

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0280-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240135

帕金森病胃肠动力障碍发病机制和治疗的研究进展

张 灿, 陈 艳

(滨州医学院附属医院消化内科, 山东 滨州 256603)

[摘要] 帕金森病(PD)患者胃肠动力障碍发生在疾病的早期阶段,甚至在运动症状出现前阶段。胃肠动力障碍是胃肠功能障碍中的一种,不仅影响药物的吸收,使PD患者的病程恶化,而且严重影响患者的生活质量。因此,寻找新的治疗靶点以减轻PD诱导的胃肠道动力障碍,对改善PD患者的病程进展和生活质量至关重要。胃肠动力功能高度依赖于肠道健康和调控胃肠运动的中枢神经。健康的肠道与肠道屏障的完整性、肠道菌群、神经炎症及负责胃肠道收缩和舒张肠道神经元的正常功能有密切关联,而PD患者的肠道功能均受到一定程度的损害。现对肠道神经系统、中枢神经系统和肠道微生物等在PD患者胃肠动力障碍发生发展过程中的影响进行综述,并总结目前可用的治疗方法及其局限性,旨在为PD患者胃肠动力障碍的治疗提供新的思路。

[关键词] 帕金森病; 胃肠动力障碍; 肠神经系统; 肠道微生物

[中图分类号] R742.5 **[文献标志码]** A

Research progress in pathogenesis and treatment of gastrointestinal motility disorders in Parkinson's disease

ZHANG Can, CHEN Yan

(Department of Gastroenterology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China)

[Abstract] The gastrointestinal motility disorder of the patients with Parkinson's disease (PD) occurs in the early stages of this disease, even before the onset of motor symptoms. The gastrointestinal motility disorder is one type of gastrointestinal dysfunction, not only affect the absorption of medication, exacerbating the progression of PD, but also severely impact the quality of life of the patients. Therefore, it is essential to find new therapeutic targets to alleviate PD-induced gastrointestinal dysmotility in order to improve the progression of the disease and the quality of life of the patients. The gastrointestinal motility function is highly dependent on the health of the gut and central nervous regulating the gastrointestinal movements. A healthy gut is closely related to the integrity of the intestinal barrier, gut microbiota, neuroinflammation, and the normal function of enteric neurons responsible for the contraction and relaxation of the gastrointestinal tract. The gut function of the PD patients is compromised to some extent. This review summarizes the effects of the enteric nervous system, central nervous system, and gut microbiota on the development of gastrointestinal motility disorder of the PD patients; it also outlines the current therapeutic methods available and their limitations, with the aim of providing the new insights into the treatment of gastrointestinal motility disorder of the PD patients.

[Keywords] Parkinson's disease; Gastrointestinal motility disorder; Enteric nervous system; Gut microbiota

[收稿日期] 2022-10-14

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81700472); 山东省科技厅自然科学基金项目(ZR2022MH153)

[作者简介] 张 灿(1996-),女,山东省济宁市人,在读硕士研究生,主要从事神经调控治疗胃肠道疾病方面的研究。

[通信作者] 陈 艳,副主任医师,硕士研究生导师(E-mail: chenyanfeihong0906@163.com)

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是仅次于阿尔茨海默病的第二常见神经系统疾病, 影响全球约 1% 的 60 岁以上人群^[1]。PD 主要的病理特征是多巴胺能神经元的缺失, 纹状体多巴胺水平的降低, 出现由 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 和泛素蛋白积累形成的路易小体^[2], 其运动症状主要包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势不稳等典型的表现, 但胃肠道动力障碍、感觉障碍和精神障碍等非运动症状在 PD 中的发生率也较高^[3]。PD 患者胃肠动力障碍以吞咽困难、胃排空延迟和便秘等胃肠道症状为主要临床表现^[3]。在全球范围内随着 PD 发病率的不断升高, PD 患者胃肠功能障碍越来越受到重视, 但其确切的发病机制尚未明确。近年来针对 PD 患者便秘和胃轻瘫的发病机制进行了大量研究, 主要针对肠神经元的缺失和肠道炎症在 PD 发生发展过程中对胃肠动力的影响, 同时肠道微生物群和肠道屏障在胃肠动力障碍中的作用也越来越被重视, 但目前发表的综述报道多以描述和评估胃肠道症状为主, 关于胃肠动力障碍发生发展机制的研究较少。现结合近年来国内外相关研究进展, 对影响 PD 患者胃肠动力的病理因素进行分析, 并对近年来较新的治疗方法进行回顾总结, 以期对 PD 患者相关胃肠动力障碍的治疗提供新的思路。

1 PD 相关胃肠动力障碍的发病机制

1.1 肠道神经系统 (enteric nervous system, ENS) 受损

在 PD 的早期阶段就已经检测到 ENS 中存在路易小体的异常积累^[4], ENS 的功能障碍可能促进 PD 患者胃肠道症状的发展。ENS 是 PD 发生病理改变的起源和入口, 并且通过迷走神经传播蔓延至中枢神经系统, 进而发生进一步的黑质病变^[5]。ENS 由食管向下延伸至直肠, 通过迷走神经、盆腔神经和交感神经 (椎前神经节) 与中枢神经系统相互作用, 调节整个胃肠道的收缩、舒张、分泌和吸收^[1]。

1.1.1 肠道神经元选择性缺失 研究^[6]证实: PD 患者和动物模型中存在部分肠道神经元的缺失, 并且与年龄的增长呈正相关关系。一方面, 除了黑质中多巴胺能神经元的缺失外, 在 ENS 中也观察到多巴胺能神经元的减少。ANDERSON 等^[7]发现: 注射 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-

tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 PD 模型小鼠肠道中多巴胺能神经元损失 40%。SINGARAM 等^[8]在一项针对严重便秘 PD 患者的研究中证实: 11 例 PD 患者中有 9 例患者多巴胺能肠神经元明显少于正常对照组。胃肠道中的多巴胺能神经元比其他肠道神经元更容易受损^[9]。由于外源性多巴胺可抑制肠道平滑肌的收缩, 因此肠道多巴胺能神经元的缺失与肠道动力之间的关系仍有待阐明。NAKAMORI 等^[10]研究了肠道内源性多巴胺在调节肠道蠕动中的作用, 结果显示: 神经释放的多巴胺主要通过 D1 样受体激活氮能系统, 从而使近端结肠扩张以维持正常的蠕动波, 证实多巴胺能神经元缺失与结肠运动障碍之间存在因果关系。

另一方面, 肠道非多巴胺能神经元的改变主要包括胆碱乙酰转移酶 (recombinant choline acetyltransferase, ChAT)、神经元一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 和血管活性肠多肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 的变化^[11-12]。不同研究甚至不同动物模型中的结果并不完全一致, 但无论是 PD 动物模型还是 PD 患者, 肠道神经元改变的同时都伴有胃肠道动力失调。尽管无法确定损伤的肠神经元为何种类型, 但是近年来的多项研究均将肠道神经元的改善判定为胃肠道动力改善的表现之一。

1.1.2 肠神经胶质细胞反应 ENS 不仅包含各种功能不同的肠神经元, 还包含大量的肠神经胶质细胞。肠神经胶质细胞相当于中枢神经系统中的星形胶质细胞, 具有支持和保护神经元环境的功能, 同时肠神经胶质细胞对于维持胃肠道活动稳态也具有重要作用^[13]。研究^[14]报道: 肠神经胶质细胞的异常激活及其促炎表型可能是 PD 相关 ENS 功能障碍的重要致病因素。其具体表现为: 肠神经胶质细胞被肠道神经元中 α -syn 的错误折叠体所激活, 分泌大量促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6), 进而激活促炎信号通路, 包括磷酸化核因子 κ B (phosphorylated nuclear factor-kappa B, p-NF- κ B) / p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路, 同时活化的肠神经胶质细胞在神经元-上皮界面充当抗原呈递细胞, 触发 CD4 + T 淋巴细胞的异常活化。上述事件放大了促

炎环境、损伤肠道屏障和正常的细胞信号传导,影响肠道平滑肌的收缩,导致肠道运输时间改变^[15-16]。此外,研究^[17]显示:鱼藤酮诱导的PD小鼠可激活肠神经胶质细胞并延长肠道运输时间,证实肠神经胶质细胞的异常激活与肠道运动的变化有密切关联。肠神经胶质细胞对ENS也具有神经保护作用。ISOOKA等^[18]证实:肠神经胶质细胞中抗氧化分子谷胱甘肽(glutathione, GSH)和褪黑素(melatonin, MT)的上调可以防止PD小鼠肌间神经丛的缺失。研究^[19]显示:PD便秘患者血清中胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)水平降低,导致肠黏膜屏障功能受损,使ENS更容易受到肠道菌群的影响,可能是PD患者便秘的原因之一。总之,肠神经胶质细胞可能通过参与神经炎症和分泌神经元保护因子调节肠道运动,因此靶向肠神经胶质细胞的炎症和上调神经保护因子可能是改善肠道动力的潜在治疗途径。

1.2 迷走神经背侧运动核(dorsal motor nucleus of vagus, DMV)受累

研究^[20]显示:DMV在PD病程早期就受到严重的影响,并且其中超过50%的细胞中存在 α -syn的异常累积。有研究者^[21]提出假说:在大脑中, α -syn的错误聚集体是从DMV开始积累的,随后扩散到脑桥,再到中脑(黑质),最后扩散到大脑皮质。一项将病理性 α -syn预先形成的原纤维注射到小鼠十二指肠和幽门肌层中的研究也得出同样的结论^[22]。

ANSELMINI等^[23]在百草枯诱导的PD模型中发现一种新型黑质-迷走神经通路,该通路能够通过激活DMV胆碱能神经元和A2区儿茶酚胺能神经元上的多巴胺1受体来增加胃张力和胃动力。该通路的发现不仅为上述假说^[21]提供了证据,并且该通路可能是DMV受累引起胃肠功能改变的具体发病机制。此外,YANG等^[24]发现:下丘脑外侧核(lateral hypothalamic nucleus, LHN)和食欲素(orexin, OX)通过黑质-DMV通路调节上消化道功能,黑质-LHN-DMV通路受损可能导致PD患者胃功能障碍。同时,另一项研究^[25]显示:DMV神经元中Kv4离子通道密度的选择性生理失调与迷走神经输出减少有关,可减缓胃肠运动。

1.3 肠道微生物生态失调

肠道微生物群及其产生的各种代谢产物与宿主

的健康有密切关联。肠道微生物群失调已经被公认为是PD的一个特征。SAMPSON等^[26]研究显示:经抗生素治疗的PD动物模型中 α -syn依赖性运动功能障碍和胃肠功能可明显改善,表明肠道微生物群在PD发病机制中起关键作用。然而,现有研究主要侧重于描述健康对照组和PD患者之间的菌群组成差异,关于PD患者微生物群和胃肠道紊乱之间关系的研究较少。PD患者肠道微生物生态失调可导致胃肠动力紊乱。首先,PD患者微生物群中抗炎和促炎微生物的不平衡导致肠道炎症。KESHAVARZIAN等^[27]发现:PD患者肠黏膜中的促炎细菌*Ralstonia*明显丰富,粪便样本中的促炎细菌*Akkermansia*、*Oscillospira*和拟杆菌明显增加。*Akkermansia*能够调节肠道内的黏蛋白水平,高水平的*Akkermansia*能够导致肠道通透性增加,使外来病原体和细菌更容易进入肠道内部,从而产生肠道局部炎症甚至是全身炎症^[28]。另一项针对亚洲人群的研究^[29]显示:拟杆菌与血浆肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)水平有关联,而疣状菌科的丰度与血浆干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)水平有关,表明微生物群的变化也可能与全身炎症反应有密切关联。罗斯氏菌(*Roseburia*)减少是PD患者的特征之一^[30],*Roseburia*可以上调固有免疫基因,包括抗菌肽基因、肠屏障功能基因和Toll样受体5(Toll-like receptor5, TLR5)基因,以增强肠屏障功能并减少肠道炎症^[30]。因此,肠道炎症是PD胃肠动力紊乱的关键一环,而肠道促炎微生物群可能是导致肠道炎性环境的关键因素。

肠道微生物群也可以通过影响神经递质调节肠道运动和功能。肠道微生物群产生的神经递质主要包括谷氨酸盐、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺等^[31]。其中,5-HT是参与调节胃肠运动和感觉功能的关键神经递质。人体内绝大多数5-HT是由肠嗜铬细胞(一种肠内分泌细胞)通过限速酶色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)合成^[32]。研究^[32-33]显示:5-HT主要通过5-HT4和5-HT3受体调节胃肠道运动。肠道微生物群及其代谢物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和胆酸盐,可以通过向肠嗜铬细胞发出信号,增加结肠中TPH1的表达和5-HT的产生。在老年PD患者的胃肠道中

可观察到5-HT系统的明显变化,同时伴有胃肠功能障碍^[34]。

肠道微生物代谢产物的改变也会影响肠道蠕动。CIRSTEA等^[35]首次报道了在PD患者代谢物中对甲酚和苯乙酰谷氨酰胺水平升高,并证明二者水平升高与大便的硬度和便秘的严重程度有密切关联,表明PD患者肠道动力下降与肠道微生物代谢的改变之间存在联系,同时也验证了PD患者结肠微生物代谢由碳水化合物发酵转向蛋白水解发酵的现象与肠道运输时间延长有关的结论。同时,ROMO-VAQUERO等^[36]首次发现:随着疾病严重程度的增加,不分泌尿石素的PD患者也逐渐增多,并且尿石素的减少和肠道菌群失调和肠道促炎状态呈正相关关系。与健康对照组比较,PD患者粪便样本中SCFAs水平也明显降低^[37]。人体结肠中最丰富的3种SCFAs分别为乙酸、丙酸和丁酸^[38]。丁酸盐能够通过直接刺激5-HT释放或促进胆碱能通路刺激结肠运动并与便秘严重程度呈负相关关系^[39]。在另一项研究^[39]中,丁酸和丙酸还可通过下调促炎细胞因子和促进结肠调节性T淋巴细胞分化进而控制肠道炎症。

1.4 肠道屏障破坏

肠道屏障是由上皮细胞、分泌黏液的杯状细胞和分泌细胞因子的免疫细胞组成的动态系统。肠道屏障是宿主和外界环境之间最早也是最大的相互作用场所之一,有助于营养物质的吸收,同时防止肠道微生物、毒素和其他肠道内容物进入^[40]。肠屏障通透性改变可能是导致PD患者胃肠动力障碍发生发展的关键早期触发因素。研究^[41]显示:与对照组比较,PD组患者粪便中钙保护素和 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶水平升高,表明其肠道炎症增加,屏障功能受损。研究^[41]显示:与对照组比较,PD组患者乙状结肠组织中闭锁小带蛋白(zonula occludens-1, ZO-1)和闭合蛋白(occludin)表达水平降低,并在活检组织中呈不规则分布,PD患者肠道通透性与结肠组织中 α -syn表达水平、肠道中的大肠杆菌和血清中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合蛋白水平升高有明显关联。因此,肠道通透性增加不仅介导了胃肠道内的肠道炎症和菌群失调,还可能促进了 α -syn错误折叠蛋白体的聚集。

尽管所有证据均表明肠道屏障、肠道细菌和炎症反应与胃肠功能之间存在潜在联系,但目前PD肠道屏障改变的具体机制和准确位置(小肠和结

肠)仍有争议。肠道屏障包括外层黏膜、上皮和有层。相互连接的上皮细胞与细胞旁空间的紧密连接构成肠上皮屏障^[42]。紧密连接蛋白允许离子、水和溶质通过细胞旁通路,并允许蛋白质和脂质在质膜的顶端和基底外侧表面之间移动。选择性的渗透性屏障在保护身体免受肠腔内潜在有害物质伤害的同时继续吸收营养方面发挥着重要作用^[43]。NAIR等^[16]提出:PD患者的黏膜屏障未完全受损,主要以组成上皮屏障的跨膜蛋白表达水平降低和紧密连接网络破坏为特征。除紧密连接蛋白外,黏膜层的作用也不容忽视。黏膜层主要由凝胶形成的黏蛋白组成,其厚度减少或破坏也可导致肠道通透性增加,进而使毒素和细菌通过黏膜层和肠壁渗入血液^[43]。

2 PD相关胃肠动力障碍的治疗

2.1 5-HT受体激动剂

5-HT主要存在于肠道黏膜表面的肠内分泌细胞中,参与多种生理作用,包括运动、分泌、黏膜生长和维持^[44]。在各种5-HT受体中,5-HT₄受体在释放神经递质(最重要的是乙酰胆碱,胃肠道中主要的兴奋性神经递质)以调节肠道运动的推进模式方面发挥重要作用^[1]。普芦卡必利是一种高选择性的5-HT₄受体激动剂,已被批准用于治疗老年PD患者慢性便秘。与健康受试者比较,普芦卡必利的促动力作用局限于结肠,但在便秘患者中也有助于胃排空^[45]。

普芦卡必利的其他特性使其可用于治疗涉及神经损伤的胃肠道功能障碍。研究^[1]显示:普芦卡必利可以保护原代人肠内神经球免受氧化应激损伤,并保护兴奋性和抑制性肠神经元,对胃肠道的收缩和松弛非常重要。普芦卡必利的神经保护作用扩大了5-HT₄受体激动剂的作用范围,为神经系统疾病的胃肠功能障碍提供了潜在治疗方法。

2.2 肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)

FMT是将健康人的肠道菌群移植到患者的肠道中,目前是一种有效的治疗艰难梭菌感染、克罗恩病、便秘和某些神经系统疾病的方法,可以修复正常微生物群落的破坏,从而有效治疗代谢紊乱。FMT治疗慢传输型便秘患者较传统治疗(教育、行为矫正、口服泻药和益生菌)更有效^[46]。KUI等^[47]报道了采用FMT对症治疗PD的病例报告,FMT在减慢PD患者的疾病进展、改善精神

运动和神经症状方面可能具有重要作用。

FMT是一种安全的治疗方法。既往研究^[48]表明:几乎所有常见的不良事件,如排气、腹痛、腹胀和腹泻,在FMT治疗12周后均消失,1例伴有便秘的PD患者接受1次FMT治疗后,便秘和运动症状明显缓解,腿部震颤在FMT治疗1周后几乎消失。因此,FMT治疗伴有胃肠道症状的PD患者安全有效,但目前FMT在PD患者中的应用证据有限,为了准确评估FMT治疗PD的有效性和安全性,还需要进行更大样本研究。

2.3 肠黏膜保护剂

胰高血糖素样肽2 (glucagon-like peptide-2, GLP-2)是一种多效性激素,可刺激黏膜生长和修复,并调节胃动力、胃酸分泌和肠己糖转运^[1]。泰杜格鲁肽是一种GLP-2类似物,与位于肠内分泌细胞和肠道神经元上的GLP-2受体结合^[1]。泰杜格鲁肽能够激活GLP-2受体,通过促进黏膜的生长来恢复肠道结构和功能,并保护一氧化氮合酶阳性神经元,而一氧化氮合酶阳性神经元是正常肠道运动的重要神经元亚群^[49]。给予GLP-2类似物可改善MPTP诱导的PD小鼠运动迟缓和运动失衡,保护多巴胺能神经元,恢复酪氨酸羟化酶在黑质中的表达,并降低炎症和线粒体功能障碍标志物水平,表明GLP-2可用于伴有胃肠功能障碍的PD患者的治疗^[50]。

2.4 饮食疗法

胃肠道功能障碍是神经退行性疾病研究的新领域,但改变饮食摄入对PD患者胃肠道的影响少有关注。坚持地中海饮食可降低患PD的风险^[51]。地中海饮食包括:①各种水果、蔬菜、豆类和未经提炼的谷物;②橄榄油、鳄梨、坚果和种子中的健康膳食脂肪;③适量的鱼、家禽、鸡蛋和奶制品;④适量的红肉、糖果和富含类黄酮的食物^[52]。地中海饮食富含膳食纤维,有助于保持正常的大便频率,从而减少便秘症状^[53]。而上述水果和蔬菜中天然存在的膳食纤维能够被肠道细菌选择性发酵,产生SCFAs,对维持肠道屏障功能和减少肠道炎症至关重要^[53]。RUSCH等^[54]在对8例PD患者进行的一项为期5周的地中海饮食干预研究中发现:短期坚持地中海饮食可有效改善PD患者便秘症状和肠道微生物群,但无法调节肠道通透性,该项研究缺乏对照组且样本量小,需要更大样本量的研究来验证。

2.5 电针疗法

新兴的电刺激方法可能为胃肠道动力障碍提供新的治疗方案。一项系统评价研究^[55]显示:针灸可以增加大便频率,改善功能性便秘的粪便稠度和结肠转运活动。同时,针灸可以在一定程度上延缓PD患者的病情进展、减少药物不良反应和改善非运动症状^[56]。电针灸是针灸疗法的一种形式,将传统针灸与电刺激相结合,其优点是刺激量可以客观控制,刺激的频率和强度可以复制,以确保临床研究的参与者接受相似的刺激^[57]。ZHANG等^[58]证明:通过长期植入电极的电针可改善功能性消化不良动物模型中由自主神经胆碱能机制介导的胃运动障碍。LEI等^[59]研究发现:电针灸通过激活胆碱能抗炎途径能够改善胆管结扎诱导的肝损伤小鼠的肠道屏障破坏。

3 总结和展望

近年来,PD患者胃肠功能障碍越来越受到关注,但是对于PD患者胃肠动力障碍的评估和治疗目前尚无具体指南,关于胃肠动力障碍的研究和治疗仍然面临挑战。本文作者总结了PD患者胃肠动力障碍的临床特征和最新的治疗方式,为未来相关的研究提供理论依据。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

张灿参与文献收集和整理及论文撰写,陈艳参与文献收集、整理和论文审校。

[参考文献]

- [1] HAN M N, FINKELSTEIN D I, MCQUADE R M, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: current and potential therapeutics[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 144.
- [2] ALBUQUERQUE J C S, MENDES T S, BRANDÃO M G S A, et al. Structural bases of gastrointestinal motility changes in Parkinson's disease: study in rats[J]. *Braz Arch Dig Surg*, 2021, 33(3): e1548.
- [3] NEMADE D, SUBRAMANIAN T, SHIVKUMAR V. An update on medical and surgical treatments of Parkinson's disease[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(4): 1021-1035.
- [4] WARNECKE T, SCHÄFER K H, CLAUS I, et al. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. *NPJ*

- Parkinsons Dis, 2022, 8(1): 31.
- [5] SAFARPOUR D, SHARZEHI K, PFEIFFER R F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Drugs*, 2022, 82(2): 169-197.
- [6] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 609-633.
- [7] ANDERSON G, NOORIAN A R, TAYLOR G, et al. Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2007, 207(1): 4-12.
- [8] SINGARAM C, ASHRAF W, GAUMNITZ E A, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation [J]. *Lancet*, 1995, 346(8979): 861-864.
- [9] GHASIAS S, LANGLEY M R, PALANISAMY B N, et al. MitoPark transgenic mouse model recapitulates the gastrointestinal dysfunction and gut-microbiome changes of Parkinson's disease [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 75: 186-199.
- [10] NAKAMORI H, NODA K, MITSUI R, et al. Role of enteric dopaminergic neurons in regulating peristalsis of rat proximal colon [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(9): e14127.
- [11] SINEN O, ÖZKAN A, AĞAR A, et al. Neuropeptide-S prevents 6-OHDA-induced gastric dysmotility in rats [J]. *Brain Res*, 2021, 1762: 147442.
- [12] GIANCOLA F, TORRESAN F, REPOSSI R, et al. Downregulation of neuronal vasoactive intestinal polypeptide in Parkinson's disease and chronic constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(5). DOI:10.1111/nmo.12995.
- [13] VERGNOLLE N, CIRILLO C. Neurons and glia in the enteric nervous system and epithelial barrier function [J]. *Physiology*, 2018, 33(4): 269-280.
- [14] CLAIREMBAULT T, KAMPHUIS W, LECLAIR-VISONNEAU L, et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2014, 130(6): 805-815.
- [15] BENVENUTI L, D'ANTONGIOVANNI V, PELLEGRINI C, et al. Enteric glia at the crossroads between intestinal immune system and epithelial barrier: implications for parkinson disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9199.
- [16] NAIR A T, RAMACHANDRAN V, JOGHEE N M, et al. Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: a critical review [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(1): 30-42.
- [17] PEREZ-PARDO P, GROBBEN Y, WILLEMSSEN-SEEGER N, et al. Pharmacological validation of TDO as a target for Parkinson's disease [J]. *FEBS J*, 2021, 288(14): 4311-4331.
- [18] ISOOKA N, MIYAZAKI I, ASANUMA M. Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease [J]. *Acta Med Okayama*, 2021, 75(5): 549-556.
- [19] GANG C, DU Y Z, XUE L, et al. Lower GDNF serum level is a possible risk factor for constipation in patients with parkinson disease: a case-control study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 777591.
- [20] KUJAWSKA M, JODYNIS-LIEBERT J. What is the evidence that Parkinson's disease is a prion disorder, Which originates in the gut? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3573.
- [21] GREENE J G. Causes and consequences of degeneration of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(4): 649-667.
- [22] CHALLIS C, HORI A, SAMPSON T R, et al. Gut-seeded α -synuclein fibrils promote gut dysfunction and brain pathology specifically in aged mice [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(3): 327-336.
- [23] ANSELMIL L, TOTI L, BOVE C, et al. A nigro-vagal pathway controls gastric motility and is affected in a rat model of Parkinsonism [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(6): 1581-1593.
- [24] YANG Y L, RAN X R, LI Y, et al. Expression of dopamine receptors in the lateral hypothalamic nucleus and their potential regulation of gastric motility in rats with lesions of bilateral substantia nigra [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 195.
- [25] CHIU W H, KOVACHEVA L, MUSGROVE R E, et al. α -Synuclein-induced Kv4 channelopathy in mouse vagal motoneurons drives nonmotor parkinsonian symptoms [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(11): eabd3994.
- [26] SAMPSON T R, DEBELIUS J W, THRON T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.
- [27] KESHAVARZIAN A, GREEN S J, ENGEN P A, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1351-1360.
- [28] YEMULA N, DIETRICH C, DOSTAL V, et al.

- Parkinson's disease and the gut: symptoms, nutrition, and microbiota[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(4): 1491-1505.
- [29] 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]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 129.
- [30] WANG Q, LUO Y Q, CHAUDHURI KRAY, et al. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options [J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2571-2593.
- [31] VISCARDIL H, IMPARATO D O, BORTOLINI M C, et al. Ionotropic receptors as a driving force behind human synapse establishment [J]. *Mol Biol Evol*, 2021, 38(3): 735-744.
- [32] PESCE M, CARGIOLLI M, CASSARANO S, et al. Diet and functional dyspepsia: clinical correlates and therapeutic perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(5): 456-465.
- [33] ZUBCEVIC J, RICHARDS E M, YANG T, et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 104-116.
- [34] POLITIS M, NICCOLINI F. Serotonin in Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 136-145.
- [35] CIRSTEAM S, YU A C, GOLZ E, et al. Microbiota composition and metabolism are associated with gut function in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(7): 1208-1217.
- [36] ROMO-VAQUERO M, FERNÁNDEZ-VILLALBA E, GIL-MARTINEZ A L, et al. Urolithins: potential biomarkers of gut dysbiosis and disease stage in Parkinson's patients [J]. *Food Funct*, 2022, 13(11): 6306-6316.
- [37] ELFIL M, KAMEL S, KANDIL M, et al. Implications of the gut microbiome in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(6): 921-933.
- [38] SHINDE T, PERERA A P, VEMURI R, et al. Synbiotic supplementation with prebiotic green banana resistant starch and probiotic *Bacillus coagulans* spores ameliorates gut inflammation in mouse model of inflammatory bowel diseases [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(8): 3669-3689.
- [39] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661-672.
- [40] JIANG X P, GU S S, LIU D, et al. *Lactobacillus brevis* 23017 relieves mercury toxicity in the colon by modulation of oxidative stress and inflammation through the interplay of MAPK and NF- κ B signaling cascades [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2425.
- [41] KLANN E M, DISSANAYAKE U, GURRALA A, et al. The gut-brain axis and its relation to Parkinson's disease: a review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 782082.
- [42] DUTTON J S, HINMAN S S, KIM R, et al. Primary cell-derived intestinal models: recapitulating physiology [J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(7): 744-760.
- [43] ALMANSOUR K, TAVERNER A, TURNER J R, et al. An intestinal paracellular pathway biased toward positively-charged macromolecules [J]. *J Control Release*, 2018, 288: 111-125.
- [44] CHUNG J Y, JEONG J H, SONG J. Resveratrol modulates the gut-brain axis: focus on glucagon-like peptide-1, 5-HT, and gut microbiota [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 588044.
- [45] SONG K H, JUNG H K, KIM H J, et al. Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea, 2017 revised edition [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(2): 197-215.
- [46] WANG Z N, ZHAO Y Z. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 416-431.
- [47] KUAI X Y, YAO X H, XU L J, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation [J]. *Microb Cell Fact*, 2021, 20(1): 98.
- [48] 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.
- [49] PINI A, GARELLA R, IDRIZAJ E, et al. Glucagon-like peptide 2 counteracts the mucosal damage and the neuropathy induced by chronic treatment with cisplatin in the mouse gastric fundus [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(2): 206-216.
- [50] ZHANG Z J, HAO L, SHI M, et al. Neuroprotective effects of a GLP-2 analogue in the MPTP Parkinson's disease mouse model [J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(2): 529-543.
- [51] FORD N A, LIU A G. The forgotten fruit: a case for consuming avocado within the traditional mediterranean diet [J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 78.
- [52] QUIGLEY E M M. Nutraceuticals as modulators of gut microbiota: role in therapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(6): 1351-1362.
- [53] MOLNAR J, MALLONEE C J, STANISIC D, et al.

- Hidradenitis suppurativa and 1-carbon metabolism: role of gut microbiome, matrix metalloproteinases, and hyperhomocysteinemia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1730.
- [54] RUSCH C, BEKE M, TUCCIARONE L, et al. Mediterranean diet adherence in people with Parkinson's disease reduces constipation symptoms and changes fecal microbiota after a 5-week single-arm pilot study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 794640.
- [55] YAO J P, CHEN L P, XIAO X J, et al. Effectiveness and safety of acupuncture for treating functional constipation: an overview of systematic reviews [J]. *J Integr Med*, 2022, 20(1): 13-25.
- [56] ZENG B Y, ZHAO K C. Effect of acupuncture on the motor and nonmotor symptoms in Parkinson's disease: a review of clinical studies [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(5): 333-341.
- [57] SONG B J, CHANG Y Y, LI Y, et al. Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on the postoperative sleep quality and pain of patients after video-assisted thoracoscopic surgery: a prospective, randomized controlled trial [J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 809-819.
- [58] ZHANG S, LI S, LIU Y, et al. Electroacupuncture via chronically implanted electrodes improves gastric dysmotility mediated by autonomic-cholinergic mechanisms in a rodent model of functional dyspepsia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(10): e13381.
- [59] LEI W, ZHAO C C, SUN J S, et al. Electroacupuncture ameliorates intestinal barrier destruction in mice with bile duct ligation-induced liver injury by activating the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8): 1122-1133.