

肠道菌群与帕金森病关系的研究进展

克力比奴尔·塞地尔丁, 杨新玲*

新疆医科大学第二附属医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月27日

摘要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中枢神经系统的退行性疾病, 对其进行精确地诊断依然是一个具有挑战性的任务。研究发现帕金森病患者的肠道微生物群显示出独特的变化, 这一发现为PD的诊断、治疗提供新思路。本文将围绕肠道菌群在帕金森病中的作用, 包括机制研究、治疗选择进行阐述, 以及针对PD的肠道菌群干预措施等方面的最新研究进展, 以期为帕金森病的预防和治疗的新策略提供新的依据。

关键词

帕金森病, 肠道菌群, 肠-脑轴, 短链脂肪酸, 益生菌, 粪便菌群移植

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiome and Parkinson's Disease

Kelibinuer Saidierding, Xinling Yang*

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 27th, 2024

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a degenerative disease of the central nervous system, and accurate diagnosis of PD remains a challenging task. Research has found that the gut microbiome of PD patients shows unique changes, which provides new insights into the diagnosis and treatment of PD. This article will discuss the latest research progress on the role of gut microbiota in PD, including mechanism studies, treatment options, and interventions for PD-targeted gut microbiota, with the aim of providing new evidence for the prevention and treatment of PD.

*通讯作者。

文章引用: 克力比奴尔·塞地尔丁, 杨新玲. 肠道菌群与帕金森病关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1287-1293. DOI: 10.12677/acm.2024.14123217

Keywords

Parkinson's Disease, Gut Microbiome, Enteric-Brain Axis, Short-Chain Fatty Acids, Probiotics, Fecal Microbiota Transplantation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

PD (Parkinson's disease, 帕金森病)是一种缓慢进展、致残性神经退行性疾病, 常见于中老年人, 是全球第二大神经退行性疾病, 仅次于阿尔茨海默病(AD) [1]。临床表现主要为以静止性震颤等显著的运动功能障碍, 及嗅觉障碍、睡眠障碍、便秘等非运动障碍[2]。它的显著特点是多巴胺能神经元的减少, 并在黑质和纹状体中异常积聚 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn), α -syn 为路易小体(Lewy bodies, LB)的关键成分。PD 患者里, LB 不只是在中枢神经系统有所发现, 在肠道的神经中亦可观察到其存在, 而且它在肠神经中的出现或许比在中枢神经系统中更为早期。胃肠道环境状况与中枢神经系统(CNS)功能(肠-脑轴)之间的密切联系已越来越受到各界广泛关注[3]。最近的研究发现了另一个可能影响肠道和大脑功能的关键因素: 肠道菌群, 这为探索 PD 的发病机制及其治疗开辟了新的途径。

2. 帕金森患者中肠道菌群的组成和变化特点

肠道菌群指的是在宿主的胃肠道中存在的所有微生物的统称。人出生后, 在肠道内立即植入菌群, 在人类多种相互作用参与到整个生命周期中, 对人体健康产生影响。肠道菌群失调, 即肠道菌群结构的改变或功能的改变。帕金森病患者中存在肠道菌群失调与菌群代谢物的改变已被越来越多地报道, 有研究者认为, 肠道菌群的组成和丰度的改变可促进帕金森病中枢神经系统的病理改变, 可影响肠道神经系统和中枢神经系统, 从而导致帕金森病的发生[4]。

在最近的几年中, 许多研究都对帕金森病患者的肠道菌群构成进行了深入探索, 并与健康受试者进行了比较。Tan 等[5]的研究发现, PD 患者中拟杆菌门、变形菌门及疣微菌门丰度明显增高, 而厚壁菌门丰度明显减低。Dafsari 等人[6]发现变形菌门相对丰度明显增高, 厚壁菌门、放线菌门丰度增高, 而拟杆菌门丰度明显减低。对于肠道菌群的相对丰度与疾病进展的关系的结论并不一致[7]。据报道, 帕金森病患者与对照个体之间至少有 42 科、102 属和 44 种细菌存在差异。然而, 只有大约四分之一的研究结果在一项或多项研究中得到了重复。在 PD 中最一致的发现是阿克曼氏菌属丰度的增加[8]。其他的组成特点还涵盖了双歧杆菌属和乳酸杆菌的数量上升, 以及罗氏菌属、粪杆菌属和布劳特氏菌属的丰度降低。帕金森病动物模型的研究结果与人类相似, 对鱼藤酮诱导帕金森病小鼠盲肠粘膜相关菌群和腔内菌群组成的研究表明[9], 在实验组中, 盲肠黏膜的拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度明显增加, 而放线菌门和双歧杆菌的相对丰度则明显减少。

多项研究进一步通过相关性分析发现, PD 的临床症状(包括运动和非运动症状)与疾病分期有关。在 Barichella M 等人[10]的研究结果显示乳杆菌科减少、乳酸杆菌科和克里斯滕森科增加与临床症状的严重程度有关, 包括认知障碍、步态障碍和姿势不稳的频率增加。Cersosimo 等人[11]研究发现, 肠杆菌科的相对数量与姿势的不稳定性和行走困难的严重性是正相关的。Dafsari 等人[6]发现 PD 与健康对照组相比, 厌氧棍状菌属与非运动症状相关。Scheperjan 等人[12]发现拟杆菌丰度与 UPDRS 第三部分运动评分定义

的运动症状严重程度相关。

纵向研究的结果也并不一致。Minato 等人[13]通过对 PD 患者进行了为期 2 年的随访研究, 探讨了肠道疾病与疾病进展的相互关系, 并发现双歧杆菌和脆弱拟杆菌的数量减少与统一帕金森病分级量表 (UPDRS) 的评分下降是相关的。Aho 等人[14]收集了帕金森病患者和对照受试者的临床数据和粪便样本, 平均间隔 2.25 年, 发现一些肠型的不同分布和快速进展患者的普雷沃氏菌丰度降低。Cilia 等人[15]发现基线时厚壁菌门丰度较低与 PD 患者运动、非运动症状加重和认知功能的下降有关。

以上研究表明肠道微生物群有可能成为探索 PD 运动前症状相关的生物标志物或治疗靶点的参考。当前研究虽然已经记录了帕金森病患者和健康个体之间肠道微生物组的差异, 但确切的因果关系和驱动这些差异的机制仍未明确。迫切需要进行稳健的纵向研究, 以揭开这些复杂相互作用的神秘面纱。

3. 肠道菌群在 PD 中的发病机制

3.1. 内脏感觉通路

20 世纪 80 年代 K Wakabayashi 等人最先在 PD 患者的肠神经系统中发现 α -突触核蛋白的沉积[16], 随后是 Braak 等人通过尸检研究, 提出突触核蛋白病变起源于迷走神经背侧运动核和前嗅核, Braak 及其研究团队提出, 突触核蛋白的异常病变是起源于迷走神经的背侧运动核和前嗅核, 并且他们认为 α -突触核蛋白异常的发病机制是从肠道神经系统 (Enteric nervous system, ENS) 开始的。随后向上传至脑干、中脑、基底核等前脑部位, 并最终扩散至大脑皮质区。PD 病理从肠道到大脑传播的“上升解剖学理论”得到了广泛的关注。一些大规模的研究表明在 PD 病被确诊的 20 年前, 食管、胃、小肠和结肠的活体组织检测中已经发现了 α -突触核蛋白的沉积[17]。以上研究将 PD 与肠道联系起来, 引发了越来越多研究者对肠道菌群与 PD 关系的探索。

3.2. 免疫途径

在神经退行性疾病中, 先天免疫和适应性免疫都存在失调, 特别是在帕金森病中。肠道菌群可介导肠神经系统炎症, 胃肠道为肠道菌群的生长和发挥作用提供场所。肠黏膜是由一层肠上皮细胞构成的, 它为肠道及其附近的器官提供了物理和化学的保护, 使其不受共生或有害微生物的伤害。同时, 肠道菌群对这些细胞的生长和功能至关重要[18]。最近的研究表明[19], 帕金森病患者和动物模型的结肠组织中存在炎症反应, 包括促炎细胞因子和趋化因子如 TNF、IL-1b、IL-17、干扰素- γ (IFN- γ) 和 IL-6 的升高, 以及肠胶质细胞反应性增殖和炎性细胞的激活。

Schwartz 团队[20]观测到患有帕金森病的个体其粪便中的肠炎标志物——钙卫蛋白, 以及反映肠道屏障损伤的指标—— α 1-抗胰蛋白酶和连接蛋白, 均明显提高, 从而支持了肠道炎症可能促进帕金森病发展的理论。同时, Keshavarzian 和同事[21]在对 PD 病人进行研究时发现, PD 患者肠粘膜中推定的促炎菌罗尔斯通菌丰度显著增加, 而且在其大便样本中, 同样会导致炎症的阿克曼氏菌、颤螺菌和拟杆菌的数量也有了显著的增加。另一项研究中观察到拟杆菌与血浆 TNF 水平相关, 而疣菌科丰度与血浆 IFN γ 水平相关[22], 这表明肠道菌群的改变可能与全身炎症反应密切相关。因此, 肠道菌群及其代谢产物可能通过肠道炎症参与帕金森病的病理生理, 促炎症的肠道环境可能触发帕金森病的发病机制。

TLRS 是一种模式识别受体, 至今已有 13 种 TLRS 在哺乳类动物中被报道, 其中 TLR2 和 TLR4 在人的结肠中的表达相对较低, 而 TLR3 在小肠和结肠中的表达则相对较高, TLR5 主要在结肠中表达[23]。TLRs 表达的增加可以增加肠道上皮屏障的通透性, 增加宿主结肠炎症的易感性[24]。在帕金森病患者的肠道活检中发现, 结肠固有层内的 TLR4 介导的免疫应答得到增强, 同时伴随细胞因子及趋化因子的上升, 以及 CD3 阳性 T 细胞数量的增长[25]。在动物实验中发现, TLR4 基因敲除显著减轻了鱼藤酮对肠

屏障破坏的影响, 肌神经丛中胶质纤维酸性蛋白 GFAP 的表达和结肠 a-突触核蛋白聚集减少, 从而减轻了运动功能的损害。这些发现表明, 肠道菌群可能通过 TLR4 信号通路触发结肠粘膜的免疫激活, 导致帕金森病的神经炎症和随后的神经退行性变。

3.3. 神经内分泌途径

大脑和肠道微生物群之间的交流是双向的。一方面, 微生物群在塑造中枢神经系统的发展和影响免疫细胞的活性方面发挥作用。它还有助于调节血脑屏障的形成和完整性, 并可通过其代谢副产物影响精神状态和行为, 这些副产物可以通过体循环或外源传入神经纤维到达中枢神经系统[26]。肠道微生物群通过产生 SCFA 等代谢物(丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐)对宿主代谢和内分泌功能产生重大影响。这些代谢物具有穿越血脑屏障的能力, 调节大脑功能, 包括神经活动, 神经炎症和神经保护[27]。

3.3.1. 短链脂肪酸

肠内微生物分解膳食纤维时, 其主要生成物为短链脂肪酸(SCFAs) [28]。包括甲酸、乙酸、丙酸和丁酸, 可以间接反映 PD 患者肠道微生物群组成的改变, 具有调控微生物-肠-脑轴相互作用的潜力。然而, SCFAs 在帕金森病中的具体机制尚不清楚。在大多数临床研究中, 帕金森病患者的粪便微生物群显示出 SCFAs 或产生其他的菌群减少[29]。此外, 由肖勤团队[30]率先对多系统萎缩症患者血液中短链脂肪酸(SCFAs)含量进行了检测, 并且深入研究血浆 SCFAs 作为区分多系统萎缩症和帕金森病的潜在生物标志物的可能性。基于此, 粪样与血液中的 SCFAs 以及其相关肠道微生物的代谢物的结合使用, 在将来可能作为帕金森病诊断的一种生物标志物。

3.3.2. 氧化三甲胺

在帕金森病中引起越来越多兴趣的另一种肠道代谢物是氧化三甲胺(TMAO), 它被认为可以通过促进正确的蛋白质折叠和防止病理性不溶性纤维的形成来预防神经退行性疾病。一些研究发现帕金森病患者的粪便样本和血浆样本中氧化三甲胺水平均有所降低[31], 然而也有研究发现帕金森病患者的血浆氧化三甲胺水平高于对照组[32]。TMAO 水平与 PD 进展之间的关系的结论并不一致, 还有待进一步开展研究。

4. 通过调节肠道菌群防治 PD

4.1. 饮食

大量流行病学研究报告, 饮食影响神经退行性疾病的发作。其中, 地中海饮食[33]普遍建立在以素食为主的概念之上, 其典型特征为丰富的水果、蔬菜和海产品摄入, 同时适宜食用禽肉与乳制品。多项前瞻性队列研究[34]揭示了在坚持地中海饮食习惯的人群中, 帕金森病的发病率有了明显的下降。在一项为期 5 周的单臂试验中发现[35], 坚持地中海饮食与体重减轻、便秘改善和肠道菌群的改善相关。地中海饮食被认为通过为脑细胞提供替代能源和可能重塑肠道微生物群组成, 从而减轻与 PD 病理相关的炎症和氧化应激, 为 PD 患者提供益处[36]。

4.2. 益生菌

以益生菌为形式的微生物疗法可能是治疗帕金森病的一种新策略。大量研究表明益生菌可以减轻便秘等胃肠道症状, 并可能通过调节炎症反应和发挥神经保护作用来减缓疾病的进展。在一项纳入了 19 名 PD 患者的研究中, 富含不溶性纤维的饮食可以改善便秘, 并提高左旋多巴药物的生物利用度[37]。此外, 一项纳入了 87 名 PD 患者的研究中, 使用抗性淀粉益生元干预的 PD 患者非运动症状评分得到改善, 粪便丁酸

盐显著增加, 粪便钙卫蛋白水平显著降低。益生菌的加入因其对肠道健康的积极影响而得到认可。

4.3. 粪便菌群移植

粪便菌群移植(FMT)指的是从健康的供体粪便中分离出的肠道菌群被转移到病人的消化系统中[38]。FMT 在 PD 患者便秘治疗中的潜在价值已在一项纳入 6 名 PD 患者的病例报道和一项纳入 11 名患者的研究中得到证实[39]。经过粪菌移植疗法, PD 患者的肠道细菌过度生长恢复正常, 非运动症状包括便秘有明显好转。FMT 被认为纠正 PD 患者中普遍存在的生态失调, 从而可能减少全身和神经炎症, 同时提供神经保护优势。尽管具有潜力, 但 FMT 治疗 PD 的有效性和安全性需要更广泛的临床研究。

5. 小结与展望

目前的研究显示, 肠道微生物群和脑-肠轴在帕金森病的发病机制和治疗管理中起关键作用, 肠道微生物群作为创新治疗方法的可行靶点。通过饮食措施、益生菌、FMT 和其他靶向治疗来调整肠道微生物群, 成为增强当前 PD 疗法的一种有前途的策略, 有可能减轻运动和经常致残的非运动症状。将肠道微生物群与帕金森病治疗联系起来的研究有望取得重大突破, 但它需要致力于弥合现有的知识差距。需要一种协作的、跨学科的方法, 融合神经学、微生物学、营养学以及其他相关学科的专业知识共同努力。

基金项目

中央引导地方科技发展专项资金项目(ZYD2022C7)。

参考文献

- [1] Lajoie, A.C., Lafontaine, A. and Kaminska, M. (2021) The Spectrum of Sleep Disorders in Parkinson Disease. *Chest*, **159**, 818-827. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.099>
- [2] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病流行现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.
- [3] Olanow, C.W. and Brundin, P. (2013) Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? *Movement Disorders*, **28**, 31-40. <https://doi.org/10.1002/mds.25373>
- [4] Sun, M. and Shen, Y. (2018) Dysbiosis of Gut Microbiota and Microbial Metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, **45**, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>
- [5] Tan, A.H., Lim, S., Chong, K.K., A Manap, M.A.A., Hor, J.W., Lim, J.L., et al. (2021) Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Neurology*, **96**, e772-e782. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010998>
- [6] Dafsari, H.S., Martinez-Martin, P., Rizos, A., Trost, M., dos Santos Ghilardi, M.G., Reddy, P., et al. (2019) Euroinf 2: Subthalamic Stimulation, Apomorphine, and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **34**, 353-365. <https://doi.org/10.1002/mds.27626>
- [7] Wang, Q., Luo, Y., Ray Chaudhuri, K., Reynolds, R., Tan, E. and Pettersson, S. (2021) The Role of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease: Mechanistic Insights and Therapeutic Options. *Brain*, **144**, 2571-2593. <https://doi.org/10.1093/brain/awab156>
- [8] Paillusson, S., Clairembault, T., Biraud, M., Neunlist, M. and Derkinderen, P. (2013) Activity-Dependent Secretion of Alpha-Synuclein by Enteric Neurons. *Journal of Neurochemistry*, **125**, 512-517. <https://doi.org/10.1111/jnc.12131>
- [9] Perez-Pardo, P., Dodiya, H.B., Engen, P.A., Naqib, A., Forsyth, C.B., Green, S.J., et al. (2018) Gut Bacterial Composition in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Beneficial Microbes*, **9**, 799-814. <https://doi.org/10.3920/bm2017.0202>
- [10] Barichella, M., Severgnini, M., Cilia, R., Cassani, E., Bolliri, C., Caronni, S., et al. (2018) Unraveling Gut Microbiota in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Movement Disorders*, **34**, 396-405. <https://doi.org/10.1002/mds.27581>
- [11] Cersosimo, M.G., Raina, G.B., Pecci, C., Pellene, A., Calandra, C.R., Gutiérrez, C., et al. (2012) Gastrointestinal Manifestations in Parkinson's Disease: Prevalence and Occurrence before Motor Symptoms. *Journal of Neurology*, **260**, 1332-1338. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6801-2>
- [12] Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P.A.B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., et al. (2014) Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Movement Disorders*, **30**, 350-358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>

- [13] Minato, T., Maeda, T., Fujisawa, Y., Tsuji, H., Nomoto, K., Ohno, K., *et al.* (2017) Progression of Parkinson's Disease Is Associated with Gut Dysbiosis: Two-Year Follow-Up Study. *PLOS ONE*, **12**, e0187307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187307>
- [14] Aho, V.T.E., Pereira, P.A.B., Voutilainen, S., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P., *et al.* (2019) Gut Microbiota in Parkinson's Disease: Temporal Stability and Relations to Disease Progression. *eBioMedicine*, **44**, 691-707. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.064>
- [15] Cilia, R., Piatti, M., Cereda, E., Bolliri, C., Caronni, S., Ferri, V., *et al.* (2021) Does Gut Microbiota Influence the Course of Parkinson's Disease? A 3-Year Prospective Exploratory Study in *de novo* Patients. *Journal of Parkinson's Disease*, **11**, 159-170. <https://doi.org/10.3233/jpd-202297>
- [16] Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E. and Ikuta, F. (1988) Parkinson's Disease: The Presence of Lewy Bodies in Auerbach's and Meissner's Plexuses. *Acta Neuropathologica*, **76**, 217-221. <https://doi.org/10.1007/bf00687767>
- [17] Hilton, D., Stephens, M., Kirk, L., Edwards, P., Potter, R., Zajicek, J., *et al.* (2013) Accumulation of α -Synuclein in the Bowel of Patients in the Pre-Clinical Phase of Parkinson's Disease. *Acta Neuropathologica*, **127**, 235-241. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1214-6>
- [18] Soderholm, A.T. and Pedicord, V.A. (2019) Intestinal Epithelial Cells: At the Interface of the Microbiota and Mucosal Immunity. *Immunology*, **158**, 267-280. <https://doi.org/10.1111/imm.13117>
- [19] Clairembault, T., Kamphuis, W., Leclair-Visonneau, L., Rolli-Derkinderen, M., Coron, E., Neunlist, M., *et al.* (2014) Enteric GFAP Expression and Phosphorylation in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **130**, 805-815. <https://doi.org/10.1111/jnc.12742>
- [20] Schwartz, A., Spiegel, J., Dillmann, U., Grundmann, D., Bürmann, J., Faßbender, K., *et al.* (2018) Fecal Markers of Intestinal Inflammation and Intestinal Permeability Are Elevated in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **50**, 104-107. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.022>
- [21] Keshavarzian, A., Green, S.J., Engen, P.A., Voigt, R.M., Naqib, A., Forsyth, C.B., *et al.* (2015) Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **30**, 1351-1360. <https://doi.org/10.1002/mds.26307>
- [22] Lin, C., Chen, C., Chiang, H., Liou, J., Chang, C., Lu, T., *et al.* (2019) Altered Gut Microbiota and Inflammatory Cytokine Responses in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1528-y>
- [23] Abreu, M.T. (2010) Toll-Like Receptor Signalling in the Intestinal Epithelium: How Bacterial Recognition Shapes Intestinal Function. *Nature Reviews Immunology*, **10**, 131-144. <https://doi.org/10.1038/nri2707>
- [24] 张利杰, 刘燕, 郝梦蝶, 等. 肠道菌群和 Toll 样受体在帕金森病中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(10): 1317-1320.
- [25] Terán-Ventura, E., Aguilera, M., Vergara, P. and Martínez, V. (2014) Specific Changes of Gut Commensal Microbiota and TLRs during Indomethacin-Induced Acute Intestinal Inflammation in Rats. *Journal of Crohn's and Colitis*, **8**, 1043-1054. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.02.001>
- [26] Agirman, G. and Hsiao, E.Y. (2021) Snapshot: The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Cell*, **184**, 2524-2524.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.022>
- [27] Brzozowski, B., Mazur-Bialy, A., Pajdo, R., Kwiecién, S., Bilski, J., Zwolinska-Wcislo, M., *et al.* (2016) Mechanisms by Which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Current Neuropharmacology*, **14**, 892-900. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160404124127>
- [28] Zheng, S., Li, H., Xu, R., Miao, W., Dai, M., Ding, S., *et al.* (2021) Potential Roles of Gut Microbiota and Microbial Metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, **69**, Article 101347. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101347>
- [29] Shin, C., Lim, Y., Lim, H. and Ahn, T. (2020) Plasma Short-Chain Fatty Acids in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **35**, 1021-1027. <https://doi.org/10.1002/mds.28016>
- [30] Janeiro, M., Ramírez, M., Milagro, F., Martínez, J. and Solas, M. (2018) Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*, **10**, Article 1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>
- [31] Sankowski, B., Książarczyk, K., Raćkowska, E., Szlufik, S., Koziorowski, D. and Giebułtowicz, J. (2020) Higher Cerebrospinal Fluid to Plasma Ratio of P-Cresol Sulfate and Indoxyl Sulfate in Patients with Parkinson's Disease. *Clinica Chimica Acta*, **501**, 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.038>
- [32] Chen, S., Kuo, C., Kuo, H., Chen, C., Wu, W., Liou, J., *et al.* (2020) The Gut Metabolite Trimethylamine N-Oxide Is Associated with Parkinson's Disease Severity and Progression. *Movement Disorders*, **35**, 2115-2116. <https://doi.org/10.1002/mds.28246>
- [33] Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J. and Murphy, K. (2015) Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review.

- Nutrients*, **7**, 9139-9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
- [34] Maraki, M.I., Yannakoulia, M., Stamelou, M., Stefanis, L., Xiromerisiou, G., Kosmidis, M.H., *et al.* (2018) Mediterranean Diet Adherence Is Related to Reduced Probability of Prodromal Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **34**, 48-57. <https://doi.org/10.1002/mds.27489>
- [35] Rusch, C., Beke, M., Tucciarone, L., Nieves, C., Ukhanova, M., Tagliamonte, M.S., *et al.* (2021) Mediterranean Diet Adherence in People with Parkinson's Disease Reduces Constipation Symptoms and Changes Fecal Microbiota after a 5-Week Single-Arm Pilot Study. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 794640. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.794640>
- [36] Makki, K., Deehan, E.C., Walter, J. and Bäckhed, F. (2018) The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, **23**, 705-715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
- [37] Mirzaei, H., Sedighi, S., Kouchaki, E., Barati, E., Dadgostar, E., Aschner, M., *et al.* (2021) Probiotics and the Treatment of Parkinson's Disease: An Update. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **42**, 2449-2457. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01128-w>
- [38] Vendrik, K.E.W., Ooijselaar, R.E., de Jong, P.R.C., Laman, J.D., van Oosten, B.W., van Hilten, J.J., *et al.* (2020) Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 98. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00098>
- [39] Zhang, F., Cui, B., He, X., Nie, Y., Wu, K. and Fan, D. (2018) Microbiota Transplantation: Concept, Methodology and Strategy for Its Modernization. *Protein & Cell*, **9**, 462-473. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8>