



电子、语音版

·综述·

帕金森病胃肠道症状的治疗进展

太雨超, 任惠, 杨兴隆

昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 云南 昆明 650000

摘要: 帕金森病是一种以运动症状为主的神经变性疾病, 但胃肠道症状在肠脑轴学说提出后受到了越来越多的关注。微生物菌群作为作用于肠脑轴的关键介质, 可通过神经递质、免疫及炎症反应来影响疾病的进展, 这提示胃肠道可能是一个潜在的治疗靶点, 通过饮食、药物、肠道菌群的相关治疗不仅可以改善胃肠道症状, 还能改善运动症状、精神和认知障碍。地中海和生酮饮食可以通过改变肠道菌群及其代谢产物, 从而改善便秘及肠道炎症, 而富含膳食纤维及抗氧化剂的地中海饮食是目前推荐的饮食治疗方法, 其中的抗氧化剂(槲皮素)还能减少多巴胺能神经元的损失, 对帕金森病的运动症状有显著的缓解作用。常用的胃肠道治疗药物(例如泻药、氯通道激活剂、5-羟色胺 4 受体激动剂等)可通过增强胃肠蠕动及肠液分泌来促进胃排空和食物消化, 此外还有左旋多巴、二甲双胍及胰高血糖素样肽-2 能影响肠道微环境, 减少肠漏及炎症反应, 并显示出对神经的保护作用。粪菌移植术、益生菌及抗生素可直接作用于肠道的微生物菌群, 通过改善菌群失调、减轻炎症反应、调节免疫等机制减缓甚至阻止帕金森病的发生。益生菌已在临床中广泛使用, 研究表明帕金森患者在规范服药后不仅改善了便秘及运动症状, 还降低了体内的炎症反应指标, 增强了对胰岛素的敏感性。虽然这些治疗的可行性及有效性还有待进一步研究, 但也为帕金森病的胃肠道症状及其他影响胃肠道系统的疾病提供了新的治疗思路与方向。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 56-61]

关键词: 帕金森病; 胃肠道症状; 治疗

中图分类号: R741.05

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.012

Advances in the treatment of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease

TAI Yuchao, REN Hui, YANG Xinglong

Department of Geriatric Neurology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China

Corresponding author: YANG Xinglong, Email: yxldoc11@163.com

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by motor symptoms, while gastrointestinal symptoms have attracted more attention after the proposal of the gut-brain axis theory. As the key medium acting on the gut-brain axis, microbial flora can affect disease progression through neurotransmitters, immunity, and inflammatory response, suggesting that the gastrointestinal tract may be a potential therapeutic target, and the treatment based on diet, drugs, and intestinal flora can not only improve gastrointestinal symptoms, but also improve motor symptoms and mental and cognitive disorders. Mediterranean diet and ketogenic diet can improve constipation and intestinal inflammation by changing intestinal flora and its metabolites, while Mediterranean diet rich in dietary fiber and antioxidants is currently the recommended dietary treatment, and the antioxidants (mainly quercetin) in Mediterranean diet can reduce the loss of dopaminergic neurons and significantly alleviate the motor symptoms of PD. The drugs commonly used for the treatment of gastrointestinal symptoms, such as laxatives, chloride channel activator, and 5-HT₄ receptor agonists, can improve gastric emptying and digestion by enhancing motility and increasing the secretion of intestinal juice, and in

基金项目: 国家自然科学基金地区基金(81960242); 云南省应用基础项目(202001AT070001, 202101AY070001-115)。

收稿日期: 2022-06-14; 修回日期: 2023-02-25

作者简介: 太雨超(1998—), 女, 医学硕士, 主要从事帕金森病的临床和基础研究。

通信作者: 杨兴隆(1982—), 男, 副主任医师, 研究生导师, 医学博士, 主要从事帕金森病的临床和基础研究。Email: yxldoc11@163.com。

addition, levodopa, metformin, and glucagon-like peptide-2 can affect intestinal microenvironment, reduce intestinal leakage and inflammatory response, and exert a protective effect on nerves. Fecal microbiota transplantation, probiotics, and antibiotics can directly act on microbial flora and delay or prevent the development of PD by improving dysbacteriosis, alleviating inflammatory response, and regulating immunity. Probiotics have been widely used in clinical practice, and studies have shown that standardized medication in PD patients can improve constipation and motor symptoms, reduce inflammatory response markers, and enhance sensitivity to insulin. Although further studies are needed to investigate the feasibility and efficacy of these treatment modalities, they provide new ideas and directions for the treatment of gastrointestinal symptoms in PD and other diseases affecting the gastrointestinal tract.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 56–61]

Keywords: Parkinson's disease; gastrointestinal symptoms; treatment

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,临床上主要以静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高等运动症状为主。但越来越多的研究表明,胃肠道症状(例如便秘、胃轻瘫、吞咽障碍等)可能在运动症状之前就已经出现了,且发现 α -突触核蛋白最早出现在肠道神经系统和迷走神经运动背核,数年后才出现在中枢神经系统中,故有学者提出肠脑轴学说。这些新发现提示,是否可以通过治疗胃肠道症状来阻止PD的进一步恶化,以及提高患者的预后及生活质量。本综述主要从饮食、药物及肠道菌群方面来介绍帕金森病中胃肠道症状的治疗方法及其最新研究进展。

1 PD患者的胃肠道症状

在PD中,胃肠道症状是最常见的非运动症状之一,主要以便秘、胃轻瘫、吞咽障碍为主,这些症状可以早于运动症状数年出现,贯穿于疾病的全程,对患者的生活质量及预后产生了严重影响^[1]。

便秘是最常见的胃肠道症状,主要表现为大便次数减少、解干硬便。有报告称便秘可以作为PD早期的预测因子,且发现长期便秘的个体在晚年患PD的风险要比非便秘个体高出2~5倍^[2]。此外,一项研究长效非麦角类多巴胺受体激动剂疗效和安全性的meta分析提示,在早期帕金森病中会出现便秘的高风险^[3],且用于控制运动症状的抗胆碱类药也可能导致和/或加剧便秘^[4]。

胃轻瘫的特征是进食少量食物后产生饱腹感及胃中有食物存在的感觉,这可能导致患者体重减轻、营养不良等。相关研究表明,胃轻瘫的严重程度可能与运动障碍的严重程度相关^[5],可能是因为胃排空延迟而使药物(如左旋多巴)在小肠的吸收延迟,从而显著影响对运动症状的控制^[6]。

虽然吞咽困难的严重程度与PD的临床进展之间没有明显相关性,但吞咽困难与死亡风险增加之间存在明显联系,其可导致如营养不良及随后的体重减轻和脱水,吸入性肺炎(估计占PD患者病死率的70%)等相关并发症^[7]。此外,吞咽困难还是导致流涎的重要原因,从而影

响患者的生活及工作,增加抑郁和焦虑的发生^[8]。

2 微生物菌群与肠脑轴

肠脑轴作为中枢神经系统和肠道神经系统之间的双向通讯系统,是通过改变各种肠道分泌物和免疫反应等将大脑与胃肠道微生物联系起来的通道^[9]。通常 α -突触核蛋白聚集体最常见于大脑中,但在肠道神经系统等周边部位也被发现,这支持了“肠脑轴”的概念^[10]。PD的肠脑轴具有调节中枢神经系统免疫反应的能力,当菌群失调时可能促进中枢神经系统炎症反应,导致中枢神经系统退行性改变^[11]。肠道微生物群被认为是肠脑轴影响神经发育、大脑功能和行为等的关键介质,可以通过调节神经递质(如5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸和谷氨酸)的释放对大脑功能产生影响^[12]。其对宿主的影响主要取决于其组成和丰度,这受多种内部和外部的因素影响,包括宿主基因、年龄、饮食和生活习惯,以及抗生素及其他药物的使用^[13]。有研究发现,在PD患者和健康个体之间^[14]及具有不同PD症状表型的个体之间^[15],微生物菌群的组成存在明显差异。这提示肠道菌群可能是潜在的治疗靶点,通过改变PD患者的肠道菌群组成可能改善相关的临床症状。

3 胃肠道症状相关治疗

3.1 饮食治疗

近年来,地中海饮食及生酮饮食作为PD的补充治疗一直备受关注。

地中海饮食是目前最推荐的方案,因其富含大量的膳食纤维、益生菌、维生素、抗炎抗氧化因子及高蛋白低脂肪的饮食特点,可以通过改善肠道菌群、增加屏障功能及减轻炎症反应等预防和治疗肠道疾病^[16]。一项为期5周的单臂地中海饮食干预研究发现,PD患者的便秘症状及肠道菌群得到了明显改善^[17]。此外,地中海饮食中的类黄酮可降低神经退行性疾病的风险^[18]。槲皮素作为黄酮类化合物中最有效的抗氧化剂之一,可以防御纹状体中的氧化应激反应,并减少多巴胺能神经元损失^[19]。另有研究发现,槲皮素可以作为鱼藤酮诱导的PD大鼠模型

的自噬增强剂,调节可导致神经元死亡的微环境,可显著减轻行为障碍^[20]。与对照组相比,鱼藤酮处理组大鼠[接受4周的鱼藤酮腹腔注射(每日2 mg/kg)]后,在反映肌强直、运动迟缓及姿势步态不稳的神经量化行为测试(横杆试验、饲养试验及握力试验)中表现出显著的运动障碍,而鱼藤酮+槲皮素处理组(在注射鱼藤酮10 min前以3 mL/kg的体积溶解在同一载体中注射槲皮素)的运动症状得到了明显改善。尽管槲皮素有许多益处,但因其有限的生物利用度及尚未成熟的药理学作用等因素,目前还没有一种以槲皮素为主要成分的药物进入临床应用。但有研究表明与单独使用槲皮素相比,联合使用胡椒碱可以显著提高鱼藤酮和铁补充剂诱导的PD模型对其的生物利用度^[21]。因此,进一步深入研究其药代动力学及毒理作用,积极开展大样本临床试验研究具有重要意义。

生酮饮食可能通过改变肠道微生物及其代谢产物的组成,增加胰岛素敏感性,促进代谢及营养等机制来改善胃肠道症状^[22]。有研究报道了1例PD患者在持续传统生酮饮食24周后,所有健康生物标志物均有显著改善(包括糖化血红蛋白、C反应蛋白、甘油三酯和空腹胰岛素),并缓解了焦虑、抑郁症状^[23]。但目前关于生酮饮食的研究主要集中在癫痫、肥胖等疾病,因此,还需更多的PD临床样本支持该疗法。

3.2 药物治疗

药物在PD的胃肠道症状治疗中一直具有重要地位,例如泻药、氯通道激活剂、鸟苷酸环化酶C受体肽(利那洛肽)、5-羟色胺4受体激动剂(莫沙必利)主要通过促进肠蠕动和增加肠液分泌来改善便秘;外周多巴胺能阻滞剂(多潘立酮)、大环内酯抗生素(阿奇霉素、红霉素和克

拉霉素)、组胺H2阻滞剂(尼扎替丁)则主要通过增加胃窦收缩和增强胃排空来缓解胃轻瘫。

胃肠道症状的改善可以促进抗PD药物的吸收,从而有助于运动症状的治疗^[24]。传统的抗PD药物(如左旋多巴及左旋多巴-卡比多巴肠凝胶)会显著影响微生物群组成和宿主/细菌代谢,促进特定的炎症性肠道微环境,从而影响PD的状态和进展过程^[25]。因此,在使用这类药物时应考虑是否会对肠道菌群造成影响,这样的影响可以通过比较用药前后的粪便菌群组成及相关代谢产物是否产生改变,并采用量表对服药前后的胃肠道症状进行评估。此外,有研究提示,经典降糖药(二甲双胍)也被证实可用于PD的胃肠道症状治疗,机制主要涉及对肠道菌群的调节,以增加肥胖老年人肠道中的杯状细胞和黏蛋白的产生,从而减少肠道渗漏和炎症^[26]。另有研究表明,在糖尿病患者中联用二甲双胍治疗可以降低PD的发病风险,这可能与减少α-突触核蛋白的磷酸化并改善自噬等有关^[27]。然而,胃肠道反应(如腹泻、腹胀)是二甲双胍的常见不良反应,这会限制其临床应用。胰高血糖素样肽-2是一种刺激黏膜生长和修复,并调节胃运动、胃酸分泌和肠道已糖转运的多效性激素。有研究提示,胰高血糖素样肽-2可以减轻1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体介导的黑质炎症和线粒体损伤,并表现出神经保护作用^[28]。但胰高血糖素样肽-2肠保护作用的个体试验目前还处于起始阶段,还需要进行大量的临床试验来确定其安全性及疗效。

胃肠道症状饮食治疗和药物治疗的相关研究现状见表1。

表1 胃肠道症状饮食治疗和药物治疗的相关研究现状

饮食及药物治疗	相关研究现状
地中海饮食	研究发现地中海饮食中富含的膳食纤维、益生菌、维生素及抗炎抗氧化因子等能改善肠道菌群及炎症反应,其中的槲皮素对减轻神经系统氧化应激反应与改善PD运动症状有着不错的疗效
生酮饮食	目前生酮饮食主要用于癫痫、孤独症谱系障碍、阿尔兹海默症及营养障碍的研究。近年来也有研究表明可以缓解PD的焦虑、抑郁症状
胃肠道药物	泻药、氯通道激活剂、鸟苷酸环化酶C受体肽、5-羟色胺4受体激动剂、外周多巴胺能阻滞剂等常用胃肠道药物主要通过促进胃肠蠕动及肠液分泌改善便秘及胃轻瘫症状
LD/LCIG	除了用于运动症状的控制外,还能影响微生物菌群及其代谢产物,进而影响PD的疾病进展
二甲双胍	研究表明二甲双胍可以减轻肠道渗漏及炎症反应,降低糖尿病患者的PD发病风险
胰高血糖素样肽-2	在PD动物模型中展现出对神经的保护作用,可以减轻黑质炎症及线粒体的损伤

注:LD/LCIG=左旋多巴及左旋多巴-卡比多巴肠凝胶;PD=帕金森病。

3.3 肠道菌群相关治疗

肠道菌群的组成和丰度的失调可通过影响微生物菌群—肠脑轴导致中枢神经系统疾病。饮食、感染、毒物等因素可能会导致肠道微生物组成及代谢产物的变化,从而诱发炎症和肠道屏障损害(肠漏),肠漏促进了炎症性脂多糖和短链脂肪酸从肠黏膜转移到体循环,产生的促

炎细胞因子会造成全身炎症反应及肠道功能障碍,而这些因素可能会使中枢神经系统受损,最终导致或加重PD^[29]。因此,以肠道为治疗靶点进行粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT),以及益生菌及抗生素的治疗可能会减缓甚至抑制PD的发生。

FMT作为一种新型微生物菌群靶向技术越来越受到

人们的关注,这是一个将健康供体的正常粪便菌群引入患者胃肠道重建稳定肠道微生物环境的过程,通过FMT可显著改善微生物菌群失调,减少粪便中的短链脂肪酸,减轻机体损伤,增加纹状体中5-羟色胺和多巴胺的含量,改善运动症状^[30]。但FMT可能会带来包括朊病毒及其他致病微生物的传播,需要对合适的粪菌筛查和研究进行严格控制。最近一项针对PD患者肠道菌群组成的荟萃分析显示,产生短链脂肪酸的菌属缺失(例如乳杆菌、双歧杆菌及粪杆菌属)是其肠道菌群改变的显著特征^[31]。另有一项研究通过向 α -突触核蛋白过表达PD小鼠模型使用脂多糖,可导致小鼠在第10周时出现运动症状^[32]。目前暂无研究证明,是否可以通过增加PD患者肠道中产生短链脂肪酸的细菌,而减少产生脂多糖的细菌,来改变其代谢产物对胃肠道的影响。一项研究发现,鱼藤酮诱导的PD小鼠粪便中*Akkermansia*菌属丰度明显升高(一种革兰氏阴性菌,通过降解肠道黏液屏障引起局部炎症从而增加肠道对病原体的易感性),使用健康对照组小鼠的新鲜粪便进行FMT给药后丰度显著降低,说明通过FMT给药可下调TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路,减少肠道致病性脂多糖的生成,从而抑制了肠道炎症,对PD的神经退行性变具有保护作用^[33]。

益生菌则被认为是FMT的一种有效代替治疗,其可以通过免疫、体液、神经和代谢途径影响肠脑轴,不仅能改善胃肠道功能,还能改善抑郁和焦虑症状^[34]。在一项研究中对精神分裂症患者予以益生菌短双歧杆菌A1菌株治疗,结果发现患者焦虑和抑郁症状平均减少25%^[35]。类似的,一项动物研究表明,乳杆菌*helveticus*菌株NS8不仅可以改善高氨血症诱导大鼠的焦虑样行为,还可以提高其认知能力并显著降低炎症标志物水平^[36]。在给转基因mitpark PD小鼠持续服用益生菌(每日 10^{10} CFU/只)16周后(从小鼠年龄第8周至24周)可以显著改善步态、平衡功能和运动协调性方面的运动障碍。在此研究中,益生菌保护PD的几种运动功能的机制仍不清楚,可能与菌群组成、肠道渗漏、促炎细胞因子释放及氧化应激反应等因素的改变有关^[37]。益生菌还可以调节多种宿主免疫功能,特别是能够改善吞噬功能,增强抗体分泌和对病原体的免疫防御^[38]。益生菌是一种新型具有潜力的PD治疗方法,但我们还需要考虑到长期接触益生菌是否会长期影响肠道微生物组成,如果停止干预,微生物组成是否将恢复至干预前,甚至较前恶化,还有如何选择合适的益生菌,以及如何确定干预的时间、剂量和不同干预组合也很重要。国内一项为期12周的随机对照试验发现,治疗组的PD患者在服用含地衣芽孢杆菌(每日3次, 2.5×10^9 CFU,每次2粒)及双歧杆菌三联活菌(每日2次, 1.0×10^7 CFU,每次4粒)的益生菌后,便秘症状明显改善,并对肠道菌群有积极影响^[39]。另一项国外的临床试验则将PD

患者随机分为2组,其中试验组连续12周摄入含有嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌、罗伊氏乳杆菌和发酵乳杆菌的益生菌(每日 8×10^9 CFU),与安慰剂相比,服用益生菌可降低超敏C反应蛋白、丙二醛及统一帕金森病评定量表的运动症状评分,并提高谷胱甘肽水平及胰岛素敏感性^[40]。

除此之外,人们还发现幽门螺杆菌感染在PD患者中十分普遍,有研究表明根除幽门螺杆菌感染可增加左旋多巴的生物利用度^[41]。但也有研究显示,根治幽门螺杆菌对于PD患者的临床症状无明显缓解,并且使用抗生素可能会干扰肠道菌群环境,从而加重胃肠道症状。

4 总结与展望

随着PD患者数量的逐年增加,以往被忽视的非运动症状也越来越受到人们的重视,而肠脑轴的发现及 α -突触核蛋白在胃肠道的异常聚集,提示我们胃肠道可能是一个新的治疗靶点,对于早发现、早诊断及有效的神经保护治疗具有重要意义。首先,饮食是一种可行性很高的治疗方法,坚持高纤维、低热量、富含优质脂肪及维生素的饮食习惯不仅可以改善便秘等症状,还能调节胃肠道的菌群组成。这些饮食中所含的槲皮素被证实能减轻氧化应激反应,并阻止多巴胺能神经元的损失,这为饮食治疗提供了有力的证据。其次,近年来发现二甲双胍、胰高血糖素样肽-2在中枢神经系统性疾病的治疗上有着很好的前景及多效性的药物潜力,为我们提供了新的治疗思路与研究方向。最后,由于肠道微生物的组成及代谢产物都可能影响宿主的胃肠道环境,进而通过肠脑轴引起相关的中枢神经系统疾病,所以FMT、益生菌的出现为肠道菌群的治疗提供了更好的方法。

鉴于胃肠道是药代动力学及药效学不可或缺的组成部分,改善胃肠道健康和潜在的药物代谢不仅与PD患者有关,还与其他影响胃肠道系统功能的疾病及药物生物利用度有关。因此,我们应该重视胃肠道的健康并积极进行相关研究。

参 考 文 献

- [1] FASANO A, VISANJI NP, LIU LWC, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6): 625-639.
- [2] ABBOTT RD, PETROVITCH H, WHITE LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2001, 57(3): 456-462.
- [3] ZHOU CQ, ZHANG JW, WANG M, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(7): 1094-1101.
- [4] RODRÍGUEZ-RAMALLO H, BÁEZ-GUTIÉRREZ N, PRADO-MEL E, et al. Association between anticholinergic burden and constipation: a systematic review[J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9(5): 581.
- [5] GOETZE O, NIKODEM AB, WIEZCUREK J, et al. Predictors of

- gastric emptying in Parkinson's disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2006, 18(5): 369-375.
- [6] DOI H, SAKAKIBARA R, SATO M, et al. Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 319(1-2): 86-88.
- [7] MARTINEZ - RAMIREZ D, ALMEIDA L, GIUGNI JC, et al. Rate of aspiration pneumonia in hospitalized Parkinson's disease patients: a cross-sectional study[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 104.
- [8] SRIVANITCHAPOOM P, PANDEY S, HALLETT M. Drooling in Parkinson's disease: a review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(11): 1109-1118.
- [9] MOUSTAFA SA, MOHAMED S, DAWOOD A, et al. Gut brain axis: an insight into microbiota role in Parkinson's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1545-1557.
- [10] CHAO YX, GULAM MY, CHIA NSJ, et al. Gut - brain axis: potential factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 849.
- [11] SAMPSON TR, MAZMANIAN SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 565-576.
- [12] YANG DM, ZHAO DM, SHAH SZALI, et al. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1155.
- [13] HASAN N, YANG H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7502.
- [14] HEINTZ - BUSCHART A, PANDEY U, WICKE T, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(1): 88-98.
- [15] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2021, 20(5): 385-397.
- [16] CENNI S, SESENNA V, BOIARDI G, et al. The mediterranean diet in paediatric gastrointestinal disorders[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 79.
- [17] 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.
- [18] CASTELLI V, GRASSI D, BOCALE R, et al. Diet and brain health: which role for polyphenols?[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(2): 227-238.
- [19] HALEAGRAHARA N, SIEW CJ, MITRA NK, et al. Neuroprotective effect of bioflavonoid quercetin in 6 - hydroxydopamine-induced oxidative stress biomarkers in the rat striatum[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 500(2): 139-143.
- [20] EL - HORANY HE, EL - LATIF RNA, ELBATSH MM, et al. Ameliorative effect of quercetin on neurochemical and behavioral deficits in rotenone rat model of Parkinson's disease: modulating autophagy (quercetin on experimental Parkinson's disease)[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(7): 360-369.
- [21] SHARMA S, RAJ K, SINGH S. Neuroprotective effect of quercetin in combination with piperine against rotenone - and iron supplement - induced Parkinson's disease in experimental rats[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(1): 198-209.
- [22] LIM JM, LETCHUMANAN V, TAN LTH, et al. Ketogenic diet: a dietary intervention via gut microbiome modulation for the treatment of neurological and nutritional disorders (a narrative review)[J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3566.
- [23] TIDMAN M. Effects of a ketogenic diet on symptoms, biomarkers, depression, and anxiety in Parkinson's disease: a case study[J]. *Cureus*, 2022, 14(3): e23684.
- [24] BARBOZA JL, OKUN MS, MOSHIREE B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(16): 2449-2464.
- [25] MELIS M, VASCELLARI S, SANTORU ML, et al. Gut microbiota and metabolome distinctive features in Parkinson disease: Focus on levodopa and levodopa-carbidopa intrajejunal gel[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(4): 1198-1209.
- [26] AHMADI S, RAZAZAN A, NAGPAL R, et al. Metformin reduces aging-related leaky gut and improves cognitive function by beneficially modulating gut microbiome/goblet cell/mucin axis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(7): e9-e21.
- [27] ROTERMUND C, MACHETANZ G, FITZGERALD JC. The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 400.
- [28] ZHANG ZJ, 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.
- [29] SUN MF, SHEN YQ. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 45: 53-61.
- [30] SUN MF, ZHU YL, ZHOU ZL, 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.
- [31] ROMANO S, SAVVA GM, BEDARF JR, et al. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 27.
- [32] GORECKI AM, PRESKEY L, BAKEBERG MC, et al. Altered gut microbiome in Parkinson's disease and the influence of lipopolysaccharide in a human α - synuclein over - expressing mouse model[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 839.
- [33] ZHAO Z, NING JW, BAO XQ, 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.
- [34] CHENG LH, LIU YW, WU CC, et al. Psychobiotics in mental

- health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders[J]. J Food Drug Anal, 2019, 27(3): 632-648.
- [35] OKUBO R, KOGA M, KATSUMATA N, et al. Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: a proof-of-concept study[J]. J Affect Disord, 2019, 245: 377-385.
- [36] LUO J, WANG T, LIANG S, et al. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat[J]. Sci China Life Sci, 2014, 57(3): 327-335.
- [37] HSIEH TH, KUO CW, HSIEH KH, 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.
- [38] MALDONADO GALDEANO C, CAZORLA SI, LEMME DUMIT JM, et al. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system[J]. Ann Nutr Metab, 2019, 74(2): 115-124.
- [39] DU YT, LI Y, XU XJ, et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 103: 92-97.
- [40] TAMTAJI OR, 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]. Clin Nutr, 2019, 38(3): 1031-1035.
- [41] NYHOLM D, HELLSTRÖM PM. Effects of Helicobacter pylori on levodopa pharmacokinetics[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(1): 61-69.

责任编辑:龚学民