

崔艳如, 庞日朝, 岑秋宇, 等. 益生菌缓解帕金森病相关症状的作用及机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(9): 475–481. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022070268

CUI Yanru, PANG Rizhao, CEN Qiuyu, et al. Research Progress on the Effect and Mechanism of Probiotics in Relieving Parkinson's Disease Related Symptoms[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(9): 475–481. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022070268

· 专题综述 ·

益生菌缓解帕金森病相关症状的作用及 机制研究进展

崔艳如¹, 庞日朝², 岑秋宇¹, 魏娟芳¹, 张安仁^{3,*}

(1. 成都中医药大学养生康复学院, 四川成都 610075;

2. 西部战区总医院康复医学科, 四川成都 610083;

3. 同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科, 上海 200434)

摘要: 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的脑部神经病变。近年来, 越来越多的证据表明肠道菌群失调与 PD 的发生发展密切相关。由此提示, 从肠道微生物角度出发, 可能是治疗 PD 的新策略。益生菌是一类能够定植于宿主肠道并对机体健康发挥有益作用的活性微生物, 对维持肠道微生态平衡具有重要的意义。研究表明, 益生菌可通过肠-脑轴有效预防和改善 PD, 潜在的作用机制包括调节肠道微生态, 减轻炎症反应和氧化应激损伤, 促进神经营养因子的表达等。本文综述了肠道菌群在 PD 中的变化, 肠道菌群在 PD 发病中的机制, 益生菌对 PD 相关症状的改善作用及机制等, 以期为益生菌预防和缓解 PD 提供理论基础。

关键词: 帕金森病, 益生菌, 肠道菌群, 作用机制

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)09-0475-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022070268

本文网刊:



Research Progress on the Effect and Mechanism of Probiotics in Relieving Parkinson's Disease Related Symptoms

CUI Yanru¹, PANG Rizhao², CEN Qiuyu¹, WEI Juanfang¹, ZHANG Anren^{3,*}

(1. School of Health and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Department of Rehabilitation Medicine, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China;

3. Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University School of Medicine, Shanghai 200434, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a common neurological disorder of the brain. In recent years, there is increasing evidence that intestinal flora dysbiosis is closely related to the occurrence and development of PD. This suggests that intestinal microorganisms may be a new strategy for the treatment of PD. Probiotics are a group of active microorganisms that can colonize the host gut and play a beneficial role in the health of the body, and are of great significance to maintaining the intestinal microecological balance. Studies have shown that probiotics can effectively prevent and improve PD through the gut-brain axis, and the potential mechanisms of action include regulating intestinal microecology, alleviating inflammatory response and oxidative stress damage, and promoting the expression of neurotrophic factors. This article reviews the changes of intestinal flora in PD, the mechanisms of intestinal flora in the pathogenesis of PD, and the improvement effect and mechanisms of probiotics on PD-related symptoms, in order to provide a theoretical basis for probiotics to prevent and alleviate PD.

Key words: Parkinson's disease; probiotics; gut microbiota; mechanism

收稿日期: 2022-07-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81973927); 四川省科学技术厅重点研发项目 (2019YFS0542)。

作者简介: 崔艳如 (1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 脊髓损伤的临床及基础研究, E-mail: 1219959904@qq.com。

* 通信作者: 张安仁 (1964-), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 脊髓损伤的临床及基础研究, E-mail: 1518526780@qq.com。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的脑部神经病变,严重影响患者的生活质量。随着人口老龄化的加剧,PD的患病率呈明显上升趋势。预计到2030年,全球PD患者病例数将增加到约1000万例^[1],我国PD患病人数将增至约494万例,占全球PD患者的一半^[2]。PD主要临床表现为震颤、僵硬和运动困难,此外还会出现抑郁、失眠、嗅觉减退、便秘、胃肠道功能紊乱等非运动症状^[1]。除了众所周知的黑质中多巴胺能神经元的大量丢失外,PD的特征在于突触核蛋白病,即神经元中 α -突触核蛋白的异常积累,形成圆形嗜酸性包涵体,即路易体。此外,许多细胞机制,如氧化应激、铁沉积、泛素-蛋白酶体系统功能紊乱以及神经炎症等被认为是PD发病的潜在原因^[3-4]。近年来,越来越多的证据表明肠道菌群失调与PD的发生发展密切相关^[5],肠道与中枢神经系统之间可通过肠-脑轴进行双向通信^[6]。有研究发现 α -突触核蛋白的异常聚集可能始于肠道,并通过迷走神经扩散至大脑^[7]。肠道菌群失调导致肠道通透性升高,并增加肠道局部炎症,这可能会引发肠神经系统中的 α -突触核蛋白聚集进而影响大脑,促进疾病的发生与发展^[8-9]。因此从肠道微生物角度出发,改善其组成和功能,可能是防治PD的有效策略。

调节肠道菌群的方法之一是摄入或服用益生菌,益生菌是一种活的微生物制剂,长期以来一直被用于改善人类健康。目前市面上的益生菌产品大多是用双歧杆菌、乳酸杆菌开发的,包括短双歧杆菌、长双歧杆菌、发酵乳杆菌、植物乳杆菌、干酪乳杆菌以及鼠李糖乳杆菌等,这些菌株在预防人类和动物疾病方面得到了广泛的研究^[10]。益生菌已被证明可通过增加有益菌数量、抑制病原菌生长、增强肠道屏障完整性和调节肠道免疫反应来改善宿主肠道微生态失衡,从而对机体健康发挥有益作用^[11]。多项研究表明,摄入某些特定益生菌可通过肠-脑轴有效预防和改善PD,潜在的作用机制包括调节肠道微生态,减轻炎症反应和氧化应激损伤,促进神经营养因子的表达等^[12-13]。本文综述了肠道菌群在PD中的变化,肠道菌群在PD发病中的机制,益生菌对PD相关症状的改善作用及机制,以期益生菌预防和缓解PD提供理论基础。

1 肠道菌群与帕金森病

1.1 帕金森病患者的肠道菌群变化

人体肠道菌群由数以万亿计的微生物组成,包括细菌、真菌和病毒等,其可通过调节宿主的内分泌、神经和免疫通路来影响人体基本功能,包括消化、能量代谢和炎症等^[14]。肠道菌群失调已被证实与多种中枢神经系统疾病的发病机制相关^[14-15]。大量研究表明PD患者有明显的菌群失调现象。与健康对照组相比,PD患者肠道菌群中丰度降低的细菌种属有:粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、罗氏菌属

(*Roseburia*)、毛螺菌科(Lachnospiraceae)、普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)等。丰度增加的细菌种属有:双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)、阿克曼菌属(*Akkermansia*)、肠杆菌科(Enterobacteriaceae)、Christensenellaceae、*Parabacteroides*等(表1)。粪杆菌属、罗氏菌属、普雷沃氏菌和毛螺菌属等细菌可参与肠道内短链脂肪酸的合成与代谢,短链脂肪酸是肠道菌群重要的代谢产物之一,具有抗炎和抗氧化特性,有助于降低肠道通透性和减轻神经炎症,并逆转神经元损伤^[16]。产短链脂肪酸细菌的失衡可能导致小胶质细胞活化并增加PD中 α -突触核蛋白沉积的风险^[9]。此外,普雷沃氏菌的丰度与评估PD严重程度的统一帕金森病评定量表(Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)-III评分显著相关^[17],并随着PD的进展而明显减少^[18]。阿克曼菌属主要位于肠上皮粘液层并产生粘蛋白降解酶,其在PD患者体内数量的异常增加可能与肠屏障功能紊乱有关^[19]。肠杆菌科与内毒素脂多糖的产生有关,脂多糖的存在会破坏肠道稳态,诱导促炎细胞因子的产生,最终加重中枢神经系统的炎症反应^[20]。令人意外的是,双歧杆菌作为一种常见的益生菌,然而却发现其丰度在PD患者中明显增加,其属于病理性升高还是患者自身存在代偿性调节有待进一步研究^[21]。由此可见,PD患者肠道中的某些细菌会伴随疾病发生明显变化,特别是与短链脂肪酸产生相关的细菌簇,其丰度显著减少,有可能

表1 PD患者肠道菌群变化

Table 1 Changes in intestinal flora in patients with PD

受试群体	检测技术	数量降低的肠道菌群	数量增加的肠道菌群	参考文献
80例PD患者和72例健康者	16S rRNA 基因测序	毛螺菌科	乳酸杆菌科、肠杆菌科、肠球菌科	[29]
64例PD患者和64例健康者	16S rRNA 基因测序	普雷沃氏菌科、毛螺菌科、紫红球菌科、罗氏菌属	双歧杆菌科、理研菌科	[30]
80例PD患者和77例健康者	16S rRNA 基因测序	普雷沃氏菌属	疣微菌门、 <i>Mucispirillum</i> 、 <i>Parabacteroides</i> 、卟啉菌属、乳酸杆菌属	[31]
197例PD患者和103例健康者	16S rDNA	毛螺菌科、罗氏菌属、粪杆菌属	Christensenellaceae、双歧杆菌属、柯林斯菌属、 <i>Bilophil</i> 、阿克曼菌属	[32]
64例PD患者和51例健康者	16S rRNA 基因测序	拟杆菌属、布劳特氏菌属、毛螺菌科、丁酸梭菌属、罗氏菌属	阿克曼菌属、埃希氏菌属、双歧杆菌属、链球菌属	[33]
193例PD患者和113例健康者	16S rRNA 基因测序	毛螺菌科、罗氏菌属	变形菌门、肠杆菌科、Christensenellaceae、乳酸杆菌科、双歧杆菌科、 <i>Parabacteroides</i>	[34]
34例PD患者和34例健康者	qPCR法	乳酸杆菌科、粪杆菌属、普雷沃氏菌科	肠杆菌科、双歧杆菌属	[35]

成为 PD 潜在的生物标志物及治疗靶点。

1.2 肠道菌群在帕金森病发病中的机制

α -突触核蛋白过表达动物表现为肠道运动功能、精细和粗大运动功能进行性损伤,将 PD 患者的人类肠道微生物群移植到 α -突触核蛋白过表达小鼠体内,可观察到受体小鼠的运动损伤明显加重^[22],这表明肠道菌群失调加重了 α -突触核蛋白病的症状,促进了 PD 的发生发展。在 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 小鼠模型中,移植 PD 小鼠的肠道菌群会导致正常小鼠的运动功能损伤,而移植正常小鼠的粪便肠道菌群则能够减少 PD 小鼠的肠道菌群失调和运动损伤,抑制黑质区小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,并提高纹状体多巴胺能神经递质的含量^[23]。同样,另有研究发现向鱼藤酮诱导的 PD 小鼠移植正常小鼠的粪便肠道菌群能够改善小鼠的肠道菌群,减轻运动损伤和肠道炎症,同时抑制黑质中炎症因子的表达,降低多巴胺能神经元损伤^[24]。以上研究提示肠道菌群在改善 PD 的运动缺陷和病理损伤方面发挥了重要作用。在 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PD 大鼠模型中,抗生素处理显著改善大鼠运动功能障碍和多巴胺能神经元损伤,并减少大鼠纹状体中促炎介质的表达^[25],该研究显示当使用抗生素将肠道菌群耗尽时,PD 的相关症状得到明显缓解,亦说明肠道菌群在 PD 发生过程中的重要性。由此可见,肠道菌群及其代谢产物的改变可能是 PD 的重要危险因素。一方面,肠道菌群失调可能导致短链脂肪酸的合成能力降低,内源性神经保护因子产生减少,促炎因子产生增加,最终诱发神经炎症。另一方面,肠道微生物群可能通过减少上皮粘蛋白来增加肠道通透性,造成内毒素和神经毒素在肠壁上的易位,而内毒素会诱导促炎细胞因子的产生,最终导致血脑屏障破坏,引起中枢神经系统炎症和 α -突触核蛋白的病理性聚集^[26]。此外,肠源性细菌产物(如革兰阴性菌脂多糖)渗透进入肠黏膜和循环系统,可作为配体与相应的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)结合并使其激活,从而启动 TLR 信号通路^[27]。TLR 属于模式识别受体家族,主要分布于免疫系统、上皮组织、神经元及神经胶质细胞中,TLR 的激活会

进一步导致星形胶质细胞和小胶质细胞自身释放促炎细胞因子^[28]。这些机制可能造成中枢神经系统功能受损,最终导致或加重 PD。综上可知,肠道菌群失调在 PD 的发病机制中起着关键作用,肠道微生物的紊乱会加剧 PD 的病理进程,而菌群移植可以改善 PD 小鼠的肠道菌群,减轻病理损害,并促进运动功能的恢复。

2 益生菌与帕金森病

2.1 益生菌对帕金森病的影响

益生菌是一类活的微生物,当补充足够数量的活菌时,可以给宿主健康带来益处。许多研究已经证实益生菌疗法在改善各种神经系统疾病的病理方面具有潜在的有益作用^[12]。近年来,人们越来越关注肠道菌群失调与 PD 之间的联系,因此益生菌的应用成为防治 PD 的一种可能有效的策略。多项研究表明,益生菌具有抗癌、抗氧化、抗炎和神经保护作用,补充多种益生菌如乳杆菌、双歧杆菌,可以有效改善 PD 患者和实验动物模型中的运动和非运动症状(表 2)^[13,36]。

2.1.1 益生菌改善胃肠功能紊乱 胃肠功能紊乱是 PD 常见的非运动症状之一,包括便秘、腹胀和腹痛等,据报道 80%~90% 的患者会出现便秘^[37],而益生菌干预被证实对 PD 患者的胃肠功能障碍有积极影响,其机制可能与益生菌增加短链脂肪酸的含量有关。有研究证实益生菌提高了 PD 大鼠粪便中短链脂肪酸的浓度^[38],短链脂肪酸可以调节肠神经系统的活动,降低管腔 pH,增强肠道动力,并缩短肠道传输时间^[39]。有学者将 8 种益生菌制成胶囊用于临床试验,该胶囊由嗜酸乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、加氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、粪肠球菌和屎肠球菌配制而成,干预 4 周后发现,PD 患者的便秘症状明显减轻,排便次数增加,便秘患者生活质量评分(Patient assessment of constipation-quality of life, PAC-QOL)显著提高^[40]。Ibrahim 等^[39]发现 8 周的多菌株益生菌(乳酸菌和双歧杆菌)联合益生元纤维(低聚果糖)干预可以显著提高 PD 患者的排便频率,缩短肠道传输时间。同样,Barichella 等^[41]亦证实了多菌株益生菌联合益生元纤维在改善 PD

表 2 不同益生菌对 PD 的作用
Table 2 The role of different probiotics on PD

菌种名称	受试对象	剂量	周期	研究结果	参考文献
嗜酸乳杆菌+婴儿双歧杆菌	人	60 mg(每日两次)	3个月	改善腹痛和腹胀	[42]
嗜酸乳杆菌+两歧双歧杆菌+罗伊氏乳杆菌+发酵乳杆菌	人	8×10 ⁹ CFU/d	12周	降低MDS-UPDRS评分、超敏C反应蛋白和MDA水平,提高GSH水平	[43]
嗜酸乳杆菌等多菌株益生菌胶囊	人	10 ¹⁰ CFU/d	4周	改善便秘症状,增加排便次数	[40]
乳酸菌+双歧杆菌+低聚果糖	人	3×10 ¹⁰ CFU(每日两次)	8周	增加排便频率,缩短肠道传输时间	[39]
多菌株益生菌+益生元纤维	人	2.5×10 ¹¹ CFU/d	4周	增加完整排便频率	[41]
两歧双歧杆菌等多菌株益生菌	小鼠	10 ¹⁰ CFU/d	16周	改善平衡、协调和步态功能障碍,保护多巴胺能神经元	[44]
短双歧杆菌	小鼠	1×10 ⁹ CFU/d	4 d	减少场景恐惧记忆的遗忘,改善认知功能	[45]
嗜酸乳杆菌+两歧双歧杆菌+罗伊氏乳杆菌+发酵乳杆菌	大鼠	8×10 ⁹ CFU/d	14 d	减少旋转行为,改善认知功能,减少脂质过氧化和神经元损伤	[46]

患者便秘方面的疗效。除了改善便秘症状外,Georgescu 等^[42] 研究结果显示,由嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌组成的联合菌剂可以有效缓解老年 PD 患者的腹痛和腹胀症状。以上研究提示益生菌补充剂在缓解 PD 患者胃肠功能紊乱方面具有良好的潜力,但未来仍需开展更多大规模的对照临床试验来进一步验证其有效性。

2.1.2 益生菌改善运动及认知功能障碍 运动功能障碍是 PD 患者最突出的症状,表现为静止性震颤、肌强直、行动迟缓等。此外,随着疾病进展,患者会出现不同程度的认知能力下降,严重影响患者的日常生活活动^[3]。益生菌可能通过减轻神经炎症反应、抑制氧化应激损伤,促进神经营养因子的表达等途径保护多巴胺能神经元,从而改善 PD 运动及认知功能障碍。Tamtaji 等^[43] 探究了由嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌和发酵乳杆菌组成的联合菌剂对 PD 患者运动和代谢参数的影响,结果显示 12 周的益生菌干预可显著降低 PD 患者的国际运动障碍协会-统一帕金森病评定量表(Movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale, MDS-UPDRS)评分,超敏 C 反应蛋白和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平,提高谷胱甘肽(Glutathione, GSH)水平,并对胰岛素代谢具有良好的调节作用。与临床研究结果保持一致,动物研究也显示了益生菌对 PD 的有益作用。Hsieh 等^[44] 对 MitoPark PD 小鼠进行为期 16 周的多菌株益生菌干预,该益生菌由两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、鼠李糖乳杆菌 GG、植物乳杆菌 LP28、乳酸乳球菌乳酸亚种组成,结果发现益生菌可以显著缓解 PD 小鼠的平衡、协调和步态功能障碍,改善运动功能。免疫组化染色结果显示,相比于对照组,益生菌处理组的多巴胺能神经元保存更多,提示益生菌可以在 PD 小鼠中发挥神经保护作用。以上研究为益生菌促进 PD 运动功能恢复提供了证据。Ishii 等^[45] 采用 MPTP 构建 PD 小鼠模型,经灌胃短双歧杆菌 A1 干预 4 d 后,PD 小鼠的认知障碍得到明显改善,场景恐惧记忆的遗忘显著减少。ALipour 等^[46] 探究了由嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌和发酵乳杆菌组成的联合菌剂对 6-OHDA 诱导 PD 大鼠的影响,结果发现 14 d 的益生菌干预可以显著减少 PD 大鼠的旋转行为,改善认知功能,减少脂质过氧化和神经元损伤。综上所述,益生菌对 PD 具有明显的改善作用,可以促进运动和认知功能的恢复,并减轻病理损伤。尽管关于益生菌在治疗 PD 中的积极结果不断被报道,但是不同的益生菌制剂在剂量、成分和与宿主的相互作用方面均存在显著差异,因此在使用前必须充分考虑这些因素。此外,益生菌在改善 PD 中的作用机制仍需进一步深入研究。

2.2 益生菌对帕金森病的作用机制

2.2.1 调节肠道菌群的平衡 益生菌在调节宿主肠

道菌群组成和功能方面具有积极影响。一方面,益生菌可抑制病原菌在肠道内的定植,帮助宿主建立健康的肠道黏膜保护层;另一方面益生菌可分泌具有抗菌活性的化合物,直接与宿主或病原体相互作用^[47]。动物实验已证明益生菌可有效改善 PD 模型的肠道菌群紊乱,Wang 等^[48] 采用植物乳杆菌 DP189 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠进行为期 14 d 的干预,结果发现植物乳杆菌 DP189 可以显著改善 PD 小鼠的肠道菌群多样性,增加乳杆菌和普雷沃氏菌等有益菌群的相对丰度,减少变形菌门(Proteobacteria)和放线菌门(Actinobacteria)等有害菌群的相对丰度,从而延缓 PD 小鼠黑质中 α -突触核蛋白积累引起的神经变性。Tsao 等^[38] 采用 6-OHDA 构建 PD 大鼠模型,经口服灌胃唾液乳杆菌 AP-32 和益生元 8 周后,PD 大鼠的肠道菌群亦发生了较大改变,主要体现在:丙酸杆菌(*Propionibacterium*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridium*)、*Cylindriodes* 和 *Ruminantium* 等致病菌群的丰度减少,瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、双歧杆菌和粪杆菌属等有益菌群的丰度增加。综上所述,益生菌可以通过增加有益菌的丰度,减少致病菌的丰度维持肠道微生态平衡,达到缓解 PD 的效果。

2.2.2 减轻炎症反应 神经炎症反应是 PD 重要的病理基础,胶质细胞活化后会产生大量促炎介质和细胞毒性因子,导致多巴胺能神经元进行性损伤,从而加快 PD 病程进展^[49]。Borzabadi 等^[50] 发现为期 12 周的益生菌联合菌剂干预可以显著下调 PD 患者炎症因子白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的基因表达,上调转化生长因子- β (TGF- β)和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)的基因表达,但对血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和低密度脂蛋白受体的基因表达无影响。Perez 等^[51] 探究了由植物乳杆菌 CRL 2130、嗜热链球菌 CRL 807 和嗜热链球菌 CRL 808 组成的联合菌剂对 PD 小鼠的影响,结果发现益生菌可以改善 PD 小鼠的运动损伤,减轻炎症反应,下调促炎因子白细胞介素-6(IL-6)和 TNF- α 的表达,上调抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)的表达。Castelli 等^[52] 使用益生菌制剂 SLAB51 对 6-OHDA 诱导的 PD 小鼠进行干预,结果表明 SLAB51 可以减轻 PD 小鼠的炎症反应,抑制核因子 κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达。另有研究表明植物乳杆菌 DP189 可以降低 PD 小鼠炎症因子 TNF- α 、IL-6 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,增加抗炎因子 IL-10 水平,同时抑制 NLRP3 炎性小体的表达,从而缓解 PD^[48]。一项体外研究将 PD 患者的外周血单核细胞与乳酸菌属和双歧杆菌属等益生菌共培养,结果发现益生菌可以调节 PD 患者外周血单核细胞释放的细胞因子和活性氧(Reactive oxygen species, ROS)。尤其是唾液乳杆菌 LS01 和嗜酸乳杆菌 LA02 显著降低了促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6 和白细胞介素-17A

(IL-17A)水平,增加了抗炎细胞因子白细胞介素-4 (IL-4)和 IL-10 水平^[53]。除了益生菌直接干预外,肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸也可以在 PD 中发挥抗炎作用,有研究证实短链脂肪酸干预抑制了 PD 小鼠的炎症反应,减轻了多巴胺能神经元损伤和 α -突触核蛋白的异常聚集^[54]。以上研究提示益生菌可以通过降低炎症因子的产生,促进抗炎因子的分泌,减轻 PD 炎症反应。

2.2.3 抑制氧化应激反应 氧化应激是由体内 ROS 的产生速率与清除速率失衡而导致的,神经炎症、线粒体功能异常以及各种内外有害刺激均会使细胞处于氧化应激状态。体内过度蓄积的 ROS 通过脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 氧化等途径损伤黑质,引起黑质多巴胺合成功能紊乱以及神经元的严重损伤,最终导致 PD 的发生发展^[55]。Nurrahma 等^[56]使用唾液乳杆菌 AP-32 及其培养液对 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠进行为期 8 周的干预,结果证实益生菌对 PD 大鼠多巴胺能神经元具有保护作用,可以显著改善运动功能,增加大脑和肌肉中的线粒体活动,并提高血清中的抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD)活性以及粪便中的短链脂肪酸水平。另有研究发现唾液乳杆菌 AP-32 和益生元联合干预可以减轻 PD 大鼠的氧化应激损伤,降低 ROS 水平,提高抗氧化酶 GSH-Px、SOD 和过氧化氢酶 (Catalase, CAT)活性^[38]。此外,益生菌也可以调控与氧化应激相关的信号通路,如核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件 (Antioxidant response element, ARE)。益生菌制剂 SLAB51 已被证实可激活 Nrf2,进而上调血红素加氧酶-1 (HO-1)的表达,从而减轻 PD 小鼠的氧化应激损伤^[52]。另有研究发现植物乳杆菌 DP189 可以通过激活 Nrf2/ARE 通路增加 PD 小鼠的 SOD、GSH-Px 水平,降低丙二醛 (Malondialdehyde, MDA)和 ROS 水平^[48]。综上所述,益生菌可通过激活 Nrf2 抗氧化通路,提高抗氧化酶的活性,降低 ROS 的水平,从而减轻氧化损伤,改善 PD。

2.2.4 促进神经营养因子的表达 神经营养因子是一种蛋白质,可参与神经细胞的存活、增殖、分化和修复,并能够促进轴突的生长及调节突触的可塑性^[57]。PD 的病理与多种神经营养因子的异常表达有关,脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子 (Glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)被证实可参与多巴胺能神经系统的发育,并维持多巴胺能神经元的存活和分化^[58-59]。Liao 等^[60]探究了植物乳杆菌 PS128 对 MPTP 诱导 PD 小鼠的神经保护作用,结果发现植物乳杆菌 PS128 可以显著减轻 PD 小鼠的运动缺陷,减少纹状体多巴胺能神经元死亡,同时提高纹状体中 BDNF 和神经生长因子 (Nerve growth

factor, NGF)的表达。Srivastav 等^[61]研究发现由鼠李糖乳杆菌 GG、动物双歧杆菌 BB-12 和嗜酸乳杆菌 LA-5 组成的联合菌剂可以显著减少 PD 小鼠的多巴胺能神经元损伤,下调纹状体中单胺氧化酶-B (MAO-B)的表达,上调 BDNF 和 GDNF 的表达,并增加肠道菌群代谢产物丁酸的水平。该研究进一步证实丁酸盐在其中发挥了重要作用,采用丁酸钠干预亦可以减轻 PD 小鼠的神经元损伤。与体内研究结果保持一致,有研究采用神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y)构建 PD 体外模型,结果表明益生菌制剂 SLAB51 可通过调节 BDNF 途径发挥神经保护作用,显著促进 BDNF、磷酸化酪氨酸激酶受体 B (p-TrkB)、磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白 (p-CREB)和磷酸化细胞外信号调节激酶 5 (p-ERK5)的表达^[52]。以上研究提示益生菌可通过促进神经营养因子的表达,提高多巴胺神经元的存活,从而发挥抗 PD 效果。

3 总结与展望

随着肠道菌群与疾病之间的研究越来越深入,基于调节肠道微生物治疗 PD 可能是一个新型靶点。使用益生菌调节肠道微生态平衡进而缓解 PD 是一种可行的治疗策略。大量研究表明益生菌可以有效缓解 PD 的运动及非运动症状,其潜在作用机制包括调节肠道微生态平衡,减轻炎症反应,抑制氧化应激损伤和促进神经营养因子的表达等。虽然益生菌在 PD 中的有益作用已得到证明,但考虑到动物模型有一定的局限性,且在数据有限、证据质量较差的情况下,真正将益生菌用于临床实践仍面临着巨大的挑战。目前关于益生菌的菌株类型、剂量、给药途径、干预时间等参数尚无统一标准,例如是否或何时使用多菌株/单一菌株,以及最佳剂量是多少等。一方面,不同的患者可能对不同的菌株有不同的反应,多菌株联合使用可能会最大限度地提高疗效;另一方面,多菌株联合使用可能会引起细菌之间的拮抗作用,出现不良反应。此外,由于不同人群肠道菌群的组成及多样性不同,因此使用微生物治疗 PD 应因人而异,个性化的益生菌方法可能会产生更可靠的结果。未来仍需开展更多严格的随机、双盲、安慰临床试验进行探究,以确定菌株类型、剂量和干预时间的最有效组合,并确保其长期的有效性和安全性。与此同时,益生菌缓解 PD 的机制还未完全明确,研究者可进一步探索益生菌调节肠道微生态和改善 PD 的内在分子机制,以开发新型药物和治疗方法,为基于微生物法调节 PD 提供合理有力的依据。

参考文献

- [1] VIJARATNAM N, SIMUNI T, BANDMANN O, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurology*, 2021, 20(7): 559-572.
- [2] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: A forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 22.

- [3] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 47.
- [4] TOLLESON C M, FANG J Y. Advances in the mechanisms of Parkinson's disease[J]. *Discovery Medicine*, 2013, 15(80): 61–66.
- [5] 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.
- [6] RUTSCH A, KANTSJÖ J B, RONCHI F. The gut-brain axis: How microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 604179.
- [7] KIM S, KWON S H, KAM T I, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627–641.
- [8] RANI L, MONDAL A C. Unravelling the role of gut microbiota in Parkinson's disease progression: Pathogenic and therapeutic implications[J]. *Neuroscience Research*, 2021, 168: 100–112.
- [9] SHEN T, YUE Y, HE T, et al. The association between the gut microbiota and Parkinson's disease, a meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 636545.
- [10] AZAD M A K, SARKER M, LI T, et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: An overview[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9478630.
- [11] KIOUSI D E, KOUROUTZIDOU A Z, NEANIDIS K, et al. Evaluating the role of probiotics in the prevention and management of age-related diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(7): 3628.
- [12] SNIGDHA S, HA K, TSAI P, et al. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231: 107978.
- [13] MIRZAEI H, SEDIGHI S, KOUCHAKI E, et al. Probiotics and the treatment of Parkinson's disease: An update[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2022, 42(8): 2449–2457.
- [14] DOROSZKIEWICZ J, GROBLEWSKA M, MROCZKO B. The role of gut microbiota and gut-brain interplay in selected diseases of the central nervous system[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(18): 10028.
- [15] SUN P, SU L, ZHU H, et al. Gut microbiota regulation and their implication in the development of neurodegenerative disease[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(11): 2281.
- [16] BULLICH C, KESHAVARZIAN A, GARSEN J, et al. Gut vibes in Parkinson's disease: The microbiota-gut-brain axis[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6(8): 639–651.
- [17] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(3): 350–358.
- [18] MINATO T, MAEDA T, FUJISAWA Y, et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: Two-year follow-up study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187307.
- [19] HUANG Y, LIAO J, LIU X, et al. Review: The role of intestinal dysbiosis in Parkinson's disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 615075.
- [20] ZHAO J, BI W, XIAO S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5790.
- [21] 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 Parkinsons Dis*, 2020, 6: 11.
- [22] 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.
- [23] 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 Behav Immun*, 2018, 70: 48–60.
- [24] ZHAO Z, NING J, BAO X Q, et al. 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.
- [25] KOUTZOUNIS D N, VERGARA M, PINO J, et al. Alterations of the gut microbiota with antibiotics protects dopamine neuron loss and improve motor deficits in a pharmacological rodent model of Parkinson's disease[J]. *Experimental Neurology*, 2020, 325: 113159.
- [26] KANG Y, KANG X, ZHANG H, et al. Gut microbiota and Parkinson's disease: Implications for faecal microbiota transplantation therapy [J]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211016217.
- [27] YIU J H, DORWEILER B, WOO C W. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: From immunity to metabolism [J]. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, 2017, 95(1): 13–20.
- [28] SUN M F, SHEN Y Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease[J]. *Ageing Research Reviews*, 2018, 45: 53–61.
- [29] PIETRUCCHI 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.
- [30] 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.
- [31] 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(1): 129.
- [32] 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.
- [33] VASCELLARI S, PALMAS V, MELIS M, et al. Gut microbiota and metabolome alterations associated with Parkinson's disease[J]. *mSystems*, 2020, 5(5): e00561–620.
- [34] BARICHELLA M, SEVERGNINI M, CILIA R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. *Movement Disorders*, 2019, 34(3): 396–405.
- [35] UNGER M M, SPIEGEL J, DILLMANN K U, et al. 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.
- [36] TAN A H, HOR J W, CHONG C W, et al. Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future directions[J]. *JGH Open*, 2021, 5(4): 414–419.
- [37] MUKHERJEE A, BISWAS A, DAS S K. Gut dysfunction in Parkinson's disease[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(25): 5742–5752.
- [38] TSAO S P, NURRAHMA B A, KUMAR R, et al. Probiotic enhancement of antioxidant capacity and alterations of gut microbiota composition in 6-hydroxydopamin-induced Parkinson's disease rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1823.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] BARICHELLA M, PACCHETTI C, BOLLIRI C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT[J]. *Neurology*, 2016, 87(12): 1274–1280.
- [42] GEORGESCU D, ANCUSA O E, GEORGESCU L A, et al. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: Is there hope?[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2016, 11: 1601–1608.
- [43] 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.
- [44] HSIEH T H, KUO C W, HSIEH K H, et al. Probiotics alleviate the progressive deterioration of motor functions in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(4): 206.
- [45] 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]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 167.
- [46] ALIPOUR NOSRANI E, TAMTAJI O R, ALIBOLANDI Z, et al. Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2021, 42(2): 106–120.
- [47] VAN ZYL W F, DEANE S M, DICKS L M T. Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1831339.
- [48] WANG L, ZHAO Z, 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.
- [49] MAROGIANNI C, SOKRATOUS M, DARDIOTIS E, et al. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8421.
- [50] BORZABADI S, ORYAN S, EIDI A, et al. The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial[J]. *Arch Iran Med*, 2018, 21(7): 289–295.
- [51] PEREZ VISÑUK D, SAVOY DE GIORI G, LEBLANC J G, et al. Neuroprotective effects associated with immune modulation by selected lactic acid bacteria in a Parkinson's disease model[J]. *Nutrition*, 2020, 79–80: 110995.
- [52] CASTELLI V, D'ANGELO M, LOMBARDI F, et al. Effects of the probiotic formulation SLAB51 in *in vitro* and *in vivo* Parkinson's disease models[J]. *Aging*, 2020, 12(5): 4641–4659.
- [53] MAGISTRELLI L, AMORUSO A, MOGNA L, et al. Probiotics may have beneficial effects in Parkinson's disease: *In vitro* evidence[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 969.
- [54] HOU Y, LI X, 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.
- [55] GUO J D, ZHAO X, LI Y, et al. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review)[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41(4): 1817–1825.
- [56] NURRAHMA B A, TSAO S P, WU C H, et al. Probiotic supplementation facilitates recovery of 6-OHDA-induced motor deficit via improving mitochondrial function and energy metabolism[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 668775.
- [57] NASROLAHI A, MAHMOUDI J, AKBARZADEH A, et al. Neurotrophic factors hold promise for the future of Parkinson's disease treatment: Is there a light at the end of the tunnel?[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2018, 29(5): 475–489.
- [58] PALASZ E, WYSOCKA A, GASIOROWSKA A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(3): 1170.
- [59] WONG C E D, HUA K, MONIS S, et al. Gdnf affects early diencephalic dopaminergic neuron development through regulation of differentiation-associated transcription factors in zebrafish[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2021, 156(4): 481–498.
- [60] LIAO J F, CHENG Y F, YOU S T, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 90: 26–46.
- [61] SRIVASTAV S, NEUPANE S, BHURTEL S, et al. Probiotics mixture increases butyrate, and subsequently rescues the nigral dopaminergic neurons from MPTP and rotenone-induced neurotoxicity[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 69: 73–86.