

帕金森病相关便秘的肠道微生态研究进展

夏杨彬¹, 亓旭晨^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经外科, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月12日

摘要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病, 除运动症状外, 非运动症状如便秘在疾病早期即可出现, 并随病程进展逐渐加重。近年来研究表明, 便秘不仅是PD的前驱表现之一, 其严重程度还与认知功能衰退密切相关。肠道微生态失调在PD便秘的发生发展中起关键作用, 异常聚集的 α -突触核蛋白可能经肠神经系统通过迷走神经途径传播至中枢, 构成“肠脑轴”病理机制的核心环节。本文围绕PD相关便秘的临床表现、流行病学特征、病理生理机制、影响因素及治疗策略进行综述, 重点探讨肠道菌群失调与PD便秘的相互作用及其临床意义, 以期为PD的早期干预与综合管理提供新思路。

关键词

帕金森病, 便秘, 肠道微生态, 肠脑轴, α -突触核蛋白, 粪菌移植

Recent Advances in Gut Microecological Research on Parkinson's Disease-Related Constipation

Yangbin Xia¹, Xuchen Qi^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Neurosurgery, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 12, 2026

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder commonly affecting middle-aged and

*通讯作者。

文章引用: 夏杨彬, 亓旭晨. 帕金森病相关便秘的肠道微生态研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 848-855.
DOI: 10.12677/acm.2026.161113

elderly individuals. In addition to its hallmark motor symptoms, non-motor manifestations such as constipation may emerge in the early stages of the disease and tend to worsen as PD progresses. Recent studies indicate that constipation is not only one of the prodromal features of PD, but its severity is also closely associated with cognitive decline. Increasing evidence suggests that disturbances in the gut microecosystem play a pivotal role in the onset and progression of PD-related constipation. Misfolded α -synuclein aggregates may originate within the enteric nervous system and propagate to the central nervous system via the vagal pathway, forming a core component of the “gut-brain axis” pathological mechanism. This review summarizes the clinical features, epidemiology, pathophysiology, influencing factors, and therapeutic strategies of PD-associated constipation, with a particular emphasis on the interplay between gut microbiota dysbiosis and constipation in PD. We aim to provide new insights that may contribute to early intervention and integrated management of PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Constipation, Gut Microecosystem, Gut-Brain Axis, α -Synuclein, Fecal Microbiota Transplantation

Copyright © 2026 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

帕金森病(Parkinson's disease, PD), 又名震颤麻痹(paralysis agitans), 是一种常见于中老年的神经系统变性疾病, 以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。临床表现上主要分为二大症状, 即运动症状和非运动症状。运动症状包括静止性震颤、肌强直和运动迟缓等, 这些症状常有显著表现而易被发现, 如出现拇指与屈曲的食指间出现“搓丸样”动作; 面容呆板, 双目凝视, 瞬目减少, 酷似“面具脸”; 书写字体越写越小, 呈现“小字征”。然而, 以便秘、多汗、脂溢性皮炎等为主要表现的自主神经功能障碍常常被人们忽视, 事实上, 便秘等胃肠道症状常在运动症状出现前多年即存在, 被列为PD的前驱表现之一[1]。

便秘的严重程度和发生率可能随PD病程进展而增加[2], 更重要的是正如COPPADIS队列研究[2]所示, 便秘的存在与PD患者更快的认知功能衰退显著相关, 这表明便秘症状可能是一个反映PD整体严重程度的标志。近年来的研究[3]-[5]逐渐揭示, 以便秘为典型表现的肠道微生态失调可能是推动PD发生发展的重要环节, 同时发现在肠道与中枢神经系统之间存在着复杂双向的通信联系, 即所谓的肠脑轴。因此, 深入探究PD相关便秘背后的肠道微生态失调机制, 对于揭示PD的发病起源、病理进程乃至开发新的干预策略具有至关重要的意义。

2. 便秘在帕金森病中的临床表现与流行病学

便秘并非一种独立的疾病, 而是一种复杂的症状群。根据美国胃肠病学会的定义, 便秘指“排便不满意, 排便不畅、困难或两者兼有”, 包括排便费力、排便困难感、排便不完全、粪便干硬或呈块状、排便时间延长等表现; 上述症状持续至少三个月则称为慢性便秘。PD相关的便秘在表现上与普通便秘基本相似, 但排便频率却更少[6]。

系统综述与多中心资料分析表明, 在已确诊的PD人群中, 便秘的发生比例可达50%~80% [7]。在具体的研究队列中, Yu等[8] (中国, n = 306) 的报告显示, PD患者便秘的患病率为61.4%, 其中24.5%的

患者便秘症状早于运动症状出现;此外,合并便秘的 PD 患者群体其年龄更大、病程更长、H-Y 分期及 UPDRS 评分也显著更高。Sun 等[9] (中国, $n = 166$) 的研究同样发现, 52.41% 的 PD 患者存在便秘问题;便秘的严重程度随 H-Y 分期的增加而加重, 且便秘发生时间平均早于运动症状约 6.3 年。同时, 该研究还提示便秘组的 UPDRS 总分、UPDRS-III 评分以及非运动症状评估量表(NMSS)评分均显著更高, 表明其整体临床症状负担更重。其他多项研究也一致提示, 年龄增长、病程延长以及疾病严重程度加重与便秘的高发生风险和严重程度显著相关[10]。然而, 关于便秘与性别之间的关系, 不同研究因样本来源及便秘定义差异尚未得出一致结论。

3. 帕金森病便秘的病理生理机制

(一) 正常肠道功能与排便生理

正常的肠道功能与排便是一个涉及神经系统、平滑肌、分泌腺及盆底肌群高度协同的复杂生理过程。理解这一过程的调控, 是阐明 PD 便秘病理机制的基础。

首先肠道的功能主要受三个层次的神经系统支配, 分别为中枢神经系统、自主神经系统以及肠神经系统。中枢神经系统(CNS)是最高指挥中心, 大脑和脊髓通过自主神经系统发出指令, 对肠道功能进行整体性的宏观调节。自主神经系统是 CNS 与肠神经系统之间的重要桥梁, 当副交感神经兴奋时, 会促进肠道蠕动和腺体分泌, 促进消化。相对的是交感神经, 当其兴奋时, 会抑制肠道蠕动、减少分泌并收缩括约肌。肠神经系统(ENS)因其拥有庞大的神经元数量(约 4~6 亿个)和高度自主性, ENS 又被称为“第二大脑”。它是一个嵌入在肠壁内的独立神经网络, 无需 CNS 的直接指令也能通过复杂的局部神经回路完成对肠道蠕动、分泌、血流及水电解质转运的精细微调, ENS 也是执行消化吸收和推进食糜的核心。肠道通过节律性的收缩运动来混合和推进内容物, 这一过程主要由 ENS 协调。当粪便被推进至直肠时, 排便反射启动。这是一个由脊髓介导, 但受大脑高级中枢意识控制的反射过程, 通过刺激直肠壁内的机械感受器最后传入信号上传至大脑皮层, 产生便意。

总而言之, 正常排便依赖于一个从“第二大脑”(ENS)的自主协调, 到“第一大脑”(CNS)的宏观管理与意识控制的完整且精密的神经调控网络, 任何环节的失调都可能导致功能障碍。然而, 在 PD 患者中, 上述精密的调控系统在多层面遭到病理性破坏, 从而导致便秘的发生与发展。

(二) 帕金森病便秘的可能机制

PD 最显著的病理特征是错误折叠的 α -突触核蛋白(α -Syn)在 CNS 中聚集形成路易体(Lewy bodies)。然而, 大量证据表明, 这一病理过程可能首先起源于 ENS。

Braak 等[11]提出围绕 α -Syn 病理的“肠源性”假说, 一种尚不明确的环境致病因子(如病原体或毒素)可能通过口腔进入, 在肠道黏膜引发 α -Syn 的异常折叠和聚集。这种病理性 α -Syn 随后以“朊病毒样”的方式, 从肠神经元通过迷走神经的纤维进行跨突触传播, 最终逆行至脑干并扩散到黑质和更高级脑区[4] [11]。尸检研究为此提供了证据, 发现在早期 PD 患者的肠神经系统、迷走神经背核等多个部位均存在磷酸化的 α -Syn 沉积。在肠道局部, α -Syn 的异常聚集会直接损害肠神经元的功能, 导致 ENS 网络功能紊乱, 具体一方面可以表现为抑制性神经元功能障碍, 释放 NO 和血管活性肠肽(VIP)的抑制性运动神经元尤其容易受损, 其功能受损会导致肠道松弛功能障碍和节段性运动减弱, 从而延缓结肠传输时间。另一方面也会造成神经元丢失与回路中断, ENS 内神经元的逐渐丢失和突触传递效率下降, 破坏了协调肠道蠕动所必需的神经元回路整合能力。因此, ENS 中的 α -Syn 病理不仅是 PD 系统性病变的起点, 也是导致结肠动力不足和传输缓慢的直接原因。

PD 患者普遍存在肠道菌群失调, 其特征通常表现为短链脂肪酸(SCFAs)产生菌(如 *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*)的减少, 而促炎菌属(如 *Enterobacteriaceae*)相对增加[12] [13]。这种失调往往通过肠

脑轴的作用加剧 PD 便秘症状, 形成正反馈。菌群失调直接导致有益代谢产物(尤其是 SCFAs)的减少, 丁酸、丙酸等 SCFAs 是结肠上皮细胞的主要能量来源, 对维持肠道屏障完整性至关重要。其不足会导致屏障受损, 使肠道炎症加剧[14]。促炎菌群的扩张会激活肠道黏膜的先天免疫系统, 导致局部低度炎症状态, 释放如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子[14]。这种炎症环境被证实可促进 α -Syn 的错误折叠和聚集。总而言之, PD 相关便秘的机制是一个典型的恶性循环, 初始的 α -Syn 病理或环境因素导致 ENS 功能受损以及轻微菌群失调, 菌群失调加剧肠道炎症和屏障破坏, 炎症环境进一步促进 α -Syn 的聚集和神经变性, 并通过免疫和神经通路影响中枢, 中枢和自主神经的病变又反向加重肠道功能障碍。理解这一复杂网络, 为针对肠道菌群和肠神经系统的干预策略(如使用益生菌、粪菌移植或靶向清除肠道 α -Syn 的药物)提供了坚实的理论依据。

(三) “肠源性”假说的争议与局限及其他可能的起源模型

尽管 Braak 等提出的“肠源性”假说为解释 PD 前驱期便秘以及 α -Syn 可能沿迷走神经向中枢传播提供了清晰框架[15], 但需要强调的是, 现有证据尚不足以支持其作为所有 PD 患者的统一起源模型, 相关争议主要集中在以下两方面。首先, PD 具有显著的临床与病理异质性, 并非所有患者在运动症状出现前均存在明确的胃肠道前驱表现[16] [17], 部分患者以嗅觉减退、快速眼动睡眠行为障碍等中枢相关前驱症状为主, 提示起源路径可能并不完全一致。其次, 肠道(或外周组织)中 α -Syn 沉积的检出率受样本部位、检测方法 with 判读标准影响较大, 且部分非 PD 人群亦可出现一定程度的 α -Syn 阳性信号[18]。

基于上述局限, 近年来也有学者提出“脑源性(brain-first)”的起源思路, 即 α -Syn 病理可能首先在中枢特定脑区出现, 随后通过自主神经通路向外周扩散并累及肠神经系统, 从而在疾病进展过程中出现便秘等胃肠道症状[19] [20]。一种更为综合的观点认为, PD 可能是一种全身性疾病, 遗传易感个体在多种环境因素, 如肠道感染、毒素暴露等触发下, 可能在中枢或多个外周部位(如肠道、嗅黏膜)独立或同时启动 α -Syn 的异常聚集[21], 最终汇聚成典型的临床综合征。综上, “肠源性”假说极具启发性和研究价值, 但将其视为唯一解释可能过于简化。未来需要更严谨的研究来整合不同模型, 以全面揭示 PD 这一复杂系统性疾病的发生发展全貌。

4. PD 相关便秘的影响因素

PD 相关便秘的发生与发展并非由单一因素决定, 而是疾病本身、药物治疗、生活方式及合并症等多方面因素共同作用的结果。识别这些因素对于个体化评估和管理 PD 便秘至关重要。

(一) 疾病的严重程度与病程

多项横断面与研究均表明, 便秘的严重程度与 PD 的整体严重程度呈正相关。通常, Hoehn-Yahr (H-Y) 分期较高、统一帕金森病评定量表(UPDRS)总分(尤其是运动部分 III)评分更高的患者, 其便秘的患病率和严重程度也更高[8] [22]。这表明运动症状与非运动症状可能共享某些共同的病理生理基础, 同时平行进展。随着 PD 病程的延长, 患者便秘的发生率与严重程度通常也逐渐增加[23]。这一方面源于 PD 核心病理(如 α -Syn 沉积与自主神经退变)的持续进展与累积; 另一方面, 也与疾病后期常见的活动能力下降、饮食改变等生活方式因素密切相关。

(二) 相关治疗药物

治疗 PD 的运动症状药物可能会直接或间接地加重肠道功能障碍[24]。苯海索作为一种常见的抗胆碱能药物, 其通过阻断毒蕈碱受体发挥作用, 而肠道蠕动恰恰依赖于胆碱能神经递质的传递[24]。因此, 这类药物会显著抑制结肠蠕动, 是导致或加重便秘的常见医源性因素。

左旋多巴至今仍是治疗 PD 最基本、最有效的药物, 对震颤、强直、运动迟缓等均有较好的疗效, 其对肠道动力的影响较为复杂[25]。一方面, 理论上补充多巴胺可能通过激活抑制性受体而减缓肠道传输;

但另一方面, 改善运动症状可能间接促进身体活动, 从而有益于排便。总体而言, 其效果存在个体差异, 但普遍认为长期大量使用可能对肠道功能产生一定抑制作用。

(三) 生活方式与合并疾病

日常生活中, 液体摄入不足和膳食纤维摄入过少是便秘的经典风险因素。PD 患者可能因吞咽困难、嗅觉味觉减退、抑郁等因素导致食欲下降和饮食结构单一, 从而加剧便秘[26]。另一方面, PD 所致的运动迟缓、僵硬和姿势平衡障碍会显著减少患者的活动水平, 而缺乏运动会导致腹肌无力、结肠蠕动减慢等, 这些均是便秘的重要诱因。

合并其他疾病也是 PD 便秘的影响因素。当 PD 患者合并糖尿病, 特别是伴有自主神经病变时, 会显著增加 PD 患者便秘的风险和严重程度。高血糖及其导致的神经损伤会进一步损害肠道神经功能, 与 PD 病理产生叠加效应[27]。其他疾病如甲状腺功能减退、抑郁症等, 同样也是便秘的常见促进因素。

5. 治疗策略

(一) 非药物治疗

非药物治疗是管理 PD 相关便秘的基石和首选方案。所有患者都应首先接受这些基础干预, 其核心在于通过调整饮食、行为和微生态, 恢复肠道的正常生理功能, 具有安全性高、副作用少的优势。

饮食干预是首要且最直接的方法, 旨在增加粪便体积、软化粪便质地并促进有益菌群生长。推荐每日摄入 25~30 克的膳食纤维。可溶性纤维(如燕麦、豆类、苹果、柑橘类水果)可吸收水分, 形成凝胶, 使粪便软化膨胀; 不可溶性纤维(如全麦面包、坚果、蔬菜)可增加粪便体积, 刺激肠道蠕动。值得注意的是建议应循序渐进地增加纤维摄入, 并保证充足的饮水, 否则可能会加重腹胀和梗阻[28]。益生元是能够选择性促进宿主有益菌生长的膳食成分(主要为可溶性纤维)。增加摄入如洋葱、大蒜、韭菜、芦笋、菊粉等或直接补充益生元制剂, 可为肠道内的有益菌(如双歧杆菌、乳杆菌)提供“养分”, 促进其增殖, 从而改善肠道环境。另外, 每日摄入 1.5~2.0 升液体, 是纤维发挥作用的必要条件[6], 也能直接防止粪便干结。

基于“肠脑轴”理论, 通过外源性补充或调节菌群来改善便秘症状是当前的研究热点, 展现了未来研究的巨大潜力。多项随机对照试验(RCT)表明, 特定菌株如乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)的某些菌株可显著改善 PD 患者的便秘症状, 增加排便频率、改善粪便性状并减轻排便费力感[29]-[31]。其机制可能与调节菌群平衡、产生 SCFAs、抗炎及调节免疫有关。另外, 合生元也是调节肠道微生态的重要方法[32]。合生元是益生菌与益生元的复合制剂, 旨在同时补充有益菌及其所需的营养, 理论上可提高益生菌在肠道内的定植和存活率。一些研究表明, 合生元在改善 PD 便秘方面可能显示出比单用益生菌或益生元更好的趋势[33]-[36], 但仍需更多高质量研究证实。

粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)是将健康供体经过处理的粪便菌群移植到患者肠道内, 以重建其正常的肠道微生态[37]。目前, FMT 治疗 PD 便秘仍主要处于临床研究阶段。已有小规模临床试验及病例报告显示, FMT 可能对部分 PD 患者的便秘症状、甚至部分运动和非运动症状产生显著且持久的改善[12]。但其长期安全性、最佳供体筛选标准、移植途径(如结肠镜、胶囊口服)及标准化制备流程仍需进一步探索[38] [39]。尽管前景可观, 但 FMT 目前绝非常规治疗手段, 仍应在严格控制的临床研究框架内进行。

(二) 药物治疗

当非药物治疗效果不佳时, 药物治疗成为管理 PD 相关便秘的必要手段。药物选择应遵循阶梯化、个体化原则, 并充分考虑 PD 患者的具体病理生理特点及多药共用的复杂性。对于便秘常规可用泻剂与促动力药, 此类药物是临床实践中最常用的一线或二线治疗选择, 需根据便秘类型(慢传输型或出口梗阻型)进行选择, 主要包括渗透性泻药、促分泌药及促动力药等。药物治疗 PD 便秘需构建一个清晰的策略: 从

渗透性泻药(如聚乙二醇)或促动力药(如普芦卡必利)开始, 效果不佳时可考虑促分泌药。

6. 总结与展望

PD 便秘是其疾病进程中的重要组成部分, 病理机制涉及 α -Syn 肠道沉积、自主神经退行性变及肠道微生态失调等多因素共同作用, 并通过“肠脑轴”构成恶性循环。肠道菌群紊乱不仅加剧局部炎症和肠神经功能障碍, 也可能参与中枢病理过程。临床管理应推行多学科协作下的个体化策略, 融合生活方式干预、合理用药及基于循证的微生态调节, 以期在缓解排便症状的同时改善整体预后。

未来研究应着重于揭示菌群-肠-脑互作的具体机制, 关注多组学整合分析、开发靶向特定肠道菌或其代谢通路的精准干预策略、以及建立标准化的 PD 微生态研究队列和临床试验方案, 推动个体化菌群调控策略向临床转化, 为 PD 的整体防控提供新视角。

参考文献

- [1] Roos, D.S., Klein, M., Deeg, D.J.H., Doty, R.L. and Berendse, H.W. (2022) Prevalence of Prodromal Symptoms of Parkinson's Disease in the Late Middle-Aged Population. *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, 967-974. <https://doi.org/10.3233/jpd-213007>
- [2] Santos García, D., García Roca, L., de Deus Fonticoba, T., Cores Bartolomé, C., Naya Ríos, L., Canfield, H., *et al.* (2022) Constipation Predicts Cognitive Decline in Parkinson's Disease: Results from the COPPADIS Cohort at 2-Year Follow-Up and Comparison with a Control Group. *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, 315-331. <https://doi.org/10.3233/jpd-212868>
- [3] Tansey, M.G., Wallings, R.L., Houser, M.C., Herrick, M.K., Keating, C.E. and Joers, V. (2022) Inflammation and Immune Dysfunction in Parkinson Disease. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 657-673. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6>
- [4] Kim, S., Kwon, S., Kam, T., Panicker, N., Karuppagounder, S.S., Lee, S., *et al.* (2019) Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*, **103**, 627-641.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>
- [5] Tan, A.H., Lim, S.Y. and Lang, A.E. (2022) The Microbiome-Gut-Brain Axis in Parkinson Disease—From Basic Research to the Clinic. *Nature Reviews Neurology*, **18**, 476-495. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2>
- [6] Lacy, B.E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W.D., Lembo, A.J., Simren, M., *et al.* (2016) Bowel Disorders. *Gastroenterology*, **150**, 1393-1407.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- [7] Yao, L., Liang, W., Chen, J., Wang, Q. and Huang, X. (2022) Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Neurology*, **86**, 34-44. <https://doi.org/10.1159/000527513>
- [8] Yu, Q., Yu, S., Zuo, L., Lian, T., Hu, Y., Wang, R., *et al.* (2018) Parkinson Disease with Constipation: Clinical Features and Relevant Factors. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 567. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16790-8>
- [9] Sun, B., Wang, T., Li, N., Wu, Q. and Qiao, J. (2021) Clinical Features and Relative Factors of Constipation in a Cohort of Chinese Patients with Parkinson's Disease. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, **12**, 21-31. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i1.21>
- [10] Frazzitta, G., Ferrazzoli, D., Folini, A., Palamara, G. and Maestri, R. (2019) Severe Constipation in Parkinson's Disease and in Parkinsonisms: Prevalence and Affecting Factors. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 621. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00621>
- [11] Braak, H., Tredici, K.D., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H. and Braak, E. (2003) Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology of Aging*, **24**, 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- [12] Scheperjans, F., Levo, R., Bosch, B., Lääperi, M., Pereira, P.A.B., Smolander, O., *et al.* (2024) Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **81**, 925-938. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.2305>
- [13] 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>
- [14] Sampson, T.R., Debelius, J.W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G.G., Ilhan, Z.E., *et al.* (2016) Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, **167**, 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>

- [15] Braak, H. and Del Tredici, K. (2008) Invited Article: Nervous System Pathology in Sporadic Parkinson Disease. *Neurology*, **70**, 1916-1925. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f>
- [16] Jellinger, K.A. (2018) Is Braak Staging Valid for All Types of Parkinson's Disease? *Journal of Neural Transmission*, **126**, 423-431. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1898-9>
- [17] Kalaitzakis, M.E., Graeber, M.B., Gentleman, S.M. and Pearce, R.K.B. (2007) The Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Is Not an Obligatory Trigger Site of Parkinson's Disease: A Critical Analysis of α -Synuclein Staging. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **34**, 284-295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00923.x>
- [18] Visanji, N.P., Marras, C., Kern, D.S., Al Dakheel, A., Gao, A., Liu, L.W.C., et al. (2015) Colonic Mucosal α -Synuclein Lacks Specificity as a Biomarker for Parkinson Disease. *Neurology*, **84**, 609-616. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001240>
- [19] Horsager, J., Andersen, K.B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T.D., Okkels, N., et al. (2020) Brain-First versus Body-First Parkinson's Disease: A Multimodal Imaging Case-Control Study. *Brain*, **143**, 3077-3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>
- [20] Borghammer, P. and Van Den Berge, N. (2019) Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *Journal of Parkinson's Disease*, **9**, S281-S295. <https://doi.org/10.3233/jpd-191721>
- [21] Borghammer, P., Just, M.K., Horsager, J., Skjærbæk, C., Raunio, A., Kok, E.H., et al. (2022) A Postmortem Study Suggests a Revision of the Dual-Hit Hypothesis of Parkinson's Disease. *npj Parkinson's Disease*, **8**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00436-2>
- [22] Camacho, M., Macleod, A.D., Maple-Grødem, J., Evans, J.R., Breen, D.P., Cummins, G., et al. (2021) Early Constipation Predicts Faster Dementia Onset in Parkinson's Disease. *npj Parkinson's Disease*, **7**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00191-w>
- [23] Al-Wardat, M., Grillo, P., Schirinzi, T., Pavese, C., Salimei, C., Pisani, A., et al. (2023) Constipation and Pain in Parkinson's Disease: A Clinical Analysis. *Journal of Neural Transmission*, **131**, 165-172. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02696-5>
- [24] Warnecke, T., Schäfer, K., Claus, I., Del Tredici, K. and Jost, W.H. (2022) Gastrointestinal Involvement in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *npj Parkinson's Disease*, **8**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00295-x>
- [25] Yuan, X., Chen, Y. and Liu, Z. (2024) Relationship among Parkinson's Disease, Constipation, Microbes, and Microbiological Therapy. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 225-237. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i3.225>
- [26] Bharucha, A.E. and Lacy, B.E. (2020) Mechanisms, Evaluation, and Management of Chronic Constipation. *Gastroenterology*, **158**, 1232-1249.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034>
- [27] Verrotti, A., Prezioso, G., Scattoni, R. and Chiarelli, F. (2014) Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **5**, Article 205. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00205>
- [28] van der Schoot, A., Drysdale, C., Whelan, K. and Dimidi, E. (2022) The Effect of Fiber Supplementation on Chronic Constipation in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **116**, 953-969. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac184>
- [29] Park, J.M., Lee, S.C., Ham, C. and Kim, Y.W. (2023) Effect of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal Motility, Inflammation, Motor, Non-Motor Symptoms and Mental Health in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gut Pathogens*, **15**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00536-1>
- [30] 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, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neurology*, **96**, e772-e782. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000010998>
- [31] Elhadi, M., Benghatsh, A., Msherghi, A., Khaled, A., Khaled, A. and Faraj, H. (2023) Exploring the Benefits of Probiotics for Constipation Management in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, **455**, Article ID: 121754. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.121754>
- [32] Ghorbani, Z., Shoaibinobarian, N., Noormohammadi, M., Taylor, K., Kazemi, A., Bonyad, A., et al. (2025) Reinforcing Gut Integrity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials Assessing Probiotics, Synbiotics, and Prebiotics on Intestinal Permeability Markers. *Pharmacological Research*, **216**, Article ID: 107780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107780>
- [33] Ghalandari, N., Assarzagdegan, F., Mahdavi, H., Jamshidi, E. and Esmaily, H. (2023) Evaluating the Effectiveness of Probiotics in Relieving Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heliyon*, **9**, e14312. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14312>
- [34] Ghalandari, N., Assarzagdegan, F., Habibi, S.A.H., Esmaily, H. and Malekpour, H. (2023) Efficacy of Probiotics in Improving Motor Function and Alleviating Constipation in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **22**, e137840. <https://doi.org/10.5812/ijpr-137840>

-
- [35] Jin, X., Dong, W., Chang, K., Yan, Y. and Liu, X. (2024) Efficacy of Probiotic Supplements on Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, **82**, Article ID: 103045. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2024.103045>
- [36] Xie, L., Chen, D., Zhu, X. and Cheng, C. (2023) Efficacy and Safety of Probiotics in Parkinson's Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1007654. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1007654>
- [37] Nabil, Y., Helal, M.M., Qutob, I.A., Dawoud, A.I.A., Allam, S., Haddad, R., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation in the Management of Parkinson's Disease: A Systematic Review. *BMC Neurology*, **25**, Article No. 291. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04105-8>
- [38] Boertien, J.M., Murtomäki, K., Pereira, P.A.B., van der Zee, S., Mertsalmi, T.H., Levo, R., *et al.* (2022) Fecal Microbiome Alterations in Treatment-Naive De Novo Parkinson's Disease. *npj Parkinson's Disease*, **8**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00395-8>
- [39] Cheng, Y., Tan, G., Zhu, Q., Wang, C., Ruan, G., Ying, S., *et al.* (2023) Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Parkinson's Disease: Clinical Trial Results from a Randomized, Placebo-Controlled Design. *Gut Microbes*, **15**, Article ID: 2284247. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2284247>