

脑-肠-微生物群轴与帕金森病*

胡景霞¹ 综述 白波^{2△} 审校

(¹ 泰山医学院免疫学教研室, 泰安 271000; ² 济宁医学院神经生物学研究所, 济宁 272016)



胡景霞, 女, 1977 年生, 讲师, 博士。2004 年于天津医科大学获得免疫学专业硕士学位, 同年于泰山医学院免疫学教研室从事教学工作。2014 年于山东农业大学获得理学博士。主要从事神经免疫学方面的研究, 对神经免疫反应的调控机制进行了较深入研究, 从小胶质细胞和 CD4⁺T 细胞的相互作用、肠道菌群的变化与神经系统疾病发病之间的相关性等方面入手, 以探讨若干中枢神经系统疾病的发病机制。

摘要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病,其典型的病理特点是 α -突触核蛋白非正常地聚积在脑-肠轴的各级组织内。临床和神经病理学证据表明帕金森神经退行性变化往往伴有消化道症状,且先于中枢神经系统的损伤,同时发现肠道菌群紊乱与 PD 间存在密切的关系。为此,更好地了解大脑-肠道-微生物群轴的交互作用,明确肠微生物群改变与 PD 发病间的时间关系和因果关系,将有助于深刻理解 PD 的发病机制,并为 PD 的治疗和诊断提供新的作用靶点。

关键词 帕金森病;脑-肠-微生物群轴;肠道菌群紊乱;肠道神经系统

中图分类号:R392.12 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)04-077-06

Brain-gut-microbiota axis and Parkinson's disease

HU Jingxia, BAI Bo

(¹ Department of Immunology, Taishan Medical University, Taian 271000;

² Jining Medical University Institute of Neurobiology, Jining 272067, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder typified by the presence of intraneuronal inclusions containing aggregated alpha-synuclein (α -syn) affecting all levels of the brain-gut axis. Both clinical and neuropathological evidences indicate that neurodegenerative change in PD are accompanied by gastrointestinal symptoms that may precede or follow the central nervous system impairment. Dysregulation of the brain-gut-microbiota axis may significantly contribute to the pathogenesis of PD. The close relationship between gut dysbiosis, intestinal permeability and neurological dysfunction suggests that the gut microbiota modification may provide a promising therapeutic option in PD.

Keywords: Parkinson's disease; Brain-gut-microbiota axis; Gastrointestinal dysregulation; Enteric nervous system

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经变性疾病。因 PD 的

发生具有年龄依赖性,随着社会逐步进入老龄化,PD 患者的人数也将日趋增加,这必将成为普遍的社会问题。尽管从 1817 年至今,PD 的研究走过了近两个世纪的历程,但是目前 PD 的病因和发病机制尚未完全研究清楚^[1]。PD 典型的病理特点是 α -突触核蛋白(alpha-synuclein, α -SYN)的非正常

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30971081);山东省自然科学基金资助项目(ZR 2015 CL021)

△ [通信作者] 白波, E-mail: bbai@jnmec.edu.cn

聚积,这些蛋白在神经元内聚积形成的路易氏体(l Lewy body, LBs)是 PD 理检查分析的重要指标。传统观念认为 LBs 通常最先出现在嗅觉系统的嗅球,然后逐步蔓延其它脑区,最后祸及大脑皮层。但近年来病理学研究发现,发生在肠神经系统的 α -突触核蛋白的错误折叠和聚集可早于 PD 的发病^[2],同时临床研究发现 PD 胃肠道症状往往早与运动症状的出现^[3],以上均支持了“PD 可能始于肠道”这一假说^[4]。近年来,飞速发展的科学研究发现,脑-肠轴的相互作用受肠道微生物群的调节,肠道菌群可影响宿主的大脑功能及其情绪行为,肠道菌群紊乱在某些特定的神经系统疾病中发挥着重要的作用,如焦虑、孤闭症、抑郁,神经变性疾病等,这是几十年以来神经医学研究中始料未及的进步。已有证据提示 PD 中同样存在脑-肠-微生物群失调的状态,本文就近几年来脑-肠-微生物群失调与 PD 的相关研究进展作一综述。

1 脑-肠-微生物群轴

胃肠道和中枢神经间存在着双向功能交流,由免疫、神经通路和神经内分泌途径构成,被称为脑-肠轴,其在调控肠道功能和影响宿主健康状况方面发挥着非常重要的作用。脑-肠轴的神经通路主要包含以下 3 个层次:第 1 层次是肠神经系统的局部调控;第 2 层次是椎前神经节,接受和调控来自肠神经系统和中枢神经系统两方面的信息;第 3 层次是中枢神经系统,由脑的各级中枢和脊髓接受内外环境变化时传入的各种信息,经过整合再由自主神经系统和神经-内分泌系统将其调控信息传送到肠神经系统或直接作用于胃肠效应细胞。迷走神经是脑-肠轴中主要的神经解剖基础,是脑神经中行程最长,分布范围最广的神经,迷走神经的传出纤维的末梢主要在肠肌神经丛与节后神经元形成突触联系,可将肠道的多种信息传递到大脑^[5]。

近十几年来,越来越多的研究开始关注肠道微生物群对脑功能的影响,认为肠道微生物群、肠道和脑三者间进行着密切的信息交流,使得我们对行为和情绪的调控方式有了全新和更全面的认识,将脑-肠轴的概念扩展为脑-肠-微生物群轴^[6]。大脑通过改变胃肠道移动性、分泌物和肠道渗透性从而间接影响正常菌群,或通过固有层细胞(肠嗜铬细胞、神经元和免疫细胞)释放信号分子直接影响肠道微生物群。相反,肠道微生物群主要通过释放细

菌底物、发酵产物和肠道内分泌因子等影响肠道与大脑通路中的激素、免疫、迷走神经,从而调节大脑,影响大脑的发育及功能^[6],如最新研究发现^[7],无菌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,类似的情况也见于给予广谱抗生素后的普通小鼠。究其原因可能是,肠道菌群分解食品时会产生一种短链脂肪酸,这种脂肪酸会作为信使物质,通过血液循环到达大脑,帮助小胶质细胞快速有效地应对炎症反应。Viorica Braniste 等^[8]发现母鼠的肠道菌群可影响胚胎小鼠血脑屏障的发育,无菌环境下母鼠所孕育的子鼠的血脑屏障出现“渗漏的”,这种血脑屏障渗透性增加会持续到成年时期。给予成年无菌鼠饲以正常鼠肠排泄物或细菌来源的短链脂肪酸,可降低血脑屏障的通透性,说明细菌代谢物作用可能是细菌控制屏障完整性的部分机制。

迷走神经是肠道微生物群对中枢神经系统的影响方式的重要方式之一,众多研究结果提供了相关证据。解剖学证据表明,肠肌间神经丛的感觉神经元一方面接触肠道菌群,另一方面和肠道的运动神经元形成突触,参与调控肠道的运动和分泌等活动,同时,肠道神经系统还与由肠到脑的迷走神经形成突触连接,构成了肠道菌群-肠道神经系统-迷走神经-脑这一信息传递途径^[9]。Goehler 等^[10]调查了肠道内定植空肠弯曲杆菌对脑功能的影响,空肠弯曲杆菌是一种食源性的病原菌,其感染能够增加迷走神经传入脑区 c-Fos(神经元激活的标志)的表达,导致小鼠的焦虑行为。此外,相关研究发现益生菌改善行为的作用也是由迷走神经介导的。有实验发现实验鼠摄入乳酸菌后可通过迷走神经调节大脑 GABA 受体的表达,从而影响小鼠的情绪变化,而切断迷走神经后,益生菌改善小鼠焦虑行为的有益作用也随之消失^[11]。

尽管肠道菌群与神经行为类疾病关系的研究刚刚起步,但已有研究表明肠道菌群结构的变化与孤独症、慢性疲劳综合征、抑郁症和焦虑等神经行为类疾病相关,如,慢性疲劳综合征患者肠道功能失调,双歧杆菌和大肠杆菌减少,粪链球菌增加,而补充益生菌后,患者的疲劳感和焦虑情绪都有明显改善^[12]。Patterson 及其同事^[13]构建了孤独症小鼠模型,模型小鼠出现了炎症性结肠病等胃肠道疾病,口服脆弱类杆菌后小鼠肠道屏障恢复正常,降低了血清中的炎症因子,改善了小鼠孤独症行为。

因此,今后的研究应当着重于阐明肠道菌群调节肠-脑轴的机理,这能够帮助我们了解肠道菌群失调在精神行为疾病和神经变性等疾病中的作用,更加全面深入地理解精神心理疾病的发病机制,拓展我们对脑活动调控机制的了解。

2 PD 发病始自肠道

多巴胺能神经元路易(小)体(Lewy bodies, LBs)的形成是帕金森常见的病理特征,LBs 的主要组成成分是 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -SYN)。 α -SYN 的突变或过度表达在 PD 的发病机制中发挥着关键作用。有研究者^[14]将变性的 α -SYN 注入小鼠黑质区,可引起多巴胺神经元死亡,观察小鼠 6 个月,结果发现小鼠协调、运动、平衡能力都出现异常,与人类帕金森患者类似。但是需要指出的是人 PD 或动物 PD 模型并不是因为大脑注射了 α -SYN 而引起的,那么在疾病中变性的 α -SYN 是因何种原因产生的,又是在何处产生的? 2003 年 Braak^[2,15]对 110 位 α -SYN 阳性病人标本结合其临床症状,提出了 PD 病理进展的“Braak 模式”:PD 病变在脑干的迷走神经背核既已开始,然后上行至中脑和大脑皮质易感区域,随着病灶逐渐由脑干向上进展,病人的临床表现加重。但是该模式并没有明确迷走神经背核是否是 PD 的起始部位。随后 Braak 又根据研究提出“dual-hit”假说^[2,16],认为某种未知环境因素(毒素或病原)造成了肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的损伤,这种神经损伤经由 ENS,通过迷走神经,进入脑干向上发展的,提示 ENS 可能是 α -SYN 聚集的首发部位。动物实验研究证实了该学说, Pan-Montojo 等^[17]通过灌胃给予鱼藤酮制备 PD 模型,其疾病进展与 Braak 假说一致。随后该团队^[18]研究证实鱼藤酮可诱发肠神经元释放 α -SYN,该蛋白可被其它细胞吞噬并逆行转运至 CNS 易感区域。有人通过体外原代培养胎儿的肠道神经元证实 α -SYN 可在肠神经元之间传递,类似于朊病毒,造成神经元细胞的逐渐死亡引起疾病^[19-20]。除了实验数据外,已有临床病理学研究支持 Braak 的观点。有学者报道^[21]早期 PD 患者乙状结肠镜活检存在 α -SYN 结构,另一项研究^[22]发现尚未出现症状的患者结肠镜活检也可发现 α -SYN 染色强阳性。2015 年 Svensson 及其同事的一项研究更为 Braak 模式提供了新的证据^[4],研究者对大约 15000 名之前接受

了胃部迷走神经切断术治疗的病人进行了调查,结果发现进行了迷走神经全部切断治疗的病人都得以避免发生 PD,他们在手术治疗 20 年后,发生 PD 的风险降低了一半。但那些接受了迷走神经部分切断的病人并没有得到这种保护作用。因此, Svensson 及其同事提出了“PD 的发生可能开始于胃肠道,并通过迷走神经传播到大脑”的假说。

尽管 PD 是一个典型的运动障碍性疾病,但也包括许多非运动症状,如认知损害、睡眠障碍、精神症状和最常见的胃肠功能紊乱^[23]。大量的流行病学研究发现许多 PD 患者在得到诊断之前都曾饱受胃肠道疾病的困扰。临床发现 PD 患者常出现吞咽困难、胃排空延迟、便秘等胃肠症状,且时间比运动性症状提前 12~18 年^[24-25],随着疾病的进展,上述症状往往逐渐加重。统计数据显示 70% 的 PD 患者存在胃肠动力异常^[26],88% 的 PD 患者存在胃固体食物排空延迟^[27],1/3 的患者肠道通透性增加^[28],严重影响了患者的生活质量,是 PD 致残的重要原因之一。Greene 等^[29]也证明了鱼藤酮诱导的 PD 大鼠有明显的胃排空延迟,存在暂时性的排便频率减少。

以上证据让研究者认为神经性病变与胃肠道病变可通过迷走神经联系在一起,这一观点的建立对于加深 PD 发病机制的理解并在未来开发新的 PD 诊断和治疗方法具有重要指导意义。

3 宿主肠道菌群紊乱是 PD 潜在的危险因素

肠道菌群组成和比例的改变可导致肠屏障功能和肠道渗透性的改变,这不仅影响胃肠道上皮细胞和免疫系统的功能,也会造成 ENS(包括神经元和肠神经胶质细胞)的改变^[30]。大脑-肠道-微生物群轴双向的相互作用可影响促炎反应和抑炎反应间的平衡^[31]。有学者认为肠道微生物群的变化可引起肠道的炎症反应,从而触发 α -SYN 的错误折叠^[32]。因此,肠道菌群紊乱是 PD 潜在的危险因素。

越来越多的证据确认肠道微生物群的改变可早于 PD 的发病或与之同时发生^[33]。已有报道表明 PD 与微生物接触具有相关性,尤其是与胃肠道的感染。Nielsen^[34]研究认为感染幽门螺杆菌的人群更易患 PD; David^[35]研究认为 PD 患者中存在结肠炎症,它可增强外周炎症反应,促进其在 PD 发生发展中的作用。Fasano^[36]认为 PD 患者胃肠蠕

动异常,说明存在局部感染,而根除了过度生长的小肠细菌可加重 PD 的运动震颤症状。众所周知,成人胃肠道黏膜面积达到 300m^2 ,是与外界环境发生相互作用的区域。人体胃肠道定居着 1×10^4 个细菌,是世界上生物多样性最为丰富和密集的地方。肠道菌群与宿主存在着共生关系,它们重要的作用之一是阻止病原菌的定殖。正常情况下,肠道的益生菌和致病菌处于动态平衡,胃肠道感染意味着肠道菌群结构发生了改变。目前大部分学者认为肠道菌群改变是造成感染的原因,其依据是哺乳动物遭遇致病菌的机会相对稀少,而肠道菌群易受宿主遗传因子、饮食习惯和所处环境等因素的干扰,肠道菌群失调是更易发生的现象,波及人群更广^[37]。鉴于临床研究提示胃肠道感染与 PD 疾病具有相关性,而胃肠道感染意味着肠道菌群紊乱,这种情况往往会引起胃肠道功能障碍,这意味着 PD 与肠道菌群紊乱可能存在某种联系。

另有众多研究提示肠道菌群的变动常常会造成 PD 症状的改变。PD 患者服用根除幽门螺杆菌(胃和十二指肠溃疡的病原体)的抗生素,可改善病人 PD 症状^[38]。四环素可减低神经毒性 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)对多巴胺神经元的损伤,缓解 PD 患者的症状^[39]。流行病学研究发现,PD 发病与糖尿病、肥胖、心血管疾病等慢性病具有相关性。值得注意的是,目前已证明肠道菌群失调参与了这些疾病的发病过程^[40]。

上述研究提示 PD 与肠道菌群可能存在某种联系,但是目前并没有直接的实验证据,因此,有必要通过动物实验,寻找 PD 与肠道菌群紊乱具有相关性的直接实验线索,这将使 PD 发病机制的研究更加深入。

4 小结

综上所述,PD 是一种以胃肠道功能改变为早期症状的,以 ENS 损伤为起始病变,并沿迷走神经向中枢神经系统进展的慢性神经退行性疾病,同时肠道菌群紊乱与 PD 间存在密切关系。更好地了解大脑-肠道-微生物群轴的交互作用,明确肠道微生物群的变化和 PD 的发病之间的时间关系和因果关系,将有助于更好地理解 PD 的发病机制,关注 ENS 的生物标志物将有助于提高 PD 的早期诊断,基于使用益生菌、益生元甚至粪便微生物群移植改善肠道微生物群的手段可能是今后治疗 PD 或降

低 PD 患病风险的手段之一。

参考文献:

- [1] Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(11): 625-636. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.197.
- [2] Visanji N P, Brooks P L, et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future [Z], 2013; 2.
- [3] Pfeiffer R F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *The Lancet Neurology*, 2003, 2(2): 107-116. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00307-7.
- [4] Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen R W, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 78(4): 522-9. DOI: 10.1002/ana.24448.
- [5] Hotujac L, Kuzman M R. Vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant depression [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2008, 29(Suppl 1): 133-146.
- [6] Mayer E A, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938. DOI: 10.1172/JCI76304.
- [7] Erny D, De Angelis A L, Jaitin D A, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965. DOI: 10.1038/nn.4030.
- [8] 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): 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759.
- [9] Furness J B, Callaghan B P, Rivera L R, et al. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 39-71. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_3.
- [10] Goehler L E, Gaykema R P, 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002.
- [11] Bravo J A, Forsythe P, Chew M V, 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. DOI: 10.1073/pnas.1102999108.
- [12] Sullivan A, Nord C E, Evengard B. Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome [Z], 2009; 4.

- [13] Hsiao E Y, McBride S W, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. *Cell*, 2013, 155 (7): 1451-1463. DOI: 10. 1016/j. cell. 2013. 11. 024.
- [14] Luk K C, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological alpha-Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice [J]. *Science*, 2012, 338(619): 949-953. DOI: 10. 1126/science. 1227157.
- [15] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 24(2): 197-211.
- [16] Braak H, Rub U, Gai W P, 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*, 2003, 110(5): 517-536. DOI: 10. 1007/s00702-002-0808-2.
- [17] Pan-Montojo F, Anichtchik O, Denning Y, et al. Progression of parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice [Z], 2010; e8762.
- [18] Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice [Z], 2012; 898.
- [19] Braidy N, Gai W P, Xu Y H, et al. Alpha-Synuclein transmission and mitochondrial toxicity in primary human foetal enteric neurons in vitro [J]. *Neurotox Res*, 2014, 25 (2): 170-182. DOI: 10. 1007/s12640-013-9420-5.
- [20] Paillusson S, Clairembault T, Biraud M, et al. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons [J]. *J Neurochem*, 2013, 125 (4): 512-517. DOI: 10. 1111/jnc. 12131.
- [21] Shannon K M, Keshavarzian A, Dodiya H B, 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. DOI: 10. 1002/mds. 25020.
- [22] Shannon K M, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 709-715. DOI: 10. 1002/mds. 23838.
- [23] Pfeiffer R F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 (1): S119-S122. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2015. 09. 004.
- [24] Cersosimo M G, Raina G B, Pecci C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol*, 2013, 260: 1332-1338.
- [25] Cersosimo M G, Benarroch E E. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46 (3): 559-564. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2011. 10. 014.
- [26] Goetze O, Nikodem A B, Wieczorek J, et al. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease [J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2006, 18(5): 369-375. DOI: 10. 1111/j. 1365-2982. 2006. 00780. x.
- [27] Soykan I, Lin Z, Bennett J P, et al. Gastric myoelectrical activity in patients with Parkinson's disease: evidence of a primary gastric abnormality [J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44 (5): 927-931.
- [28] Salat-Foix D, Tran K, Ranawaya R, et al. Increased intestinal permeability and parkinson disease patients: chicken or egg? [J]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2012, 39(2): 185-188.
- [29] Greene J G, Noorian A R, Srinivasan S. Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2009, 218 (1): 154-161. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2009. 04. 023.
- [30] Vizcarra J A, Wilson-Perez H E, Espay A J. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (3): 296-298. DOI: 10. 1002/mds. 26116.
- [31] Hollister E B, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1449-1458. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2014. 01. 052.
- [32] Olanow C W, Wakeman D R, Kordower J H. Peripheral Alpha-Synuclein and parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2014, 29 (8): 963-966. DOI: 10. 1002/mds. 25966.
- [33] Pfeiffer R. Beyond here be dragons: SIBO in parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2013, 28 (13): 1764-1765. DOI: 10. 1002/mds. 25705.
- [34] Nielsen H H, Qiu J, Friis S, et al. Treatment for helicobacter pylori infection and risk of parkinson's disease in Denmark [J]. *European Journal of Neurology*, 2012, 19 (6): 864-869. DOI: 10. 1111/j. 1468-1331. 2011. 03643. x.
- [35] Devos D, Leboviev 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.

(下转第 90 页)

参考文献:

- [1] 徐巍, 苏乐群, 李宏建. 大蒜素的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(6): 805-807. DOI: 10. 3321/j. issn: 1001-5213. 2007. 06. 043.
- [2] 李宁, 张春芝, 崔文, 王文军, 李炳辉. 大蒜素对前列腺癌 DU145 细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 济宁医学院学报, 2015, 03: 156-158. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2015. 03. 002.
- [3] Balasenthil S, Rao KS, Nagini S. Altered cytokeratin expression during chemoprevention of experimental hamster buccal pouch carcinogenesis by garlic [J]. J Oral Pathol Med, 2002, 31(3): 142-146.
- [4] 方欢, 夏道宗, 潘东曼, 等. 大蒜提取物对小鼠免疫调节作用的实验研究[J]. 中国食物与营养, 2012, 18(11): 70-71. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9577. 2012. 11. 020.
- [5] 岳丽, 王辉, 黄雪松, 等. 大蒜多糖 B 对免疫抑制小鼠免疫活性的调节[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2009, 30(6): 601-605. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9965. 2009. 06. 005.
- [6] 赵骥, 郑敏, 陈红光, 等. 大蒜多糖 C 对免疫性肝损伤小鼠外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 96-98. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-859X. 2007. 05. 046.
- [7] 岳丽. 大蒜多糖 B 对免疫抑制小鼠免疫功能调节的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2010.
- [8] 刘永华, 王长月, 何悦, 杨松. 大蒜多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 饲料研究, 2013, 7: 86-87. DOI: 10. 13557/j. cnki. issn1002-2813. 2013. 07. 025
- [9] Kim SH, Bommarreddy A, Singh SV. Garlic constituent diallyl trisulfide suppresses x-linked inhibitor of apoptosis protein in prostate cancer cells in culture and in vivo [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(6): 897-906. DOI: 10. 1158/1940-6207. CAPR-10-0323.
- [10] Wu PP, Liu KC, Huang WW, et al. Diallyl trisulfide (DATS) inhibits mouse colon tumor in mouse CT-26 cells allograft model in vivo [J]. Phytomedicine, 2011, 18(8/9): 672-676. DOI: 10. 1016/j. phymed. 2011. 01. 006.

(收稿日期 2016-01-06)

(上接第 81 页)

- [36] Fasano A, Bove F, Gabrielli MA, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2013, 28(9): 1241-1249. DOI: 10. 1002/mds. 25522.
- [37] Dupont AW, Dupont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(9): 523-531. DOI: 10. 1038/nrgastro. 2011. 133.
- [38] Rees K, Stowe R, Patel S, et al. Helicobacter pylori eradication for Parkinson's disease [Z], 2011: CD008453.
- [39] Lazzarini M, Martin S, Mitkovski M, et al. Doxycycline restrains glia and confers neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson model [J]. Glia, 2013, 61(7): 1084-1100. DOI: 10. 1002/glia. 22496.
- [40] Zhao L, Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare [J]. J Biotechnol, 2010, 149(3): 183-190. DOI: 10. 1016/j. jbiotec. 2010. 02. 008.

(收稿日期 2016-03-10)

· 简讯 ·

《济宁医学院学报》影响因子再一次提升

据中国科技期刊引证报告统计:2015 年《济宁医学院学报》全年载文总被引频次 616, 影响因子由 2014 年的 0.492 提升到 0.562; 中国学术期刊影响因子年报也显示:2015 年《济宁医学院学报》的影响因子由 2014 年的 0.319 提升到 0.441。

两家权威数据库的期刊评价结果均显示:《济宁医学院学报》的多项评价指标连续 5 年不断攀升。在山东省同类院校中名列前茅。

本刊编辑部