

肠道微生物群与帕金森病相关性的研究现状

王瑞鹏 张峻伟 闫卫红

030032 太原, 山西医科大学第三医院 山西白求恩医院(山西医学科学院) 同济山西医院
神经内科

通信作者: 闫卫红, Email: yanweihong1971@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.005

【摘要】 帕金森病(PD)患者肠道微生物群表现出独特变化,有望成为疾病的早期生物标志物,且这些变化可能与运动或非运动症状有关,可为PD提供药物、脑深部电刺激以外的新型干预方法。本文就肠道细菌、真菌、古细菌、病毒与PD的相关性研究进行综述,分析目前研究现状及所遇到的挑战,以期为进一步的研究提供参考。

【关键词】 帕金森病; 肠道微生物; α 突触核蛋白; 综述

Research progress on correlation between gut microbiota and Parkinson disease Wang Ruipeng, Zhang Junwei, Yan Weihong

Department of Neurology, the Third Hospital of Shanxi Medical University & Shanxi Bethune Hospital (Shanxi Academy of Medical Sciences) & Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Yan Weihong, Email: yanweihong1971@163.com

【Abstract】 Patients with Parkinson disease (PD) exhibit unique changes in the gut microbiota that hold promise as early biomarkers of the disease. These changes may be related to motor or non-motor symptoms and may provide novel interventions for PD beyond medications and deep brain electrical stimulation. This paper reviews the studies on the correlation between bacteria, fungi, archaea, viruses, and PD, and analyzes the current status and dilemmas, with a view to providing a reference for further research.

【Key words】 Parkinson disease; Gastrointestinal microbiome; Alpha-synuclein; Review

PD是一种常见的慢性神经退行性疾病,在我国的发病率约为1.7%,全球约有一半以上的PD患者在中国。预计到2030年,我国的PD患者可能达到500万例^[1]。PD症状可分为运动症状和非运动症状,前者包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常,后者包括感觉异常、认知和精神障碍、自主神经功能障碍、睡眠障碍等。PD的病因尚不明确,只有3%~5%的PD病例可以用已知的遗传变异解释,除此外的病例均具有散发性,很可能和环境因素有关^[2]。临床证据显示,PD患者往往有便秘等消化道症状,且可以在运动症状显露前十几年甚至二十年出现,严重影响患者生活质量^[3]。越来越多的证据表明,肠道微生物群失调与PD之间有很强的关联。PD的典型病理表现为黑质致密部和脑干区多巴胺能神经元中 α 突触核蛋白(alpha-synuclein, α -syn)的聚集^[4],而肠神经系统中发现病理性 α -syn提示肠道环境和PD存在着某种尚不明确的关系^[5]。此外,PD患者还表现为肠道炎症和肠黏膜通透性的增

加^[6-7]。以上证据均提示肠道中各种微生物群和PD之间存在一定相关性。事实上,在大脑和胃肠道系统之间存在着一个由多种机制组成的复杂双向通信通路,被称为肠脑轴。目前的研究表明,肠道微生物群的病理改变导致慢性肠道炎症,增加肠道通透性,从而促进促炎细胞因子的分泌,包括IL-1、IL-6和TNF- α ,这些炎性细胞因子也可以通过肠脑轴穿过血-脑脊液屏障,引起神经炎症^[8],这可能是PD的一个致病因素。此外,大肠杆菌产生的淀粉样蛋白被证明可以促进病理性 α -syn聚集,肠道菌群引起肠道炎症导致血脑屏障通透性增加,促进了肠源性 α -syn沿肠神经上传到大脑,进而可能在PD发生、发展中起到一定作用^[9]。近年来的很多研究探讨了肠道微生物群与PD的相关性^[10-12],但各种研究之间并不能做到完全一致,存在着一定争议。本文就一直以来获得广泛关注的肠道细菌以及较少被注意到的真菌、古细菌、病毒与PD的相关性进行综述,并分析目前研究所遇到的困境,以期为进一步

的研究提供参考。

一、肠道菌群与PD的相关性

1. 肠道菌群丰度与PD发生、发展的相关性: 随着微生物群-肠-脑轴在中枢神经系统疾病中发挥潜在作用的观点得到广泛认同, 肠道菌群对PD发生、发展的影响成为研究热点。有研究表明, PD患者的肠道细菌绝对数低于健康个体^[13], 且降低现象在发病后的两年内就可以观测到^[14]。但由于相关研究较少, 其病理意义尚不明确。相比之下, 关于肠道菌群相对丰度和多样性变化的报道较多, 涉及症状、病程、基因功能、代谢产物等不同方面。

在门水平方面, PD患者肠道中的变形菌门和放线菌门的增加以及拟杆菌门的减少在多项研究中得到证实^[10-12, 15]。已知拟杆菌门是人体肠道细菌中的主要类别, 且是产短链脂肪酸的优势菌, 因此有理由推测是这类菌群减少导致肠道内短链脂肪酸不足, 继而引发胃肠功能的异常改变, 为PD的发生、发展创造了有利条件^[16]。按细胞壁成分分类, 拟杆菌门、变形菌门、放线菌门均属于革兰阴性菌, 因此后两者的增多可能通过由脂多糖介导的神经炎症反应进一步导致中枢神经系统的损伤, 从而促进PD的发生、发展。此外, 肠道内的另外一个优势菌群是厚壁菌门, 然而在不同的报道中丰度的改变出现了数量增加、减少、不存在差异3种不同的结果^[10-12]。

在科水平方面, 荷兰Schepejans等^[17]首先发现了普雷沃菌科相对丰度的减少, 这与PD患者肠道通透性增加相吻合。这是因为普雷沃菌科中普氏菌是一种产短链脂肪酸的共生肠道细菌, 通过纤维发酵参与肠道黏液的形成^[12-13]。随后多项研究中均发现了其相对丰度的减少^[10-12]。肠杆菌科、乳杆菌科、瘤胃球菌科均在不止一项研究中被观察到数量增多^[10-11, 15, 18-19], 肠杆菌科可能通过增加肠道通透性使肠神经系统更容易暴露在病理环境中^[11]; 大肠杆菌(肠杆菌科的一种)被证实能够加速 α -syn在肠道和大脑的聚集, 加重胃肠道症状和运动障碍^[20], 因此肠道菌群对于PD的影响可能不仅仅是提供病理环境那么简单。普雷沃菌科丰度的减低和乳杆菌科丰度的增加与肠道胃饥饿素有关^[21]。也有学者认为瘤胃球菌科的增多是为了弥补较低水平的普雷沃菌科, 与PD本身无关^[17], 提示研究中观测到的某些微生物群的丰度改变可能是继发于非PD因素的影响, 甚至是物种间的相互作用, 需要进行识别, 找到具有真正相关性的微生物群落。

在属水平方面, 国外的研究表明PD患者肠道内产丁酸盐的布特劳菌属丰度减低, 可以同时上调先天免

疫基因并下调炎症级联反应的玫瑰球菌丰度减低^[22], 具有促炎作用的粪杆菌属丰度增加^[15]。国内的研究发现, PD患者肠道内埃希菌属(革兰阴性菌)和阿克曼菌属明显升高, 埃希菌属在克罗恩病中可以导致持续及慢性的外周炎症^[23]。生理状态的阿克曼菌属可以增强胃肠道的功能, 并且具有抗炎作用^[24], 但是富集的阿克曼菌属却与肠道黏液层的降解作用有关^[25]。同一菌群在不同状态下对机体的影响是不同的, 这对准确找到疾病的相关菌提出了更加严格的要求。

2. 肠道菌群丰度与PD症状的相关性: Fu等^[26]的研究发现, PD患者中, 便秘患者与非便秘患者肠道细菌中有18个属和7种存在显著差异, 其中有9个属和4种细菌可以产生短链脂肪酸而避免便秘的发生。荷兰学者发现肠杆菌科丰度和姿势不稳、步态困难呈正相关^[11], 随后基于PD模型小鼠的研究证实了这一相关性^[27]。Unger等^[11]的研究中尽管也观察到肠杆菌科丰度增加的现象, 但是其在不同PD表型之间无差异。造成结果不同的原因可能是不同表型的PD患者数量不均等, 某些表型样本量过少。此外, 还有很多学者的研究明确了肠道菌群和PD运动以及非运动症状的相关性^[7, 10-11, 28], 但是目前并没有直接证据表明某一菌群会对特定症状产生影响, 且不同研究结果之间存在差异。由于PD症状目前主要依据量表评分等工具进行评测, 各项研究所采用的评分量表又往往不同, 这给各项研究之间的对比分析带来一定程度的困难。国内的研究发现, 埃希菌属、志贺菌属和病程之间存在负相关^[27]。Hill-Burns等^[29]报道了和病程相关的另一菌群瘤胃球菌科。国外有研究将PD患者分为早期(病程<5年)、中期(病程6~10年)、晚期(病程>11年), 发现毛螺菌科(玫瑰菌属)的丰度在不同病程均表现出显著降低^[15]。随着病程的发展, 乳杆菌科(乳杆菌属)、阿克曼菌属、疣微菌门、疣微菌科有增加的趋势, 毛螺菌科有减少的趋势。而且毛螺菌科是新发PD(未服药)和健康对照组中唯一有丰度差异的菌群^[15]。上述研究结果阐明了细菌丰度在不同病程存在差异的结果, 但是由于不同病程阶段的研究对象不同, 使得结果不具有很强的说服力, 如果在横断面研究的基础上能对一组PD患者肠道内某一种或几种菌群进行长期持续追踪的队列研究可能会带来新的突破。

3. 肠道菌群多样性和PD的相关性: PD患者肠道菌群在 α 多样性层面方面的研究目前主要有两种结论, 一种认为PD组和健康对照组之间不存在差异^[17, 30-31], 另一种认为PD患者肠道菌群 α 多样

性要明显增大^[10, 12, 15, 32]。在 β 多样性方面,多项研究一致表明PD组和健康组存在物种方面的差异^[12, 15, 27, 29],而且Barichella等^[15]进一步阐述了在PD的不同病程阶段,组间 α 多样性差异无统计学意义, β 多样性随着病程的延长而增大。尽管各项研究结果存在差异,但一定程度地证明了在多样性层面PD与肠道细菌群存在着相关性。

4. 肠道菌群代谢途径和PD的相关性: 16SrRNA扩增子测序是目前微生物研究中常用的一种种属鉴定检测手段,其局限性在于只能明确肠道菌群组成。相比之下,宏基因组测序的显著优势是可以研究菌群代谢通路。此外,代谢组检测可以明确代谢物差异,三者联合可能会产生更好的效果。Hill-Burns等^[29]使用PICRUST计算工具,并借助京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库对136种代谢途径进行检测,发现其中的26种在PD和健康对照组间存在差异,涉及碳水化合物代谢、能量代谢、脂质代谢、辅助因子和维生素代谢、异种生物降解和代谢。随后的两项研究均证实了代谢途径差异的存在^[32-33],Cirstea等^[33]还在此基础发现了PD患者肠道菌群的特点是降低碳水化合物发酵和丁酸合成能力,增加蛋白水解发酵和有害氨基酸代谢产物的产生,这似乎很好地解释了PD患者肠道延迟转运的现象。全生命领域代谢(Metabolic Pathways from all Domains of Life, MetaCyc)和KEGG数据库在PD和肠道菌群相关性研究中发挥着关键作用,但其应用受到当前微生物群基因序列信息不完整以及基因注释准确性不足等限制因素的制约。

5. 肠道菌群和PD药物的相关性: 肠道菌群与治疗PD常用药物的影响是相互的,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)就是一种常见的可能干扰左旋多巴药物的吸收的细菌。先前有研究表明 Hp 阳性的PD患者在根除 Hp 后运动波动症状得以改善,同时左旋多巴血浆浓度的曲线下面积增加了约20%^[34]。此外,小肠弯曲菌也可以调节左旋多巴代谢,根除治疗可以改善左旋多巴的生物利用度和运动症状^[35]。由此可见,通过针对肠道微生物群的干预措施似乎提供了一种改善PD症状的新方法。一项评估46例接受左旋多巴治疗的患者的研究发现,与未服药的受试者相比,服药患者肠道中的粪杆菌属、玫瑰杆菌属、拟杆菌属和拟杆菌属弧菌丰度减少,球菌属丰度增加^[36]。儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂(catechol-O-methyltransferase inhibitor, COMT)的使用也使得厚壁菌门、变形菌门等菌群结构发生了一定

程度的改变^[37]。此外,单胺氧化酶、多巴胺受体激动剂也被证明会影响菌群丰度^[38]。总而言之,PD患者的肠道微生物群的组成不是静态的,会受到药物的影响,未来需要更加科学合理的研究分辨哪些微生物群变化是药物引起,哪些变化是疾病本身导致。

二、肠道真菌和PD的相关性

真菌对PD的影响既往已有报道^[39],而肠道真菌则是近年来才逐渐获得关注。2021年的一项病例对照研究报道了包括真菌在内的几个真核生物类群的相对丰度在PD患者和健康人群之间存在显著差异,其中地丝菌属是差异最显著的类群^[40]。另外一项研究通过真菌特异性内部转录间隔区ITS-2扩增子测序的方法发现PD患者和健康人群之间的真菌数量无差异,除此之外还强调所鉴定的属几乎均来自特定饮食和特定环境^[41]。因此,真菌和PD之间是否具有相关性存在着争议。目前,关于肠道真菌和PD之间的研究较少,且获得的实验结果由于受到样本量、真菌丰度测定方法的差异等诸多因素的影响使得在功能相关性、诊断价值方面需要进一步证实。

三、肠道古细菌和PD的相关性

古细菌的典型代表硫代甲烷短杆菌在PD患者[(67.7 \pm 8.9)岁]和相同年龄水平的健康对照组[(64.6 \pm 6.6)岁]之间的丰度差异有统计学意义,与年龄较小的健康对照组[(33.3 \pm 11.6)岁]相比丰度减低^[11]。Unger等^[11]的这一研究似乎否定了古细菌对于PD的影响,但其他报道却将产甲烷古细菌与PD的致病性胃肠机制联系起来,例如古细菌蛋白20S酶体似乎能够有效水解聚集的错误折叠的 α -syn^[42]。古细菌中发现的分子伴侣前折叠素可以增加淀粉样蛋白低聚物的生成^[43]。事实上,古细菌对包含PD在内的人类疾病的作用很大程度的是未知的,有证据表明其可能通过参与炎症免疫反应以及对病原微生物的抵抗作用调节肠道环境^[44],但致病作用存在相互矛盾的数据^[45]。

四、肠道病毒和PD的相关性

先前的许多研究已经证明多种病毒可能是PD的起始病因,也可能促进PD的进展,如SARS-CoV-2、单纯疱疹、乙型和丙型肝炎病毒等。病毒具有嗜神经性,可以通过周围神经、血-脑脊液屏障进入中枢神经系统。此外,还可以通过诱导炎症、缺血缺氧损害间接损害纹状体通路^[46]。Bedarf等^[47]的研究表明PD患者肠道内病毒总量显著降低,但前噬菌体和质粒在PD组和对照组之间无差异。Deng等^[48]通过对中枢神经系统、阑尾和血液的几种人体组织中检测到病毒进行分析,结果发现在阑尾中具有很

高丰度的BPPV-2病毒在患者和健康对照者中差异无统计学意义。曾有研究表明,肠道微生物群中的病毒体成分为哺乳动物宿主免受病理肠道炎症提供了保护^[49],但目前的研究结果仍然缺乏直接证据证明肠道病毒在PD发病中的作用。

五、小结与展望

既往研究均证明了PD患者肠道菌群较正常人群存在差异,但各结果之间并不完全相同,这可能与研究设计中混杂因素的干扰有关,众多协变量中的一些已经被证明确实会造成菌群结构的改变,例如体重指数、便秘、地区、年龄、性别(与毛螺菌科相关)、饮食、药物等^[21, 35, 50],但是各变量的影响效应存在差异,且具有菌群选择性。年龄被认为对几乎所有的肠道菌群均具有影响。药物方面,已经被研究证明会对结果产生干扰的有糖尿病药物^[7]、影响乳杆菌门的质子泵抑制剂^[15]。在治疗PD的多种药物中,COMT抑制剂对于肠道菌群结构的影响较为明确,左旋多巴^[7]、抗胆碱能药物^[29]的干扰效应尚且存在争议。另外一些可能会对结果造成影响的因素包括样本量、纳入标准、排除标准、测序技术、可变区选择、引物选择、统计方法等,其中样本量过少是国内研究普遍存在的问题。不同可变区预测细菌分类水平的精度不同也会对原核生物群落结构的分析结果产生明显影响。

肠道微生物群是易变的,容易受到多种因素的干扰,这为研究PD与微生物的相互关系带来巨大挑战。抗生素、益生菌的干预对于PD患者部分症状的改善一定程度证明了探索方向的正确性。有研究显示,植物乳杆菌联合左旋多巴能够提高PD患者统一帕金森病综合评定量表第Ⅲ部分运动评分和生活质量^[51]。使用抗生素根除小肠弯曲菌过度生长的PD患者也可以改善运动症状^[35],此外,万古霉素、利福昔明、米诺环素、利福平等均被认为存在治疗PD的潜力^[52]。使用益生菌、抗生素调节微生物群-肠-脑轴可能是预防或控制PD的一种有前途的替代或补充方法,但相关临床证据尚不够充分,其治疗PD确切机制以及有效性和安全性也有待明确。为了更深入地揭示肠道菌群与PD之间的内在联系,仍需开展更多、更为详尽的研究,且应当拓宽视野,尝试将真菌、病毒、古细菌纳入研究,给予其更多的关注与探索。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题设计、论文撰写为王瑞鹏,资料收集为张峻伟,论文审校、修订为闫卫红

参 考 文 献

- [1] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J]. *Neurology*, 2007, 68(5): 384-386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- [2] Keller MF, Saad M, Bras J, et al. Using genome-wide complex trait analysis to quantify 'missing heritability' in Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(22): 4996-5009. DOI: 10.1093/hmg/dd335
- [3] Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study [J]. *Neurology*, 2009, 73(21): 1752-1758. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34af5.
- [4] Lv QK, Tao KX, Wang XB, et al. Role of α -synuclein in microglia: autophagy and phagocytosis balance neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(3): 443-462. DOI: 10.1007/s00011-022-01676-x.
- [5] Braak H, Rüb U, Gai WP, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003, 110(5): 517-536. DOI: 10.1007/s00702-002-0808-2.
- [6] Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 42-48. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.09.007.
- [7] Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(1): 88-98. DOI: 10.1002/mds.27105.
- [8] Zhang W, Ye Y, Song J, et al. Research progress of microbiota-gut-brain axis in Parkinson's disease [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(6): 157. DOI: 10.31083/j.jin2206157.
- [9] Miller AL, Bessho S, Grando K, et al. Microbiome or infections: amyloid-containing biofilms as a trigger for complex human diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 638867. DOI: 10.3389/fimmu.2021.638867.
- [10] 孙百花, 李年应, 王涛, 等. 帕金森病患者肠道菌群变化及其与临床特征的相关性 [J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(2): 214-221. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2021.02.016.
- [11] Sun BH, Li NY, Wang T, et al. Changes of intestinal microbiota and its relationship with clinical features in Parkinson's disease patients [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52(2): 214-221.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019.
- [13] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1351-1360. DOI: 10.1002/mds.26307.
- [14] Hirayama M, Ohno K. Parkinson's disease and gut microbiota [J]. *Ann Nutr Metab*, 2021, 77(Suppl 2): 28-35. DOI: 10.1159/000518147.
- [15] 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): e0187307. DOI: 10.1371/journal.pone.0187307.

- [15] Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 396-405. DOI: 10.1002/mds.27581.
- [16] 许龙, 雷立芳, 谭志霞, 等. 帕金森病与肠道微生物群相关性的研究进展[J]. *生命科学研究*, 2023, 27(6): 551-558. DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.11.0223.
- Xu L, Lei LF, Tan ZX, et al. Research advances in the correlation between Parkinson's disease and intestinal microbiota[J]. *Life Science Research*, 2023, 27(6): 551-558.
- [17] Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3): 350-358. DOI: 10.1002/mds.26069.
- [18] Li F, Wang P, Chen Z, et al. Alteration of the fecal microbiota in North-Eastern Han Chinese population with sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134297. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134297.
- [19] Hopfner F, Künstner A, Müller SH, et al. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort[J]. *Brain Res*, 2017, 1667: 41-45. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.04.019.
- [20] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032.
- [21] Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65465. DOI: 10.1371/journal.pone.0065465.
- [22] Patterson AM, Mulder IE, Travis AJ, et al. Human gut symbiont roseburia hominis promotes and regulates innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1166. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01166.
- [23] Small CL, Reid-Yu SA, McPhee JB, et al. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1957. DOI: 10.1038/ncomms2957.
- [24] Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, et al. Akkermansia muciniphila adheres to enterocytes and strengthens the integrity of the epithelial cell layer[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(11): 3655-3662. DOI: 10.1128/AEM.04050-14.
- [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. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032.
- [26] Fu SC, Shih LC, Wu PH, et al. Exploring the causal effect of constipation on Parkinson's disease through mediation analysis of microbial data[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 871710. DOI: 10.3389/fcimb.2022.871710.
- [27] 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[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 48-60. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.005.
- [28] Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 396-405. DOI: 10.1002/mds.27581.
- [29] Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome[J]. *Move Disord*, 2017, 32(5): 739-749. DOI: 10.1002/mds.26942.
- [30] 童巧文, 陈杨芳, 吴森翔, 等. 帕金森病患者肠道菌群变化与临床特征的相关性研究[J]. *浙江医学*, 2021, 43(10): 1085-1090. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.43.10.2020-3777.
- Tong QW, Chen YF, Wu SX, et al. Relationship between gut microbiota and clinical symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2021, 43(10): 1085-1090.
- [31] Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65: 124-130. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.06.003.
- [32] Qian Y, Yang X, Xu S, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 194-202. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.016.
- [33] Cirstea MS, Yu AC, Golz E, et al. Microbiota composition and metabolism are associated with gut function in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(7): 1208-1217. DOI: 10.1002/mds.28052.
- [34] Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancesario G, et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in Helicobacter pylori-infected Parkinson's disease patients[J]. *Neurol Sci*, 2001, 22(1): 89-91. DOI: 10.1007/s100720170061.
- [35] Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(9): 1241-1249. DOI: 10.1002/mds.25522.
- [36] Melis M, Vascellari S, Santoru ML, et al. Gut microbiota and metabolome distinctive features in Parkinson disease: focus on levodopa and levodopa-carbidopa intrajejunal gel[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(4): 1198-1209. DOI: 10.1111/ene.14644.
- [37] Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 396-405. DOI: 10.1002/mds.27581.
- [38] Menozzi E, Schapira A. The gut microbiota in Parkinson disease: interactions with drugs and potential for therapeutic applications[J]. *CNS Drugs*, 2024, 38(5): 315-331. DOI: 10.1007/s40263-024-01073-4.
- [39] Laurence M, Benito-León J, Calon F. Malassezia and Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 758. DOI: 10.3389/fneur.2019.00758.
- [40] Weis S, Meisner A, Schwiertz A, et al. Association between Parkinson's disease and the faecal eukaryotic microbiota[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 101. DOI: 10.1038/s41531-021-00244-0.
- [41] Cirstea MS, Sundvick K, Golz E, et al. The gut mycobiome in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(1): 153-158. DOI: 10.3233/JPD-202237.
- [42] Dănău A, Dumitrescu L, Lefter A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth as potential therapeutic target in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11663. DOI: 10.3390/ijms222111663.
- [43] Sakono M, Zako T, Ueda H, et al. Formation of highly toxic soluble amyloid beta oligomers by the molecular chaperone prefoldin[J]. *FEBS J*, 2008, 275(23): 5982-5993. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06727.x.

· 帕金森病专题 ·

VPS13C 基因新发变异相关早发型帕金森病 1 例报道并文献复习

徐欢 文娟 周孟瑶 陈榕骅 吴昊昊 黄保岗 保建见 巴瑞琼 杜康
655000 曲靖市第一人民医院神经内科
通信作者: 杜康, Email: dukangyn@126.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.006

【关键词】 VPS13C 基因; 早发型帕金森病; 小脑萎缩; 异质性; 线粒体功能障碍

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金(2023J0315); 曲靖市第一人民医院 2023 年院级科研课题(2023YJKT B02)

A novel variant of VPS13C gene related early-onset parkinson disease: a case report and literature review

Xu Huan, Wen Juan, Zhou Mengyao, Chen Ronghua, Wu Haohao, Huang Baogang, Bao Jianjian, Ba Ruiqiong, Du Kang

Department of Neurology, Qujing First People's Hospital, Qujing 655000, China

Corresponding author: Du Kang, Email: dukangyn@126.com

【Key words】 VPS13C gene; Early-onset parkinson disease; Cerebellar atrophy; Heterogeneity; Mitochondrial dysfunction

Fund programs: Research Fund of Yunnan Provincial Department of Education (2023J0315); Qujing First People's Hospital 2023 Academic Research Project (2023YJKT B02)

早发型帕金森病(early-onset parkinson disease, EOPD)是一种与遗传因素相关的神经退行性疾病,其特征为运动特征,包括运动迟缓、僵硬、震颤和姿势不稳以及各种非运动症状,如认知能力下降和精神问题^[1]。到目前为止,约有 30 个基因

被发现是 PD 的致病基因^[1-2]。VPS13C 基因参与线粒体活动和载体运输,既往全基因组测序关联研究已确定 VPS13C rs2414739 是包括俄罗斯、法国、中国、日本等国家人群 PD 的风险变异^[2-3]。2016 年, Suzanne 等报道了 1 例土耳其 EOPD 父母近亲结婚的

- [44] Djemai K, Drancourt M, Tidjani Alou M. Bacteria and methanogens in the human microbiome: a review of syntrophic interactions[J]. Microb Ecol, 2022, 83(3): 536-554. DOI: 10.1007/s00248-021-01796-7.
- [45] Borrel G, Brugère JF, Gribaldo S, et al. The host-associated archaeome[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(11): 622-636. DOI: 10.1038/s41579-020-0407-y.
- [46] Leta V, Urso D, Batzu L, et al. Viruses, parkinsonism and Parkinson's disease: the past, present and future[J]. J Neural Transm (Vienna), 2022, 129(9): 1119-1132. DOI: 10.1007/s00702-022-02536-y.
- [47] Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients[J]. Genome Med, 2017, 9(1): 39. DOI: 10.1186/s13073-017-0428-y.
- [48] Deng L, Fu P, Ding L, et al. Virome analysis provides new insights into the association between viruses and Parkinson's disease[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28111. DOI: 10.1002/jmv.28111.
- [49] Karst SM. Viral safeguard: the enteric virome protects against gut inflammation[J]. Immunity, 2016, 44(4): 715-718. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.004.
- [50] Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, et al. Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2020, 35(9): 1626-1635. DOI: 10.1002/mds.28119.
- [51] Lu CS, Chang HC, Weng YH, et al. The add-on effect of lactobacillus plantarum PS128 in patients with Parkinson's disease: a pilot study[J]. Front Nutr, 2021, 8: 650053. DOI: 10.3389/fnut.2021.650053.
- [52] 牛露露, 张飒乐. 基于肠脑轴探讨帕金森病治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(9): 21-24. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.136.
- Niu LL, Zhang SL. Research progress on the treatment of Parkinson's disease based on the gut-brain axis[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2024, 32(9): 21-24.

(收稿日期: 2024-07-04)

(本文编辑: 王影)