

## · 帕金森病专题研究 ·

## 基于肠脑轴探讨帕金森病治疗的研究进展

牛露露, 张飒乐

作者单位: 710021陕西省西安市, 西安培华学院

通信作者: 张飒乐, E-mail: zhangsale520@peihua.edu.cn

扫描二维码  
查看更多

**【摘要】** 以便秘为代表的消化道症状是帕金森病的非运动症状, 被认为是该病的早期表现和病情加重的影响因素。帕金森病患者的消化道症状在脑肠轴学说被提出后越来越受到重视, 而肠道菌群作为肠脑轴的关键递质, 可通过多个途径影响疾病进展, 这提示消化道可能是帕金森病潜在的治疗靶点。本文从肠脑轴角度综述了抗生素、益生菌、益生元、饮食干预以及粪便微生物群移植治疗帕金森病的最新研究进展, 以期能为帕金森病的治疗提供新思路。

**【关键词】** 帕金森病; 胃肠道微生物组; 肠脑轴; 治疗; 综述

**【中图分类号】** R 742.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.136

**Research Progress on the Treatment of Parkinson's Disease Based on the Gut-Brain Axis**

NIU Lulu, ZHANG Sale

Xi'an Peihua University, Xi'an 710021, China

Corresponding author: ZHANG Sale, E-mail: zhangsale520@peihua.edu.cn

**【Abstract】** Gastrointestinal symptoms, represented by constipation, are non-motor symptoms of Parkinson's disease and are considered to be an early manifestation and influencing factor of aggravation of the condition of the disease. The gastrointestinal symptoms of patients with Parkinson's disease have attracted more and more attention after the brain-gut axis theory was proposed, and the intestinal microbiota, as a key mediator of the gut-brain axis, can affect the disease progression through multiple pathways. This suggests that the digestive tract may be a potential therapeutic target for Parkinson's disease. This article reviews the latest research progress on the antibiotics, probiotics, prebiotics and diet intervention, and fecal microbiota transplantation in the treatment of Parkinson's disease based on the gut-brain axis, in order to provide new ideas for the treatment of Parkinson's disease.

**【Key words】** Parkinson disease; Gastrointestinal microbiome; Gut-brain axis; Therapy; Review

帕金森病是一种缓慢进展的神经退行性疾病, 其病理特征主要是黑质中多巴胺能神经元的死亡以及 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)异常聚集形成路易小体。帕金森病典型临床表现包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势障碍及非运动症状如抑郁、焦虑、感觉障碍、睡眠障碍、便秘、记忆力减退、嗅觉丧失和痴呆等<sup>[1]</sup>。研究表明, 在中脑黑质受损之前, 前嗅核和脑干中的孤束核就已经受到了影响<sup>[1]</sup>, 根据这一假设推测, 帕金森病的非运动症状比运动症状出现早。因此, 研究帕金森病前驱期的非运动症状有利于提高其早期正确诊断率, 如果前驱期的非运动症状能够被及早发现、诊断和干预, 可能会延缓甚至逆转帕金森病的发生。便秘是帕金森病患者最突出的消化道症状之一, 近80%的帕金森病患者有便秘症状<sup>[2]</sup>, 便秘发生在帕金森病运动症状出现前数年甚至数十年, 其已被国际运动障碍协会纳入帕金森病前驱期的诊断标准<sup>[3]</sup>。探索消化道症状与帕金森病之间是否相关及其机制是学者们正在研究和讨论的主题。多项

研究分析和讨论了 $\alpha$ -syn、肠道菌群、免疫炎症、神经内分泌和线粒体自噬在帕金森病肠脑轴中的作用, 在此基础上, 发现了多种帕金森病治疗的新思路和方法, 如益生菌、益生元、抗生素、维生素、地中海饮食干预以及粪便微生物群移植等<sup>[4-6]</sup>。本文从肠脑轴角度综述抗生素、益生菌、益生元、饮食干预以及粪便微生物群移植治疗帕金森病的最新研究进展, 以期能为帕金森病的治疗提供新的思路与方向。

**1 肠脑轴与帕金森病**

肠脑轴是肠道和中枢神经系统之间复杂的双向通信网络<sup>[7-8]</sup>。肠脑轴包括肠道菌群、代谢产物、肠道神经系统、自主神经系统中的交感神经和副交感神经分支、神经免疫系统、神经内分泌系统和中枢神经系统等, 其联系途径涉及自主神经系统(如肠神经系统和迷走神经)、神经内分泌系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、免疫系统和代谢途径<sup>[7]</sup>。

肠道菌群可以通过肠脑轴与神经系统的相互作用(包括直接和间接作用)来调节身体功能并改变宿主的相关行为。肠道菌群可自行合成一些神经活性物质, 并刺激宿主产生调节肠脑信号传导的其他代谢物和神经递质。肠道菌群可诱导内分泌细胞分泌5-羟色胺、乙酰胆碱、去甲肾上腺素等化

学递质并通过血液循环作用于远隔器官, 改变血脑屏障的通透性, 继而影响中枢神经系统, 导致大脑功能和行为的改变<sup>[9]</sup>。多巴胺、血清素、去甲肾上腺素、甘氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸等物质通过外源性初级传入神经元(位于脊髓和迷走神经)将肠腔信息传递给中枢神经系统, 这些物质不平衡可能导致帕金森<sup>[9]</sup>。因此, 肠道菌群失调和微生物衍生成分改变是帕金森病的危险因素<sup>[10]</sup>。而研究微生物群-肠脑轴影响神经系统的机制有助于阐明帕金森病的病因, 这提示肠道菌群可能是帕金森病潜在的治疗靶点, 通过改变帕金森病患者的肠道菌群组成可改善相关的临床症状。

## 2 基于肠脑轴的帕金森病治疗

调节肠道菌群可作为帕金森病患者辅助治疗的新方向。目前, 肠道菌群的调节既可以通过抗生素、益生菌、益生元等药物干预, 也可以通过饮食干预, 甚至可通过粪菌微生物移植干预。

### 2.1 抗生素干预

抗生素是能够杀死或阻止某些微生物生长的化合物, 主要用于抗感染, 且其调节免疫、保护神经、抗淀粉样变性和抗氧化的特性在神经系统疾病(包括神经退行性疾病)的治疗中越来越受到关注。事实上, 除了抗感染作用外, 某些抗生素还可以抑制基质金属蛋白酶的活性, 并防止小胶质细胞活化、蛋白质错误折叠和 $\alpha$ -syn聚集<sup>[11]</sup>。CUI等<sup>[12]</sup>研究报道, 万古霉素预处理可通过减少星形胶质细胞和小胶质细胞的活化来改善1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的帕金森病模型小鼠的运动症状。利福昔明是一种全身吸收较差的广谱抗生素, 相关研究表明, 利福昔明可改善帕金森病的运动症状, 其机制是利福昔明可介导脑促甲状腺激素释放激素(brain thyrotropin releasing hormone, THR)和THR样肽的调节作用, 这些肽具有热量限制样、抗衰老和神经保护特性, 且与肠脑轴有关<sup>[4]</sup>。米诺环素是第二代半合成四环素, 具有抗菌、抗凋亡、抗炎和抗氧化特性。由于米诺环素能够有效透过血脑屏障, 因此其被认为对多种神经系统疾病具有神经保护作用, 包括帕金森病<sup>[5]</sup>。这种作用主要归因于米诺环素可抑制小胶质细胞活化, 促进小胶质细胞失活, 减少IL-1 $\beta$ 的形成以及降低 $\beta$ -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和诱导型一氧化氮合酶活性<sup>[5]</sup>。多西环素是另一种四环素类的广谱抗生素, 被认为可以治疗帕金森病, 其主要通过在体外和体内抑制多巴胺能神经元和小胶质细胞中的基质金属蛋白酶3而发挥抗神经元凋亡作用<sup>[13]</sup>。利福平是一种具有细胞保护作用的大环类抗生素, 已被考虑用于帕金森病的治疗<sup>[14]</sup>, 有证据表明, 利福平可通过促进蛋白类泛素化修饰而预防 $\alpha$ -syn纤维化, 从而增加原纤维溶解度, 防止神经元死亡<sup>[15]</sup>。

总之, 抗生素在帕金森病治疗中的应用虽然前景广阔, 但仍存在两个主要问题:(1)抗生素可杀死某些特定的微生物种群, 导致肠道菌群失调和神经功能障碍;(2)长期和广泛摄入抗生素可能出现抗生素耐药。有证据表明, 头孢曲松(第三代头孢菌素)诱导的肠道菌群失调会加重接受6-羟基

多巴胺治疗的帕金森病模型小鼠的运动症状, 且其与多巴胺能神经元毒性以及肠道和全身炎症相关<sup>[16]</sup>。

### 2.2 益生菌干预

益生菌被定义为“活的微生物”, 且足量益生菌会给宿主带来益处。临床试验已经证明, 益生菌补充剂可能作为帕金森病的潜在辅助治疗药物<sup>[6]</sup>, 其有助于控制疾病进展, 并改善部分临床症状。研究表明, 常用的益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌和肠球菌)在降低肠道通透性、减轻炎症和氧化应激、改善免疫稳态和胃肠道症状(便秘、腹泻、腹胀和腹痛)以及预防多种疾病(包括胃肠道、肝脏、心血管疾病)方面具有潜在益处<sup>[17]</sup>。使用益生菌调节微生物群-肠脑轴可能是预防或控制某些神经退行性疾病(包括帕金森病)的一种有前途的替代或补充方法<sup>[18]</sup>。研究显示, 植物乳杆菌联合左旋多巴能够提高帕金森病患者统一帕金森病评定量表第Ⅲ部分运动评分和生活质量, 但其对非运动症状的改善不明显<sup>[19]</sup>。相反, 有双盲、随机、安慰剂对照的单中心试验报道了多菌株益生菌可改善帕金森病伴便秘患者的非运动症状(包括胃肠道蠕动、粪便稠度和生活质量)<sup>[20]</sup>。此外, CASSANI等<sup>[21]</sup>研究发现, 食用干酪乳杆菌可以减轻帕金森病患者腹痛和腹胀程度, 改善粪便稠度。GEORGESCU等<sup>[22]</sup>研究发现, 嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌可减轻老年帕金森病患者腹痛和腹胀程度。

还有证据表明, 在青春期, 环境因素如压力、感染和抗生素的使用会导致肠道菌群失调, 从而增加老年后神经退行性疾病的发生风险<sup>[23]</sup>。因此, 从青春期开始就食用益生菌可能为防止患者发生神经退行性疾病(如帕金森病)的好方法。

总之, 食用益生菌有许多好处, 但相关研究仍然有限。未来需要进行广泛和长期的试验, 以确认目前研究的结论, 并获得更多关于不同患者群体转基因成分的知识, 以找到最佳的细菌菌株, 并确定给药方法、剂量、持续时间等。

### 2.3 益生元干预

根据国际益生菌和益生元科学协会(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP), 益生元被定义为“宿主微生物选择性使用的底物, 其可赋予宿主健康益处, 同时保留微生物群落介导的健康益处”<sup>[24]</sup>。益生元可以改变肠道微生物的成分, 促进有益菌的生长, 并减少胃肠道中的病原体; 此外, 其对脂质代谢有积极作用, 可阻止艰难梭菌感染的复发, 缓解胃肠道症状和过敏性疾病症状。在肠道中, 有益微生物可代谢益生元并产生短链脂肪酸(即乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐), 而这些短链脂肪酸可参与神经调控、抗炎、肠道和血脑屏障调节<sup>[24]</sup>。

与益生菌一样, 益生元在治疗神经退行性疾病方面也发挥着有益作用<sup>[25]</sup>。PEREZ-PARDO等<sup>[26]</sup>研究发现, 益生元可以改善帕金森病患者的运动症状。ASTARLOA等<sup>[27]</sup>研究显示, 富含不溶性纤维的饮食(含小麦、果胶、二甲基聚氧已烷-900)可明显改善帕金森病患者的便秘症状; 另一项研究调查了帕金森病患者口服抗性淀粉的效果, 结果显示, 患者便秘症状明显改善<sup>[28]</sup>。尽管关于益生元干预与帕金森病的研

究很少,但目前的研究结果提示益生元干预可能是帕金森病一种可能的辅助疗法,但必须进行更多的人体试验来验证这一结论。

#### 2.4 饮食干预

尽管神经退行性疾病的患病率和发病率与多种因素相互作用有关,但营养在其发生和发展中起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。研究表明,饮食干预作为一种非药物干预手段,在帕金森病的治疗方面发挥着重要作用,其主要通过改变肠道菌群组成而影响肠脑轴或直接干扰免疫细胞<sup>[29]</sup>。事实上,饮食可能是决定肠道菌群结构和代谢功能的主要因素;此外,饮食成分还可能调节与衰老相关的慢性炎症反应,同时可以减少便秘的发生。因此,长期坚持健康饮食会影响帕金森病的发展,尤其是地中海饮食。一项大型研究表明,地中海饮食与癌症、心血管疾病和帕金森病的发病率降低有关<sup>[30]</sup>。

地中海饮食的一个主要特点是大量摄入膳食纤维(约30 g/d)<sup>[31]</sup>,而这些膳食纤维又可以作为肠道菌群(尤其是产生短链脂肪酸的细菌)的能量来源,其会改变肠道菌群组成,有利于纤维发酵菌产生<sup>[32]</sup>,从而减轻帕金森病的神经炎症<sup>[33]</sup>。因此,高膳食纤维饮食可以改善肠道屏障功能、胰岛素抵抗,进而有助于减缓帕金森病的进展。

#### 2.5 粪便微生物群移植

粪便微生物群移植包括将重悬和过滤的粪便物质从健康供体转移到患者的肠道,其目的是纠正肠道菌群失调,同时有利于建立有益的微生物群<sup>[34]</sup>。临床前研究表明,粪便微生物群移植可改善帕金森病的运动症状和非运动症状<sup>[35]</sup>。2016年,SAMPSON等<sup>[36]</sup>首次将帕金森病患者的粪便微生物群移植到过表达 $\alpha$ -syn小鼠,结果显示,与接受健康人粪便微生物群的小鼠相比,接受帕金森病患者粪便微生物群小鼠的症状明显恶化。SUN等<sup>[37]</sup>研究表明,健康小鼠移植帕金森病小鼠粪便微生物群后会出现运动障碍,同时纹状体神经递质多巴胺、血清素及其代谢物的水平降低,这可导致其出现帕金森病的典型特征。研究显示,粪便微生物群移植可通过降低 $\alpha$ -syn的表达并恢复纹状体多巴胺和5-羟色胺的最佳水平来抑制帕金森病患者的认知功能损伤,从而起神经保护作用<sup>[27]</sup>。

总之,尽管粪便微生物群移植在治疗帕金森病方面很有潜力,但其仍存在一定局限性,如标准临床方案、给药方法、给药周期、供体选择的标准、患者纳入的标准、长期获益和潜在风险仍然存在疑问<sup>[38]</sup>。

### 3 小结与展望

综上所述,随着帕金森病发病率逐年上升,其非运动症状越来越受到学者重视,包括以便秘为主的消化道症状。肠道菌群作为肠脑轴的关键递质,可通过多个途径影响疾病进展,这提示肠脑轴可能是帕金森病潜在的治疗靶点。由于肠道菌群的组成及其代谢产物均可能影响宿主的胃肠道环境,进而通过肠脑轴引起相关中枢神经系统疾病,故抗生素、益生菌、益生元、饮食干预以及粪便微生物群移植可能成为帕金森病的治疗方式,但相关临床证据尚不够充分,其治疗帕金森病的确切机制以及有效性和安全性也有待明确。

作者贡献:牛露露进行文章的构思与设计,资料收集、整理,撰写论文;牛露露、张飒乐进行论文的修订;张飒乐负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### 参考文献

- [1] BRAAK H, DEL TREDICI K, RÜB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24 (2): 197-211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- [2] YU Q J, YU S Y, ZUO L J, et al. Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 567. DOI: 10.1038/s41598-017-16790-8.
- [3] HEINZEL S, BERG D, GASSER T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (10): 1464-1470. DOI: 10.1002/mds.27802.
- [4] PEKARY A E, SATTIN A. Rifaximin modulates TRH and TRH-like peptide expression throughout the brain and peripheral tissues of male rats [J]. *BMC Neurosci*, 2022, 23 (1): 9. DOI: 10.1186/s12868-022-00694-z.
- [5] FAN L, WANG T L, XU Y C, et al. Minocycline may be useful to prevent/treat postoperative cognitive decline in elderly patients [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76 (5): 733-736. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.02.010.
- [6] VARESI A, CAMPAGNOLI L I M, FAHMIDEH F, et al. The interplay between gut microbiota and Parkinson's disease: implications on diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (20): 12289. DOI: 10.3390/ijms232012289.
- [7] WANG H X, WANG Y P. Gut microbiota-brain axis [J]. *Chin Med J*, 2016, 129 (19): 2373-2380. DOI: 10.4103/0366-6999.190667.
- [8] SKONIECZNA-ŻYDECKA K, MARLICZ W, MISERA A, et al. Microbiome—the missing link in the gut-brain axis: focus on its role in gastrointestinal and mental health [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (12): 521. DOI: 10.3390/jcm7120521.
- [9] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K.  $\alpha$ -synuclein misfolding and aggregation: implications in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867 (10): 890-908. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001.
- [10] SANTOS S F, DE OLIVEIRA H L, YAMADA E S, et al. The gut and Parkinson's disease: a bidirectional pathway [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 574. DOI: 10.3389/fneur.2019.00574.
- [11] VUUREN M J V, NELL T A, CARR J A, et al. Iron dysregulation and inflammagens related to oral and gut health are central to the development of Parkinson's disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 11 (1): 30. DOI: 10.3390/biom11010030.
- [12] CUI C, HONG H, SHI Y, et al. Vancomycin pretreatment on MPTP-induced Parkinson's disease mice exerts neuroprotection by suppressing inflammation both in brain and gut [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18 (1/2): 72-89. DOI:

- 10.1007/s11481-021-10047-y.
- [ 13 ] RAHMANI M, NEGRO ÁLVAREZ S E, HERNÁNDEZ E B. The potential use of tetracyclines in neurodegenerative diseases and the role of nano-based drug delivery systems [ J ] . *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106237. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106237.
- [ 14 ] BI W, ZHU L H, JING X N, et al. Rifampicin and Parkinson's disease [ J ] . *Neurol Sci*, 2013, 34 ( 2 ) : 137-141. DOI: 10.1007/s10072-012-1156-0.
- [ 15 ] YULUG B, HANOGLU L, KILIC E, et al. RIFAMPICIN: an antibiotic with brain protective function [ J ] . *Brain Res Bull*, 2014, 107: 37-42. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2014.05.007.
- [ 16 ] AVAGLIANO C, CORETTI L, LAMA A, et al. Dual-hit model of Parkinson's disease: impact of dysbiosis on 6-hydroxydopamine-insulted mice-neuroprotective and anti-inflammatory effects of butyrate [ J ] . *Int J Mol Sci*, 2022, 23 ( 12 ) : 6367. DOI: 10.3390/ijms23126367.
- [ 17 ] ALFONSETTI M, CASTELLI V, D'ANGELO M. Are we what we eat? Impact of diet on the gut-brain axis in Parkinson's disease [ J ] . *Nutrients*, 2022, 14 ( 2 ) : 380. DOI: 10.3390/nu14020380.
- [ 18 ] XIANG S, JI J L, LI S, et al. Efficacy and safety of probiotics for the treatment of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [ J ] . *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 730036. DOI: 10.3389/fnagi.2022.730036.
- [ 19 ] LU C S, CHANG H C, WENG Y H, et al. The add-on effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with Parkinson's disease: a pilot study [ J ] . *Front Nutr*, 2021, 8: 650053. DOI: 10.3389/fnut.2021.650053.
- [ 20 ] 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 randomised controlled trial [ J ] . *PLoS One*, 2020, 15 ( 12 ) : e0244680. DOI: 10.1371/journal.pone.0244680.
- [ 21 ] CASSANI E, PRIVITERA G, PEZZOLI G, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients [ J ] . *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2011, 57 ( 2 ) : 117-121.
- [ 22 ] GEORGESCU D, ANCUSA O E, GEORGESCU L A, et al. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? [ J ] . *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 1601-1608. DOI: 10.2147/CIA.S106284.
- [ 23 ] YAHFOUFI N, MATAR C, ISMAIL N. Adolescence and aging: impact of adolescence inflammatory stress and microbiota alterations on brain development, aging, and neurodegeneration [ J ] . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75 ( 7 ) : 1251-1257. DOI: 10.1093/gerona/glaa006.
- [ 24 ] GUO T, CHEN L. Gut microbiota and inflammation in Parkinson's disease: pathogenetic and therapeutic insights [ J ] . *Eur J Inflamm*, 2022, 20: 1721727X2210837. DOI: 10.1177/1721727x221083763.
- [ 25 ] YANG H, LIU Y Q, CAI R, et al. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics [ J ] . *Ann Palliat Med*, 2021, 10 ( 2 ) : 2304-2313. DOI: 10.21037/apm-20-1365.
- [ 26 ] PEREZ-PARDO P, DE JONG E M, BROERSEN L M, et al. Promising effects of neurorestorative diets on motor, cognitive, and gastrointestinal dysfunction after symptom development in a mouse model of Parkinson's disease [ J ] . *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 57. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00057.
- [ 27 ] ASTARLOA R, MENA M A, SÁNCHEZ V, et al. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease [ J ] . *Clin Neuropharmacol*, 1992, 15 ( 5 ) : 375-380. DOI: 10.1097/00002826-199210000-00004.
- [ 28 ] BECKER A, SCHMARTZ G P, GRÖGER L, et al. Effects of resistant starch on symptoms, fecal markers, and gut microbiota in Parkinson's disease: the RESISTA-PD trial [ J ] . *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2022, 20 ( 2 ) : 274-287. DOI: 10.1016/j.gpb.2021.08.009.
- [ 29 ] MISCHLEY L K, LAU R C, BENNETT R D. Role of diet and nutritional supplements in Parkinson's disease progression [ J ] . *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6405278. DOI: 10.1155/2017/6405278.
- [ 30 ] SOFI F, CESARI F, ABBATE R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis [ J ] . *BMJ*, 2008, 337: a1344. DOI: 10.1136/bmj.a1344.
- [ 31 ] DAVIS C, BRYAN J, HODGSON J, et al. Definition of the Mediterranean diet: a literature review [ J ] . *Nutrients*, 2015, 7 ( 11 ) : 9139-9153. DOI: 10.3390/nu7115459.
- [ 32 ] GARCIA-MANTRANA I, SELMA-ROYO M, ALCANTARA C, et al. Shifts on gut microbiota associated to Mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population [ J ] . *Front Microbiol*, 2018, 9: 890. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00890.
- [ 33 ] BAERT F, MATTHYS C, MELLAERTS R, et al. Dietary intake of Parkinson's disease patients [ J ] . *Front Nutr*, 2020, 7: 105. DOI: 10.3389/fnut.2020.00105.
- [ 34 ] TAN P F, LI X G, SHEN J, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update [ J ] . *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574533. DOI: 10.3389/fphar.2020.574533.
- [ 35 ] ZHANG T, WANG T, CHEN X X, et al. Gut microbiota relieves inflammation in the substantia nigra of chronic Parkinson's disease by protecting the function of dopamine neurons [ J ] . *Exp Ther Med*, 2022, 23 ( 1 ) : 52. DOI: 10.3892/etm.2021.10974.
- [ 36 ] 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. e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
- [ 37 ] 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- $\alpha$  signaling pathway [ J ] . *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 48-60. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.005.
- [ 38 ] SEGAL A, ZLOTNIK Y, MOYAL-ATIAS K, et al. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease: a case series [ J ] . *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 207: 106791. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106791.

(收稿日期: 2024-02-20; 修回日期: 2024-05-09)

( 本文编辑: 陈素芳 )