

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002770

肠道微生物在神经退行性疾病中的研究进展

方 晟,褚光辉,苑宇楷,周 正,付 玉
(昆明理工大学医学院基础医学部,昆明 650500)

【摘要】肠道微生物可以影响中枢神经系统。肠道微生物能够调节神经系统、内分泌系统、免疫系统等,进而影响神经退行性疾病的发生发展。本文总结了肠道微生物研究的发展历史,重点综述了近年来阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化等神经退行性疾病在肠道微生物上的研究进展。肠道微生物稳态的破坏是影响神经退行性疾病发生发展的重要因素,而重构肠道微生物稳态,如抗生素与益生菌治疗,以及粪便移植等方式或可成为神经退行性疾病治疗研究的新方向。

【关键词】肠道微生物;神经退行性疾病;阿尔茨海默病;帕金森病

【中图分类号】R741;Q36;Q933

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-07-28

Progress of gut microbiota in neurodegenerative diseases

Fang Sheng, Chu Guanghui, Yuan Yukai, Zhou Zheng, Fu Yu

(Department of Basic Medicine, Medical College, Kunming University of Science and Technology)

【Abstract】Gut microbiota interacts with the central neural system. Gut microbiota can regulate neural system, endocrine system, and immune system, etc., thus leading to the progress of neurodegenerative diseases. This paper reviews the research history of the gut microbiota, and focuses on its current progress in neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. Accumulating evidence indicates that the gut microbial homeostasis may be destroyed in neurodegenerative diseases. Therefore, the maintenance of normal gut microbial homeostasis, such as by antibiotic and probiotic therapy and fecal transplantation, will provide new ways and ideas for the prevention and treatment of these kind of diseases.

【Key words】gut microbiota; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; Parkinson disease

人类肠道分布了大量的微生物,正常情况下与宿主共生,互惠互利。近年来,随着测序等技术的发展,人们认识到肠道微生物的多样性和平衡对人体健康的维护发挥重要作用。20 世纪末,临床上首次使用万古霉素调节肠道微生物组成来治疗自闭症,这给调节肠道微生物组成治疗中枢神经系统疾病提供了一个新的方向^[1]。近年来,越来越多的科研工作者将目光放在神经退行性疾病的肠道微生物组成变化上。本文整理人和啮齿类动物肠道微生物在神经退行性疾病的相关研究,为调节肠道微生物平衡治疗神经退行性疾病提供了新的线索。

1 肠道微生物在神经系统研究中的发展

肠道微生物同神经系统最早的研究可追溯至 2 000 多

年前,被誉为现代医学之父的希腊医生 Hippocrates 提出:“一切疾病起源于胃部”^[2]。1833 年美国科学家 William 在通过胃瘘患者观察人类消化过程中发现情绪可能会影响消化过程^[3]。基于 William 的研究灵感,1897 年德国科学家 Ivan 发展出一种研究动物肠道的实验模型,设计了一种将神经支配到外部化的狗肠道动物模型用于研究狗的消化过程,这给后续研究脑肠轴奠定了实验基础^[4]。同一年,美国哈佛医学院科学家 Cannon 在观察情绪对胃肠道蠕动的影响时发现脑部可以调节胃肠道蠕动,从而得出脑部与胃肠道之间存在某种联系^[5]。

近代,随着生物技术的发展,发现肠道微生物与神经系统之间存在相互关联。一种脑部与肠道之间双向体液神经交流的系统,即“脑肠轴”被逐步确立。1931 年英国科学家 Von Euler 和 Gaddum 在研究马体内乙酰胆碱在各种组织中的分布时,意外发现一种同时分布在脑部和胃肠道的物质,这一物质被称为 P 物质^[6]。P 物质是最早被发现的一种双重分布在脑部和胃肠道的脑肠肽。20 世纪六七十年代,随着生物化学技术的发展,科学家们陆续发现更多脑肠肽物质,如脑啡肽、胆囊收缩素等^[7]。脑肠肽无论在胃黏膜内分泌细胞中发现,还是在肠道自主神经系统中发现,都进一步为脑部与肠道之间的联系提供了证据支撑,同时伴随着“脑肠轴”这一概念的首次提出。20 世纪 80 年代脑成像技术的发展,使得脑

作者介绍:方 晟,Email:fngseng12345@163.com,

研究方向:阿尔茨海默病。

通信作者:付 玉,Email:fuyu@kust.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81760258、81560221);

云南省应用基础研究基金资助项目(编号:2017FB125);

云南省“万人计划”青年拔尖人才专项资助项目。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210325.1453.020.html

(2021-03-29)

肠轴的双向性得到了充分的认识。研究表明,肠道扩张会导致大脑内关键通路激活,在肠易激综合征、功能性胃肠道疾病中,这一通路激活会被放大^[3]。

20 世纪初,随着测序技术的发展,研究肠道微生物组成同神经疾病之间的联系越来越多,逐渐形成“脑肠轴-微生物群”概念。2008 年,美国国立卫生研究院提出“人类微生物组计划(Human Microbiome Project,HMP)”^[5]。同年,欧盟提出“人类肠道宏基因组计划(METAgenomics of the Human Intestinal Tract,MetaHIT)”^[6]。2012 年,美国又提出“美国肠道微生物计划”^[7]。2015 年,美国食品和药物管理局批准首个粪便移植临床试验用来治疗自闭症^[8]。2016 年,美国又提出一个“国家微生物组计划(National Microbiome Initiative,NMI)”^[9]。2016 年,在中国赵国屏院士主导下,提出“中国微生物组计划(China Microbiome Initiative,CMI)”,其中涉及健康、环境等领域^[10]。表 1 展示了肠道微生物在神经系统研究发展过程中的一些关键事件。目前研究发现,脑肠轴-肠道微生物群在脑部与肠道之间构建双向交流传输系统。一方面,中枢神经系统通过改变胃肠道蠕动、分泌和肠道渗透性等功能,从而能间接引起肠道微生物的组成变化;另一方面,肠道微生物及其代谢产物可以通过作用于脑肠轴通路中的神经系统、内分泌系统和免疫系统进而影响中枢神经系统,从而影响大脑的功能。

2 肠道微生物与脑功能

随着脑肠轴-微生物群概念的建立,利用无菌动物模型和抗生素干预等手段,发现肠道微生物可以影响大脑的发育与功能。

肠道微生物对脑神经发育产生影响。Möhle L 等^[11]利用抗生素对小鼠进行灌胃 7 周后发现,肠道微生物明显下降,同时小鼠海马区神经细胞数目同对照组相比明显减少,神经发育过程明显减慢,而益生菌摄入后又能够恢复小鼠海马区神经发育过程。这一研究表明,肠道微生物参与大脑发育过

程。有研究者使用新生的无菌小鼠同新生的正常小鼠对比发现,新生无菌小鼠脑部神经发育迟缓,脑部的海马区和杏仁核脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达水平较低,而 BDNF 是一类能促进神经细胞成熟和分化的细胞因子,因此表明肠道微生物通过调节 BDNF 表达来调节机体中枢神经系统发育^[12]。

肠道微生物可以作用于脑肠轴影响行为和认知功能。不同品系动物之间的肠道微生物可以相互影响,从而改变其行为和认知。例如,SW 大鼠探索能力较强,Bercik P 等^[13]研究发现,当 SW 大鼠微生物移植到无菌 Balb/C 大鼠体内,该大鼠表现出探索行为增加,而将 Balb/C 大鼠的微生物移植到无菌 SW 大鼠后,该大鼠表现出探索行为降低,这表明肠道微生物会影响机体的行为。此外,无菌小鼠体内的皮质醇激素和肾上腺素水平较高,N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体、c-fos 蛋白在无菌大鼠体内减少,而这些物质都和认知功能相关^[14]。Goehler LE 等^[15]通过研究肠道内移植空肠弯曲杆菌对脑功能的影响,发现空肠弯曲杆菌感染增加了迷走神经传入脑区的 c-fos 表达,进而导致小鼠的焦虑样行为增加。同样,还有研究表明给小鼠摄入乳酸菌后发现,迷走神经能调节大脑 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的表达,从而影响小鼠焦虑样情绪发生变化;而切断迷走神经后,乳酸菌导致的焦虑样情绪变化也随之消失^[16]。

3 肠道微生物与神经退行性疾病

随着肠道微生物对大脑功能的研究深入,发现肠道微生物的失调与神经退行性疾病有关。肠道微生物能够调节神经系统、内分泌系统、免疫系统等,进而影响神经退行性疾病的发生发展(图 1)。许多研究使用临床患者和啮齿类动物模型研究肠道微生物与神经退行性疾病之间的关系,发现肠道微生物失调是影响神经退行性疾病发生发展的重要环境因素,通过益生菌治疗、抗生素治疗和粪便移植等手段改善肠道微生物状态可以改善神经退行性疾病的症状。

表 1 肠道微生物在神经系统研究中的关键事件

时间	作者	关键事件
2000年前	Hippocrates	一切疾病始于肠道
1833年	William	消化和疾病、情绪有关
1897年	Cannon	大脑可以调节肠道蠕动
1921年	Langley等	肠神经系统的提出
1931年	VonEuler等	第一种脑肠肽(P物质)的发现
1960s to 1970s	Holzer等	许多脑肠肽相继被发现
1978 年	Ebied等	动物模型研究证实脑肠轴的存在
1980s	Ebied 等	认识到脑肠轴的双向性
1989 年	Shanahan等	脑肠轴概念被证实确立
1999 年	Turnbull 等	首次使用粪便移植到无菌小鼠体内的研究对中枢神经系统影响
2000 年	Sandler等	使用万古霉素调节肠道微生物用来治疗自闭症
2008 年	美国国立卫生院	人类微生物组计划(HMP)的提出
2008 年	欧盟	人类肠道宏基因组计划(MetaHIT)的提出
2012 年	Knight和 Leach	美国肠道微生物计划的提出
2013 年	美国国立卫生院	美国率先启动一个研究脑肠轴的计划
2015 年	Kang 等	首个粪便移植用来治疗自闭症的临床研究
2016 年	美国国立卫生院	美国国家微生物组计划(NMI)的提出
2016 年	中国科学院	中国微生物组计划(CMI)的提出

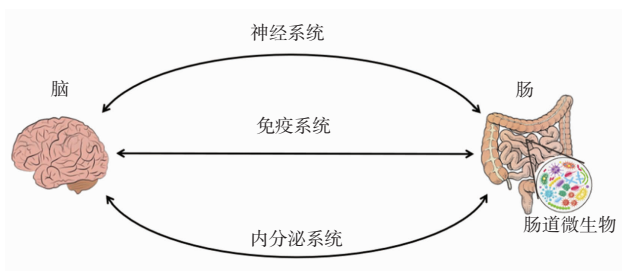


图 1 “脑肠轴-微生物群”模式图

3.1 肠道微生物与帕金森病

帕金森病(Parkinson disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一,其典型病例特征是中脑黑质纹状体多巴胺神经元变性死亡,临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态障碍等运动症状。

PD 发病始于肠道。在早期临床患者研究中,发现 PD 患者早期症状中伴有便秘,PD 患者的肠道菌群中普雷沃菌属减少,而普雷沃菌属的改变同便秘相关^[17]。此外,PD 患者往往可能伴有肠易激综合征的表现^[18]。Li C 等^[19]研究中国东北部地区 PD 患者同健康对照相比的肠道微生物组成,发现很多微生物改变同 PD 很多临床评分相关,阿克曼菌增加,乳酸菌减少。同样 Heintz-Buschart A 等^[20]在德国帕金森病的临床发现中同样也发现,阿克曼菌增加,而普雷沃菌属降低。最新研究发现,一个 25 种肠道微生物相关的生物标志物可以用来作为潜在的 PD 诊断生物标志物。这些研究都表明了肠道微生物与 PD 密切相关^[21]。

肠道微生物能直接产生 α -突触核蛋白并通过脑肠轴从而会影响 PD 的发生发展。根据传统 PD 的病理机制,除黑质纹状体多巴胺神经元缺失外, α -突触核蛋白的非正常聚集形成的路易体也是 PD 患者临床检查的重要指标。Visanji NP 等^[22]对 110 位 PD 患者标本同临床症状关联后提出,PD 患者病变从迷走神经背核开始,上行到中脑和大脑皮质,伴随着病灶向脑干积累,患者的临床表现愈发严重。Braak 又对早起 PD 患者尸检后发现,在肠神经系统中存在 α -突触核蛋白聚集形成的路易体。Braak 提出一种模型,即肠道神经系统损伤后, α -突触核蛋白可以通过迷走神经进而影响大脑,并在大脑中积累。Svensson E 等^[23]对大约 15 000 名进行过胃肠道迷走神经切除的患者进行治疗 20 年后回顾性临床分析后发现,迷走神经全部切断治疗的患者与胃肠道迷走神经部分切除的患者相比,PD 的发病风险降低了一半。

肠道微生物还可以直接引发炎症和分泌代谢产物参与 PD 的发生发展。Nielsen HH 等^[24]研究认为感染幽门螺杆菌的人群更容易发生 PD 症状。有研究表明,肠道炎症相关微生物的变化引发的炎症可能导致 α -突触核蛋白发生折叠错误,进而引起 PD^[25]。Unger MM 等^[26]通过比较 34 例 PD 患者同 34 例正常人的肠道微生物后发现,PD 患者的普雷沃菌属减少,并伴随短链脂肪酸降低。而普雷沃菌属通过纤维发酵作用参与肠道黏膜层黏液和神经活性短链脂肪酸的形成。PD 患者普雷沃菌属减少,意味着肠道渗透性增加,这使得肠道

局部微环境发生改变,肠道同肠道微生物之间的稳态破坏,微生物抗原和内毒素作用引起肠道炎症反应,进而引发 α -突触核蛋白的错误折叠,影响 PD 发生发展。Ghaisas S 等^[27]报道 1 位使用万古霉素、甲硝唑等抗生素纠正小肠微生物组成的 PD 患者,治疗后显示便秘症状缓解,运行性症状也得到改善。

此外,PD 动物实验模型也发现,肠道微生物同 PD 有关。Sampson TR 等^[28]发现如果将 PD 患者的粪便移植到无菌小鼠肠道后,发现移植 PD 患者粪便的无菌小鼠表现出强直少动等类似 PD 运动行为学的特征。另有研究表明,在移除 PD 动物实验模型小鼠的肠道微生物后,该小鼠脑部 α -突触核蛋白异常聚集和运动行为均得到缓解^[29]。此外,大鼠肠道注射 α -突触核蛋白,发现 α -突触核蛋白会从肠道神经经过迷走神经传递到大脑运动中枢,从而引起 PD。Kim S 等^[30]研究发现,在小鼠模型中, α -突触核蛋白也能通过脑肠轴这一通路传递到大脑,并且使用迷走神经切除术后,可以阻止 α -突触核蛋白的肠脑传递,同时其影响的运动行为缺陷得以改善。还有研究发现,肠道微生物的代谢产物可以通过脑肠轴影响 PD 的发展。喂养短链脂肪酸的无菌小鼠表现出和正常小鼠一样的运动障碍,其脑部相关区域同样也出现了异常聚集的 α -突触核蛋白^[28]。

综上,肠道微生物与 PD 密切联系,肠道微生物引发的炎症可能帮助 α -突触核蛋白通过脑肠轴进入大脑,通过抗生素治疗、粪便移植和迷走神经切除或可预防或治疗 PD。

3.2 肠道微生物与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性、进行性发展的神经退行性疾病,从最初的短期记忆丧失发展成为语言障碍,逐渐丧失机体功能,最终导致死亡。其主要的病理特征表现为细胞外 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta\text{-protein, A}\beta$)斑块的形成、细胞内 tau 蛋白过度磷酸化导致神经原纤维缠结。

临床研究发现,AD 患者的肠道微生物组成发生了明显变化。Liu P 等^[31]通过对比 33 名 AD 患者、32 名轻度认知障碍患者和 33 名健康对照的肠道微生物情况,发现 AD 患者的厚壁菌门减少,肠杆菌科密切和 AD 病程相关。Vogt NM 等^[32]同样发现 AD 患者厚壁菌门减少,益生菌双歧杆菌减少,拟杆菌增多。这些都说明肠道微生物与 AD 密切相关。

肠道微生物可以通过直接产生 $\text{A}\beta$ 、分泌代谢产物,引发炎症反应和合成神经递质等多个途径影响 AD 的发生发展。首先,大脑 $\text{A}\beta$ 积累和肠道微生物有关。有研究表明,某些肠道微生物(如枯草芽孢杆菌等)可以产生 $\text{A}\beta$ 并随着肠道微生物紊乱后引起的炎症,影响肠道通透性,从而使得 $\text{A}\beta$ 透过肠道细胞进入循环系统并最终积累到脑部^[33]。其次,肠道微生物代谢产物引发神经炎症,从而影响 AD 进程。有研究通过对 AD 患者大脑样本进行检测发现,其大脑中存在较高水平的革兰阴性菌抗原,脂多糖和 *E. coli* K99 菌毛蛋白水平较高并聚集在 β -淀粉样斑块中,而肠道微生物是脂多糖的重要来源,脂多糖是引发神经炎症的因素,AD 晚期患者与对照组相比,海马区脂多糖水平较高^[34]。还有研究发现感染幽

门螺杆菌的 AD 患者同未感染幽门螺杆菌的 AD 患者相比, 认知功能损伤更高, 同时 AD 患者更容易感染幽门螺杆菌, 幽门螺杆菌通过多种途径引发机体释放炎症因子, 导致神经炎症发生, 从而促进 AD 的发生发展^[35]。此外, 肠道微生物代谢产物通过刺激迷走神经对 AD 患者的认知产生影响。有些肠道微生物(如双歧杆菌、普雷沃菌等)能产生丙酸盐、丁酸盐, 丙酸盐可以激发肠道糖异生途径从而激活迷走神经环路, 而迷走神经背侧运动核接受该环路调节, 从而影响 AD 神经变性早期过程。最后, 肠道微生物能直接改变肠道中的神经递质水平从而影响中枢神经。有研究报道, AD 患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量减少会引起肠道 GABA 水平降低, 进而影响中枢系统 GABA 水平降低, 从而影响患者的认知功能^[36]。

此外, 动物模型研究中发现肠道微生物参与 AD 的发生发展。有研究表明, 将 AD 模型小鼠的粪便移植到无菌小鼠的肠道中, 发现该移植组小鼠出现 $A\beta$ ^[37]。使用小鼠模型证实脂多糖可以导致神经炎症的发生率上升并影响 AD 的认知。在给 2 月龄和 12 月龄小鼠持续喂养一定量脂多糖 6 个月后发现, 12 月龄的小鼠全身炎症发生率提升, 其探索性活动降低, 记忆力表现出衰退现象^[38]。有研究发现, AD 小鼠中双歧杆菌属、乳酸杆菌属细菌丰度降低, 大肠杆菌丰度上升, 而使用广谱抗生素治疗 AD 小鼠后, 小鼠肠道微生物发生变化, $A\beta$ 减少, 认知能力衰退速度减缓^[39]。

以上研究证实, 肠道微生物与 AD 紧密联系, 肠道微生物通过炎症反应等方式改变肠道的通透性, 并产生一些引发 AD 的物质通过脑肠轴进入大脑, 从而影响 AD 的发生发展。通过抗生素治疗等手段改善肠道微生物组成或可成为治疗 AD 的新方向。

3.3 肠道微生物与肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种与脑、脊髓和运动神经元死亡有关的进行性神经退行性疾病。其症状包括肌肉无力、抽筋、肌肉僵硬、肌肉痉挛和肌肉抽搐, 逐渐发展为无法说话、全身肌肉萎缩、吞咽和呼吸困难。ALS 的病因至今不明, 可能受各种遗传和环境因素影响。

目前研究 ALS 与肠道微生物的研究相对较少, Fang X^[40]发现 ALS 患者有害菌 Dorea 增加, 奥斯卡杆菌、毛螺菌科等有益菌降低。此外, 在 ALS 患者的粪便中发现, 产生丁酸的细菌包括如颤杆菌、厌氧棒杆菌和毛螺菌属等的水平减少了, Dorea 等有害菌增加, 导致血清和肠道促炎细胞因子 IL-17 水平升高^[41]。这些都提示 ALS 与肠道微生物可能相关。目前研究一般采用超氧化物歧化酶(SOD1)G93A 突变的转基因小鼠构建 ALS 小鼠模型来研究肠道微生物在该病中的作用。据报道, SOD1 转基因小鼠的胞质紧密粘连蛋白 1 和上皮细胞钙黏蛋白减少会引起肠壁受损^[42]。还有研究发现, 给 SOD1 转基因小鼠喂养含有 2% 丁酸饮用水后, 发现 ALS 症状发展有所延缓^[43]。

益生菌治疗 ALS 的研究尚待探索, 目前最新研究发现, 11 种微生物菌株在 ALS 模型小鼠中随疾病的发生发展而变化, 采用抗生素治疗与补充这些微生物菌株的方式治疗 ALS 模型小鼠可以改善 ALS 症状, 其中嗜黏蛋白-艾克曼菌

明显减缓 ALS 的进展, 延长 ALS 模型小鼠的生存期^[44]。

4 展 望

本文整理近年来人和啮齿类动物肠道微生物在神经退行性疾病中的研究发现, 肠道微生物与神经退行性疾病有关, 肠道微生物可以通过脑肠轴影响中枢神经系统, 进而影响神经退行性疾病的发生发展。使用抗生素治疗、粪移植等手段改善肠道微生物失调和重构肠道微生物稳态, 可以改善神经退行性疾病的症状。近年来肠道微生物主要在 AD、PD 和 ALS 这些神经退行性疾病中的研究取得很多进展, 其他如路易体痴呆、额颞痴呆等神经退行性疾病的肠道微生物研究较少, 需要进一步探究这些疾病与肠道微生物之间的关系, 从而进一步研究脑与肠道之间的联系。此外, 肠道微生物同神经系统之间相互作用的具体机制尚不明确。这可能是由于肠道微生物个体差异大, 受个体所处环境、饮食等其他因素的影响, 某一特定肠道微生物在不同个体中的表现可能不同。因此, 需要将肠道微生物作为一个完整的系统去研究。粪移植研究提供了依据, 就是肠道微生物作为一个群体发挥重要功能, 不同微生物形成的肠型所表现出的功能不同。抗生素治疗和益生菌治疗也可以改善肠道微生物平衡和稳态。因此, 抗生素治疗、益生菌治疗、粪移植等手段重构正常的肠道微生物稳态, 将成为治疗神经退行性疾病的方向。此外, 通过阻断肠道和脑部联系, 以及实施肠迷走神经切除术等手段或可成为另外一种新的治疗神经退行性疾病的手段。

参 考 文 献

- [1] Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism[J]. J Child Neurol, 2000, 15(7): 429-435.
- [2] Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: towards clinical translation[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 36.
- [3] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [4] Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 817: 195-219.
- [5] Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research[J]. Nature, 2012, 486(7402): 215-221.
- [6] Li JH, Jia HJ, Cai XH, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(8): 834-841.
- [7] Grienerisen LE, Blekhan R. Crowdsourcing our national gut[J]. mSystems, 2018, 3(3): e0060-18.
- [8] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 10.
- [9] Johnson-King B, Terry SF. Future of microbiomes through the national microbiome initiative[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(10): 561-562.
- [10] 刘双江, 施文元, 赵国屏. 中国微生物组计划: 机遇与挑战[J]. 中国科学院院刊, 2017, 32(3): 239-250.

- [11] Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, et al. Ly6C(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis[J]. Cell Rep, 2016, 15(9):1945–1956.
- [12] Heijtz RD, Wang SG, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(7):3047–3052.
- [13] Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 141(2):599–609.
- [14] Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice[J]. Gut, 2011, 60(3):307–317.
- [15] Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*[J]. Brain Behav Immun, 2005, 19(4):334–344.
- [16] 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 USA, 2011, 108(38):16050–16055.
- [17] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(10):1351–1360.
- [18] Lai SW, Liao KF, Lin CL, et al. Irritable bowel syndrome correlates with increased risk of Parkinson's disease in Taiwan[J]. Eur J Epidemiol, 2014, 29(1):57–62.
- [19] Li C, Cui L, Yang Y, et al. Gut microbiota differs between Parkinson's disease patients and healthy controls in Northeast China[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12:171.
- [20] 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.
- [21] Qian Y, Yang X, Xu S, et al. Gut metagenomics-derived genes as potential biomarkers of Parkinson's disease[J]. Brain, 2020, 143(8):2474–2489.
- [22] 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.
- [23] Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2015, 78(4):522–529.
- [24] Nielsen HH, Qiu J, Friis S, et al. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(6):864–869.
- [25] Devos D, Lebourvier T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2013, 50:42–48.
- [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] Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases[J]. Pharmacol Ther, 2016, 158:52–62.
- [28] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. Cell, 2016, 167(6):1469–1480.e12.
- [29] Erny D, De Angelis ALH, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7):965–977.
- [30] Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal propagation of pathologic alpha-synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease[J]. Neuron, 2019, 103(4):627–641.e7.
- [31] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. Brain Behav Immun, 2019, 80:633–643.
- [32] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):13537.
- [33] Zhao YH, Lukiw WJ. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease(AD)[J]. J Nat Sci, 2015, 1(7):e138.
- [34] Zhan X, Stamova B, Jin LW, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. Neurology, 2016, 87(22):2324–2332.
- [35] Franceschi F, Zuccala G, Roccarina D, et al. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(4):234–242.
- [36] Matsumoto M, Benno Y. Consumption of *Bifidobacterium lactis* LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects[J]. Mutat Res, 2004, 568(2):147–153.
- [37] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Erratum: reduction of abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7:46856.
- [38] D'Avila JC, Siqueira LD, Mazeraud A, et al. Age-related cognitive impairment is associated with long-term neuroinflammation and oxidative stress in a mouse model of episodic systemic inflammation[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):28.
- [39] Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2016, 6:30028.
- [40] Fang X. Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(9):771–776.
- [41] Fang X, Wang X, Yang S, et al. Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing[J]. Front Microbiol, 2016, 7:1479.
- [42] Zhou Y, Lu Y, Fang X, et al. An astrocyte regenerative response from vimentin-containing cells in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis's disease-like transgenic(G93A SOD1) mice[J]. Neurodegener Dis, 2015, 15(1):1–12.
- [43] Zhang YG, Wu SP, Yi JX, et al. Target intestinal microbiota to alleviate disease progression in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Ther, 2017, 39(2):322–336.
- [44] Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice[J]. Nature, 2019, 572(7770):474–480.