

脱硫弧菌与神经变性疾病的相关性研究进展

石稳志¹, 黄 山^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院老年神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年1月15日; 录用日期: 2025年2月9日; 发布日期: 2025年2月18日

摘 要

近年来, 脱硫弧菌(Desulfovibrio, DSV)与神经变性疾病(Neurodegenerative diseases, NDs)之间的潜在联系受到研究者的广泛关注。DSV是一种硫酸盐还原细菌, 是人体内最主要的产H₂S来源。研究表明, 在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等NDs患者中, DSV的丰度和代谢活性与健康人群存在显著差异。DSV可能通过影响神经炎症、氧化应激反应以及神经递质的平衡参与NDs的发病机制。因此, 调节DSV的数量和代谢活性可能为NDs的干预提供新的治疗靶点。本文综述了DSV与NDs之间的相关性研究进展, 旨在为进一步探索DSV在NDs中的作用机制和开发新的治疗策略提供科学依据。

关键词

脱硫弧菌, 神经变性疾病, 肠-脑轴, 硫化氢

Advances in the Study of the Association between Desulfovibrio and Neurodegenerative Diseases

Wenzhi Shi¹, Shan Huang^{2*}

¹Research Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Geriatric Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 15th, 2025; accepted: Feb. 9th, 2025; published: Feb. 18th, 2025

Abstract

In recent years, the potential link between Desulfovibrio (DSV) and neurodegenerative diseases

*通讯作者。

文章引用: 石稳志, 黄山. 脱硫弧菌与神经变性疾病的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 467-473.
DOI: 10.12677/acm.2025.152368

(NDs) has garnered significant attention from researchers. DSV, a sulfate-reducing bacterium, is the primary source of hydrogen sulfide (H_2S) production in the human body. Studies have shown that the abundance and metabolic activity of DSV in patients with Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) differ significantly from those in healthy individuals. DSV may contribute to the pathogenesis of NDs by influencing neuroinflammation, oxidative stress, and the balance of neurotransmitters. Therefore, regulating the quantity and metabolic activity of DSV may provide new therapeutic targets for the intervention of NDs. This review summarizes the progress in research on the relationship between DSV and NDs, aiming to provide scientific evidence for further exploration of the mechanisms of DSV in NDs and the development of new therapeutic strategies.

Keywords

Desulfovibrio, Neurodegenerative Diseases, Gut-Brain Axis, Hydrogen Sulfide

Copyright © 2025 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. 介绍

近年来,随着各种先进测序技术的发展,肠道菌群在人体健康中的重要性得到了广泛关注[1]。研究表明,肠道菌群不仅维持着消化系统的正常功能,还可以通过“肠-脑轴”与神经系统的健康密切相关[2]。越来越多的证据表明,肠道菌群的失调可能导致神经炎症、氧化应激及神经递质失衡等,这些机制在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等神经退行性疾病(Neurodegenerative diseases, NDs)中起到了重要作用[3]。肠道菌群的代谢产物和毒素可以通过血液和神经途径影响大脑健康,加剧神经炎症、诱导氧化应激,并破坏神经递质的平衡,最终导致神经细胞的损伤和功能丧失[4]。因此,针对肠道菌群的干预和调节被认为是预防和治疗 NDs 的重要研究方向之一。

2. 脱硫弧菌

脱硫弧菌(Desulfovibrio, DSV),也被称为硫酸盐还原菌,属于变形菌门。DSV 广泛存在于土壤、水和污水处理系统以及动物和人类的消化道中[5]。DSV 的主要代谢产物是硫化氢(H_2S),它已被认为对肠道上皮具有毒性,可能通过多种机制损害肠道健康。例如, H_2S 的过量生成可能会破坏肠道上皮屏障,加重肠道通透性,从而增加有害物质进入血液的机会,引发系统性炎症反应[6]。此外, H_2S 可能通过诱导肠道细胞氧化应激和炎症反应而损害肠道微环境,进而通过肠-脑轴影响大脑功能。这些机制使得 H_2S 成为神经退行性疾病(NDs)发病过程中备受关注的潜在因子[7]。因此,脱硫弧菌作为人体内最主要的产 H_2S 的肠道细菌受到了研究人员广泛的关注。近年来研究发现,AD 和 PD 等 NDs 患者肠道中 DSV 的丰度和活性与健康人群相比存在显著异常,这进一步表明 DSV 可能通过“肠-脑轴”机制参与 NDs 的发生和发展[8]。因此,DSV 在 NDs 中的潜在致病作用和 H_2S 的毒性效应成为当前的研究热点,这为进一步探索 NDs 的发病机制和寻找新的治疗靶点提供了新思路。

3. 脱硫弧菌与 AD

AD 是全球最普遍的中枢神经系统退行性疾病之一。根据最新的世界卫生组织数据,全球有超过 5 亿

人患有 AD [9]。目前研究发现, AD 的主要病理特征包括细胞外淀粉样蛋白 β ($A\beta$) 的沉积和 Tau 蛋白的磷酸化[10][11]。 $A\beta$ 是淀粉样前体蛋白(APP)代谢的产物, 主要包括含有 $A\beta 40$ 和 $A\beta 42$ 两种分型, $A\beta$ 直接导致神经元坏死[10]。Tau 蛋白是一种微管稳定蛋白, 过度磷酸化的 tau 蛋白形成螺旋丝, 两个螺旋丝组成神经原纤维缠结[12]。然而, 导致这一病理变化发生的确切原因仍不清楚。目前的研究推测, 遗传因素、环境因素、衰老和氧化应激等各种因素都可能参与其中。

为进一步探究 AD 的病理机制, 研究人员检索了公开的核苷酸测序数据存储库, 如 Sequence Read Archive 和 European Nucleotide Archive (ENA), 以获得每项研究中研究对象的微生物组计数数据, 涵盖了门、纲、目、科、属、种等不同层次的信息。进一步通过孟德尔随机化方法, 结合肠道微生物组与欧洲血统的大规模全基因组关联研究(GWAS)荟萃分析的汇总统计数据, 研究揭示了某些微生物群体与 AD 风险的关系。特别是脱硫弧菌目和脱硫弧菌科的微生物群体与 AD 的发病风险显著相关[13]。孟德尔随机化是一种基于遗传变异的因果推断方法, 其基本原理是利用自然界中随机分配的基因型对表型的影响来推断生物学因素对疾病的影响, 因此研究人员借用该方法证明了 DSV 与 AD 之间存在因果关系, 并不受外来因素干扰[14]。研究人员进一步分析认为, 硫酸盐还原菌的主要代谢产物 H_2S 在其中发挥了重要作用。然而最近的研究表明, H_2S 能够改善 AD 小鼠的行为症状, 并减少 β -淀粉样蛋白诱导的小胶质细胞增生和大脑炎症。这一效果可能是通过巯基化糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 和抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化来实现的[15]。不同研究中 H_2S 浓度的差异可能是导致结果不一致的原因之一, 这需要进一步深入研究。此外, 一项研究使用白藜芦醇-硒-肽纳米复合物治疗氯化铝和 d-半乳糖诱导的 AD 模型小鼠。实验结果显示, 该复合物显著减少了小鼠体内 $A\beta$ 的沉积, 并改善了小鼠的肠道菌群, 尤其是 DSV 的丰度在实验组中得到了明显改善。此发现进一步支持了 DSV 可能在加剧 AD 病程中起着关键作用, 抑制 DSV 的丰度有可能在很大程度上减缓 AD 的发病过程[16]。研究人员进一步研究机制认为该复合物通过减少 $A\beta$ 聚集、减少 $A\beta$ 诱导的活性氧、通过 NF- κ B/MAPK/Akt 信号通路下调 $A\beta$ 在 BV-2 细胞和体内诱导的神经炎症和减轻肠道微生物群失调共同缓解 AD 进展。同时期研究人员使用烟酰胺核苷在 APP/PS1 转基因小鼠中也达到了同样的效果[17]。综上所述, 越来越多的证据表明, 肠道微生物群特别是脱硫弧菌与 AD 的发生和进程密切相关。尽管目前关于 DSV 与 AD 之间的关系尚未完全确立, 但已有的研究结果为 AD 的治疗和预防提供了新的视角。未来, 深入探索 DSV 在神经退行性疾病中的作用, 将为开发新的治疗策略和干预措施提供重要的科学依据。

4. 脱硫弧菌与 PD

PD 是全球第二大神经退行性疾病, 常导致重大残疾, 并伴随运动、非运动和认知损害等临床症状, 给全球公共卫生带来了沉重负担[18]。目前的研究表明, PD 的主要病理特征包括黑质多巴胺能神经元的丧失和路易小体的形成。路易小体主要由过度磷酸化的 α -突触核蛋白(α -synuclein)组成, α -突触核蛋白在神经元内积聚并引发细胞死亡[19]。尽管如此, 导致这些病理变化的具体机制尚不完全明了。目前的研究指出, 遗传、环境以及多种生物学因素共同作用, 促进了 PD 的发生和进展。

在 PD 的临床表现中, 肠道症状(如便秘)通常早于运动症状出现, 这一现象提示肠道中可能存在病原体。基于神经病理学的发现, 研究人员提出, PD 可能由肠道病原体引起, 这些病原体能够穿过肠粘膜屏障, 进入肠神经系统, 并最终通过迷走神经进入中枢神经系统[20]。此外, 也有研究认为肠道微生物产生的毒素和代谢物在 PD 的发病机制中发挥了关键作用, 肠道内分泌细胞可能是病理性 α -突触核蛋白(α -Syn)最初出现的地方[21]。这些研究为肠脑轴的进一步探索提供了新的思路, 推动了对肠道在 PD 发生中潜在作用的深入研究。

在一项研究中, 研究人员对 20 例 PD 患者和 20 例健康对照者的粪便进行常规和定量实时 PCR 分

析, 结果显示, 所有 PD 患者的肠道菌群中均含有 DSV, 且这些细菌在 PD 患者中的丰度明显高于健康对照。此外, DSV 的浓度与 PD 的严重程度密切相关[22]。同时, 其他研究发现, PD 患者的微生物群中, DSV 家族细菌的相对丰度也显著升高[23]。进一步分析认为, 硫化氢可以从细胞中的哺乳动物铁蛋白中释放铁, 并提高细胞质不稳定铁池中的铁水平。而三价铁和二价铁都能够诱导 α -Syn 聚集体, 这极有可能是 DSV 导致 PD 的重要原因之一[24]。DSV 已被发现能够定殖在结肠的粘液凝胶层中[25]。同时, 表达 α -Syn 的肠内分泌细胞位于肠壁内, 接近肠道中的 DSV, 可能特别容易受到 H_2S 毒性的影响, 并可能成为神经系统中 α -Syn 聚集的起点。DSV 的主要代谢产物 H_2S 作为一种易于溶解且可扩散的气体, 能够从肠道进入血液循环[26]。在肠道内存在大量产生 H_2S 的 DSV 的情况下, 胃肠道壁结构中的 H_2S 浓度可能升高。由于 H_2S 具有抑制胃肠动力的能力, 这些结构中 H_2S 浓度的升高可能导致便秘的发生[27]。这极有可能是 PD 患者便秘的原因之一。

综上所述, 越来越多的研究表明, DSV 与 PD 的发生和进展密切相关。尽管这一领域仍处于探索阶段, 但 DSV 的研究无疑为 PD 的早期诊断、预防和治疗开辟了新的方向, 未来对 DSV 的深入研究或许能够为 PD 的治疗提供新的靶点和策略。

5. 脱硫弧菌与 ALS

ALS 是一种以上、下运动神经元的进行性丧失为主要病理特征, 临床表现为渐进性肌肉萎缩、无力及肢体瘫痪等症状, 最终导致死亡的神经系统变性疾病。由于其发病机制涉及遗传变异、外源性因素等多种复杂因素, 至今 ALS 的确切病因仍未完全明确[28]。许多研究表明, ALS 患者的胃肠道症状往往被忽视或低估[29]。近年来, 针对这一问题的研究不断增加。科研人员发现, 丁酸盐在调节肠道炎症和促进免疫系统成熟方面发挥着重要作用。相关研究表明, 丁酸盐或抗生素治疗可能有助于减缓 ALS 的进展。具体实验中, 研究人员对 SOD1G93A 小鼠进行丁酸盐处理后, 发现实验组小鼠粪便中脱硫弧菌的数量显著低于对照组。这一发现提示, 脱硫弧菌可能在 ALS 的发病过程中发挥着重要作用[30]。最新的研究发现, 研究人员通过对家族 ALS 模型小鼠给予氨基氧乙酸-胱硫醚- β -合酶和胱硫醚- γ 裂解酶(H_2S 产生中的两种关键酶)的全身双重抑制剂, 进一步分析了抑制 H_2S 是否会改善家族 ALS 小鼠症状, 复合物的处理降低了脑组织中 H_2S 的含量, 并且雌性小鼠的寿命增加了约 10 天, 而雄性小鼠的疾病进展没有受到影响。该研究进一步证明了 H_2S 在 ALS 病程中的重要作用, 且同时与性别密切相关[31]。然而其中具体的机制还需要进一步探索。

6. H_2S 与 NDs

H_2S 是 DSV 在人体内的主要代谢产物, 近年来在 NDs 中的潜在作用受到越来越多的关注。 H_2S 作为一种小分子气体, 具有多种生物学功能, 包括作为神经递质、调节血管扩张、以及调控细胞的氧化还原状态[32]。在肠道中, H_2S 主要通过 DSV 的代谢作用产生, 并在肠-脑轴的框架下影响大脑健康。 H_2S 对神经系统的影响主要通过其调节神经炎症、氧化应激、神经细胞死亡等机制实现[33]。

在 AD、PD 及 ALS 等神经退行性疾病中, H_2S 的异常生成已被证明与这些疾病的病理进程密切相关。在 AD 中, H_2S 可能通过激活小胶质细胞, 引发炎症反应, 导致神经炎症因子的释放, 从而加速 A β 的沉积和 Tau 蛋白的磷酸化, 进一步加剧神经元的损伤[34]。然而, 最新的研究认为, H_2S 可以通过 Tau 激酶 GSK3 β 的巯基化抑制 Tau 的磷酸化而在 AD 中具有神经保护作用, 这为 AD 的治疗提供了新的思路[35], 研究人员进一步分析这可能与 H_2S 的浓度相关[36]。既往此外, H_2S 还可能通过调节神经递质的平衡, 影响大脑中的多巴胺、谷氨酸等神经递质的功能, 这对于 PD 等疾病的发生和进展起到关键作用。PD 患者中, H_2S 的增加可能通过增强氧化应激和影响神经递质释放, 从而促进多巴胺能神经元的退行性

变[37]。对于 ALS, H₂S 的毒性效应同样受到关注。研究表明, H₂S 可能通过影响运动神经元的功能和结构, 促进疾病的进展。ALS 患者肠道中 H₂S 浓度的异常升高[38], 可能导致肠道屏障的破坏, 并通过“肠-脑轴”进一步影响中枢神经系统。此外, H₂S 可通过血液循环传递至脑部, 加剧脑内的氧化应激和神经退行性变化。

在其他神经变性疾病如亨廷顿病和多系统萎缩中, H₂S 的作用机制同样得到关注。亨廷顿病患者中, H₂S 的过度生成可能通过调节神经递质的代谢和细胞凋亡, 进一步加剧神经损伤[39]。而在多系统萎缩中, H₂S 可能通过影响小胶质细胞和星形胶质细胞的功能, 促使神经退行性变的进展[40]。

总之, H₂S 作为脱硫弧菌代谢的主要产物, 其在 NDs 中的作用逐渐成为研究的热点。它通过多种机制影响神经炎症、氧化应激以及神经元功能, 成为潜在的干预靶点。通过调节 H₂S 的生成和作用, 可能为 NDs 的治疗和干预提供新的思路和方法。

7. 小结

DSV 作为肠道中主要的硫酸盐还原菌, 近年来引起了对其在 NDs 中潜在作用的广泛关注。越来越多的研究发现, DSV 在肠道微生态失调中的表现, 可能通过“肠-脑轴”机制, 直接或间接地影响中枢神经系统, 促进神经退行性病变的进展。此外, DSV 的代谢活动对神经细胞的损伤与修复过程、神经系统的免疫反应等方面具有重要影响, 成为理解这些复杂疾病病理机制的新途径。

尽管目前的研究揭示了 DSV 与多种神经变性疾病之间的潜在联系, 但其具体的作用机制仍然需要深入探索。难点主要集中在 H₂S 的监测, 无法动态地对气体形态的 H₂S 进行从胃肠道到颅内的监测, 这极大地限制了 H₂S 与 NDs 之间关系的研究。同时, 未来的研究需要更加关注 DSV 在不同 NDs 中的多样化作用, 并进一步明确其在病理进程中的致病性作用。通过调控 DSV 的数量和代谢活性, 可能为 NDs 的预防、早期诊断及治疗提供新的思路 and 策略。

参考文献

- [1] Luo, J., Liang, S. and Jin, F. (2024) Gut Microbiota and Healthy Longevity. *Science China Life Sciences*, **67**, 2590-2602. <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2595-5>
- [2] Schneider, E., O'Riordan, K.J., Clarke, G. and Cryan, J.F. (2024) Feeding Gut Microbes to Nourish the Brain: Unraveling the Diet-Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nature Metabolism*, **6**, 1454-1478. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01108-6>
- [3] Gubert, C., Kong, G., Renoir, T. and Hannan, A.J. (2020) Exercise, Diet and Stress as Modulators of Gut Microbiota: Implications for Neurodegenerative Diseases. *Neurobiology of Disease*, **134**, Article ID: 104621. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621>
- [4] Li, S., Cai, Y., Wang, S., Luo, L., Zhang, Y., Huang, K., et al. (2024) Gut Microbiota: The Indispensable Player in Neurodegenerative Diseases. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **104**, 7096-7108. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13509>
- [5] Zhou, H., Huang, D., Sun, Z. and Chen, X. (2024) Effects of Intestinal Desulfovibrio Bacteria on Host Health and Its Potential Regulatory Strategies: A Review. *Microbiological Research*, **284**, Article ID: 127725. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127725>
- [6] Singh, S.B., Carroll-Portillo, A. and Lin, H.C. (2023) Desulfovibrio in the Gut: The Enemy within? *Microorganisms*, **11**, Article No. 1772. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071772>
- [7] Wang, R. (2012) Physiological Implications of Hydrogen Sulfide: A Whiff Exploration That Blossomed. *Physiological Reviews*, **92**, 791-896. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2011>
- [8] Zhao, Z., Ning, J., Bao, X., Shang, M., Ma, J., Li, G., et al. (2021) Fecal Microbiota Transplantation Protects Rotenone-Induced Parkinson's Disease Mice via Suppressing Inflammation Mediated by the Lipopolysaccharide-TLR4 Signaling Pathway through the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Microbiome*, **9**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01107-9>
- [9] (2024) 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 3708-3821.

- <http://dx.doi.org/10.1002/alz.13809>
- [10] Kumar, A., Singh, A. and Ekavali, (2015) A Review on Alzheimer's Disease Pathophysiology and Its Management: An Update. *Pharmacological Reports*, **67**, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
 - [11] Jagust, W. (2018) Imaging the Evolution and Pathophysiology of Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 687-700. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3>
 - [12] Xin, S., Tan, L., Cao, X., Yu, J. and Tan, L. (2018) Clearance of Amyloid Beta and Tau in Alzheimer's Disease: From Mechanisms to Therapy. *Neurotoxicity Research*, **34**, 733-748. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9895-1>
 - [13] Guo, X., Zhang, X., Tang, P., Chong, L. and Li, R. (2023) Integration of Genome-Wide Association Studies (GWAS) and Microbiome Data Highlights the Impact of Sulfate-Reducing Bacteria on Alzheimer's Disease. *Age and Ageing*, **52**, afad112. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad112>
 - [14] Birney, E. (2021) Mendelian Randomization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a041302. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041302>
 - [15] Xuan, A., Long, D., Li, J., Ji, W., Zhang, M., Hong, L., *et al.* (2012) Hydrogen Sulfide Attenuates Spatial Memory Impairment and Hippocampal Neuroinflammation in Beta-Amyloid Rat Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-202>
 - [16] Li, C., Wang, N., Zheng, G. and Yang, L. (2021) Oral Administration of Resveratrol-Selenium-Peptide Nanocomposites Alleviates Alzheimer's Disease-Like Pathogenesis by Inhibiting A β Aggregation and Regulating Gut Microbiota. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 46406-46420. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c14818>
 - [17] Chu, X., Hou, Y., Meng, Q., Croteau, D.L., Wei, Y., De, S., *et al.* (2022) Nicotinamide Adenine Dinucleotide Supplementation Drives Gut Microbiota Variation in Alzheimer's Mouse Model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 993615. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.993615>
 - [18] Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M. and Tanner, C. (2024) The Epidemiology of Parkinson's Disease. *The Lancet*, **403**, 283-292. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01419-8)
 - [19] Morris, H.R., Spillantini, M.G., Sue, C.M. and Williams-Gray, C.H. (2024) The Pathogenesis of Parkinson's Disease. *The Lancet*, **403**, 293-304. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01478-2)
 - [20] Braak, H., Gai, W.P. and Del Tredici, K., *et al.* (2003) Idiopathic Parkinson's Disease: Possible Routes by Which Vulnerable Neuronal Types May Be Subject to Neuroinvasion by an Unknown Pathogen. *Journal of Neural Transmission*, **110**, 517-536. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
 - [21] Barrenschée, M., Zorenkov, D., Böttner, M., Lange, C., Cossais, F., Scharf, A.B., *et al.* (2017) Distinct Pattern of Enteric Phospho-Alpha-Synuclein Aggregates and Gene Expression Profiles in Patients with Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Communications*, **5**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0408-2>
 - [22] Murros, K.E., Huynh, V.A., Takala, T.M. and Saris, P.E.J. (2021) Desulfovibrio Bacteria Are Associated with Parkinson's Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 652617. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.652617>
 - [23] Lin, A., Zheng, W., He, Y., Tang, W., Wei, X., He, R., *et al.* (2018) Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease in Southern China. *Parkinsonism & Related Disorders*, **53**, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.007>
 - [24] Hålldin, J. and Land, T. (2007) Sulfide Increases Labile Iron Pool in RD4 Cells. *BioMetals*, **21**, 127-131. <https://doi.org/10.1007/s10534-007-9099-2>
 - [25] Nava, G.M., Carbonero, F., Croix, J.A., Greenberg, E. and Gaskins, H.R. (2011) Abundance and Diversity of Mucosa-Associated Hydrogenotrophic Microbes in the Healthy Human Colon. *The ISME Journal*, **6**, 57-70. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.90>
 - [26] Tomasova, L., Dobrowolski, L., Jurkowska, H., Wróbel, M., Huc, T., Ondrias, K., *et al.* (2016) Intracolonic Hydrogen Sulfide Lowers Blood Pressure in Rats. *Nitric Oxide*, **60**, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.09.007>
 - [27] Singh, S. and Lin, H. (2015) Hydrogen Sulfide in Physiology and Diseases of the Digestive Tract. *Microorganisms*, **3**, 866-889. <https://doi.org/10.3390/microorganisms3040866>
 - [28] Feldman, E.L., Goutman, S.A., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M.G., Shaw, P.J., *et al.* (2022) Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Lancet*, **400**, 1363-1380. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01272-7)
 - [29] Lee, A., Henderson, R., Aylward, J. and McCombe, P. (2024) Gut Symptoms, Gut Dysbiosis and Gut-Derived Toxins in Als. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 1871. <https://doi.org/10.3390/ijms25031871>
 - [30] Zhang, Y., Ogbu, D., Garrett, S., Xia, Y. and Sun, J. (2021) Aberrant Enteric Neuromuscular System and Dysbiosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1996848. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1996848>
 - [31] Spalloni, A., Greco, V., Ciriminna, G., Corasolla Carregari, V., Marini, F., Pieroni, L., *et al.* (2019) Impact of Pharmacological Inhibition of Hydrogen Sulphide Production in the SOD1G93A-ALS Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2550. <https://doi.org/10.3390/ijms20102550>

-
- [32] Masi, A.D. and Ascenzi, P. (2012) H₂S: A “Double Face” Molecule in Health and Disease. *BioFactors*, **39**, 186-196. <https://doi.org/10.1002/biof.1061>
- [33] Lu, W. and Wen, J. (2024) Anti-Inflammatory Effects of Hydrogen Sulfide in Axes between Gut and Other Organs. *Antioxidants & Redox Signaling*. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0531>
- [34] Ji, D., Luo, C., Liu, J., Cao, Y., Wu, J., Yan, W., *et al.* (2022) Insufficient S-Sulfhydration of Methylenetetrahydrofolate Reductase Contributes to the Progress of Hyperhomocysteinemia. *Antioxidants & Redox Signaling*, **36**, 1-14. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0029>
- [35] Giovinazzo, D., Bursac, B., Sbodio, J.I., Nalluru, S., Vignane, T., Snowman, A.M., *et al.* (2021) Hydrogen Sulfide Is Neuroprotective in Alzheimer’s Disease by Sulfhydrating GSK3 β and Inhibiting Tau Hyperphosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2017225118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017225118>
- [36] Tripathi, S.J., Chakraborty, S., Miller, E., Pieper, A.A. and Paul, B.D. (2023) Hydrogen Sulfide Signalling in Neurodegenerative Diseases. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.16170>
- [37] Nie, S., Jing, Z., Wang, J., Deng, Y., Zhang, Y., Ye, Z., *et al.* (2023) The Link between Increased Desulfovibrio and Disease Severity in Parkinson’s Disease. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **107**, 3033-3045. <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12489-1>
- [38] Davoli, A., Greco, V., Spalloni, A., Guatteo, E., Neri, C., Rizzo, G.R., *et al.* (2015) Evidence of Hydrogen Sulfide Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Annals of Neurology*, **77**, 697-709. <https://doi.org/10.1002/ana.24372>
- [39] Paul, B.D., Sbodio, J.I., Xu, R., Vandiver, M.S., Cha, J.Y., Snowman, A.M., *et al.* (2014) Cystathionine γ -Lyase Deficiency Mediates Neurodegeneration in Huntington’s Disease. *Nature*, **509**, 96-100. <https://doi.org/10.1038/nature13136>
- [40] Liu, Y., Zhang, Y., Zhu, Y., Tang, A., Liang, H., Yang, Y., *et al.* (2024) Hydrogen Sulfide in Musculoskeletal Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*. <https://doi.org/10.1089/ars.2024.0625>