

肠道菌群对帕金森病影响的研究进展

王林洁^a, 袁建玲^a, 鲍波^{abc*}

(广东医科大学 a. 病理生理学教研室, b. 实验动物中心, c. 实验动物学教研室, 广东 湛江 524000)

中图分类号: R593.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)08-1501-05

摘要: 肠道菌群在肠道与大脑间的相互作用中扮演重要角色, 不仅影响肠上皮屏障和肠道神经免疫系统, 还通过肠道菌群-肠-脑轴参与维持脑内稳态。帕金森病(PD)是常见的神经退行性疾病, 主要影响运动系统, 也可导致胃肠道功能紊乱等前驱性非运动症状。其病理标志物—— α 突触核蛋白可能以朊蛋白样的方式从肠道扩散到大脑, 表明肠道参与 PD 的病理过程。PD 患者的肠道菌群表现出显著的变化特征, 说明肠道菌群失调可能影响 PD 的进展, 但其中的作用机制还有待探索。目前, 以肠道菌群为基础的粪便微生物移植疗法成为研究热点, 其可能为 PD 的治疗提供一种新思路。

关键词: 帕金森病; 肠道菌群; 脑内稳态; 肠道菌群-肠-脑轴; 粪便微生物移植技术

Research Progress in Influence of Gut Microbiota on Parkinson's Disease WANG Linjie^a, YUAN Jianling^a, BAO Bo^{abc}. (a. Department of Pathophysiology, b. Animal Experiment Center, c. Department of Laboratory Animal Science, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: The gut microbiota plays an important role in the interaction between the gut and the brain, affecting not only the intestinal epithelial barrier and the neuroimmune system, but also the microbiota-gut-brain axis to maintain brain homeostasis. Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, mainly affecting the motor system, and can also lead to prodromal non-motor symptoms such as gastrointestinal disorders. Its pathological marker, α -synuclein, may spread from the gut to the brain in a prion-like manner, indicating that the gut is involved in the pathological process of PD. The gut microbiota of patients with PD shows significant changes, indicating that gut microbiota imbalance may affect the progress of PD, but the mechanism remains to be explored. At present, fecal microbial transplantation based on gut microbiota has become a research hotspot, which may provide a new idea for the treatment of PD.

Key words: Parkinson's disease; Gut microbiota; Brain homeostasis; Microbiota-gut-brain axis; Fecal microbiota transplantation

人类胃肠道中寄居着数量庞大的肠道菌群, 其所有基因组约有 300 万个, 主要由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形杆菌门 4 个门组成^[1]。肠道菌群对人体生物学的几个方面至关重要, 包括难消化多糖的代谢, 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、必需维生素的产生, 肠上皮和免疫系统的发育和分化, 组织稳态的维持以及防止病原体入侵的保护^[2]。近年来研究发现, 肠道菌群及其代谢产物 SCFAs 能通过免疫、神经和内分泌等途径调节肠道和大脑间的相互作用, 能通过肠道菌群-肠-脑轴

帮助维持脑内稳态^[3]。

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二常见的中枢神经系统退行性疾病, 全世界有 700 万 ~ 1 000 万人患有 PD^[4]。PD 的主要病理特征在于中脑黑质多巴胺能神经元的变性缺失和剩余多巴胺能神经元中 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的异常聚集, 导致静止性震颤、运动迟缓、姿势步态异常等运动症状的出现^[5]。然而, 在运动症状出现前数年, 大多数 PD 患者已经出现胃肠动力异常和便秘等症状^[6]。研究表明, PD 患者有肠道菌群失调表现, 这可能促进 α -syn 从肠道至大脑的转运^[1]。因此, 肠道菌群与 PD 的进展密切相关。现就肠道菌群在维持脑内稳态和 PD 进展中所起的作用, 以及

基于肠道菌群的粪便微生物移植术(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗 PD 的可行性进行综述,为进一步防治 PD 提供科学依据。

1 肠道菌群在维持脑内稳态中的作用

肠道菌群对中枢神经系统(central nervous system, CNS)的几种生理过程具有调节作用,可影响神经发生、发展等脑生物过程和焦虑、学习和记忆等行为,有助于维持脑内稳态^[7]。目前认为肠道菌群-肠-脑轴在该调节过程中扮演关键角色^[8]。

1.1 肠道菌群对 CNS 功能的影响 肠道菌群对 CNS 功能的影响体现在以下 3 个方面。①肠道菌群有助于保持血脑屏障的完整性。Braniste 等^[9]研究发现,与无特定病原体小鼠相比,成年无菌小鼠的额皮质、纹状体和海马中紧密连接蛋白,如闭合蛋白和 claudin-5 的表达降低,血脑屏障的通透性增加。随后通过灌胃无特定病原体小鼠的粪便来定植这些无菌小鼠,可导致无菌小鼠紧密连接蛋白,如闭合蛋白和 claudin-5 表达显著上调及细胞旁通透性的恢复,表明肠道菌群可通过调节紧密连接蛋白的表达影响血脑屏障的通透性。②肠道菌群可调节脑源性神经营养因子的表达。Braniste 等^[9]还发现,无菌小鼠的脑源性神经营养因子表达下调,脑源性神经营养因子是肠道中产生的最丰富的神经营养因子之一,用于支持正常的大脑发育、神经元存活和中脑多巴胺神经元的分化。③肠道菌群可影响 CNS 免疫细胞的生长和功能。小胶质细胞是大脑中最丰富的常驻免疫细胞,参与神经发育、吞噬作用、抗原呈递、细胞因子产生和炎症反应的激活^[10]。Emy 等^[11]研究发现,与无特定病原体小鼠相比,无菌小鼠中的小胶质细胞体积更大,表现出未成熟的表型以及更多的分支形态,不能完善的发育以响应病理刺激。接着,用 SCFAs 混合物处理无菌小鼠可以恢复其小胶质细胞的密度和形态。总之,这些发现表明肠道菌群显著影响 CNS 中的几个生理过程,包括维持血脑屏障通透性、神经发育和免疫细胞活动,从而有助于维持脑内稳态。

1.2 肠道菌群维持脑内稳态的可能机制 近年来,研究者们发现大脑和肠道之间存在着双向功能交流:大脑通过调节运动、分泌、吸收和血流来调控肠道;反过来,肠道也可以影响大脑的功能和行为,这一通路被称为“肠-脑轴”^[12]。随后的研究发现

肠道菌群对脑功能具有调节作用,于是将“肠-脑轴”的概念逐渐拓展为“肠道菌群-肠-脑轴”^[13]。

肠道菌群通过肠道菌群-肠-脑轴在维持脑内稳态中发挥作用,而肠道菌群-肠-脑轴通信的假设机制主要依赖于肠道菌群与肠上皮屏障、肠道免疫系统和肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)-迷走神经通路的相互作用^[14]。关于肠道菌群与肠上皮屏障的相互作用,Yano 等^[15]使用动物模型表明,肠道菌群及其代谢产物(如 SCFAs)可以促进宿主结肠肠嗜铬细胞合成 5-羟色胺,5-羟色胺可以扩散到血液中,到达大脑并直接影响 CNS 功能。反过来,肠上皮细胞调节特定的细菌产物,如 SCFAs、维生素或乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质转移到血流中,再通过循环系统上行至 CNS 并调节其功能^[14]。

肠道菌群及其产物也可以激活肠道和循环系统中的先天性和适应性免疫细胞,从而影响 CNS 稳态。微生物相关分子模式和 SCFAs 等肠道菌群产物可激活模式识别受体,如 Toll 样受体,有助于维持肠道先天免疫耐受^[16]。同时,肠道菌群促进 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞的发育和分化,提高 B 细胞的活性并促进 IgA 的产生。研究表明无菌小鼠的 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞数量显著减少,而用 SCFAs 混合物处理后 T 细胞密度增加^[17]。这些先天性和适应性免疫细胞通过脑淋巴网络迁移到 CNS 并影响大脑功能,说明肠道菌群可通过激活免疫系统来影响脑内稳态^[18]。

肠道菌群还与 ENS-迷走神经通路相互作用。ENS 由肌间神经丛和黏膜下神经丛构成,能通过迷走神经与 CNS 进行双向通信。肠道菌群衍生的神经递质和神经肽可直接激活 ENS 的肌间神经元,通过迷走神经上行纤维,向大脑传递神经输入^[16]。有研究显示,迷走神经切断术防止了鼠李糖乳杆菌对野生型小鼠的抗焦虑和抗抑郁作用^[19]。然而,肠道菌群-ENS-迷走神经相互作用的机制仍有待明确。

总之,肠道菌群-肠-脑轴包含肠道菌群与肠上皮屏障、肠道免疫系统和 ENS-迷走神经通路的相互作用,有助于协调脑生理学。然而,未来需进一步研究在健康和病理状态下,肠道菌群-肠-脑轴的分子和细胞机制。

2 肠道菌群在调节 PD 中的作用

在发生运动症状前,PD 患者常出现前驱性非

运动相关症状,其中胃肠功能障碍是最常见且最早出现的症状之一,甚至在发病几年前就被检测到。1980年,PD患者的胃肠道中首次发现了PD的重要标志物—— α -syn^[20],提示PD可能起源于胃肠道。而肠道菌群与胃肠道的密切接触和相互作用也引起人们的广泛关注。

2.1 PD患者肠道菌群的变化特征 许多临床研究总结了PD患者肠道菌群的变化特征。①Keshavarzian等^[21]发现PD患者表现出“促炎”的生态失调模式,其特征在于能产生丁酸盐的“抗炎”细菌减少,如布劳特菌、粪球菌属和罗氏菌属,而“促炎”细菌如罗尔斯顿菌属增多。②Scheperjans等^[22]比较了72例PD患者和72名年龄匹配的对照者的粪便,观察到PD患者中肠杆菌科的丰度增加,且肠杆菌科水平与姿势不稳和步态艰难的严重程度呈正相关,表明肠道菌群在PD表型中发挥作用。他们还发现PD患者粪便样品中普雷沃菌的丰度减少。Bedarf等^[23]发现PD患者粪便的普雷沃菌大量减少,而艾克曼菌增加。普雷沃菌产生黏蛋白可增强肠屏障的完整性,而艾克曼菌降解黏液层并使用黏液作为能量来源,普雷沃菌减少同时艾克曼菌增多可能与黏蛋白合成减少,黏液层变薄和肠道通透性增加有关,随后导致全身暴露于细菌抗原和内毒素的危险中^[24]。普雷沃菌还可以分解复合碳水化合物,提供SCFAs、硫胺素和叶酸来促进肠道环境的健康,因此该菌的减少可导致这些重要微量营养素的产量下降^[25]。③Unger等^[26]报道,PD患者粪便中的SCFAs(如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐)水平明显低于年龄匹配的正常对照人群。Felice等^[27]研究显示PD患者粪便中产生SCFAs的柔嫩梭菌减少。以上研究表明PD患者的肠道生态失调与SCFAs水平显著降低相关,SCFAs的减少可能损害肠上皮屏障,促进免疫反应及改变肠神经网络,并且可能与观察到的ENS蠕动调节受损及随之而来的肠道运动障碍有关。虽然以上结果可能受到研究方法、研究人群等的差异及其他未知因素的影响,但仍能说明PD患者的肠道菌群具有明显的变化特征。

2.2 肠道菌群影响PD的可能机制 肠道菌群失调对PD进展的影响依赖于肠道菌群与肠上皮屏障、肠道免疫系统和ENS-迷走神经通路的相互作用。肠道菌群失调可导致肠上皮屏障受损和肠道

炎症,使PD患者出现肠上皮屏障形态学改变,肠道内促炎细胞因子水平增加以及肠神经胶质细胞活化^[28]。肠神经胶质细胞在ENS中被称为星形胶质细胞,其激活有助于形成肠道免疫反应,并导致肠运动功能障碍,还可以通过肠道菌群-肠-脑轴的神经免疫途径促成神经炎症,以及随后CNS中的神经变性。

为了解肠道菌群失调与免疫网络的相互作用在PD发病中所扮演的角色,已经在PD的动物模型中进行了一些研究工作。①Yang等^[29]观察发现用鱼藤酮诱导的PD小鼠存在肠道生态失调,其特征在于肠道 α -syn的积聚和结肠炎症发生在运动缺陷、中枢神经变性和CNS中的 α -syn聚集体形成前,表明肠道菌群与免疫网络的改变可能是PD病理学的最早迹象之一。②外周注射细菌内毒素已被用于模拟小鼠PD样表型^[30]。米诺环素是一种已知可改变肠道菌群组成的广谱抗生素,向细菌内毒素诱导的PD小鼠腹腔注射米诺环素,可导致中脑黑质炎症明显改善,小胶质细胞激活减少,黑质中存活的多巴胺能神经元的数量增加,说明改变肠道菌群多样性的抗生素可以影响炎症诱导的PD,突出了PD患者中肠道菌群-肠-脑轴通信潜在的神经免疫特异性机制^[31]。③Cote等^[32]报道,用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导PD小鼠会激活肠道先天免疫细胞中髓样分化因子88/核因子 κ B促炎信号通路的转导,并有助于肠道和中枢神经变性以及CNS中的小胶质细胞激活。而向髓样分化因子88敲除小鼠外周注射1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶则不会出现肠道和中枢神经元丢失,表明先天免疫细胞在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶引起的ENS和CNS神经变性进展中发挥关键作用。总之,这些临床前研究结果表明肠道菌群失调和免疫系统的变化在PD进展过程中发挥重要作用。

肠道菌群失调可通过ENS-迷走神经通路促进PD的进展。有研究提出,在PD发生早期,甚至早在黑质纹状体功能异常前,一种未知病原体就侵害了ENS及迷走神经背侧核^[33]。Qin等^[34]提出,PD中肠道菌群组成的变化主要是产生SCFAs的细菌丧失,可促进 α -syn在ENS中的积累, α -syn随后通过迷走神经进入中脑黑质并沉积,导致PD发生。Holmqvist等^[35]也证实,将PD患者体内分离出的

α -syn 裂解物注入成年野生型 SD 大鼠的肠壁,发现 α -syn 以时间依赖的方式通过迷走神经进入迷走神经背侧核,并最终到达中脑黑质。因此,肠道菌群可通过 ENS-迷走神经通路影响 PD 的进展。

综上所述,肠道菌群能通过与肠上皮屏障、肠道免疫系统和 ENS-迷走神经通路的相互作用,导致肠功能障碍,促进中枢多巴胺能神经变性的发生、发展,因此应进一步探究肠道菌群调节 PD 的病理生理学机制。

3 FMT 治疗 PD

FMT 是指将健康人群的粪便滤液输注到肠道功能紊乱患者的肠道中,其目的是增加肠道中有益菌的数量,减少有害菌的数量,恢复被破坏的菌群稳态^[2]。近年来,FMT 在治疗难治性和复发性艰难梭菌感染方面表现出有效性和安全性,逐渐成为与肠道菌群失调有关的多种疾病的新兴治疗方法,包括 PD、多发性硬化、肥胖和自闭症等^[36]。

有报道称,1 例有便秘症状的 PD 男性患者因便秘而接受抗生素(万古霉素、秋水仙碱和甲硝唑)治疗后,胃肠道症状有所改善,神经系统症状消失,表明肠道菌群的重建有助于改善 PD 症状^[37]。临床前研究方面,Sun 等^[38]发现,用正常小鼠的粪便对 PD 小鼠进行 FMT 可减少肠道菌群生态失调,减轻身体损伤,增加纹状体多巴胺和 5-羟色胺含量。此外,FMT 可减少黑质中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,从而抑制神经炎症,降低肠和脑中 Toll 样受体 4/肿瘤坏死因子- α 信号通路的表达。以上研究证明了 FMT 治疗 PD 的可能性^[39]。FMT 后的短期不良反应主要为腹泻、腹痛、腹胀和便秘,这些症状大都是自限性的^[40]。然而,关于 FMT 的长期免疫反应的信息较少,包括潜伏感染的发作,应进一步随访调查。此外,由于粪便提取物是供体和受体之间的介质,即使进行严格的供体筛查,FMT 也有可能传播隐匿性感染^[37]。因此,在将 FMT 视为治疗策略前必须进一步确定其安全性和有效性。

4 小结

肠道菌群对维持人体健康至关重要^[2]。肠道菌群通过与肠上皮屏障、肠道免疫系统和 ENS-迷走神经通路相互作用,参与肠道菌群-肠-脑轴,进而在维持脑内稳态和影响 PD 进展中发挥重要作用^[16]。在维持脑内稳态方面,肠道菌群有助于保持血脑

屏障的完整性,促进脑源性神经营养因子表达^[9],还能影响 CNS 免疫细胞的生长和功能^[11]。在影响 PD 的进展方面,肠道菌群失调损害肠上皮屏障,诱发肠道炎症反应,并通过肠道菌群-肠-脑轴促成 CNS 的炎症及神经变性^[28],还可促进 α -syn 在 ENS 中的积累,以及经迷走神经由肠到脑的运输^[34]。PD 患者出现胃肠道功能紊乱症状比运动症状早数年,其肠道菌群也具有明显的变化特征,这可能成为 PD 的早期生物标志物^[6]。未来应进一步总结 PD 患者肠道菌群失调的特点,以便早期筛查和诊断 PD,做到早发现、早治疗;同时应深入研究肠道菌群对大脑功能及行为影响的具体作用机制及其在 PD 发病中的病理生理学作用,更好地应用肠道菌群来改善大脑功能,延缓甚至阻止 PD 的发生和发展。此外,基于改善肠道菌群失调的治疗策略,如 FMT,能够恢复肠道菌群的正常组成,改善胃肠道功能,减轻 PD 症状^[37],且不良反应较小^[40],有望成为防治 PD 的有效措施。

参考文献

- [1] 杨东明,杨利峰,赵德明,等. 肠道菌群与帕金森病的相关性研究[J]. 微生物学报,2018,58(11):1961-1969.
- [2] Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: Current applications, effectiveness, and future perspectives [J]. Clin Endosc,2016,49(3):257-265.
- [3] Riaz RM,Zhao H,Li N,et al. Origination, change, and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life [J]. Appl Microbiol Biotechnol,2018,102(19):8275-8289.
- [4] Nair AT,Ramachandran V,Joghee NM,et al. Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: A critical review [J]. J Neurogastroenterol Motil,2018,24(1):30-42.
- [5] Michel PP,Hirsch EC,Hunot S. Understanding dopaminergic cell death pathways in parkinson disease [J]. Neuron,2016,90(4):675-691.
- [6] Fasano A,Visanji NP,Liu LW,et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol,2015,14(6):625-639.
- [7] 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):e187307.
- [8] Quigley E. Microbiota-Brain-Gut axis and neurodegenerative diseases [J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2017,17(12):94.
- [9] Braniste V,Al-Asmakh M,Kowal C,et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. Sci Transl Med,2014,6(263):158-263r.
- [10] Furness JB,Callaghan BP,Rivera LR,et al. The enteric nervous

- system and gastrointestinal innervation; Integrated local and central control[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817:39-71.
- [11] Emy D, Hrabec DAA, Jaitin D, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7):965-977.
- [12] Kim N, Yun M, Oh YJ, *et al.* Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics[J]. *J Microbiol*, 2018, 56(3):172-182.
- [13] 朱锡群, 易伟. 微生物群-脑-肠轴和中枢神经系统研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(7):748-752.
- [14] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2):145-155.
- [15] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2):264-276.
- [16] Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, *et al.* Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: A common path to neurodegenerative diseases? [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(3):345-361.
- [17] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145):569-573.
- [18] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6):341-352.
- [19] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, *et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38):16050-16055.
- [20] Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: Frequency and pathophysiology [J]. *Neurology*, 1992, 42(4):726-732.
- [21] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, *et al.* Colonic bacterial composition in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10):1351-1360.
- [22] 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.
- [23] Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, *et al.* Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naive Parkinson's disease patients [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1):39.
- [24] Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6). pii:E708.
- [25] Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain axis and Toll-Like receptors in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6). pii:E1689.
- [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] Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, *et al.* Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease; Implications for non-motor symptoms [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 27:1-8.
- [28] Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, *et al.* Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:12.
- [29] Yang X, Qian Y, Xu S, *et al.* Longitudinal analysis of fecal microbiome and pathologic processes in a rotenone induced mice model of Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:441.
- [30] Hoban DB, Connaughton E, Connaughton C, *et al.* Further characterisation of the LPS model of Parkinson's disease: A comparison of intra-nigral and intra-striatal lipopolysaccharide administration on motor function, microgliosis and nigrostriatal neurodegeneration in the rat [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 27(1):91-100.
- [31] Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain; The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases [J]. *Neurochem Int*, 2018, 120:149-163.
- [32] Cote M, Poirier AA, Aube B, *et al.* Partial depletion of the proinflammatory monocyte population is neuroprotective in the myenteric plexus but not in the basal ganglia in a MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46:154-167.
- [33] Shimozawa A, Ono M, Takahara D, *et al.* Propagation of pathological alpha-synuclein in marmoset brain [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1):12.
- [34] Qin XY, Zhang SP, Cao C, *et al.* Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in parkinson disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Jama Neurol*, 2016, 73(11):1316-1324.
- [35] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, *et al.* Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6):805-820.
- [36] Reinshagen M, Stallmach A. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial [J]. *Z Gastroenterol*, 2017, 55(8):779-780.
- [37] 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.
- [38] 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-alpha signaling pathway [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70:48-60.
- [39] Liu WH, Chuang HL, Huang YT, *et al.* Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 298 (Pt B):202-209.
- [40] Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, *et al.* Systematic review with meta-analysis: The efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(5):479-493.