD: a pivotal role of covariates[J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11: 1041.
- [19] CIRSTEAN M S, YU A C, GOLZ E, *et al.* Microbiota composition and metabolism are associated with gut function in Parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2020, 35(7): 1208-1217.
- [20] PIETRUCCI D, CERRONI R, UNIDA V, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2019, 65: 124-130.
- [21] ZHANG F, YUE L Y, FANG X, *et al.* Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients/healthy spouses and its association with clinical features[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2020, 81: 84-88.
- [22] VASCELLARI S, PALMAS V, MELIS M, *et al.* Gut microbiota and metabolome alterations associated with Parkinson's disease[J]. mSystems, 2020, 5(5): e00561-20.
- [23] LIN A Q, ZHENG W X, HE Y, *et al.* Gut microbiota in patients with Parkinson's disease in Southern China[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2018, 53: 82-88.
- [24] HILL-BURNS E M, DEBELIUS J W, MORTON J T, *et al.* Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome[J]. Movement Disorders, 2017, 32(5): 739-749.
- [25] LI C X, CUI L, YANG Y M, *et al.* Gut microbiota differs between Parkinson's disease patients and healthy controls in Northeast China[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2019, 12: 171.
- [26] LI Z, LIANG H F, HU Y Y, *et al.* Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: a systematic review[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2023, 29(1): 140-157.
- [27] WALLEN Z D, DEMIRKAN A, TWA G, *et al.* Metagenomics of Parkinson's disease implicates the gut microbiome in multiple disease mechanisms[J]. Nature Communications, 2022, 13: 6958.

- [28] WALLEN Z D, APPAH M, DEAN M N, *et al.* Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: evidence for overabundance of opportunistic pathogens[J]. NPJ Parkinson's Disease, 2020, 6: 11.
- [29] HIRAYAMA M, OHNO K. Parkinson's disease and gut microbiota[J]. Annals of Nutrition & Metabolism, 2021, 77(Suppl. 2): 28–35.
- [30] ZHOU T, LI Y X, LI X Y, *et al.* Microglial debris is cleared by astrocytes via C4b-facilitated phagocytosis and degraded via RUBICON-dependent noncanonical autophagy in mice[J]. Nature Communications, 2022, 13: 6233.
- [31] TRICHKA J, ZOU W Q. Modulation of neuroinflammation by the gut microbiota in prion and prion-like diseases[J]. Pathogens, 2021, 10(7): 887.
- [32] 朱睿放, 张宇, 卢应梅. 小胶质细胞及其介导的神经炎症在帕金森病中的作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版) (ZHU Ruifang, ZHANG Yu, LU Yingmei. The role of microglia and microglia-mediated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)), 2023, 43(4): 569–576.
- [33] SUN M F, ZHU Y L, ZHOU Z L, *et al.* Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2018, 70: 48–60.
- [34] ABDEL-HAQ R, SCHLACHETZKI J C M, GLASS C K, *et al.* Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2019, 216(1): 41–59.
- [35] CHEN Y J, XU J Y, CHEN Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders[J]. Nutrients, 2021, 13(6): 2099.
- [36] ZHENG S Y, LI H X, XU R C, *et al.* Potential roles of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease[J]. Ageing Research Reviews, 2021, 69: 101347.
- [37] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS A L, JAITIN D, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nature Neuroscience, 2015, 18(7): 965–977.
- [38] HOU Y C, LI X Q, LIU C, *et al.* Neuroprotective effects of short-chain fatty acids in MPTP induced mice model of Parkinson's disease[J]. Experimental Gerontology, 2021, 150: 111376.
- [39] SONG Y L, GONG T, SALEH M G, *et al.* Upper brainstem GABA levels in Parkinson's disease[J]. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2021, 34(5): 689–696.
- [40] O'GORMAN TUURA R L, BAUMANN C R, BAUMANN-VOGEL H. Beyond dopamine: GABA, glutamate, and the axial symptoms of Parkinson disease[J]. Frontiers in Neurology, 2018, 9: 806.
- [41] MOLSBERY S, BJORNEVIK K, HUGHES K C, *et al.* Diet pattern and prodromal features of Parkinson disease[J]. Neurology, 2020, 95(15): e2095–e2108.
- [42] TAN L Y, YEO X Y, BAE H G, *et al.* Association of gut microbiome dysbiosis with neurodegeneration: can gut microbiome-modifying diet prevent or alleviate the symptoms of neurodegenerative diseases?[J]. Life, 2021, 11(7): 698.
- [43] CHU C Q, YU L L, CHEN W, *et al.* Dietary patterns affect Parkinson's disease via the microbiota-gut-brain axis[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 116: 90–101.
- [44] BLOEM B R, OKUU M S, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. The Lancet, 2021, 397(10291): 2284–2303.
- [45] TAN A H, LIM S Y, CHONG K K, *et al.* Probiotics for constipation in Parkinson disease: a randomized placebo-controlled study[J]. Neurology, 2021, 96(5): e772–e782.
- [46] TAMTAJI O R, TAGHIZADEH M, DANESHVAR KAKHAKI R, *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clinical Nutrition, 2019, 38(3): 1031–1035.
- [47] IBRAHIM A, ALI R A R, MANAF M R A, *et al.* Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0244680.
- [48] DU Y T, LI Y, XU X J, *et al.* Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2022, 103: 92–97.
- [49] ISHII T, FURUOKA H, KAYA M, *et al.* Oral administration of probiotic *Bifidobacterium breve* improves facilitation of hippocampal memory extinction via restoration of aberrant higher induction of neuropsin in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. Biomedicine, 2021, 9(2): 167.
- [50] LI T T, CHU C Q, YU L L, *et al.* Neuroprotective effects of *Bifidobacterium breve* CCFM1067 in MPTP-induced mouse models of Parkinson's disease[J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4678.
- [51] SUN J, LI H J, JIN Y J, *et al.* Probiotic *Clostridium butyricum* ameliorated motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease via gut microbiota-GLP-1 pathway[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2021, 91: 703–715.
- [52] WANG L, ZHAO Z J, ZHAO L, *et al.* *Lactobacillus plantarum* DP189 reduces α -SYN aggravation in MPTP-induced Parkinson's disease mice via regulating oxidative damage, inflammation, and gut microbiota disorder[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(4): 1163–1173.
- [53] XIE C, PRASAD A A. Probiotics treatment improves hippocampal dependent cognition in a rodent model of Parkinson's disease[J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1661.
- [54] LETA V, RAY CHAUDHURI K, MILNER O, *et al.* Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: a systematic review of preclinical and clinical evidence[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2021, 98: 59–73.
- [55] GAZERANI P. Probiotics for Parkinson's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(17): 4121.
- [56] VENDRIK K E W, OOIJEVAAR R E, DE JONG P R C, *et al.* Fecal microbiota transplantation in neurological disorders[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 98.
- [57] MATHESON J T, HOLSINGER R M D. The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of neurodegenerative diseases: a review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(2): 1001.
- [58] HUANG H L, XU H M, LUO Q L, *et al.* Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: a case report[J]. Medicine, 2019, 98(26): e16163.
- [59] XUE L J, YANG X Z, TONG Q, *et al.* Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: a preliminary study[J]. Medicine, 2020, 99(35): e22035.
- [60] KUAI X Y, YAO X H, XU L J, *et al.* Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation[J]. Microbial Cell Factories, 2021, 20: 98.