

肠道微生态与帕金森病的相关性研究进展

王倩, 陈卓友*

(南京医科大学附属常州第二人民医院神经内科, 江苏 常州 213000)

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)02-0242-05

摘要: 帕金森病(PD)是常见的神经系统变性疾病,其主要病理特征为黑质多巴胺神经元变性、 α -突触核蛋白(α -SYN)异常聚集形成路易小体。目前,PD的发病机制尚未完全明确,肠道微生态变化可能是其潜在的危险因素,在PD的运动症状、非运动症状及发病机制中起重要作用。肠道菌群失衡会导致 α -SYN在肠道神经系统内沉积,沿脑-肠轴上升迁移至脑内并沉积,最终导致PD发生。且肠道菌群构成及其与神经内分泌、细胞免疫应答的关系对PD的病理改变有重要影响,故肠道微生态疗法将为PD的临床治疗提供新思路。

关键词: 帕金森病;肠道微生态; α -突触核蛋白

Research Progress in Correlation between Intestinal Microecology and Parkinson's Disease WANG Qian, CHEN Zhuoyou. (Department of Neurology, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213000, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, the main pathological feature of which is degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and abnormal accumulation of α -synuclein (α -SYN) forming Lewy bodies. At present, the pathogenesis of PD has not been fully clarified. Intestinal microecologic changes may be a potential risk factor, which play an important role in the motor symptoms, non-motor symptoms and pathogenesis of PD. The imbalance of intestinal flora can lead to the deposition of α -SYN in the enteric nervous system, which migrates to the brain along the brain-intestinal axis and deposits, eventually leading to the occurrence of PD. The composition of intestinal flora and its relationship with neuroendocrine and cellular immune responses play an important role in the pathologic changes of PD. Therefore, intestinal microecologic therapy will provide a new way for the clinical treatment of PD.

Key words: Parkinson's disease; Intestinal microecology; α -synuclein

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,多发生于50~60岁以上的中老年人,主要表现为静止性震颤、肌张力升高、运动迟缓及姿势步态异常等运动症状^[1]。另外,PD还经常表现为各种非运动症状(non-motor symptoms, NMS),如胃肠道疾病、嗅觉减退、快速眼动睡眠行为障碍、自主神经功能障碍、焦虑抑郁等。胃肠道功能障碍是PD患者最主要的NMS,临床表现为吞咽困难、胃排空延迟、便秘等,其中以便秘最为常见。一项荟萃分析显示,50%的PD患者存在便秘症状,其发生率是普通人的2倍多;而与正常男性相比,便秘(大便次数 \leq

每周3次)男性在6年内发展为PD的风险增加5倍,女性则增加3倍^[2],且便秘症状可较运动症状提前10年出现^[3],提示PD可能起源于肠道。目前,已有文献报道了肠道菌群构成变化与PD的关系^[4],但其具体病理机制,尤其是与PD起病及进展之间的关系,包括小胶质细胞活性变化、血脑屏障完整性改变、神经系统发育和神经递质的产生等^[5]尚未有定论。现就肠道微生态与PD的相关性研究进展予以综述。

1 PD的肠道起源

1.1 菌群-肠-脑轴与脑-肠轴 在哺乳动物中,脑和肠道看似相距较远,却均起源于早期胚胎的神经嵴^[6]。共同的胚胎起源提示,这两个器官之间存在内在联系。脑-肠轴是连接肠神经系统(enteric nervous

system, ENS) 与中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的动态双向神经内分泌通路, 它由 ENS、交感及副交感系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴、CNS 组成^[7]。肠道菌群和脑-肠轴不仅分别对胃肠道起调节作用, 还通过神经-免疫-内分泌的网络调控方式相互作用, 协同发挥调节作用, 称为菌群-肠-脑轴^[8]。该轴主要包含以下 4 层^[9]: 第一层为 ENS 的局部调节, ENS 由肌间神经丛和黏膜下神经丛组成, 其运动神经元和感觉神经元相互连接以执行独立的信息整合和处理功能, 这与大脑和脊髓的情况相似; 第二层位于椎前神经节, 它接收来自 ENS 及 CNS 传递的信息; 第三层为 CNS, 当接收到关于内部或外部环境变化的信号时, CNS 整合来自大脑和脊髓不同中心的各种信息, 将调节信息传送到 ENS, 或直接通过统一的神经系统和神经内分泌系统来调节平滑肌、腺体和血管; 第四层由高级脑中枢组成, 来自皮质和皮质下区域的信息向下传递到特定基底神经核的脑干核团。这种连接胃肠道和 CNS 不同水平的神经内分泌网络是菌群-肠-脑轴功能的结构基础。任何级别的神经控制紊乱均会影响肠道和大脑的功能, 肠道通过迷走神经与大脑有直接的神经联系, 而细菌可以刺激 ENS 的传入神经元。

1.2 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -SYN) 沿脑-肠轴传播 PD 的突出病理改变为中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡、纹状体多巴胺水平显著降低及黑质残存神经元胞质内出现嗜酸性包涵体, 即路易小体 (Lewy bodies, LBs), LBs 的主要成分为 α -SYN^[10]。 α -SYN 存在于全身许多细胞中, 尤其高表达于神经元的突触前膜, 调节突触小泡的释放^[11]。其在 ENS 中正常表达, 并随年龄的增长表达增加^[12]。研究表明, α -SYN 在 PD 患者肠道黏膜、黏膜下神经纤维和肠道神经系统神经节中的检出率高于同龄健康对照者, 且如果健康对照者的肠道活检提示 α -SYN 具有免疫活性, 则可能会发展为 PD, 说明异常的肠道 α -SYN 沉积早于中枢神经系统退行性病变的发生^[13-14]。

ENS 有 2 亿多个神经元, 被称作“第二大脑”。在从胃肠道到脑的信息传递中, 神经途径占据最主要地位。其中, 迷走神经是最长、分布最广的一对脑神经。胃肠腔渗透压、糖含量、黏膜损伤、细菌产物等信息即由迷走神经传递至 CNS^[15]。Braak 等^[16]

在迷走神经背核发现 LBs 沉积, 证实病理性 α -SYN 不断侵犯邻近的正常神经组织, 并沿迷走神经逆向传至脑干, 到达中脑黑质前影响蓝斑核和中缝核, 进一步向上延伸累及黑质, 这一理论很好地解释了 PD 的运动症状和 NMS 的演变, 如嗅觉减退、便秘、抑郁、焦虑、快速眼动睡眠行为障碍可以出现在运动障碍前。同时该研究表明, 肠道 α -SYN 沉积可能是 PD 的一个相对敏感和特异的病理指标。Svensson 等^[17]对约 15 000 例接受迷走神经切断术治疗的患者进行调查发现, 进行迷走神经干切除的患者在手术治疗 20 年后发生 PD 的风险较部分切断患者降低一半, 说明 PD 的发生可能始于胃肠道, 并通过迷走神经传播至大脑。

Freeman 等^[18]研究发现, α -SYN 的聚集及其在神经细胞中的内吞作用可诱导溶酶体破裂, 而溶酶体破裂导致的线粒体功能障碍及炎症反应是导致 PD 的两个重要机制。同时, 该研究还观察到 α -SYN 可激活小胶质细胞的炎症反应, 并通过诱发神经炎症及多巴胺神经元凋亡, 最终导致 PD 的发生。有学者认为, 肠道微生态的改变可引起肠道的炎症反应, 从而触发 α -SYN 的错误折叠^[19]。因此, 肠道微生态变化为 PD 潜在的危险因素及可能的发病机制。

然而, 也有学者提出肠道中的磷酸化 α -SYN 和 LBs 并不特异存在于 PD^[20], 也存在于其他疾病 (贵门失弛缓症、路易体痴呆、阿尔茨海默病等) 中, 这些疾病与 PD 均有共同病理特征, 其中一些神经系统疾病可能出现 PD 的早期 NMS。

2 PD 与肠道菌群

2.1 肠道菌群组成 肠道微生物组成存在高度的个体差异, 但整体功能是一致的^[21]。肠道微生物可作为一种自身“器官”, 负责机体代谢、神经发育、能量平衡、免疫调节、维生素合成和消化等多种生理活动。大约 51% 的肠道微生物属于厚壁菌门, 包括球形梭菌属、柔嫩梭菌属和乳酸杆菌属; 48% 属于拟杆菌门, 包括拟杆菌属和普雷沃菌属^[22]。剩下 1% 则由其他更少的门类构成, 包括变形菌、放线菌 (双歧杆菌)、梭杆菌、螺旋原虫、疣微菌、黏胶球形菌等^[23]。

2.2 PD 患者肠道菌群构成变化 PD 患者肠道菌群存在明显的变化。一项研究显示, 与健康对照者

相比,PD 患者粪便菌群中的普雷沃菌丰度降低^[24]。普雷沃菌参与肠道黏膜层的黏液生成,通过纤维发酵产生具有神经活性的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)。普雷沃菌的减少导致肠道黏液分泌减少,肠道通透性增加,局部和全身对细菌抗原和内毒素的易感性增加,从而导致 α -SYN 的大量表达和错误折叠^[25]。此外,严重姿势不稳和行走困难的患者伴有大肠埃希菌水平升高,表明大肠埃希菌参与调节机体运动功能^[24]。普雷沃菌减少及大肠埃希菌增加在德国的两项研究中也证实^[26-27],但在美国的研究中未得到验证。这种差异可能与测试人群(欧洲和美国)不同的饮食习惯有关,证明饮食也是影响肠道菌群组成和代谢活动的主要因素^[28]。

一项基于 16S 核糖体 RNA 基因测序的研究发现,PD 患者粪便中的抗炎细菌(布劳特菌、粪球菌、罗尔斯菌)减少,而促炎性青枯菌属的变形菌增多,提示 PD 患者粪便样本中炎症相关基因的表达增加,这可能与 PD 相关的外周和中枢炎症有关^[29]。

此外,肠道菌群的组成随年龄增长也发生明显变化,多样性降低。虽然菌群比例有所变化,但拟杆菌和厚壁菌仍占主导地位。因此,PD 患者肠道菌群改变主要表现为病原菌增多,有益菌减少;变形菌增多,双歧杆菌减少;产丁酸菌群(瘤胃球菌属、柔嫩梭菌)减少,刺激炎症反应的细菌(埃希菌、肠杆菌、拟杆菌、艰难梭状芽孢杆菌)增多^[30]。同时,其他 PD 菌群失调还包括小肠细菌过度生长及幽门螺杆菌定植率升高等^[31]。而针对幽门螺杆菌的根治方案(根据药敏检测选择两种抗生素+质子泵抑制剂治疗 1 周或 2 周)可延长左旋多巴的有效时间,改善震颤、肌强直和姿势平衡障碍等症状^[32],提示存在幽门螺杆菌感染的 PD 患者应选择合适的抗生素进行治疗。

3 肠道菌群在 PD 中的作用机制

3.1 影响内分泌 肠道微生物是 SCFA 的主要来源,SCFA 包括乙酸、丙酸和丁酸,其主要由拟杆菌、双歧杆菌、丙酸杆菌、乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌、罗氏菌和普雷沃菌产生^[33]。SCFA 经血液循环到达中枢,可通过增加血脑屏障紧密连接蛋白的表达来加强血脑屏障,具有营养神经和抗炎的作用^[34]。研究证实,与对照者相比,PD 患者粪便中的丁酸、乙酸和丙酸含量明显减少^[26]。同时,SCFA 对神经再生

基因有广泛的影响,其抑制组蛋白去乙酰化酶活性,上调脑源性神经生长因子、胶质细胞源性神经营养因子等,并保护多巴胺能神经元^[35]。有研究证实,无特定病原体小鼠大脑中的小胶质细胞成萎缩、不成熟状态,对炎症刺激几乎没有反应,类似情况也见于给予广谱抗生素后的普通小鼠,而小胶质细胞是大脑固有免疫细胞中含量最丰富的细胞,执行吞噬作用、抗原呈递、细胞因子的产生和激活炎症反应应答等功能^[36]。在补充 SCFA 后,未成熟小胶质细胞可常规成熟与活化,对炎症和刺激产生响应,提示 SCFA 对神经保护具有正向作用^[36]。

此外,肠道微生物产生的饥饿素也是许多代谢过程(能量代谢、神经免疫调节)的关键因子。饥饿素受体在大脑中均有分布,尤其在海马、黑质、中缝核和腹侧被盖区有较高水平,饥饿素通过减少多巴胺能细胞的丢失和保护线粒体的完整性对 CNS 发挥保护作用。关于饥饿素在 PD 中作用的随访研究发现,酰基化的饥饿素能保护 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶介导的小鼠酪氨酸羟化酶和胶质纤维酸性蛋白表达^[37]。因此,产生饥饿素的肠道细菌有望成为神经退行性病变的一个新治疗靶点。

3.2 参与炎症免疫反应 血脑屏障是由毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞通过紧密连接组成的具有完整屏障功能的神经血管单元^[38]。这些屏障单元将 CNS 和体循环分开,使大脑微环境独立于循环炎症环境,微生物的代谢产物通过激活 Toll 样受体影响外周免疫应答,进而影响血脑屏障的完整性,而血脑屏障完整性的丧失显著促进了 PD 进展。脂磷壁酸是革兰阳性菌的细胞壁成分和 Toll 样受体激动剂,可激活外周免疫应答和下游信号级联反应,导致血脑屏障功能障碍,如腹膜内注射枯草杆菌产生的脂磷壁酸可增加循环中促炎性细胞因子(白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 和 γ 干扰素)的表达^[39]。这些 LTA 诱导的免疫学改变伴随杏仁核中封闭蛋白和紧密连接蛋白 1 的表达减少,突出了脂磷壁酸从外周到中枢影响血脑屏障组成的能力。

胃肠道上皮固有层组织也含有抗原呈递的固有免疫细胞(树突状细胞和巨噬细胞),使免疫细胞接近肠道微生物群,识别侵入保护性上皮屏障的病原体和抗原,在外部环境和全身免疫系统之间进行

有效的免疫交流。此外,肠道通透性增加可能增加细菌或细菌成分从肠腔进入循环的风险,引起全身炎症反应,而全身炎症反应直接影响血脑屏障通透性。有证据表明,与炎症相关的分子包括细胞因子、活性氧类、基质金属蛋白酶、血管再生因子等,与血脑屏障破坏相关^[40]。

近年来研究发现,微生物也可作用于完整的屏障,其衍生的肽聚糖穿过血脑屏障,激活肽聚糖识别蛋白 1、2、3、4 及发育大脑中的 Toll 样受体和 NOD (nucleotide binding oligomerization domain) 样受体^[41]。这一发现挑战了微生物产物只有在血脑屏障完整性受损的情况下才能传送至大脑的传统观点。这一跨血脑屏障独立转运和随后 CNS 免疫信号的发现为今后微生物与脑沟通的机制研究提供了新方向。

4 PD 的微生物生态治疗

肠道菌群的改变对 PD 的治疗有重要指导意义。文献报道,抗生素治疗的同时口服特定的微生物代谢产物可改善 α -SYN 过表达小鼠的运动障碍、增加小胶质细胞的激活和减少 α -SYN 聚集^[42]。此外,与移植健康人体粪便的小鼠相比,移植 PD 患者粪便小鼠的神经系统损伤加重^[43]。以上研究为使用粪菌移植及抗生素改善 PD 患者症状提供了新思路。

然而,由于胃肠道功能障碍可存在于 PD 的各个阶段,使得口服药物吸收困难,治疗反应不稳定及部分伴吞咽困难患者误吸(进展性肺炎的主要危险因素之一),从而导致 PD 的运动波动症状及严重的 NMS。近年来,PD 的非口服疗法也取得了一定进展,包括罗替戈汀透皮贴剂、阿扑吗啡静脉滴注、经空肠左旋多巴输注等,可有效改善胃肠道功能障碍 PD 患者的临床症状^[44]。

5 小结

除肠道菌群失调外,PD 患者还伴有口腔疾病及嗅觉减退,提示口腔、鼻腔菌群在 PD 致病机制中也有一定作用。一项鼻腔和口腔微生物与 PD 关系的研究显示,与健康对照者相比,PD 患者口腔和鼻腔的菌群明显不同^[45]。PD 患者口腔内的多种机会致病菌增多,但两者的鼻部微生物种类差异无统计学意义^[45]。因此,除肠道菌群外,PD 患者其他部位的微生物变化尚需进一步研究。虽然肠道微生态环境

对 PD 的发生、发展有重要作用,但目前关于肠道菌群紊乱与 PD 发病的因果关系尚未完全阐明。若肠道菌群改变为 PD 的潜在危险因素,这将为开发 PD 运动及 NMS 的微生物生态疗法提供新思路,并对改善 PD 患者的生活质量及预后有重大意义。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志,2014,47(6):428-433.
- [2] Chen H,Zhao EJ,Zhang W, *et al.* Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis[J]. *Transl Neurodegener*,2015,4(1):1.
- [3] Murphy EF,Cotter PD,Healy S, *et al.* Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models[J]. *Gut*,2010,59(12):1635-1642.
- [4] Dinan TG,Cryan JF. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration[J]. *J Physiol*,2017,595(2):489-503.
- [5] Luczynski P,Mevey Neufeld KA,Oriach CS, *et al.* Growing up in a Bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*,2016,19(8). pii: pyw020.
- [6] Lake JJ,Heuckeroth RO. Enteric nervous system development: Migration, differentiation, and disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2013,305(1):G1-24.
- [7] O'mahony SM,Clarke G,Borre YE, *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behav Brain Res*,2015,277:32-48.
- [8] Montiel-Castro AJ,Gonzalez-Cervantes RM,Bravo-Ruiseco G, *et al.* The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality[J]. *Front Integr Neurosci*,2013,7:70.
- [9] Zhu X,Han Y,Du J, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system[J]. *Oncotarget*,2017,8(32):53829-53838.
- [10] Visanji NP,Brooks PL,Hazrati LN, *et al.* The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future[J]. *Acta Neuropathol Commun*,2013,1:2.
- [11] Wang L, Das U, Scott DA, *et al.* α -synuclein multimers cluster synaptic vesicles and attenuate recycling[J]. *Curr Biol*,2014,24(19):2319-2326.
- [12] Böttner M,Zorenkov D,Hellwig I, *et al.* Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system[J]. *Neurobiol Dis*,2012,48(3):474-480.
- [13] Shannon KM,Keshavarzian A,Dodiya HB, *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.
- [14] Hilton D,Stephens M,Kirk L, *et al.* Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathol*,2014,127(2):235-241.
- [15] Bonaz BL,Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory

- bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1):36-49.
- [16] Braak H, de Vos RA, Bohl J, *et al.* Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 396(1):67-72.
- [17] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, *et al.* Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4):522-529.
- [18] 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):e62143.
- [19] Olanow CW, Wakeman DR, Kordower JH. Peripheral alpha-synuclein and Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(8):963-966.
- [20] Beach TG, Adler CH, Sue LI, *et al.* Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(6):689-702.
- [21] Mandal RS, Saha S, Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(3):148-158.
- [22] Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing(meta) genomic data[J]. *MBio*, 2014, 5(2):e00889.
- [23] Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited[J]. *Environ Microbiol*, 2007, 9(9):2125-2136.
- [24] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, *et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3):350-358.
- [25] Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, *et al.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28032.
- [26] Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, *et al.* Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32:66-72.
- [27] Hopfner F, Kunstner A, Muller SH, *et al.* Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort[J]. *Brain Res*, 2017, 1667:41-45.
- [28] Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, *et al.* The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:838.
- [29] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, *et al.* Colonic bacterial composition in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10):1351-1360.
- [30] Cheng J, Palva AM, de Vos WM, *et al.* Contribution of the intestinal microbiota to human health: From birth to 100 years of age[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 358:323-346.
- [31] Huang HK, Wang JH, Lei WY, *et al.* *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 47:26-31.
- [32] Dobbs SM, Charlett A, Dobbs RJ, *et al.* Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: Indication-specific improvement in hypokinesia following *Helicobacter pylori* eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity[J]. *Helicobacter*, 2013, 18(3):187-196.
- [33] Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, *et al.* Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics[J]. *Nutr Res Rev*, 2015, 28(1):42-66.
- [34] Al-Asmakh M, Hedin L. Microbiota and the control of blood-tissue barriers[J]. *Tissue Barriers*, 2015, 3(3):e1039691.
- [35] Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, *et al.* Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome; Can a high fiber diet improve brain health? [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 625:56-63.
- [36] Scott KA, Ida M, Peterson VL, *et al.* Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65:20-32.
- [37] Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, *et al.* Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3-36): Secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(1):411-463.
- [38] Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: Key functions and signaling pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(6):771-783.
- [39] Mayerhofer R, Frohlich EE, Reichmann F, *et al.* Diverse action of lipoteichoic acid and lipopolysaccharide on neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and anxiety in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60:174-187.
- [40] Wardill HR, Mander KA, Van Sebille YZ, *et al.* Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(12):2635-2645.
- [41] Arentsen T, Qian Y, Gkatzis S, *et al.* The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(2):257-266.
- [42] Bodea LG, Wang Y, Linnartz-Gerlach B, *et al.* Neurodegeneration by activation of the microglial complement-phagosome pathway[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(25):8546-8556.
- [43] Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, *et al.* Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1):102-111.
- [44] Ray Chaudhuri K, Qamar MA, Rajah T, *et al.* Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: Current treatments and the future[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2016, 2:16023.
- [45] Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, *et al.* Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 38:61-67.

收稿日期:2018-07-22 修回日期:2018-11-23 编辑:黄晓芳