

· 综 述 ·

基于肠脑轴传播 α -突触核蛋白诱发帕金森病的研究进展

周佳文^{1,2}, 王正波^{1,2,3}

1 昆明理工大学 灵长类转化医学研究院, 云南 昆明 650500

2 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 云南 昆明 650500

3 云南中科灵长类生物医学重点实验室, 云南 昆明 650500

周佳文, 王正波. 基于肠脑轴传播 α -突触核蛋白诱发帕金森病的研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2120-2127.

ZHOU JW, WANG ZB. Advances in Parkinson's disease induced by α -synuclein transmitted through the gut-brain axis. Chin J Biotech, 2022, 38(6): 2120-2127.

摘 要: 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是最常见的神经退行性疾病, 随着我国人口老龄化加剧, PD 病人的增加将造成严重的经济和医疗负担。PD 的典型病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元的死亡以及多巴胺能神经元中异常聚集的淀粉样蛋白 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 形成病理包涵体即路易小体 (Lewy body)。研究发现路易小体不仅存在中枢神经系统中, 也同样存在于外周神经系统。肠道内丰富的肠神经系统被称为“第二大脑”。肠脑轴的发现也证明 α -Syn 能在大脑和肠道进行双向传输。肠道中也存在着庞大的微生物群, 这些微生物参与病理性 α -Syn 的形成和传输。因此文中基于肠脑轴探讨 α -Syn 在大脑和肠道的双向传输关系, 尝试探索肠道微生物群对 α -Syn 异常聚集的影响。结合目前 PD 病人的研究和动物模型尤其是非人灵长类实验的研究, 希望为 PD 疾病的筛查和诊断提供参考。

关键词: 帕金森病; α -突触核蛋白; 肠脑轴; 肠道微生物; 动物模型

Received: November 4, 2021; **Accepted:** January 10, 2022

Supported by: National Natural Science Foundation of China (31960120); Project of Science and Technology Department of Yunnan Province, China (202105AC160041)

Corresponding author: WANG Zhengbo. E-mail: wangzb@lpbr.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (31960120); 云南省科技厅项目 (202105AC160041)

Advances in Parkinson's disease induced by α -synuclein transmitted through the gut-brain axis

ZHOU Jiawen^{1,2}, WANG Zhengbo^{1,2,3}

1 Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China

2 State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500, Yunnan, China

3 Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500, Yunnan, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease. Along with the population aging of China, the increase of PD patients in China will result in serious economic and medical burdens. The typical pathological characteristics of PD are the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra compacta and the pathological inclusion bodies formed by abnormally aggregated amyloid α -synuclein (α -Syn) in dopaminergic neurons, which is also named as Lewy body. Studies have found that the Lewy body exists not only in the central nervous system, but also in the peripheral nervous system. The abundant enteric nervous system in the gut is called the "second brain". The discovery of the gut-brain axis also proves that α -Syn can be transmitted bilaterally between the brain and the gut. The gut microbiota was shown to be involved in the formation and transmission of pathological α -Syn. Therefore, this article summarized the bilateral transmission relationship of α -Syn in the brain and the gut and illustrated the influence of gut microbiota on the abnormal aggregation of α -Syn. Combined with the current progresses on PD patients and animal models especially the non-human primate experiments, this article aimed to provide a reference for the screening and diagnosis of PD.

Keywords: Parkinson's disease; α -synuclein; gut-brain axis; gut microbes; animal model

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是第二常见的神经退行性疾病, 流行病学调查显示, PD 的发病率随年龄的增长而增高, 影响到全球 65 岁以上人口的 2%–3%^[1]。据统计, 我国 65 岁以上人群患病率为 1.7%^[2], 2019 年中国 PD 患者更是高达 284.88 万例, 由于人口老龄化, 预计未来我国 PD 患病人数将持续上升^[3]。黑质多巴胺能神经元的进行性丢失以及由 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 错误折叠并异常聚集形成的路易小体的出现是 PD 的标志^[4-5]。PD 患者的临床症状主要包括运动症状和非运动症状。运动症状包括运动迟缓、僵硬、震颤和姿势不稳等^[6-7]。非运动症状包括

嗅觉障碍、快速眼动、睡眠障碍和自主神经功能障碍, 以及以肠道疾病为代表的一系列症状等。研究表明非运动症状可能早于运动症状 10 多年甚至更长。而在 PD 众多的非运动功能障碍中胃肠道疾病是 PD 患者功能障碍和生活质量下降的主要原因^[8]。证据表明, 路易小体不仅存在于中枢神经系统中, 也同样存在于外周神经系统, 胃肠道的病理变化可能先于中枢神经系统的改变, 肠道炎症和肠道微生物群的变化可能在 PD 的发病机制中发挥中心作用^[9]。肠脑轴是大脑和肠道之间的双向通信系统, 除了中枢神经系统和肠神经系统外, 还包括肠上皮屏障、肠道微生物群和肠内分泌系统^[10]。最近

的证据表明, PD 可能起源于肠道, 然后进展到脑区, 因此肠道及肠道菌群可能成为 PD 诊断和治疗的新靶标。

1 α -Syn 的异常聚集是 PD 发病的标志

帕金森病的病理生理学是复杂的, 导致神经退行性病变的机制越来越多地被认识到不仅限于 α -Syn 聚集, 还包括: (1) 线粒体功能障碍: 许多研究表明, PD 患者黑质、骨骼肌、血小板和白细胞中线粒体复合物 I 的功能受损^[1]。也有研究发现 Pink1 和 Parkin 是参与线粒体动力学的两种蛋白质, 其编码基因突变可导致家族性 PD^[11-13]。(2) 溶酶体功能障碍: 溶酶体功能障碍导致 α -Syn 蛋白异常积累^[14]。(3) 神经炎症: 除 PD 患者大脑中显示的小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生外, 外周炎症和 PD 风险相关基因证实了慢性炎症反应对这种神经退行性疾病的进展的重要作用^[15]。(4) 胰岛素信号通路的作用: 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 已被确定为发展成 PD 的危险因素^[16], 胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE) 可以通过与 α -Syn 结合来阻止 α -Syn 聚集, 而在 T2DM 患者中, 胰岛素抵抗可以竞争性抑制 IDE, 因此促进 α -Syn 原纤维的形成, 可能使患者更易患 PD 或加剧疾病进程^[17]。中枢神经系统之外的异常, 如胃肠道及其生态系统也在帕金森发病机制中起到重要作用。这些相互交织的通路以及由此导致的 PD 患者发病机制的临床异质性可能没有被充分考虑到目前的治疗中, 可能是关键的前进方向。这些可能的发病机制中都或多或少有 α -Syn 的影响, 表明 α -Syn 是帕金森发病机制的关键点。

α -Syn 是一种由 *snca* 基因编码的由 140 个氨基酸残基组成的可溶性蛋白质, 其在核周表

达并在中枢神经系统突触前神经末梢富集^[18], α -Syn 的功能涉及到突触结构的维持、炎症反应、神经的可塑性、记忆、细胞凋亡、内质网-高尔基体的囊泡运输以及多巴胺的摄取调控等许多方面^[19-22]。编码 α -Syn 的基因 *snca* 在 A30P、A53T、E46K 等位点发生的突变也被证实与 PD 的发展相关^[23]。遗传学证据提示, 携带 *snca* 基因突变的人, 其患 PD 的风险增加并有产生家族性 PD 的可能^[24-25]。 α -Syn 突变或过表达可加速线粒体功能障碍, 增加对氧化应激的敏感性, 促进细胞的死亡^[26-27]。在生理条件下, 神经元细胞质中的 α -Syn 在可溶性单体、螺旋、折叠以及四聚体在内的各种低聚物之间处于动态平衡状态^[28]。正常情况下, 细胞内 α -Syn 主要经过泛素蛋白酶体通路 (ubiquitin-proteasome pathway, UPP) 降解, 过表达或突变 α -Syn 形成的 β 折叠结构在泛素化后不易被 UPP 降解, 并与蛋白酶体 26S 中的亚单位 6S 结合, 抑制其活性, 导致细胞内 α -Syn 不能被 UPP 有效及时地清除^[29]。当 α -Syn 的产生和清除之间的平衡受到干扰时, 可溶性单体 α -Syn 会聚集并错误折叠成低聚物, 然后形成淀粉样原纤维, 最后形成 PD 的病理标志路易小体^[20]。尽管 α -Syn 通常位于突触前末端, 但也发现其聚集体分散在神经突和细胞体中, 这意味着 α -Syn 有可能干扰到远离突触前末端的细胞功能。因此, α -Syn 的毒性涉及大量细胞器, 包括高尔基体、溶酶体、细胞核、自噬体、突触小泡、线粒体和内质网。更重要的是, α -Syn 还会干扰细胞器的轴突运输和细胞器间的接触^[30]。异常聚集的 α -Syn 通过影响细胞内多种正常的生理活动, 最终导致神经元的死亡。因此, 目前普遍认为 PD 是一种 α -突触核蛋白病。基于以上所述总结了 α -Syn 的功能及其作用于神经病理的示意图 (图 1)。

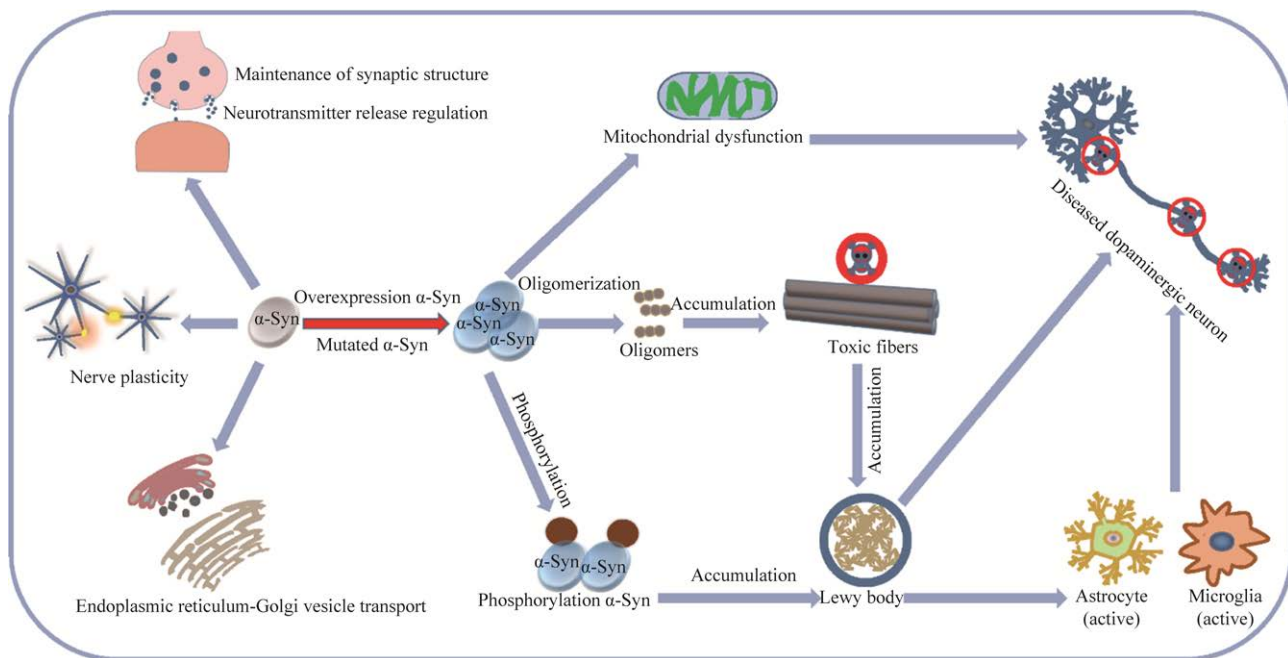


图 1 α -Syn 的功能及 α -Syn 作用于神经病理的示意图

Figure 1 Illustration of the function of α -Syn and the effect of α -Syn on neuropathology.

2 α -Syn 的肠脑轴传输是 PD 研究的新靶点

神经系统对胃肠运动的调控通过 3 个层次来实现：第一层次是中枢神经系统，第二层次是自主神经系统，第三层次是肠神经系统。而在这些不同层次将胃肠道与中枢神经系统联系起来的便是肠脑轴。在对 PD 患者和健康人的胃肠道组织的活检中发现在胃、十二指肠和结肠中都有 α -Syn 的异常聚集^[31-32]。 α -Syn 在脑部及肠神经系统中的相似病理提示 α -Syn 和肠脑轴在 PD 发病过程中起重要作用。迷走神经作为连接肠神经系统与中枢神经系统的关键桥梁协助 α -Syn 从肠至脑传播^[33]。 α -Syn 在肠脑轴中的转运机制可能成为 PD 治疗的新靶点。

2.1 肠神经系统中的 α -Syn 聚集可能引发 PD

含有 α -Syn 的路易小体首先出现在肠道中

的肠神经元中，然后在较低的脑区如迷走神经运动背核 (dorsal motor nucleus of vagus, DMV) 和黑质中被检测到，最终在大脑皮层也能被检测到^[34-35]。因此，PD 路易病理的进行性发展表明 α -Syn 在神经元中从外周组织到大脑的长距离传播。有研究采集 PD 病人在确诊之前的胃肠道区域的组织样本，包括唾液腺、食道、胃、小肠和结肠等，将这些确诊前的组织样本与对照组相比，前驱期 PD 患者组织样本中路易病理明显增多，平均在发病前 7 年就能检测到路易病理^[36]。这表明至少有一部分 PD 患者在肠神经系统及其周围存在路易病理^[37-38]。另外，在小鼠肠道注射 α -Syn 预制纤维，会系统地将病理“向上”传播到迷走神经运动背核、蓝斑、杏仁核、中缝背核和黑质致密部，并诱导出类似帕金森病的运动和非运动症状^[33]。肠道和大脑主要通过脊髓和迷走神经联系^[39-40]。与脊髓神

经支配相比,目前迷走神经作为肠脑轴参与路易病理从肠到脑的运输的研究证据越来越多。例如,在PD模型小鼠中接受迷走神经切除术后路易病理的肠脑轴传递受到阻碍,在被手术切除迷走神经的人中,其患PD的风险明显降低^[33,41-42]。因此推测,肠神经系统中发生的 α -Syn的聚集,可以通过迷走神经长距离的传播至大脑,并引发PD样症状。

2.2 肠道菌群影响 α -Syn的聚集和传输

肠道中生活着超过10亿的微生物群,这些微生物与宿主共进化,影响宿主的代谢、免疫等生理活动。肠道内丰富的肠神经系统和微生物群使肠道被称为人类的“第二大脑”。目前的研究发现微生物群可以通过迷走神经直接与中枢神经系统进行沟通^[43]。PD患者与健康人相比,PD患者粪便中微生物的丰富度降低,多样性增高^[44]。这预示着肠道微生物可能影响PD的发生和发展。相关的小鼠动物模型显示,在过表达 α -Syn的PD转基因小鼠中,PD患者的肠道微生物可能会加剧运动和消化道功能障碍、小胶质细胞活化和脑部 α -Syn病理;而抗生素治疗减少了PD相关的运动障碍,将PD患者的粪便微生物移植到过表达 α -Syn的小鼠肠道中时,小鼠运动功能的损害程度明显比移植健康对照者微生物的小鼠更严重,这表明PD患者的肠道微生物的存在加剧了肠道中 α -Syn病理的变化^[45]。当无菌小鼠定殖了PD患者的肠道微生物后,能够促进神经炎症和运动症状的发生,并且移植了PD患者的微生物群的小鼠,与移植了健康人类捐赠者的微生物群的小鼠相比,其运动功能障碍明显增加^[45]。除了啮齿类的研究,笔者课题组在此基础上也进行了一些研究,在非人灵长类中也有类似的发现,过表达 α -Syn-A53T的转基因猴很大程度上表现出与人类PD患者非常相似的肠道微生

物组成。在PD患者中显著增加3种菌群(乳酸杆菌(*Lactobacillus*)^[46]、阿克曼氏菌(*Akkermansia*)^[47]和双歧杆菌(*Bifidobacteria*)^[48]),在 α -Syn-A53T的转基因PD模型猴中也同样观察到这3种菌丰富度的增加^[49]。但这些过表达 α -Syn-A53T的转基因猴只表现早期的PD症状包括焦虑和认知障碍,而不表现典型的运动症状,因此这些结果表明微生物组成和多样性的改变可能确实先于PD,因此可能是PD重要的先驱生物标志物^[47]。PD的确诊多是在出现了明显的运动症状后,因此PD的治疗多在疾病的中晚期,所以治疗效果不明显,开发早期的诊断标志物是PD治疗的关键,肠脑轴的发现以及肠道微生物和 α -Syn病理的紧密联系表明,肠道菌群可能成为PD早期诊断的生物标志物,微生物制剂的开发或许能成为治疗PD的新靶标。

2.3 α -Syn的肠脑轴传播

α -Syn的肠脑轴传播已在动物模型上得到了证实。最近的关于 α -Syn的肠脑轴传播的研究集中于啮齿类动物上,研究者们都选择了类似的策略,在大鼠或小鼠的胃肠道接种 α -Syn预制纤维(preformed fibrils, PFF)来探究 α -Syn从肠道到大脑的传播^[50-51]。在十二指肠和胃壁进行 α -Syn PFF的注射,随着时间的延长,可以在嗅球和DMV中检测到异常聚集的磷酸化 α -Syn,然后扩散到杏仁核和黑质,并检测到异常聚集的 α -Syn^[52]。另外,当对动物进行迷走神经切断术时,肠道中异常折叠聚集的 α -Syn没有传递到大脑^[53]。这提示迷走神经可能是 α -Syn通过肠脑轴传播的重要途径,但对于异常折叠聚集的 α -Syn究竟如何通过迷走神经从肠道传播到大脑,其潜在机制尚未得到揭示。这些新的探究 α -Syn在肠脑轴中的传播的啮齿类动物模型成为了宝贵的工具,可进一

步探索肠脑轴在 PD 病理学的起始和传播中的作用。

非人灵长类是研究人类神经退行性疾病最理想的动物模型,为了探究帕金森病中 α -Syn 的肠脑轴传播,在狒狒的胃和十二指肠腹侧壁接种患者来源的 α -Syn 聚集体^[54],在两年后,狒狒显示出黑质纹状体的损伤和肠神经系统病理。但在这项研究中,研究者在迷走神经中没有发现路易病理,这些结果与通过迷走神经和 DMV 传递突触核蛋白病理学的假设不一致,因而提出了新的观点,即体循环可能是内源性 α -Syn 在肠神经系统和中枢神经系统之间的长距离双向传递的途径。这项研究提供了宝贵的灵长类动物数据,探索了肠脑轴在帕金森病病理学的发生和传播中的作用。笔者课题组也长期从事非人灵长类帕金森疾病模型的构建,基于 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)、6-羟基多巴胺氢溴酸盐 (6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA) 以及 α -Syn 都构建有 PD 猴模型,基于 α -Syn 的猴模型也表现出非常接近于 PD 病人的病理、影像及行为表现 (震颤、焦虑等)。在啮齿类与非人灵长类中的不同研究提示物种的差异对研究的影响,但不可否认的是肠脑轴与帕金森病的联系正日趋明确。

3 总结与展望

先前的研究主要集中于脑部,由于 α -Syn 病理能够通过突触进行传递,因此可以推测当 α -Syn 病理传播到自主神经纤维和远端胃肠道过程也可能导致营养和水分稳态的改变,从而导致观察到的粪便成分发生变化^[55]。 α -Syn 聚集体的存在也可能导致肠内分泌细胞功能障碍,而这些细胞同样也会产生 α -Syn 并调节肠道运动和吸收^[40]。胃肠功能障碍是 PD 重要的

非运动性症状, α -Syn 神经毒性导致的肠神经系统内的神经病理异常可能就是 PD 病人胃肠功能障碍的原因,胃肠功能障碍和 PD 都可能是 α -Syn 神经毒性的结果,PD 起源于肠道是探究帕金森病发病机制的一个重要的方向,近来随着对路易病理在肠脑轴中传播研究的深入,为解析 PD 发病机制提供了另一种新的角度,同时也对 PD 的治疗提供了新的策略和思路。采取针对肠脑轴的治疗干预措施,如:针对肠神经系统内 PD 相关疾病标志物的研究有利于对 PD 进行极早期诊断,以及针对 PD 患者或 PD 高风险人群实施针对改变肠道微生物群组成的饮食或药物干预,有可能延缓或逆转 PD 的疾病进程。针对肠脑轴与 PD 发病机制之间关系的研究将促进对 PD 的病理生理学及其临床诊疗的深入认识,具有重要的临床意义。

REFERENCES

- [1] Ho MW, Chien SH, Lu MK, et al. Impairments in face discrimination and emotion recognition are related to aging and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease with dementia. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4367.
- [2] 许艳, 朱彤, 胡喆, 等. 渐进式康复干预结合经颅磁治疗对帕金森病患者睡眠障碍及负性情绪的影响. *齐鲁护理杂志*, 2021, 27(19): 95-98.
Xu Y, Zhu T, Hu Z, et al. Effect of progressive rehabilitation intervention combined with transcranial magnetic therapy on sleep disorders and negative emotions in patients with Parkinson's disease. *J Qilu Nurs*, 2021, 27(19): 95-98 (in Chinese).
- [3] 武璐丽, 李婕, 由金玲, 等. 1990-2019 年北京市和上海市帕金森病的疾病负担分析. *疾病监测*, 2021, 1-7.
Wu LL, Li J, You JL, et al. Analysis of the disease burden of Parkinson's disease in Beijing and Shanghai from 1990 to 2019. *Disease Surveillance*, 2021, 1-7 (in Chinese).
- [4] Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): 27-42.
- [5] Masato A, Plotegher N, Boassa D, et al. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 35.

- [6] Taguchi T, Ikuno M, Yamakado H, et al. Animal model for prodromal Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1961.
- [7] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(8): 795-808.
- [8] Menozzi E, Macnaughtan J, Schapira AHV. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance. *Ann Med*, 2021, 53(1): 611-625.
- [9] Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 179-194.
- [10] Chapelet G, Leclair-Visonneau L, Clairembault T, et al. Can the gut be the missing piece in uncovering PD pathogenesis? *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 59: 26-31.
- [11] Malpartida AB, Williamson M, Narendra DP, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: from mechanism to therapy. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(4): 329-343.
- [12] Barazzuol L, Giamogante F, Brini M, et al. PINK1/Parkin mediated mitophagy, Ca²⁺ signalling, and ER-mitochondria contacts in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1772.
- [13] Sliter DA, Martinez J, Hao L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 2018, 561(7722): 258-262.
- [14] Nguyen M, Wong YC, Ysselstein D, et al. Mitochondrial, and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 2019, 42(2): 140-149.
- [15] Pajares M, I Rojo A, Manda G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. *Cells*, 2020, 9(7): 1687.
- [16] Chohan H, Senkevich K, Patel RK, et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov Disord*, 2021, 36(6): 1420-1429.
- [17] Cheong JLY, De Pablo-Fernandez E, Foltynie T, et al. The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(3): 775-789.
- [18] Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(3): a024091.
- [19] Koprach JB, Kalia LV, Brotchie JM, et al. Animal models of α -synucleinopathy for Parkinson disease drug development. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(9): 515-529.
- [20] Du XY, Xie XX, Liu RT. The role of α -synuclein oligomers in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8645.
- [21] Mavroei P, Xilouri M. Neurons and glia interplay in α -synucleinopathies. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4994.
- [22] Brás IC, Dominguez-Meijide A, Gerhardt E, et al. Synucleinopathies: where we are and where we need to go. *J Neurochem*, 2020, 153(4): 433-454.
- [23] Reed X, Bandrés-Ciga S, Blauwendraat C, et al. The role of monogenic genes in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 230-239.
- [24] Spillantini MG, Goedert M. Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(1): 137-148.
- [25] Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1): 1-12.
- [26] Larsen SB, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(1): 21-37.
- [27] Borsche M, Pereira SL, Klein C, et al. Mitochondria and Parkinson's disease: clinical, molecular, and translational aspects. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(1): 45-60.
- [28] Koga S, Sekiya H, Kondru N, et al. Neuropathology and molecular diagnosis of synucleinopathies. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 83.
- [29] Schmidt MF, Gan ZY, Komander D, et al. Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 570-590.
- [30] Shan FY, Fung KM, Zieneldien T, et al. Examining the toxicity of α -synuclein in neurodegenerative disorders. *Life (Basel)*, 2021, 11(11): 1126.
- [31] Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 709-715.
- [32] Sánchez-Ferro Á, Rábano A, Catalán MJ, et al. *In vivo* gastric detection of α -synuclein inclusions in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30(4): 517-524.
- [33] Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641.e7.
- [34] Lerner A, Bagic A. Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson disease revisited. *Mov Disord*,

- 2008, 23(8): 1076-1084.
- [35] Phillips RJ, Walter GC, Wilder SL, et al. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience*, 2008, 153(3): 733-750.
- [36] Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol*, 2016, 79(6): 940-949.
- [37] Ma LY, Liu GL, Wang DX, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues in Parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 812-823.
- [38] Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, et al. Value of *in vivo* α -synuclein deposits in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2019, 34(10): 1452-1463.
- [39] Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(4): 535-550.
- [40] Wang XJ, Ma MM, Zhou LB, et al. Autonomic ganglionic injection of α -synuclein fibrils as a model of pure autonomic failure α -synucleinopathy. *Nat Commun*, 2020, 11: 934.
- [41] Smith LM, Parr-Brownlie LC. A neuroscience perspective of the gut theory of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(6): 817-823.
- [42] Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol*, 2018, 135(1): 1-12.
- [43] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.
- [44] Boertien JM, Pereira PAB, Aho VTE, et al. Increasing comparability and utility of gut microbiome studies in Parkinson's disease: a systematic review. *J Parkinsons Dis*, 2019, 9(s2): S297-S312.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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. *Mov Disord*, 2018, 33(1): 88-98.
- [48] 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. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32: 66-72.
- [49] Yan YP, Ren SC, Duan YC, et al. Gut microbiota and metabolites of α -synuclein transgenic monkey models with early stage of Parkinson's disease. *Npj Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1): 1-9.
- [50] 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.
- [51] Challis C, Hori A, Sampson TR, et al. Gut-seeded α -synuclein fibrils promote gut dysfunction and brain pathology specifically in aged mice. *Nat Neurosci*, 2020, 23(3): 327-336.
- [52] Uemura N, Yagi H, Uemura MT, et al. Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 21.
- [53] Liu BJ, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology*, 2017, 88(21): 1996-2002.
- [54] Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain*, 2020, 143(5): 1462-1475.
- [55] Chandra R, Hiniker A, Kuo YM, et al. α -synuclein in gut endocrine cells and its implications for Parkinson's disease. *JCI Insight*, 2017, 2(12): 92295.

(本文责编 郝丽芳)