

肠道菌群在帕金森病发病中的作用及机制研究进展

贾子瑞¹,马泽宇¹,秦 齐¹,王鑫平¹,余淼淼¹,杨静楠²,何巧灵²,王慧超³,林旭红^{2*}

1. 河南大学 临床医学院,河南 开封 475000; 2. 河南大学淮河医院 检验科/转化医学中心,河南 开封 475000; 3. 河南大学第一附属医院 肾内科,河南 开封 475000

摘要:帕金森病(PD)是一种中枢神经系统退行性疾病,病因尚不完全清楚。与正常肠道菌群相比,PD患者肠道菌群发生显著变化。紊乱的肠道菌群通过代谢产物破坏肠黏膜上皮,提高肠黏膜通透性,直接或间接影响肠神经系统和中枢神经系统。Toll样受体通过识别病原体相关分子模式产生炎症反应,进一步诱导小胶质细胞对多巴胺能神经元细胞的神经毒性作用。PD病理学标志物Lewy体中的 α -突触核蛋白受肠道菌群影响,从肠神经系统移动到中枢神经系统,诱发免疫反应,导致脑内小胶质细胞对多巴胺能神经元的神经毒性作用。总之,肠道菌群紊乱在PD的发生和发展中起重要作用。本文对肠道菌群在PD发病中的作用和机制进行综述。

关键词:帕金森病;肠道菌群; α -突触核蛋白;小胶质细胞;粪菌移植

中图分类号:R742.5

文献标志码:A

DOI:10.15991/j.cnki.41-1361/r.2020.04.016

The role and mechanism of intestinal flora in the pathogenesis of Parkinson's disease

JIA Zi rui¹, MA Zeyu¹, QIN Qi¹, WANG Xinping¹, YU Miaomiao¹, YANG Jingnan², HE Qiaoling², WANG Hui chao³, LIN Xuhong^{2*}

1. School of Clinical Medicine, Henan University, Kaifeng 475000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Translational Medical Center, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China; 3. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a degenerative disease of the central nervous system, and the etiology is not fully understood. Compared with the normal intestinal flora, the intestinal flora of PD patients changed significantly. The disordered intestinal flora destroys the intestinal epithelium through metabolites, improves the permeability of intestinal mucosa, and directly or indirectly affects the intestinal nervous system and central nervous system; Toll-like receptor can produce inflammatory responses and further induce neurotoxic effect of microglia to dopaminergic neurons by recognizing pathogen related molecular patterns; The α -Synuclein (α -Syn) in Lewy body, a pathological marker of PD, is affected by intestinal flora, which moves from the intestinal nervous system to the central nervous system, and induces the immune response and further the neurotoxic effect of microglia to dopaminergic neurons. The above mechanisms suggest that intestinal flora disorder plays an important role in the occurrence and development of PD. This article reviews the role and mechanism of intestinal flora in the pathogenesis of PD.

Key words: parkinson's disease; intestinal flora; Alpha-synuclein; microglia; fecal bacteria transplantation

收稿日期:2020-07-05

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81500430,U1304802);国家级大学生创新创业训练计划(201910475017);河南省科技厅重点研发与推广专项项目(科技攻关)(192102310045,182102310544,182102310566)

作者简介:贾子瑞(1995-),男,本科生。研究方向:炎症性肠病发病机制与肠道微生态。

*通信作者:林旭红(1980-),女,博士,副主任医师。研究方向:炎症性肠病发病机制与肠道微生态。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹(paralyais agitans),是一种主要表现为进行性锥体外系功能障碍的中枢神经系统退行性疾病^[1]。PD患者因黑质病变、多巴胺合成减少,使纹状体多巴胺含量减少,导致胆碱能神经的作用相比多巴胺神经的作用增强,因而出现肌张力增高的症状。典型表现为静止震颤、肌肉强直、运动迟缓和共济失调。

PD病因尚未明确,一般认为是通过遗传和环境因素相互作用引起的。目前仍缺乏科学有效的根治措施。临床主要以改善症状的药物治疗为主,通过增强剩余多巴胺(DA)神经元活性或者补充外源性DA来弥补黑质中DA的相对不足。但是药物浓度难以有效维持,使得治疗效果减退及症状起伏较大。这类药物的代表药有左旋多巴、DA受体激动剂与抗胆碱酯酶药等^[2]。中医作为我国的传统医学,在现阶段也仅能起到辅助治疗的作用^[3]。进入21世纪以来,脑深部电刺激的治疗方式为PD患者带来了一丝曙光,虽然症状波动情况相比于药物治疗有所减轻,但也只能改善运动症状,不能从源头上解决疾病。随着病情进展,PD的症状在中后期难以用上述方法控制,加上目前没有有效的针对病因的神经治疗方法来阻止和延缓疾病进程,使得PD治疗一直面临巨大挑战。

肠道菌群(gut microbiota, GM)主要由厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形杆菌4个门类组成,种类约1000余种,数量多于100万亿,约为人体内所有细胞总数的10倍。其所有基因组约300万个,约为人体基因组的150倍。这些GM正常情况下与宿主维持动态平衡,在人体内发挥重要作用,被研究者称为“遗忘的器官”。GM通过消化食物支持肠道,从而为宿主提供营养,同时通过促进人类免疫系统的成熟以维持天然屏障的完整性^[4]。GM紊乱与多种疾病相关,现已报道GM在某些神经系统疾病如焦虑、抑郁、自闭症等疾病中作为胃肠道病理学与神经精神病症之间相互作用的中介^[5]。近年来,研究者又有了新发现:许多PD患者在出现运动症状20年前就已经出现便秘及腹胀等胃肠道症状^[6]。PD患者有较高的肠易激综合征的共病率^[7]。Houser等^[8]调查发现小肠细菌过度生长加重PD患者运动及非运动障碍的症状。Ghaisas等^[9]报道了一位PD男性患者在接受万古霉素、甲硝唑等抗生素纠正小肠细菌过度生长后,该患者便秘症状不仅得到了缓解,齿轮样强直、震颤的运动症状同样得到显著改善。这些结果提示在PD早期病程时肠道就受到广

泛的影响,肠道微生物似乎参与PD的发病过程。Keshavarzian等人^[10]进一步研究发现PD患者肠道内布劳特氏菌属、粪球菌属、罗斯拜瑞氏菌属明显减少,这些菌属的代谢产物短链脂肪酸具有营养神经和抗炎的作用,比如其中的丁酸能抑制致病菌,促进益生菌的生长。罗尔斯顿菌属在PD患者的肠道明显增加,而它被认为有潜在的促炎作用。另外,芬兰的Schepersjans^[11]通过研究发现PD患者的肠道菌群中普雷沃氏菌丰度明显下降,而肠杆菌丰度则有所升高,这和行走障碍有着明显关系。因此,肠道菌群可能成为治疗PD的新靶点。

由于各个研究选择的疾病病程不同,分期不同,治疗与否,分析方法各异,再加上肠道菌群具有的复杂性,其完整的结构与功能未能被完全了解,导致关于PD患者肠道需氧菌和常见厌氧菌的变化尚无统一认识。其在宿主疾病发生中所起到的具体作用也尚未能完全阐明,且这些菌群的变化与患者脑组织病理改变的关系还不明确。目前,国内外相关文献报道主要侧重于某一类肠道细菌与PD的关系,并没有全面进行肠道内常见菌群与PD相关性对比,因此GM与PD的相关性研究仍面临巨大挑战。本文将近年GM在PD发病中的作用及机制进行全面综述。

1 肠道菌群影响肠黏膜上皮完整性和肠神经

肠溶性短链脂肪酸(SCFAs)是由膳食碳水化合物、奇数链脂肪酸和一些蛋白质经过肠道细菌发酵产生的主要信号分子,包括乙酸、丙酸(PPA)和丁酸(BA)。作为肠道微生物群的重要代谢产物,SCFAs直接或间接对肠神经系统(ENS)和中枢神经系统(CNS)发挥中心作用。首先,SCFAs通过结肠上皮细胞的表型改变直接影响胃肠生理,并作为结肠细胞的主要能量底物。其次,SCFAs在改变肠蠕动方面有明确效果,它通过调节ENS的活性,从而增加胃肠动力^[12]。因此,PD的胃肠动力障碍可能是SCFAs浓度改变引起的。Soret^[13]的实验显示,与健康对照组相比,PD患者粪便中醋酸、PPA和BA的含量显著降低。而对于丁酸钠,PD患者的绝对浓度和相对浓度均显著降低,且产SCFAs的细菌在PD中减少。这在其他研究者的实验中也得到了证实。Keshavarzian等人^[10]研究发现,PD患者肠道内布劳特氏菌属、粪球菌属、罗斯拜瑞氏菌属明显减

少,而这些菌属的代谢产物 SCFAs 具有营养神经和抗炎的作用。最后,SCFA 作为一种神经调节剂,已被证明在抑制神经炎症与调节肠神经内分泌系统中具有重要作用,进而影响许多生化途径^[14]。在 Sampson 等人的研究中,发现 SCFAs 是诱导小胶质细胞激活和加速 α 突触核蛋白(α -Syn)的主要因素^[15]。一直以来,关于 SCFAs 在神经炎症和神经变性过程中明确的作用问题仍然存在疑问与争议。但最近不断增加的研究证明,SCFAs 对宿主血液组织屏障完整性、神经可塑性、脑功能和行为以及新陈代谢有着重要影响^[16]。

2 肠道菌群紊乱影响免疫诱导

在 PD 患者的结肠活组织检查中,观察到与正常人组织相比,促炎细胞因子的 mRNA 表达增加,免疫细胞活化和炎症反应增多,肠道中的慢性低度炎症可导致血脑屏障渗漏,最终引起 CNS 中的神经炎症^[17]。而炎症与 GM 关系密切相关。有研究表明,宿主中与 PD 相关的因素会改变肠道微生物组,进而使 PD 病理和症状恶化。GM 参与了由脂多糖(LPS)诱导的局部和全身性炎症反应的调节以及促炎介质的产生和 PD^[18]。因此,GM 可能通过与炎症介质或细胞因子的相互作用影响 PD 的病理过程。

2.1 肠黏膜下淋巴细胞 Toll 样受体产生炎症反应

人体肠黏膜下有大量的淋巴组织,通过免疫系统对 GM 的异常变化做出反应,被称为肠相关淋巴组织(GALT)。GALT 包括位于小肠壁的派尔集合淋巴结(PP)、散在于整个肠道的独立淋巴滤泡、阑尾和韦氏环组成。正常情况下,肠黏膜系上皮组织可分泌大量黏液,黏液中含有大量黏蛋白,具有阻止微生物黏附于上皮的作用。很多研究者发现,与健康者相比,PD 患者的肠道通透性显著增加^[19-22]。造成这种现象的原因和机制有很多。Bedarf 等^[23]发现 PD 患者的粪便中普雷沃氏菌大量减少,艾克曼菌数量增加。普雷沃氏菌在肠道内可产生黏蛋白以增强肠黏膜的屏障功能,还可以分解碳水化合物,提供短链脂肪酸、硫胺素和叶酸来保护肠道环境。因此该菌的减少可导致肠黏膜屏障的功能损害。而艾克曼菌破坏肠道黏液层,普雷沃氏菌的减少和艾克曼菌的增加会导致肠黏膜屏障的功能减退,肠道黏液层变薄和肠道通透性增加^[24]。

肠道黏膜下淋巴细胞通过“模式识别受体”识别“微生物相关分子模式”的保守微生物序列^[25]。Toll

样受体(TLRs)是一种模式识别受体,它位存在于在免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞和 T 细胞)中,可以识别来自肠道微生物的病原体相关分子模式(PAMPs)。PAMPs 在各种传染性微生物中广泛表达,对微生物的生存至关重要^[26]。LPS 分子作为 PAMPs 中的一类,是革兰氏阴性细菌外膜的组成部分,TLR4 是 LPS 的唯一受体^[27-28]。当肠黏膜屏障功能受损害,通透性增加时,黏膜相关淋巴组织与肠道的微生物和细菌毒素接触。病原菌的 LPS 与淋巴细胞的 TLR4 受体结合时,LPS 激活细胞内信号放大途径,促进肠道黏膜淋巴组织内单核细胞和巨噬细胞等分泌炎症细胞因子(肿瘤坏死因子 α [TNF- α]和 IL-1 等)和其他炎性介质^[29],激活免疫反应以消灭病原菌。这一发现在最近的研究中也得到了证实,有人发现 PD 患者确实存在肠道炎症和氧化应激^[19,31]。在一项研究中,评估了 19 名 PD 患者和 14 名年龄匹配的健康对照的结肠炎症,在结肠活组织检查中测量的促炎细胞因子、TNF- α 、干扰素- γ 和 IL-6 的转录水平在 PD 患者的结肠中显著增加。在 PD 患者的结肠活组织检查中也观察到胶质标志物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 Sox-10 mRNA 的增加。此外,促炎细胞因子 mRNA 水平、GFAP 和 Sox-10 mRNA 水平与疾病持续时间相关^[31]。持久的肠道炎症导致全身炎症反应,这些促炎性因子包括 TNF- α 和 IL-1 等可以随全身血液循环穿越血脑屏障进入大脑并激活先天免疫细胞,特别是小胶质细胞,从而导致神经炎症。

在一些动物实验中发现^[32-34],被处死的 PD 小鼠和大鼠动物模型的脑实质中含有由肠黏膜淋巴细胞渗透到脑实质中的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞。与这些研究一致,长期给予低剂量全身性 LPS 处理的小鼠在中脑发生神经炎症^[35],LPS 注射到大鼠体内不能破坏血脑屏障的通透性。但由 LPS 激活的 T 淋巴细胞可通过血脑屏障,这些 T 淋巴细胞将诱导小胶质细胞获得 M1 样的促炎表型^[36-37]。

以上机制导致 CNS 功能受损,在 PD 的发病和进展过程中起到重要作用。

2.2 小胶质细胞的神经毒性作用

小胶质细胞作为 CNS 常驻免疫细胞,主要参与脑内的固有免疫反应,能够清除细胞碎片和外来异物,发挥免疫监视功能。当暴露于感染或损伤时,小胶质细胞表现出与外周巨噬细胞相似的反应。神经性炎症能明显促进 PD 的进程,当接触到 TNF- α 或 IFN- γ 等物质时,小胶质细胞会被激活并获得 M1 样表型,通过产生炎症细胞因子,促进持续性组

织炎症的酶和活性氧(ROS)产生,从而形成有害的神经元微环境,引起PD病患者多巴胺能神经元的丢失;当接触到IL-4、IL-13、糖皮质激素、TGF- β 或IL-10时,小胶质细胞分化成抗炎M2表型,分泌神经营养因子和抗炎介质,从而诱导产生神经元的支持性微环境,清除炎症并帮助组织修复^[38-49]。

小胶质细胞是中枢神经系统炎症介质的主要来源,对CNS损伤或感染产生反应。暴露于TNF- α 和IFN- γ 等物质的小胶质细胞被激活并发生表型变化,从而获得M1样特征,包括变形虫形状,大量促炎细胞因子的产生^[40-41],例如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-1 α 、一氧化氮(NO)、过氧化氢、超氧阴离子、趋化因子、蛋白水解酶和谷氨酸等^[42]。所有这些都可以通过不同和互补的方式诱导神经元损伤。

有证据表明,在脑内主要由小胶质细胞产生的TNF- α 在涉及PD和AD的神经退行性过程中起着关键作用^[43]。这与早期一项研究中发现的PD患者脑和脑脊液(CSF)中TNF- α 水平升高这一研究结果相一致^[44]。近年来研究发现,TNF- α 可直接刺激神经元TNF受体1(TNFR1),被认为是一种直接促进神经元死亡的细胞因子。体外和体内实验已证明,TNF- α 促进PD黑质致密部(SN_{pc})中多巴胺能神经元的神经变性^[45]。小胶质细胞产生的神经毒性的另一个重要介质是谷氨酸盐。活化的M1样小胶质细胞可释放大量谷氨酸盐,这些谷氨酸盐可诱导由神经元中表达的离子型谷氨酸盐受体介导的神经毒性作用^[46]。过度刺激神经元中的离子型谷氨酸受体N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)会促进细胞钙内流的失调,从而导致细胞死亡^[47]。谷氨酸盐的释放和TNF- α 的产生构成了协同作用的两种协同神经毒性机制。

此外,M1样小胶质细胞的上调导致合成高水平的NO^[48]。NADPH氧化酶的活化和易位到小胶质细胞表面导致阴离子超氧化物的大量产生^[49]。超氧化物和NO都具有神经毒性,损伤神经元细胞。上述这些机制都可以导致黑质纹状体途径的多巴胺能神经元损失,从而导致运动功能障碍^[50]。

3 肠道菌群紊乱影响肠脑轴的神经内分泌-免疫

近年来,有许多研究发现微生物群-肠-脑轴是CNS和胃肠道(GI)之间的双向通讯通路,具有许多功能,如消化功能、免疫功能、感知和在生理条件下

内脏刺激的情绪反应调节^[51]。就像神经系统一样,GM可以调节肠蠕动,例如双歧杆菌和嗜酸乳杆菌能够促进运动,而大肠埃希氏菌则抑制运动。肠道细菌的代谢产物,例如短链脂肪酸或趋化肽能够刺激肠神经系统并影响肠道运输速度。因此,破坏不同肠道菌群之间存在的平衡可能会使宿主改变肠蠕动和分泌,从而导致腹泻或便秘。这些变化反过来可能会影响GM的平衡,形成恶性循环^[52]。肠道的变化进一步影响神经系统的功能,下面对通过肠道菌群-神经内分泌-免疫途径诱发PD病的机制进行详细阐述:

3.1 肠道菌群影响 α -Syn的发生与发展

α -突触核蛋白(α -Syn)是一种高度保守的小分子突触前蛋白,由140个氨基酸组成^[53]。在对过度表达 α -Syn的小鼠研究中发现,肠道微生物菌群正常的小鼠脑内逐渐出现 α -Syn异常聚集,而无菌小鼠脑内并没有 α -Syn异常聚集^[54]。此外,无菌小鼠的运动功能明显优于肠道具有完整微生物菌群的小鼠。而一旦移除肠道微生物菌群,小鼠运动功能则得到改善。在对PD小鼠的模型的另一研究发现,与保留肠道微生物菌群的对照组相比,移除PD小鼠模型肠道微生物菌群后,其运动症状及 α -Syn异常聚集情况均有所缓解^[55]。PD患者粪便内的微生物与正常健康对照组有显著的差异性,对过表达 α -Syn的无菌小鼠研究中发现,在分别将健康人群和PD患者的肠道微生物菌群移植到小鼠体内后,移植PD患者肠道菌群的小鼠会出现PD运动障碍等症状。而移植了健康人群肠道菌群的小鼠则未出现上述症状^[15]。

以上这3组研究结果有力证明了肠道微生物菌群对 α -Syn发生和发展中起至关重要的作用。紊乱的肠道菌群对 α -Syn的异常聚集有十分明显的促进作用。

3.2 Lewy体中的 α -Syn从ENS运动到CNS

在PD患者中,除了可以发现黑质致密部中众所周知的多巴胺损伤,一些最新的研究显示,PD是由于脑中Lewy神经突和Lewy体的存在^[56]。PD中的Lewy体在CNS的各个区域均有发现,特别是在黑质中。另外,在ENS中也观察到Lewy^[57]。这些Lewy体可以使神经变性和神经元死亡^[58]。Lewy体的主要成分由 α -Syn以及泛素化和磷酸化的神经丝组成^[59]。 α -Syn正常生理情况下形成稳定的 α 螺旋结构。Cremades等把 α -Syn分为A和B两大类寡聚体:A型是以 α 螺旋为主要构象的疏松结合的状态,不具有聚集倾向和致病性,而B型则

是以 β 折叠为主要构象的有聚集倾向的毒性形式^[60]。在异常或病理状态下(暴露于环境毒素、病毒细菌感染、基因突变等), α -Syn 会错误折叠和聚集, 形成具有神经毒性的寡聚体及纤维, 经过一系列病理反应后能引起多巴胺神经元变性、死亡, 从而导致 PD 的发生^[61]。

在 PD 的早期阶段, 作为 Lewy 体的主要成分, α -Syn 出现在 ENS 中, 这种错误折叠的蛋白质可能通过迷走神经传播到 CNS, 导致神经损伤。但 α -Syn 如何传到中枢神经系统目前并不太明确。已有动物实验表明, α -Syn 可以由肠道被发送到大脑, 在一项研究中, 研究人员将鱼藤酮滴入小鼠的胃部, 并观察到其在 ENS、迷走神经以及随后的脑干中的进行性病理性 α -Syn 内含物^[62]。另外, 迷走神经切开术已显示可消除病理蛋白从肠道向 CNS 的运输, 迷走神经切断术与随后发生 PD 的风险降低相关^[63]。在病理生理学上的研究结果也支持这一观点。研究发现在 PD 的早期阶段, α -Syn 内含物出现在 ENS、舌咽神经和迷走神经^[64]。

Braak 的假设认为, 异常的 α -Syn 积累在肠道中起始并通过迷走神经以朊蛋白的方式传播到大脑^[65]。近年研究也证实, α -Syn 可发挥类似朊蛋白样的播散机制, 并能与 tau 蛋白发生交联聚集作用^[66]。

3.3 CNS 中的 α -Syn 通过免疫反应诱发 PD 病

目前, 脑-肠轴被视为由神经激素和炎症因子介导的信息通路。在 CNS、自主神经系统和 ENS 之间传播, 同时参与神经内分泌和神经免疫系统。

有许多研究表明, α -Syn 与机体的免疫系统及其炎症反应之间存在相关联系, 从而共同介导 PD 的发生。近年来, 越来越多的证据表明, 错误折叠的 α -Syn 激活黑质致密部的小神经胶质细胞, 促进炎症和氧化应激。 α -Syn 突变破坏形成 β 折叠, 发生异常聚集、沉积, 并产生具有神经毒性的寡聚体, 发生神经变性及功能失调, 导致 PD 的发生^[67]。错误折叠的 α -Syn 不仅可被小胶质细胞上 TLR2 受体识别, 而且可以激活小胶质细胞使其获得 M1 样的促炎表型, 分泌 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子^[68]。在体外研究中, TLR4 似乎也与 α -Syn 相互作用, TLR 由 α -Syn 激活^[69], 触发小胶质细胞反应, 包括 α -Syn 的摄取, 促炎细胞因子释放和氧化应激^[70], 进而损害神经元细胞。

此外, 错误折叠的 α -Syn 可以促进原始 T 淋巴细胞向效应 T 淋巴细胞增殖、分化, 形成 Th1、Th2 等细胞亚型^[71]。这些细胞亚型可以通过血脑屏障,

分泌 IL-1、IL-2、IL-21 和 TNF- α 等细胞因子^[72] 诱导小胶质细胞转化为 M1 样的促炎表型产生神经毒性作用。

神经元细胞吞噬 α -Syn 聚集体后可诱导溶酶体破裂, 引起线粒体功能障碍导致神经元细胞坏死^[73]。进而促进小胶质细胞分泌 ROS、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等促炎因子^[72], 导致多巴胺神经元的凋亡。 α -Syn 聚集体可以以这种方式不断地在细胞间转移诱导神经元细胞的坏死。

4 总结与展望

综上所述, 本文从肠道菌群-代谢途径、肠道菌群-免疫途径和肠道菌群-神经内分泌-免疫途径对 GM 在 PD 发病中的作用和机制进行综述, 提示我们粪菌移植(FMT)在 PD 治疗方面可能发挥重要作用。有研究表明, FMT 抑制 TLR4/TBK1/NF- κ B/TNF- α 信号通路介导的肠道炎症和神经炎症, 降低脑小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 减轻胶质细胞介导的神经炎症, 促使正常 SCFAS 的恢复, 增加 PD 小鼠的 DA 和 5-HT 水平, 从而改善症状, 预防 PD^[74]。另一方面, 可通过益生菌治疗来有效改善 PD 患者腹胀、便秘等消化道症状^[68], 乳酸杆菌和双歧杆菌能在肠道内产生乳酸和乙酸, 降低胃肠道的 pH 值、抑制病原菌的生存和繁殖, 减轻 PD 患者 CNS 的损伤。此外, 摄入高水平的多不饱和脂肪酸已证明可抑制某些 TLR 介导的促炎性信号通路。可减少线粒体功能障碍介导的运动症状, 减少 α -Syn 的积累和炎症^[67], 用以预防及治疗 PD。

参考文献:

- [1] BRIDI J C, HIRTH F. Mechanisms of α -synuclein induced synaptopathy in Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:80.
- [2] LI S, DONG J, CHENG C, et al. Therapies for Parkinson's diseases: alternatives to current pharmacological interventions[J]. *Neural Transm*, 2016, 123(11): 1279-1299.
- [3] 王佃亮, 乐卫东. 细胞移植治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012:153-163.
- [4] LAVOIE S, GARRETT W S. The unfolding story of ATF6, microbial dysbiosis, and colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5):1309-1311.
- [5] FOSTER J A, RINAMAN L, CRYAN J F. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome[J]. *Neurobiol Stress*, 2017, 19(7):124-136.

- [6] CERSOSIMO M G, RAINA G B, PECCI C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms[J]. *J Neurol*, 2013, 260(5):1332-1338.
- [7] LAI S W, LIAO K F, LIN C L, et al. Irritable bowel syndrome correlates with increased risk of Parkinson's disease in Taiwan[J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(1): 57-62.
- [8] HOUSER M C, TANSEY M G. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? [J]. *NPJ Parkinson's Dis*, 2017, 3(1):1-9.
- [9] GHASIAS S, MAHER J, KANTHASAMY A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158:52-62.
- [10] 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.
- [11] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA P A, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3):350-358.
- [12] GRIDER J R, PILAND B E. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1):429-437.
- [13] SORET R, CHEVALIER J, DE COPPET P, et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5):1772-1782.
- [14] DEVOS D, LÉBOUVIER T, LARDEUX B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 50:42-48.
- [15] 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.
- [16] MACFABE D F. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind; implications in autism spectrum disorders [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26:28177.
- [17] GRACIE D J, GUTHRIE E A, HAMLIN P J, et al. Bi-directionality of brain-gut interactions in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6):1635-1646.
- [18] BONA Z B L, BERNSTEIN C N. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1):36-49.
- [19] KLEIN C, WESTENBERGER A. Genetics of Parkinson's disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(1):a008888.
- [20] POSTUMA R B, GAGNON J F, PELLETIER A, et al. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5):597-604.
- [21] SHAIKH M, RAJAN K, FORSYTH C B, et al. Simultaneous gas-chromatographic urinary measurement of sugar probes to assess intestinal permeability: use of time course analysis to optimize its use to assess regional gut permeability[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 442:24-32.
- [22] SALAT-FOIX D, TRAN K, RANAWAYA R, et al. Increased intestinal permeability and Parkinson disease patients: chicken or egg? [J]. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(2):185-188.
- [23] CAPUTI V, GIRON M C. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1689.
- [24] GERHARDT S, MOHAJERI M H. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 708.
- [25] ARTIS D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6):411-420.
- [26] MEDZHITOV R, JANEWAY JR C. Innate immunity [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(5):338-344.
- [27] BEUTLER B. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor[J]. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12(1):20-26.
- [28] POLTORAK A, HE X, SMIRNOVA I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice; mutations in Tlr4 gene[J]. *Science*, 1999, 282(5396):2085-2088.
- [29] SCHUMANN R R, RIETSCHEL E T, LOPPNOW H. The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin[J]. *Med Microbiol Immunol*, 1994, 183(6): 279.
- [30] FRAHER M, OTOOLE P, QUIGLEY E. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(6):312-322.
- [31] WU W, SUN M, CHEN F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43[J].

- Mucosal Immunol, 2017, 10(4):946-956.
- [32] MCGEER P L, ITAGAKI S, AKIYAMA H, et al. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuro-pathological process[J]. Ann Neurol, 1988, 24(4): 574-576.
- [33] BROCHARD V, COMBADIÈRE B, PRIGENT A, et al. Infiltration of CD4⁺ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease[J]. J Clin Invest, 2008, 119(1):182-192.
- [34] KURKOWSKA-JASTRZEBSKA I, WRONSKA A, KOHUTNICKA M, et al. The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine intoxication in mouse[J]. Exp Neurol, 1999, 156(1):50-61.
- [35] AKASHI S, OGATA H, KIRIKAE F, et al. Regulatory roles for CD14 and phosphatidylinositol in the signaling via toll-like receptor 4-MD-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 268(1):172-177.
- [36] APPEL S H. CD4⁺ T cells mediate cytotoxicity in neurodegenerative diseases[J]. J Clin Invest, 2009, 119(1):13-15.
- [37] PACHECO R, GALLART T, LLUIS C, et al. Role of glutamate on T-cell mediated immunity[J]. J Neuroimmunol, 2007, 185(1-2):9-19.
- [38] KETTENMANN H, HANISCH U K, NODA M, et al. Physiology of microglia[J]. Physiol Rev, 2011, 91(2):461-553.
- [39] SHECHTER R, MILLER O, YOVEL G, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus[J]. Immunity, 2013, 38(3):555-569.
- [40] BEDI S S, SMITH P, HETZ R A, et al. Immunomagnetic enrichment and flow cytometric characterization of mouse microglia[J]. J Neurosci Methods, 2013, 219(1):176-182.
- [41] BURGUILLOS M A, DEIERBORG T, KAVANAGH E, et al. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity[J]. Nature, 2011, 472(7343): 319-324.
- [42] GONZÁLEZ H, ELGUETA D, MONTOYA A, et al. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases[J]. Journal of Neuroimmunology, 2014, 274(1-2):1-13.
- [43] MONTGOMERY S L, BOWERS W J. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system[J]. Neuroimmune Pharmacol, 2012, 7(1):42-59.
- [44] BOKA G, ANGLADE P, WALLACH D, et al. HirschImmunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 1994, 172(1-2):151-154.
- [45] MCCOY M K, MARTINEZ T N, RUHN K A, et al. Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominant-negative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 2006, 26(37):9365-9375.
- [46] TAKEUCHI H, JIN S, WANG J, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner[J]. Biol Chem, 2006, 281(30):21362-21368.
- [47] CHOI D W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system[J]. Neuron, 1988, 1(8):623-634.
- [48] DAWSON V L, DAWSON T M, BARTLEY D A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures[J]. Neurosci, 1993, 13(6): 2651-2661.
- [49] QIAN L, TAN K S, WEI S J, et al. Microglia-mediated neurotoxicity is inhibited by morphine through an opioid receptor-independent reduction of NADPH oxidase activity[J]. Immunol, 2007, 179(2):1198-1209.
- [50] FRANK-CANNON T C, TRAN T, RUHN K A, et al. Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration[J]. Neurosci, 2008, 28(43):10825-10834.
- [51] VMAYER E A, TILLISCH K, BRADESI S. Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(6):919-933.
- [52] RHEE S H, POTHOUKAKIS C, MAYER E A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(5):306-314.
- [53] POLYMERPOULOS M H, LAVEDAN C, LEROY E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease[J]. Science, 1997, 276(5321):2045-2047.
- [54] 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.
- [55] 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.

- [56] KALIA L V, LANG A E. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996):896-912.
- [57] BRAAK H, DEL TREDICI K, RUB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2):197-211.
- [58] WOLTERS ECH, BRAAK H. Parkinson's disease; premotorclinico-pathological correlations [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2006, 70(70)309-319.
- [59] DEL TREDICI K, RUB U, DE VOS R AI, et al. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(5):413-426.
- [60] CREMADES N, COHEN S I, DEAS E, et al. Direct observation of the interconversion of normal and toxic forms of α -Synuclein [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1048-1059.
- [61] WONG Y C, KRAINIC D. α -Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies [J]. *Nat Med*, 2017, 23(2):1-13.
- [62] PAN-MONTOJO F, ANICHTCHIK O, DENING Y, et al. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):8762.
- [63] SVENSSON E, HORVATH-PUHOE, THOMSEN RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4):522-529.
- [64] SHANNON K M, KESHAVARZIAN A, DODIYA H B, et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6):716-719.
- [65] DEL TREDICI K, BRAAK H. A not entirely benign procedure: progression of parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115(4):379-384.
- [66] STEINER J A, QUANSAH E, BRUNDIN P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(1):161-173.
- [67] CAPUTI V, GIRON M C. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1689.
- [68] WALLER P A, GOPAL P K, LEYER G J, et al. Dose-response effect of bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011, 46(9):1057-1064.
- [69] DROUIN-OUELLET J, CICCHETTI F. Inflammation and neurodegeneration: the story retold [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(10):542-551.
- [70] FELLNER L, IRSCHICK R, SCHANDA K, et al. Toll-like receptor 4 is required for α -Synuclein dependent activation of microglia and astroglia [J]. *Glia*, 2013, 61(3):349-360.
- [71] BENNER E J, BANERJEE R, REYNOLDS A D, et al. Nitrated alpha-synuclein immunity accelerates degeneration of nigral dopaminergic neurons [J]. *PloS one*, 2008, 3(1):e1376.
- [72] KUCHROO V K, OHASHI P S, SARTOR R B, et al. Dysregulation of immune homeostasis in autoimmune diseases [J]. *Nature medicine*, 2012, 18(1):42-47.
- [73] FREEMAN D, CEDILLOS R, CHOYKE S, et al. Alpha-synuclein induces lysosomal rupture and cathepsin dependent reactive oxygen species following endocytosis [J]. *Plos One*, 2013, 8(4):62143.
- [74] 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.

[责任编辑 李麦产]