

· 微生物与生命健康专题 ·

杨晓钟 南京医科大学附属淮安第一医院消化内科学科带头人、主任医师、研究生导师，担任中华医学会消化内镜学分会设备研发协作组委员、江苏省医学会消化内镜学分会常务委员、江苏省医师学会微无创专委会内镜学组副组长、中国医学与微生物学整合联盟常务理事、中华消化心身联盟江苏省委员会常务理事、淮安市医学会消化内镜学分会主任委员。获江苏省新技术引进奖1项，淮安市新技术引进奖6项，淮安市科技进步奖3项。主持省级科研课题2项、市级科研课题2项。以第一或通讯作者发表学术论文40余篇。主编书籍《大肠小说——基于科学研究的肠道健康和炎症性肠病》。



粪菌移植治疗帕金森病的研究进展

张敏娜¹，王宏刚¹，薛刘军²，杨晓钟¹

1 南京医科大学附属淮安第一医院消化科，江苏 淮安 223300

2 南京医科大学附属淮安第一医院神经内科，江苏 淮安 223300

张敏娜, 王宏刚, 薛刘军, 等. 粪菌移植治疗帕金森病的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3812-3819.

Zhang MN, Wang HG, Xue LJ, et al. Advances in fecal microbiota transplantation for treatment of Parkinson's disease. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3812-3819.

摘要: 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是中老年人群常见的神经退行性疾病。PD 患者常在疾病早期出现胃肠道症状。多项研究证实，肠道菌群参与了 PD 的疾病过程。粪菌移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 作为一种有效的重建患者整体肠道菌群的方法，显示出了对 PD 的潜在治疗作用。文中着重围绕 FMT 治疗 PD 的基础和临床研究进行综述。

关键词: 粪菌移植，帕金森病，肠道菌群，肠脑轴，治疗

Received: December 1, 2020; **Accepted:** March 8, 2021

Supported by: Jiangsu Provincial Health Commission Fund, China (No. H2018082), Huai'an Natural Science Research Project Fund, China (No. HAB201926), Research Fund for the Translational Medicine Innovation Team of the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, China (No. YZHT201905).

Corresponding author: Xiaozhong Yang. Tel: +86-88-51268720; E-mail: hayyyxzh@njmu.edu.cn

江苏省卫健委科研课题 (No. H2018082), 淮安市自然科学研究计划课题 (No. HAB201926), 南京医科大学附属淮安第一医院转化医学研究创新团队课题 (No. YZHT201905) 资助。

网络出版时间: 2021-03-24

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20210322.1121.003.html>

Advances in fecal microbiota transplantation for treatment of Parkinson's disease

Minna Zhang¹, Honggang Wang¹, Liu Jun Xue², and Xiaozhong Yang¹

¹ Department of Gastroenterology, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu, China

² Department of Neurology, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, Jiangsu, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease in middle-aged and elderly people. Patients with PD often suffer from gastrointestinal symptoms in the early stage of the disease. Several studies have confirmed that gut microbiota is involved in the progress of PD. As one of the most effective ways to reconstruct the gut microbiota, fecal microbiota transplantation (FMT) has shown potential therapeutic effects on PD. This review summarizes the basic and clinical studies of FMT in the treatment of PD.

Keywords: fecal microbiota transplantation, Parkinson's disease, gut microbiota, gut-brain axis, therapy

据估计,全球帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患病人数将从 2015 年的 620 万增加至 2040 年的 1 290 万^[1]。随着 PD 患病人数迅速增加,这种病因复杂、致残率高的神经系统退行性疾病已经成为了日益严重的医学难题。PD 的临床症状以进行性运动障碍为主,但多数 PD 患者还会出现与胃肠道相关的前驱症状^[2]。PD 发病机理尚不清楚,现有的临床治疗方法也很有限,需寻求新的有效疗法。研究发现,肠道菌群可能参与了 PD 的疾病过程^[3]。粪菌移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种最有效的重建患者整体肠道菌群的方法,是将健康人粪便中的功能肠道菌群,移植入患者胃肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗^[4]。近年来, FMT 治疗 PD 取得了一些重要研究进展。本文主要围绕 FMT 治疗 PD 的基础和临床研究进行综述。

1 肠道菌群与 PD

1.1 菌群-肠-脑轴

菌群-肠-脑轴是肠道与中枢神经系统之间一条双向信号通路,通过自主神经、免疫系统、化学递质、内分泌等多种信号途径介导^[5]。肠道菌群产生的神经活性物质可在门脉循环以及宿主免疫

系统中发挥作用,对机体代谢及肠神经传入通路产生影响^[6]。此外,肠道菌群有利于保护肠屏障的完整性,从而控制信号分子从肠腔进入到固有层及门脉循环通路^[6]。菌群-肠-脑轴的失调涉及多种神经系统疾病的病理生理过程,如 PD、孤独症、阿尔兹海默病等^[7]。菌群-肠-脑轴直接或间接地参与了 PD 的进展,这为研发新的诊断和干预措施提供了方向。

1.2 肠道菌群参与了 PD 的病理改变

多巴胺神经元的变性缺失和嗜酸性包涵体(路易小体)的形成是 PD 的主要病理特征,而 α -突触核蛋白是路易小体组成中一种重要的可溶性蛋白质^[8]。研究发现,PD 病人的肠道黏膜层和黏膜下层的神经纤维和神经节中存在 α -突触核蛋白的异常积聚。异常积聚的 α -突触核蛋白以类似朊病毒的方式沿着周围自主神经系统延伸到迷走神经背核^[9]。这提示了 PD 的病理学过程可能起源于肠道。研究发现,约 80% 的 PD 患者在运动症状出现之前会有顽固性便秘和胃肠蠕动异常等消化系统功能障碍的表现^[10],而 PD 患者的肠道菌群组成与健康个体之间存在差异,失调的肠道菌群参与 PD 的病理改变^[11]。PD 与肠道菌群相关的文献表明,布劳特氏菌 *Blautia* 和肠杆菌 *Enterbacter*

在 PD 患者中研究较多。Keshavarzian 等^[12]和 Li 等^[13]发现, PD 患者肠道菌群中 *Blautia* 菌的相对丰度显著降低。*Blautia* 菌是公认的能够产生丁酸盐的一种肠道细菌。*Blautia* 菌可调控葡萄糖代谢障碍和肥胖相关炎症^[14]。PD 患者肠道 *Blautia* 菌的减少导致慢性炎症的积累可能是 PD 进展的一个原因。在 Scheperjans 等^[15]和 Unger 等^[16]的研究中, PD 患者的肠杆菌丰度增加, 并且数量的增加与 PD 患者运动症状的严重程度呈正相关^[15]。肠杆菌被认为是一种促炎细菌。动物研究证实, 肠杆菌可通过抑制皮质酮的产生, 促进无菌小鼠的肠道炎症反应^[17]。肠杆菌也与克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者的肠道炎性病变有关。CD 患者患 PD 的风险更高, 而在接受抗炎治疗后患 PD 的风险明显降低^[18]。这提示肠杆菌数量的增加可能导致 PD 进展。由以上研究可知, PD 患者肠道中抗炎特性菌群减少, 促炎特性菌群增加, 提示由肠道菌群改变诱发的肠道炎症可能是 PD 的病理驱动因素。

1.3 肠道菌群影响 PD 的可能作用机制

尽管越来越多的研究开始将肠道菌群与 PD 联系在一起, 但目前仍无法阐明肠道菌群在 PD 中的作用机制。根据研究结果, 可能与以下机制有关。迷走神经是肠道与中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 之间研究最多、最直接的一种交流途径^[19]。PD 的病理改变可通过迷走神经的神经通路到达大脑^[20]。研究发现, 选择性的迷走神经切断术对 PD 患者具有潜在的保护作用^[21]。神经递质、激素、代谢产物等刺激物激活胃肠道感受器后触发了迷走神经外周端向 CNS 的信号传递^[22]。肠道菌群通过代谢作用影响胃肠道感受器进而驱动 PD 症状^[23]。肠道细菌合成大量的神经递质和神经调节剂, 如 5-羟色胺、短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFAs)、 γ -氨基丁酸等^[6]。多项研究发现了 PD 患者粪便中产 SCFAs 细菌减少的现象^[12,16], 而 SCFAs 不仅能够体内和体外

调节抗炎过程, 还可以抑制神经炎症和维持肠道免疫稳态^[24]。肠道菌群也是调节免疫系统发育和功能的关键因素。在 PD 动物模型中发现 SCFAs 对于小胶质细胞功能的恢复和成熟具有重要作用^[25]。小胶质细胞的激活可诱导神经元凋亡级联反应, 这与 PD 的免疫炎性发病机制密切相关^[26]。另有证据表明, PD 的治疗药物在体内的代谢也会受到肠道菌群的影响, 肠道菌群可能增加药物失活率或降低药物的吸收率。比如, 大鼠肠道的微生物产生的酪氨酸脱羧酶可以削弱左旋多巴的血浆浓度^[27]。

上述研究提出了 PD 起源于肠道的可能性。肠道菌群通过影响神经通路、改变宿主代谢、调节免疫、影响药物疗效等多方面机制对 PD 的疾病过程产生影响。因此, 干预肠道菌群有望成为治疗 PD 新的方向。FMT 是一种新兴的菌群疗法, 其对复发性艰难梭菌感染的治愈率超过 90%^[28]。对于其他菌群失调相关疾病, 包括肠易激综合征 Irritable bowel syndrome, IBS、炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD)、肝性脑病等, FMT 也具有潜在的优势^[29]。近年来, FMT 已开始应用于 PD 的临床治疗, 通过 FMT 重建 PD 患者的肠道菌群, 在改善肠道炎症、调节机体代谢和免疫等多方面产生影响。FMT 在 PD 的治疗中取得了较为满意的疗效。

2 FMT 在 PD 中的应用

2.1 FMT 治疗 PD 的临床研究

截至目前, FMT 治疗 PD 的临床研究尚很少。在表 1 中我们总结了近些年来进行的一些与 FMT 治疗 PD 相关的临床研究。2018 年, 笔者团队报道 1 例 FMT 治疗 PD 的临床病例^[30]。这是国内外较早应用 FMT 治疗 PD 的临床报道。我们对来自一名健康青年供体的粪便进行分离提取, 制备成新鲜的粪菌液, 经结肠镜途径移植到一名 54 岁 PD 患者的末端回肠和结肠, 并进行跟踪随访。在

FMT 治疗后患者的便秘、肢体震颤、运动缓慢等
症状明显改善,且焦虑和抑郁情绪也有所缓解。
2019 年, Huang 等也报道了 1 例 FMT 治疗 PD 合
并便秘患者的案例^[31]。研究人员将健康供体粪菌
液注入到患者的回盲部,术后患者每日排便通畅,
1 周后患者双下肢静止性震颤症状几乎完全消失,
但是 2 个月后患者右下肢症状复发。检测患者的肠
道菌群,发现菌群与 PD 症状的严重程度相关。以
上研究仅为个案报道,尚缺乏较大样本的临床研
究。2019 年,笔者团队报道一组临床研究数据^[32]。
我们对 22 名存在顽固性便秘的 PD 患者进行了
FMT 治疗,经过 12 周的随访,患者的便秘症状均
明显改善。该研究显示了 FMT 治疗 PD 便秘症状
的良好效果。2020 年,笔者团队进行了一项 FMT
治疗 15 例 PD 患者的自身对照临床研究^[33]。10 例
患者接受经结肠镜途径的 FMT 治疗,另 5 例患者
接受经鼻空肠管途径的 FMT 治疗,菌液均为新鲜
制备。研究发现,PD 患者经 FMT 治疗后,统一
评定量表评分 (Unified Parkinson's disease rating
scale, UPDRS)、焦虑量表、抑郁量表、睡眠质量
指数量表和生活质量问卷评分均显著下降。可见
FMT 对 PD 的运动症状和非运动症状均有改善。
经结肠镜途径的 FMT 显著降低 PD 患者的各项量
表评分,而经鼻空肠管途径治疗的患者疗效欠佳。
因此,FMT 的移植途径可能影响 PD 的疗效。FMT
的菌群来源于供体粪便,这些菌群主要代表了供体
的结肠菌群,其发挥作用理论上也应该在结肠,让
这些菌群回到结肠也许能发挥其最大的功能。结肠
与小肠在组织结构、酸碱度、代谢物等方面差异明
显。经鼻空肠管途径的 FMT 让菌群首先进入小肠,
经过长程的“洗礼”,真正能定植于结肠的菌群会有
较大的损失,疗效也会不尽如人意。另外,不同给
药途径的 FMT 在治疗复发性艰难梭菌感染、IBD、
腹泻和便秘等疾病中的疗效也是存在较大差异
的^[34]。为了达到满意疗效,我们首选了经结肠途

径的 FMT 治疗 PD。但是,在 FMT 前需评估患者
的年龄、基础疾病、内镜接受度等,将安全性作为
FMT 途径的首先考虑因素。在笔者团队的 15 例
PD 患者中,共有 5 例患者在 FMT 后出现了不良
事件,包括腹泻 (2 例)、腹痛 (2 例)、腹胀 (1 例)。
这些不良事件发生于 FMT 治疗后的 1 周内,且均
为轻微不良事件,可自行好转。在长期随访中,未
发现严重不良事件。这项研究首次报道了 FMT 治
疗 PD 的临床有效性和长期安全性,并且提出不同
途径的 FMT 可能影响治疗效果。但这项研究为单
中心自身对照研究,目前尚缺乏临床随机对照试验
(Randomized controlled trial, RCT) 的研究数据。

我们在 ClinicalTrial.gov 检索到正在进行的
两项 FMT 治疗 PD 的 RCT 研究。其中一项是
Herbert 团队正在进行的临床 RCT (临床试验号:
NCT03671785),从 2019 年 5 月 15 日开始招募
12 名 PD 患者。PD 患者服用健康粪菌冻干胶囊,
对照组服用安慰剂胶囊^[35],以评估 FMT 对 PD 肠
道菌群多样性的影响。该团队曾在 2018 年发表的一
项 RCT 研究中发现使用两倍剂量的冻干菌群
胶囊口服与结肠途径给药治疗复发性 CDI 的疗效
相当^[36]。但是,经口途径的 FMT 能否对 PD 的肠
道菌群多样性产生影响暂未报道。另一项是由比
利时根特大学正在进行的临床 RCT (临床试验号:
NCT03808389),从 2019 年 1 月 30 日开始招募
40 名 PD 患者,随机分配 20 名患者接受健康供体
FMT,另 20 名患者接受自体 FMT。以评估经鼻
空肠管途径 FMT 对 PD 患者肠道菌群及行为的影
响^[37]。比利时根特大学 Holvoet 团队在 2020 年发
表了一项 RCT 研究,发现鼻空肠管途径 FMT 可有
效缓解肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome,
IBS) 患者的腹胀症状^[38]。但是经鼻空肠管途径
FMT 治疗 PD 的研究尚无报道。未来,高质量、
大样本的 RCT 将会为 FMT 治疗 PD 提供更可靠
的临床证据。

表 1 粪菌移植治疗 PD 的临床研究

Table 1 Clinical studies of FMT for treatment of PD

Donors	Patients	FMT routes	FMT-effects on motor symptoms	FMT-effects on non-motor symptoms	References
A healthy 23-year-old man	A 54-year-old man	Colonoscopy	Tremor and bradykinesia resolved in the 8th week and maintained for 4 weeks	1. Constipation relieved in the 4th week 2. Anxiety relieved 3. Quality of life improved	[30]
A healthy 26-year-old man	A 71-year-old man	Colonoscopy	Tremor disappeared at 1 week after FMT but recurred in the right lower at 2 months after FMT	Constipation relieved	[31]
Healthy adults aged 18–23	22	Colonoscopy	None	1. Constipation continued to relieve until the 12th week 2. Quality of life improved	[32]
Five 22-year-old healthy adults	15	Colonoscopy (×10) Nasojejunal tube (×5)	UPDRS decreased at 1 month after FMT	1. Anxiety and depression relieved 2. Quality of life improved	[33]
Three healthy donors	12: 6 per group	Oral capsule	UPDRS, Hoehn-Yahr	MoCA, PDQ-39m-YPAS, GDS	[35] In trial
A health donor stool or own stool	40: 20 per group	Nasojejunal tube	MDS-UPDRS	MoCA, PDQ-39, Rmoe IV, NMSS	[37] In trial

UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale; MDS-UPDRS: movement disorder society-sponsored revision unified Parkinson's disease rating scale; MoCA: montreal cognitive assessment; PDQ-39: Parkinson's disease questionnaire-39; m-YPAS: the modified Yale preoperative anxiety scale; GDS: the geriatric depression scale; NMSS: non-motor symptoms scale.

2.2 FMT 治疗 PD 的动物实验

FMT 治疗 PD 的作用机制尚不明确, Sampson 等^[39]将 PD 患者和健康人的粪便菌群分别移植到表达 α -突触核蛋白的无菌小鼠体内, 发现移植了 PD 患者粪便菌群的小鼠运动障碍症状加重。这提示肠道菌群可能参与 α -突触核蛋白介导的 PD 病理生理过程, 但具体机制较为复杂。在该实验中, 研究人员证实了其中一条潜在途径, 即肠道菌群代谢产生 SCFAs, 促进了小胶质细胞的成熟, 继而推动了神经炎症反应。在另一动物实验中, Sun 等^[40]发现移植了正常小鼠的粪便菌群后, PD 小鼠运动缓慢的症状减轻, 且 PD 小鼠纹状体中的神经递质增加。

研究者认为, FMT 在一定程度上缓解了 PD 小鼠的肠道菌群紊乱, 减少了粪便菌群代谢物 SCFAs 的含量。此外, FMT 还通过调控黑质小胶质细胞和星形胶质细胞的激活抑制 TLR4

(Toll-like receptor 4, TLR4)/TNF- α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 的信号转导, 从而减轻了肠道和神经炎症, 对 PD 小鼠有保护作用。Zhou 等^[41]探讨了一种新的饮食治疗方式。禁食模拟饮食 (Fasting-mimicking diet, FMD) 可减少多巴胺能神经元的丢失, 延缓神经退行性改变。接受 FMD 处理的正常小鼠的粪便菌群移植到经抗生素预处理的 PD 小鼠肠道内, 发现 PD 小鼠的黑质多巴胺水平显著提高。这提示 FMD 可能是通过调节肠道菌群发挥神经保护作用。

我们通过表 2 概括了上述 FMT 治疗 PD 的动物实验, 研究结果发现在 PD 小鼠模型中出现了明显的肠道菌群失调, 而 FMT 直接影响了 PD 小鼠粪便中 SCFAs 的含量, 对 PD 小鼠产生了积极的治疗作用。然而, 现阶段的研究尚无法确定肠道菌群代谢物直接影响中枢神经系统活性的程度。因为我们无法准确地知道菌群代谢物在大脑

表 2 粪菌移植治疗 PD 的动物实验

Table 2 Animal experiments of FMT for treatment of PD

Donors	Animals	FMT routes	FMT-effects on motor symptoms	FMT-effects on gut microbiota	References
Experimental group: 6 PD patients Control group: 6 healthy adults	Thy1- α Syn (ASO) mice	Oral gavage	Motor dysfunction increased: beam traversal, pole descent and nasal adhesive removal impaired	1. <i>Proteus</i> sp., <i>Bilophila</i> sp., <i>Roseburia</i> sp. increased; Lachnospiraceae, Rikenellaceae, Peptostreptococcaceae, <i>Butyricicoccus</i> sp. decreased 2. Three SCFA-producing KEGG families increased	[39]
Normal mice	MPTP mice	Oral gavage	Motor function improved: performance in pole descent test and traction test improved	1. Turicibacterale, Enterobacteriales increased; Firmicutes, Clostridiales decreased. 2. Fecal SCFAs content decreased	[40]
NS-FMD mice NS-AL mice	MPTP mice	Oral gavage	MPTP-FMD mice motor function improved AL-MPTP mice motor dysfunction increased	None	[41]

中的总体转运速率,也较难在多种肠道菌群-脑轴交流途径中区分出代谢途径的直接影响程度。在今后的研究中,如果能够将 FMT 与微生物组、代谢组学、宏基因组、转录组等多组学相结合研究,将会更有利于明确 FMT 对 PD 的作用机制。

3 总结与展望

虽然临床研究和动物实验均显示出了 FMT 对 PD 的治疗作用,但仍存在许多问题待解决。首先,目前尚缺乏 FMT 治疗 PD 的大样本 RCT,长期疗效和安全性还有待进一步验证。其次,FMT 治疗 PD 的机制研究还较为缺乏,需要结合多组学研究进一步探索。最后,FMT 的方法学可能影响 PD 的疗效,这一点是必须要重视的问题。

第一套智能化粪菌分离系统 (GenFMTer) 从 2014 年开始应用于临床。Zhang 等通过智能化的分离系统及严格的质控体系,首次提出了洗涤菌群移植 (Washed microbiota transplantation, WMT) 的概念^[42]。WMT 属于 FMT 范畴,但是粪菌经过更加严格的洗涤处理,将 FMT 的发展更推进了一步。临床证据和动物实验证实,WMT 对 IBD 患者具有重要的临床治疗价值,在不降低 FMT 疗效的情况下显著降低了不良事件发生率^[43]。目前尚

无研究将 WMT 应用于 PD 治疗。我们相信,笔者团队及国内外学者将会陆续开展 WMT 治疗 PD 的临床 RCT 研究。

尽管目前关于 FMT 治疗 PD 的研究还不够深入,但是 FMT 作为肠道菌群失调最直接有效的干预措施,可以预见 FMT 治疗 PD 的临床前景。随着对供体筛选、患者准备、移植途径、粪菌液的新鲜程度、移植次数、联合用药等问题的深入探究,我们有理由相信标准、高效、安全的 FMT 将为 PD 患者带来新的希望。

REFERENCES

- [1] Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 170-178.
- [2] Travagli RA, Browning KN, Camilleri M. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(11): 673-685.
- [3] Shen L. Gut, oral and nasal microbiota and Parkinson's disease. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1): 50.
- [4] Zhang FM, Cui BT, He XX, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462-473.

- [5] Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi JP, et al. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 61: 1-9.
- [6] Morais LH, Schreiber III HL, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 19(4): 241-255.
- [7] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [8] Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*, 2017, 32(9): 1264-1310.
- [9] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 805-820.
- [10] Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37): 10609-10620.
- [11] Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 396-405.
- [12] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1351-1360.
- [13] Li W, Wu XL, Hu X, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(11): 1223-1233.
- [14] Benítez-Páez A, Gómez Del Pugar, López-Almela I, et al. Depletion of *Blautia* species in the microbiota of obese children relates to intestinal inflammation and metabolic phenotype worsening. *mSystems*, 2020, 5(2): e00857-19.
- [15] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*, 2015, 30(3): 350-358.
- [16] 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. *Parkinson Relat Disord*, 2016, 32: 66-72.
- [17] Menezes-Garcia Z, Do Nascimento Arifa RD, Acúrcio L, et al. Colonization by Enterobacteriaceae is crucial for acute inflammatory responses in murine small intestine via regulation of corticosterone production. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1531-1546.
- [18] Weimers P, Halfvarson J, Sachs MC, et al. Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: a nationwide swedish cohort study. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(1): 111-123.
- [19] Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus. *Neuron*, 2019, 101(6): 998-1002.
- [20] Chai XY, Diwakarla S, Pustovit RV, et al. Investigation of nerve pathways mediating colorectal dysfunction in Parkinson's disease model produced by lesion of nigrostriatal dopaminergic neurons. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(9): e13893.
- [21] Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology*, 2017, 88(21): 1996-2002.
- [22] Han WF, Tellez LA, Perkins MH, et al. A neural circuit for gut-induced reward. *Cell*, 2018, 175(3): 665-678.e23.
- [23] Wood H. New models show gut-brain transmission of Parkinson disease pathology. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(9): 491.
- [24] Mulak A. A controversy on the role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 398-401.
- [25] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [26] Bartels T, De Schepper S, Hong S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Science*, 2020, 370(6512): 66-69.
- [27] Van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 310.
- [28] Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint

- document of Asia-Pacific association of gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific society for digestive endoscopy (APSDE). *Gut*, 2020, 69(1): 83-91.
- [29] Vendrik KEW, Ooijselaar RE, De Jong PRC, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 98.
- [30] 薛刘军, 佟强, 王宏刚, 等. 粪菌移植治疗帕金森病一例报道. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(9): 953-954.
- Xue LJ, Tong Q, Wang HG, et al. One case of Parkinson's disease treated with fecal bacteria transplantation. *Chin J Neuromed*, 2018, 17(9): 953-954 (in Chinese).
- [31] Huang H, Xu H, Luo Q, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: a case report. *Medicine (Abingdon)*, 2019, 98(26): e16163.
- [32] 薛刘军, 王丽君, 欧洲, 等. 粪菌移植治疗帕金森病患者便秘的临床疗效. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 1054-1058.
- Xue LJ, Wang LJ, Ou Z, et al. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation in treatment of Parkinson's disease with constipation. *Chin J Neurol*, 2019, 52(12): 1054-1058 (in Chinese).
- [33] Xue LJ, Yang XZ, Tong Q, et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: a preliminary study. *Medicine (Abingdon)*, 2020, 99(35): e22035.
- [34] Gulati M, Singh SK, Corrie L, et al. Delivery routes for faecal microbiota transplants: available, anticipated and aspired. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104954.
- [35] Foundation KR. Study of the fecal microbiome in patients with Parkinson's disease. (2018-09-14). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671785>.
- [36] Jiang ZD, Jenq PR, Ajami NJ, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *PLoS ONE*, 2018, 13(11): e0205064.
- [37] Ghent U. Fecal microbiota transplantation for parkinson's disease. (2019-01-17). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808389>.
- [38] Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al. Fecal microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 145-157.e8.
- [39] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.e12.
- [40] 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. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 48-60.
- [41] Zhou ZL, Jia XB, Sun MF, et al. Neuroprotection of fasting mimicking diet on MPTP-induced Parkinson's disease mice via gut microbiota and metabolites. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 741-760.
- [42] Zhang T, Lu G, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and *in vitro* screening. *Protein Cell*, 2020, 11(4): 251-266.
- [43] Shi QM. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation. *Chin Med J*, 2020, 133(19): 2330-2332.

(本文责编 郝丽芳)