

# 肠道菌群在帕金森病治疗中的作用

李天悦<sup>1</sup> 左欢<sup>1</sup> 肖文静<sup>1</sup> 李胜南<sup>1</sup> 王琳晶<sup>1,2\*</sup>

(1.黑龙江中医药大学 150040 2.黑龙江中医药大学附属第二医院 150001)

**摘要:** 帕金森病是以黑质多巴胺能神经元变性、缺失、减少, 神经元 $\alpha$ -突触核蛋白沉积及路易小体形成为病理特征的一种慢性神经系统退行性疾病。现如今帕金森病的治疗仍以药物治疗改善运动症状为主, 效果有限。研究表明肠道菌群可能通过脑-肠轴影响帕金森病的发生与进展, 从而推测可以通过改善肠道菌群能有效缓解帕金森病患者的运动及非运动症状。本文就肠道菌群在帕金森病治疗中的作用做以综述。

**关键词:** 帕金森病; 肠道菌群; 脑-肠轴;  $\alpha$ -突触核蛋白

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大神经系统退行性疾病, 临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等运动症状, 及胃肠功能紊乱、睡眠障碍和抑郁等非运动症状<sup>[1]</sup>, 主要病理特征为黑质多巴胺能神经元变性坏死和 $\alpha$ -突触核蛋白异常聚集。PD在中老年人中常见, 且发病率不断增加, 但由于其具体的致病机制仍不清楚, PD的治疗仍以药物治疗改善运动症状为主, 效果有限。研究表明, 在运动症状出现前数年, 大多数PD患者已经出现肠神经系统相关的症状。肠道菌群失调可能导致 $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠, 通过脑-肠轴影响包括肠神经系统、自主神经系统及中枢神经系统在内的各级神经功能, 并与PD患者的非运动症状和运动症状密切相关。从改善肠道菌群着手干预PD可以缓解患者症状、提高其生活质量。本文就肠道菌群在帕金森病治疗中的作用加以综述。

## 1 PD患者肠道菌群失调

人体肠道中存在着约100万亿个肠道菌群(gut microbiota, GM), 包括厚壁菌门, 拟杆菌门, 放线菌门和变形菌门四大类<sup>[2]</sup>, 其代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)主要包括乙酸、丙酸和丁酸, 能使肠腔内环境保持酸性, 促进益生菌增殖<sup>[3]</sup>。其中丁酸是肠上皮细胞的主要能量来源, 能够影响先天性和适应性免疫系统并改变血脑屏障通透性。研究发现, GM及SCFAs可以促进新陈代谢, 维持肠道屏障功能, 并经血液循环到达中枢, 促进神经递质的产生及脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达, 影响中枢神经系统(central nervous system, CNS)免疫细胞的生长和功能, 从而维持脑内稳态及机体生理功能。

## 2 GM通过脑-肠轴影响PD

PD患者出现非运动症状比运动症状早数年, 以胃肠道运动障碍尤为突出, 包括便秘、腹胀、恶心呕吐等, 提示PD的发生发展极有可能与肠道功能密切相关。如今“PD的发病可能始于肠道, 并通过迷走神经传播到大脑”的假说已被大多数学者认可: 病理性 $\alpha$ -syn通过胃肠道的粘膜屏障, 从肠神经丛沿着迷走神经逆向传至CNS并聚集、沉积, 最终导致了PD等突触核蛋白病。此假说逐渐发展为脑-肠轴。

通过脑-肠轴, GM及SCFAs可影响CNS的功能及免疫细胞活动、保持血脑屏障完整性、调节行为及精神状态等; CNS通过调节肠道运动、分泌和血流等影响到GM的数量及组成。因此, 任何层级的神经控制紊乱均会影响肠道和大脑的功能。

GM的失调及SCFAs的异常会导致肠道屏障功能障碍, 增加肠道的通透性和细菌易位, 引起或加剧肠道炎症与氧化应激反应, 促进体内多种促炎因子的释放及肠神经胶质细胞活化, 并通过致病菌及细胞因子产生的脂多糖促进肠道局部及系统性炎症反应, 使 $\alpha$ -syn发生错误折叠并在肠道黏膜层和黏膜下层的神经纤维和神经节中的积累, 随着疾病进展, 异常聚集的 $\alpha$ -syn以类似朊病毒的方式沿着脑-肠轴逆行到迷走神经背核并传播至CNS, 引起炎症反应, 刺激胶质细胞的进一步活化, 激活小胶质细胞介导的天然免疫应答, 产生神经毒性作用及多巴胺神经元破坏或死亡, 纹状体内多巴胺含量减少, 促进PD的进展。

目前, GM通过脑-肠轴影响PD的机制仍有待明确, 有学者提出体循环、肠道糖异生-迷走神经-BDNF通路等亦影响PD进展。因此应更深入地探究GM调节PD的具体病理生理学机制, 明确GM在PD进程和治疗中的变化与作用。GM有望成为PD的早期生物标志物和治疗靶点, 从而更好地预防、早期诊断及早期治疗PD, 延缓PD病程的进展。

## 3 通过改善GM治疗PD

PD的运动症状和非运动症状都会严重影响患者的生活质量, 目前临床治疗方案主要是以左旋多巴为主的药物治疗, 但是长期大剂量使用后常会出现疗效减退、症状波动、运动并发症、幻觉等不良反应。研究发现, 在药物治疗的基础上改善PD患者的GM, 能在解决便秘等非运动症状的同时更好的缓解PD患者的运动功能障碍, 减少药物副作用并提高患者生活质量。以下总结几种可行的治疗方案。

### 3.1 粪菌移植疗法

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)疗法是指将健康人群的粪便菌群移植到肠功能紊乱的患者体内, 重建正常的GM, 改善菌群紊乱。主要途径包括经上消化道途径(内镜, 鼻胃管/鼻肠管)、

口服胶囊、下消化道途径(结肠镜植入近端结肠、灌肠植入远端结肠、直肠管、乙状结肠镜)或多种途径结合等。

研究发现, FMT可以明显改善PD患者的非运动症状,同时对运动症状也有一定的改善作用。2019年, Huang等报道了1例PD伴顽固性便秘的老年男性案例,行结肠镜下FMT后,患者便秘等胃肠道症状即刻改善,治疗1周后患者双腿静息性震颤几乎消失,2个月后右下肢再次出现震颤,但严重程度与FMT治疗前相比有所下降,检测发现患者GM状态与PD症状严重程度相关。无独有偶,同年,薛刘军等对1例因服用多巴胺能药物出现幻觉而拒绝服药的PD患者行结肠镜下FMT治疗,该患者在FMT后第4周时便秘、精神情绪、睡眠质量等非运动症状均有改善,震颤和运动迟缓等运动症状获得了显著改善,第8周时改善作用达到高峰,12周时患者除便秘以外的运动和非运动症状均有反弹,通过16srRNA高通量基因测序分析菌群分布发现,患者菌群的丰度也出现了相应的反弹,提示FMT治疗PD具有时效性。

FMT治疗过程中也存在一定不良反应,包括发热、腹痛、腹胀、腹泻等,这些症状大多在治疗1周内发生,症状轻微,可自行好转,可能与机体排异反应有关。其次, FMT的移植途径可能影响治疗PD的疗效,研究表明,经结肠镜途径的FMT较经鼻空肠管途径的FMT的疗效更佳。而临床最易被患者接受的是口服“肠菌胶囊”途径的FMT,避免了入侵式治疗,不良反应小,缺点在于会损耗掉可能有成分,降低菌群移植的疗效。因此,需要更多的临床研究来明确不同FMT途径的优缺点,在评估患者的年龄、基础疾病、内镜接受度等的前提下,个性化为患者选择相应的FMT途径。

FMT对辅助治疗PD、延缓PD病情进展具有重要价值,目前,关于FMT治疗PD的临床研究仍很少,未来需要大量的研究探索FMT的移植方式、菌群组成与数量、治疗周期、长期效益等,实现FMT治疗PD的最佳临床疗效,使其成为改善PD患者远期生存质量的有效辅助治疗手段。

### 3.2 口服益生菌

益生菌是指其足量时可为宿主带来健康益处的活的微生物,常见益生菌如乳酸菌、双歧杆菌、酵母菌、放线菌等。通过口服益生菌,可以调节GM平衡,维持身体机能从而达到健康状态。

研究发现,通过给伴有便秘的PD患者服用含有益生菌的制品4周以上,会显著缓解患者便秘症状,减轻腹胀和腹痛,增强患者肠胃蠕动。在给予PD患者常规用多巴胺片治疗的基础上,加

用双歧杆菌三联活菌剂调整GM后,不仅显著改善PD患者的便秘症状及焦虑睡眠等心理状态,还一定程度上增强了多巴胺制剂对运动症状的疗效,提示早期调理GM有利于左旋多巴更早起效,进而改善患者的运动障碍症状。益生菌还可以调节糖尿病风险,而高胰岛素血症被认为会导致PD等神经退行性疾病的认知障碍,在PD患者中可能出现与多巴胺功能丧失相关的葡萄糖稳态参数的变化,补充益生菌可以减少与PD的并发症和死亡率。

目前,益生菌影响PD的远期疗效仍需更多循证医学证据积累,且作用机制仍有待进一步研究。此外,由于不同的便秘、饮食习惯、药物、肠道菌群和生活环境,很难评估单一的益生菌对不同地区的患者是否具有相同的治疗效果。而益生菌的菌株很多,不同的益生菌的个别菌株可能有不同的效果,因此需要收集更多的研究来评估不同菌株的效率。

### 4 小结

综上所述, PD患者肠道菌群紊乱出现在运动症状的数年前,肠道菌群可能导致 $\alpha$ -syn在肠道中错误折叠并沉积,随着疾病发展通过脑-肠轴逆传至CNS,最终影响PD的发生。从调节肠道菌群着手,粪菌移植、口服益生菌、中医治疗等治疗手段对改善PD患者的运动及非运动症状的效果显著,目前肠道菌群与帕金森病相关性的研究尚处于起步阶段,开展更多关于肠道菌群对帕金森病作用机制的研究,有利于以肠道菌群为治疗靶点,更好地理解、预防及治疗帕金森病。

### 参考文献:

[1]陈欢 1.卓文燕 1.朱培培 1等. 肠道菌群与帕金森病的相关性研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 第42卷(9):572-576.

[2]孙根.朱红灿.祝清勇. 肠道菌群与帕金森病[J]. 河南医学研究, 2018, 第27卷(4):639-641.

[3]蒙丹丽 1.梁列新 2.宋怀宇 2.短链脂肪酸在肠道中的生理作用[J]. 中国临床新医学, 2018, 第11卷(2):198-202.

第一作者:李天悦(1998-),女,黑龙江哈尔滨人

通讯作者:王琳晶(1981-),女,黑龙江大庆人,主任医师,硕士,研究方向:针灸治疗神经系统疾病

基金:哈尔滨市科技局科技计划自筹经费项目,电针调节肠道菌群-SCFAs/GPR43-NLRP3通路改善PD大鼠神经炎症损伤的作用机制(编号:2022ZCZJNS080)

人才项目:黑龙江省第二批省级中医临床优秀人才培养对象