止颤颗粒治疗肝肾不足型帕金森病效果及对肠道微环境的影响

毛明宇[1]，刘宗瑜[2]，徐冰馨[3]，朱金诺[1]，黄宁静[1]*
（1. 上海中医药大学附属市中医医院脑病科，上海 200071；2. 上海市徐汇区博爱医院，上海 200030；
3. 上海市静安区宝山路街道社区卫生服务中心，上海 200070）

摘要：目的 评价止颤颗粒对肝肾不足型帕金森病（Parkinson's disease，PD）患者的疗效及对肠道菌群和代谢产物的影响。**方法** 纳入 74 例患者，随机分为治疗组及对照组，每组 37 例。两组分别予以止颤颗粒和止颤颗粒安慰剂联合常规西药治疗，疗程 12 周。评价两组统一 PD 评定量表（unified PD rating scale，UPDRS）及中医证候积分变化，观察并分析肠道菌群及代谢产物差异。**结果** 治疗后，治疗组 UPDRS Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ部分及中医证候积分均较治疗前及同时期对照组改善，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；对照组治疗前、后 UPDRS Ⅰ～Ⅳ部分及中医证候积分比较无显著差异（$P > 0.05$）。两组治疗前后肠道菌群 α 及 β 多样性无显著差异（$P > 0.05$），治疗组治疗后假单胞菌属、普雷沃氏菌属、摩根菌、类诺卡氏菌及 *g_RCP2_54* 菌群为优势差异菌群。治疗后，治疗组有 33 种代谢产物上调、26 种代谢产物下调，对照组 2 种代谢产物上调、8 种代谢产物下调。经过通路富集分析，治疗组治疗后多数差异代谢产物通过调节缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸的生物合成、亚油酸代谢、β- 丙氨酸代谢来影响 PD。**结论** 止颤颗粒服用 12 周后可改善 PD 患者精神情绪、运动能力及并发症 3 个方面及中医证候，并影响肠道菌群及代谢产物。

关键词：帕金森病；止颤颗粒；肠道菌群；代谢产物
中图分类号：R742.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)06-0572-009
引用：毛明宇, 刘宗瑜, 徐冰馨, 等. 止颤颗粒治疗肝肾不足型帕金森病效果及对肠道微环境的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46(6): 572-580. DOI：10.13683/j.wph.2025.06.007

Effect of Zhichan granules on the efficacy of Parkinson's disease with liver and kidney deficiency and the intestinal microenvironment

MAO Mingyu[1], LIU Zongyu[2], XU Bingxin[3], ZHU Jinnuo[1], HUANG Ningjing[1]*
(*1. Department of Brain Disease, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Boai Hospital, Xuhui District, Shanghai200030, China; 3. Baoshan Road Street Community Health Service Center, Jing'an District, Shanghai 200070, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the effect of Zhichan granules on Parkinson's disease patients with liver and kidney deficiency and its influence on gut microbiota and metabolites. ***Methods*** A total of 74 patients were enrolled and randomly divided into treatment group and control group, with 37 cases in each group. The two groups received Zhichan granules and Zhichan granules placebo combined with conventional western medicine, respectively, for 12 weeks. The changes in the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scale scores were evaluated in both groups. The differences in gut microbiota and metabolites before and after treatment were observed and analyzed. ***Results*** After treatment, the scores of UPDRS Ⅰ, Ⅲ, and Ⅳ sections and the TCM syndrome scale in the treatment group were improved compared with those before treatment and the control group at the same time

收稿日期：2024-12-23
作者简介：毛明宇，硕士研究生，研究方向：中医药治疗神经退行性疾病。
通信作者：黄宁静，副主任医师，硕士生导师，研究方向：中医药治疗神经退行性疾病。
基金项目：上海市2022年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(22Y11922100)；2021年上海市卫生健康委员会科研项目计划(202140117)

point, with statistically significant differences ($P<0.05$). In the control group, there were no significant differences in the scores of UPDRS Ⅰ—Ⅳ sections and the TCM syndrome scale before and after treatment ($P>0.05$). There was no significant difference in α and β diversity of intestinal flora between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). After treatment, the abundance of *Pseudomonas*, *Prevotella*, *Morganella*, *Nocardioides* and *g_RCP2_54* increased in the treatment group. After treatment, 33 metabolites were up-regulated and 26 metabolites were down-regulated in the treatment group, while 2 metabolites were up-regulated and 8 metabolites were down-regulated in the control group. The pathway enrichment analysis showed that most of the differential metabolites in the treatment group may affect Parkinson's disease by regulating the biosynthesis of valine, leucine and isoleucine, linoleic acid metabolism and β-alanine metabolism. ***Conclusion*** After 12 weeks of administration, Zhichan granules can improve the mental and emotional state, motor ability and complications of PD patients, and also improve the TCM syndromes. Additionally, it can affect the gut microbiota and metabolites.

Key words: Parkinson's disease; Zhichan granule; gut microbiota; metabolites

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是一种以黑质多巴胺能神经元逐渐死亡为特征的神经退行性疾病，典型的运动症状包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势平衡障碍。同时，几乎所有 PD 患者均伴有一系列非运动症状，如便秘、嗅觉减退、失眠、体位性低血压以及精神和认知障碍等。环境、遗传及年龄被认为是 PD 的重要风险因素，但具体发病原因仍然未知。随着 BRAAK 教授提出 α 突触核蛋白（α-synuclein，α-syn）肠道起源的假说[1]，加之高通量测序的快速发展，微生物 - 肠 - 脑轴（microbimoe-gut-brain axis，MGBA）在 PD 发病过程中所发挥的作用逐渐被人们所认识[2]。肠道菌群（gut microbiota，GM）是维持肠道生态的核心，稳态失衡会激活炎症反应，进而增强 α-syn 的表达、错误折叠及聚集[3]。此外，特定的菌群代谢物质如短链脂肪酸、细菌衍生的发酵产物会对小胶质细胞的稳态产生深远影响，从而调节宿主的免疫系统和神经系统[4]。近年多项临床研究[5—6]通过益生菌、益生元及粪菌移植治疗 PD，均取得好疗效，并能有效改善胃肠道症状，这表明从 MGBA 着手改善 PD 运动及非运动症状具有可行性。基于 MGBA，中药及其有效成分对 PD 的调控作用已被充分证实[7]。本研究旨在评价止颤颗粒对肝肾不足型 PD 患者的临床疗效，并观察治疗前后患者 GM 及相关代谢产物的变化，为止颤颗粒的临床使用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

根据样本量计算公式 $n=2(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\delta^2/(\mu_2-\mu_1)^2$，其中 μ_1 及 μ_2 分别为治疗组和对照组治疗后 PD 评定量表（unified PD rating scale，UPDRS）评分，参考文献[8]分别取值 25.31 及 32.72，δ 为标准差，取值 10.37，Ⅰ类错误 $\alpha=0.05$、检验效能 $\beta=0.2$，$Z_{\alpha/2}=1.96$，$Z_{\beta}=0.84$，考虑 20% 的脱落率，计算得每组至少需 37 例受试者，两组共 74 例。

纳入 2023 年 1 月至 2024 年 1 月上海市中医医院门诊及住院部就诊的 PD 患者 74 例。西医诊断依据《中国帕金森病治疗指南（第四版）》[9]诊断为原发性 PD。中医诊断依据《中医老年颤证诊断和疗效评定标准（试行）》[10]中肝肾不足的诊断标准。主症为肢体或头颤振日久、表情呆板、上肢协调不能，次证为形体消瘦、步态拖拉、头晕耳鸣，舌红苔黄、舌体瘦小，脉细数或细弦。纳入标准：①符合上述 PD 西医诊断标准和中医证候诊断标准中肝肾不足型颤证患者。②年龄 50 ～ 80 岁，性别不限。③ Hoehn-Yahr 分级为Ⅰ～Ⅲ级[11]。④接受抗 PD 药物治疗，且剂量稳定时间＞ 30 d。⑤自愿签署知情同意书者。排除标准：①继发性 PD 或帕金森叠加综合征。②曾有脑外伤、脑手术、严重脑

血管病病史的患者。③伴有痴呆、精神障碍等无法交流的患者。④合并严重不可控高血压、高血糖及高脂血症的患者。⑤合并心、肝、肾功能障碍的患者。⑥对止颤颗粒中药成分过敏患者。⑦正在使用影响本研究的其他药物，或同时参加其他临床试验者。本项研究已获得上海市中医医院伦理委员会审批（2023SHL-KY-09-01）。

1.2 研究药物

止颤颗粒组方：白芍 12 g、丹参 9 g、钩藤 18 g、黄芪 15 g、制大黄 15 g、知母 12 g、升麻 9 g。止颤颗粒及安慰剂（止颤颗粒 10% 有效成分）均由江阴天江药业有限公司统一制备。

1.3 分组与治疗方法

将患者按照入组试验时间先后从 1 ～ 74 依次编号并分配已编码的药物（由简单排序随机产生的 74 个数字编码），治疗组及对照组的病例数比例为 1 ∶ 1，每组 37 例。

所有受试者根据既往治疗方案继续服用当前抗 PD 西药，统一计算左旋多巴等效剂量（levodopa equivalent dose，LED）[12]。服用药物包括：多巴丝肼片（一日 3 次、每次 250 mg）、卡左双多巴缓释片（一日 2 次、每次 250 mg）、盐酸普拉克索片（一日 3 次、每次 0.5 mg）、盐酸司来吉兰片（一日 2 次、每次 5 mg）及盐酸金刚烷胺片（一日 2 次、每次 100 mg）

治疗组在西药基础上予以止颤颗粒，一日 2 次、每次 1 包；对照组在西药基础上予以止颤颗粒安慰剂，一日 2 次、每次 1 包。服药疗程 12 周。

1.4 观察指标

本研究以 UPDRS 评分总分为主要观察指标，在治疗开始前及治疗 12 周后各评估 1 次，由两名评分者在受试患者“关”期分别进行评分。UPDRS 评分包含 PD 患者精神情绪、日常生活、运动能力及并发症 4 个方面，得分越高表明患者临床症状越严重。

以 UPDRS 评分Ⅰ～Ⅳ部分积分、中医证候积分、患者 GM 及代谢产物为次要观察指标。其中 UPDRS 评分Ⅰ～Ⅳ部分积分测评与 UPDRS 评分总分测评同时进行。中医证候积分包括主证及次证，评定时间同 UPDRS 评分，得分越高表明患者临床症状越严重。

每位受试者在治疗前后分别留取 2 次粪便样本。使用无菌采集管挖取粪便中间部分，避免接触尿液及污水，随后迅速将粪便样本冻存至上海市中医医院实验室 −80 ℃冷藏柜中。实验结束后所有样本干冰保存送至上海欧易生物科技有限公司进行检测。采用 16s-rRNA 测序检测两组治疗前后 GM 的 α 及 β 多样性，并筛选优势差异菌群。采用 LC-MS/MS 代谢组学对肠道代谢产物进行多元统计分析、差异比较分析及通路富集分析。

1.5 统计学方法

采用 SPSS27.0 软件进行统计学分析。计量资料均服从正态性分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；计数资料以 n(%) 表示，组间比较行 χ^2 检验。菌群丰度值及代谢产物差异比较采用 t 检验和 Wilcoxon 检验。统计检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在随访过程中，两组各有 6 例患者、共 12 例因个人原因不愿继续接受研究而脱落。最终，完成 12 周随访的患者共 62 例，其中治疗组 31 例、对照组 31 例。两组性别、年龄、病程、Hoehn-Yahr 分级及 LED 等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 UPDRS 评分及中医证候积分

治疗前，两组 UPDRS 评分总分、Ⅰ～Ⅳ部分积分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，治疗组 UPDRS 评分总分、Ⅰ～Ⅳ部分积分及中医

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		治疗组（n=31）	对照组（n=31）	统计量	P值
性别（男/女）/n（%）		18（47.37）/13（54.17）	20（52.63）/11（45.83）	0.272	0.602
年龄/岁		66.60±7.31	67.34±8.32	−0.373	0.711
病程/个月		60.40±27.79	57.38±22.41	0.473	0.638
Hoehn-Yahr分级/n（%）	Ⅰ级	22（48.89）	23（51.11）	0.081	0.776
	Ⅱ～Ⅲ级	9（52.94）	8（47.06）		
LED/n（%）	≤400 mg	20（47.62）	22（52.38）	0.295	0.587
	>400 mg	11（55.00）	9（45.00）		

证候积分均较治疗前降低，差异有统计学意义（P < 0.05）；对照组仅 UPDRS Ⅳ部分积分较治疗前显著降低（P < 0.05）。组间比较显示，治疗后，治疗组 UPDRS 总分、Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ部分积分及中医症候积分均低于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05），详见表 2。

2.3 GM 分析

α 多样性分析结果显示，治疗后，治疗组（t = −0.034，P = 0.973）及对照组（t = 0.346，P = 0.730）Shannon 指数较前有所上升，但差异均无统计学意义。β 多样性主坐标分析提示，治疗组治疗前后样本距离明显，有物种差异趋势，但差异无统计学意义（F = 0.151，P = 0.177）；对照组治疗前后样本距离较小，差异无统计学意义（F = 0.442，P = 1.000）。为凸显差异菌群的贡献值，使用 LDA 值分布柱状图对微生物群落样本进行有效且准确的分类，找出能够区分组间差异的关键成分，见图 1。

2.4 GM 代谢组学分析

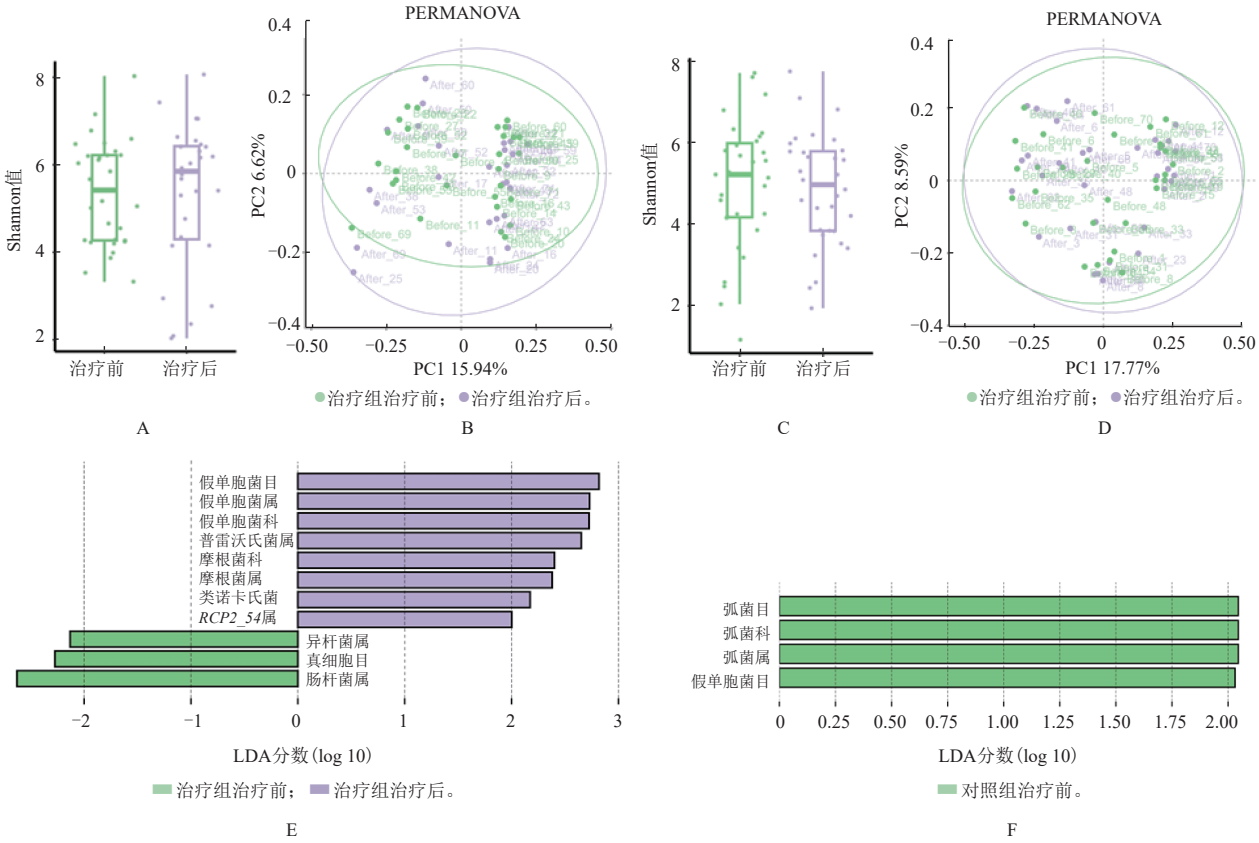
本研究通过对 124 个样本进行代谢组学检测分析，共检测到 6 471 个代谢物，利用正交偏最小二乘方 - 判别分析区分组间代谢轮廓的总体差异并找出差异代谢产物。利用火山图对组内差异代谢产物数量及趋势进行可视化分析。结果显示，治疗后，

表 2 两组 UPDRS 评分及中医证候积分比较

（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 2 Comparison of UPDRS scores and traditional Chinese medicine syndrome scores between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

项目		治疗组（n=31）	对照组（n=31）	t值	P值
UPDRS总分	治疗前	41.33±13.86	41.31±12.08	0.060	0.995
	治疗后	31.77±12.28	40.19±11.63	2.773	0.007
	t值	18.796	1.490	–	–
	P值	<0.001	0.146	–	–
UPDRS Ⅰ	治疗前	2.20±1.19	2.03±0.93	0.625	0.534
	治疗后	1.43±0.82	2.03±1.00	2.569	0.013
	t值	6.185	0.000	–	–
	P值	<0.001	1.000	–	–
UPDRS Ⅱ	治疗前	16.93±6.46	17.25±6.30	0.195	0.846
	治疗后	13.63±6.07	16.75±6.38	1.968	0.054
	t值	14.305	1.303	–	–
	P值	<0.001	0.202	–	–
UPDRSⅢ	治疗前	18.53±5.84	18.91±5.67	0.255	0.799
	治疗后	14.73±5.64	18.66±5.39	2.799	0.007
	t值	15.141	0.615	–	–
	P值	<0.001	0.543	–	–
UPDRSⅣ	治疗前	3.67±1.77	3.13±1.70	1.230	0.223
	治疗后	1.97±1.00	2.75±1.44	2.476	0.016
	t值	8.323	2.823	–	–
	P值	<0.001	0.008	–	–
中医证候评分	治疗前	54.50±13.11	49.00±10.97	1.796	0.078
	治疗后	40.53±12.35	50.91±13.43	3.160	0.020
	t值	14.648	1.872	–	–
	P值	<0.001	0.071	–	–



A. 治疗组 Shannon 指数组内比较；B. 治疗组组内 β 多样性比较；C. 对照组 Shannon 指数组内比较；D. 对照组组内 β 多样性比较；E. 治疗组组内关键差异物种；F. 对照组组内关键差异物种

A. Intragroup comparison of shannon index in the treatment group; B. Intragroup comparison of β-diversity in the treatment group; C. Intragroup comparison of shannon index in the control group; D. Intragroup comparison of β-diversity in the control group; E. Key differential species within the treatment group; F. Key differential species within the control group

图 1　两组治疗前后 GM 分析

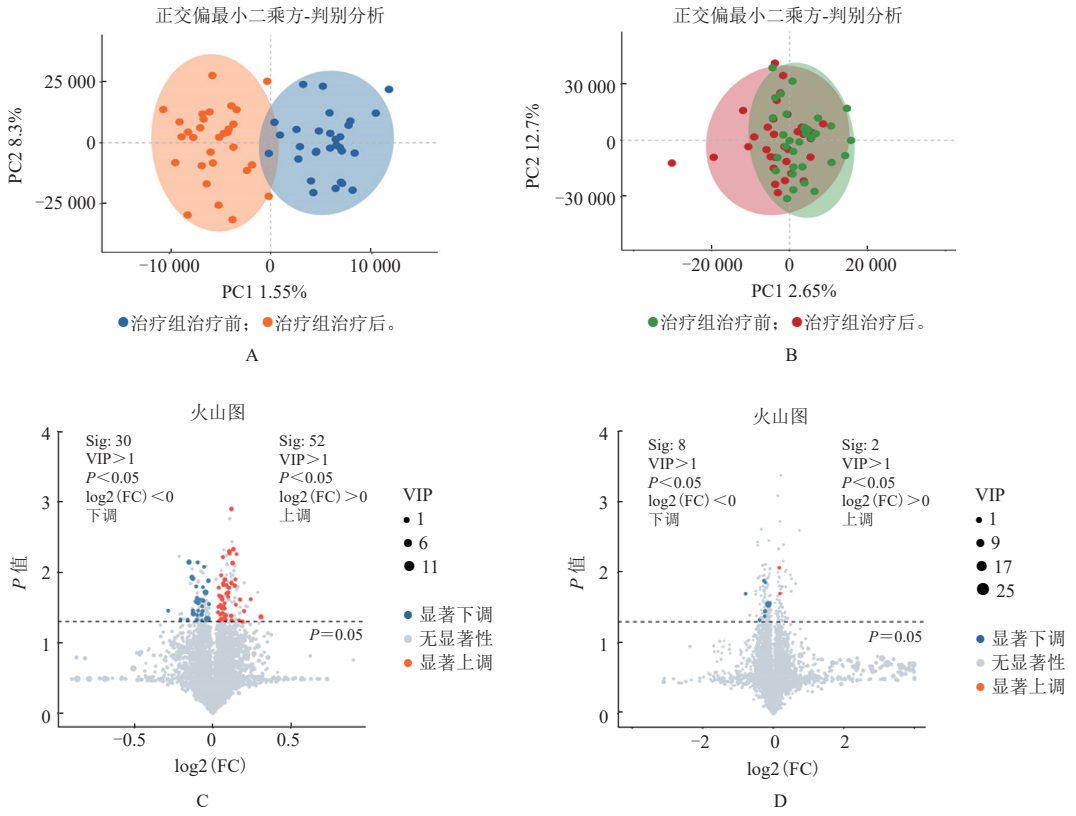
Figure 1　Analysis of GM in the two groups before and after medication

治疗组共有 52 种代谢产物上调、30 种代谢产物下调，对照组 2 种代谢产物上调、8 种代谢产物下调，见图 2。

利用 KEGG 数据库（https://www.genome.jp/kegg/）对治疗组内所有上调及下调代谢产物进行通路分析，结果示多数差异代谢产物下调缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成及亚油酸代谢通路，上调 β- 丙氨酸代谢，见图 3。

3　讨论

GM 代表居住在胃肠道内的大量细菌，基因总量是人类基因的 100 倍，通过促进营养代谢、保护肠道屏障、抑制病原体、代谢毒素及药物等功能维持宿主健康[13]。PD 患者 GM 紊乱以及长期胃肠功能失调导致肠道上皮屏障破坏，从而异常激活 TOLL 样受体 2 及 TOLL 样受体 4 信号，影响疾病进展[14]。此外，GM 失调会触发促炎细胞因子的释放，破坏血脑屏障的完整性，将外周毒素和病原体引入大脑并导致神经炎症[15]。除细胞因子外，菌群代谢产物中的脂溶性小分子，如色氨酸 - 犬尿氨酸途径中的代谢物、短链脂肪酸及胆汁酸，通过体液



A. 治疗组正交偏最小二乘方 - 判别分析得分图组内比较；B. 对照组正交偏最小二乘方 - 判别分析得分图组内比较；C. 治疗组治疗后代谢产物变化趋势；D. 对照组治疗后代谢产物变化趋势

A. Intragroup comparison of orthogonal partial least squares discriminant analysis score plot in the treatment group; B. Intragroup comparison of orthogonal partial least squares discriminant analysis score plot in the control group; C. Trends in metabolite changes after medication in the treatment group; D. Trends in metabolite changes after medication in the control group

图 2　两组治疗前后代谢产物多元统计及差异比较分析

Figure 2　Analysis and comparison of metabolite differences in the two groups before and after medication

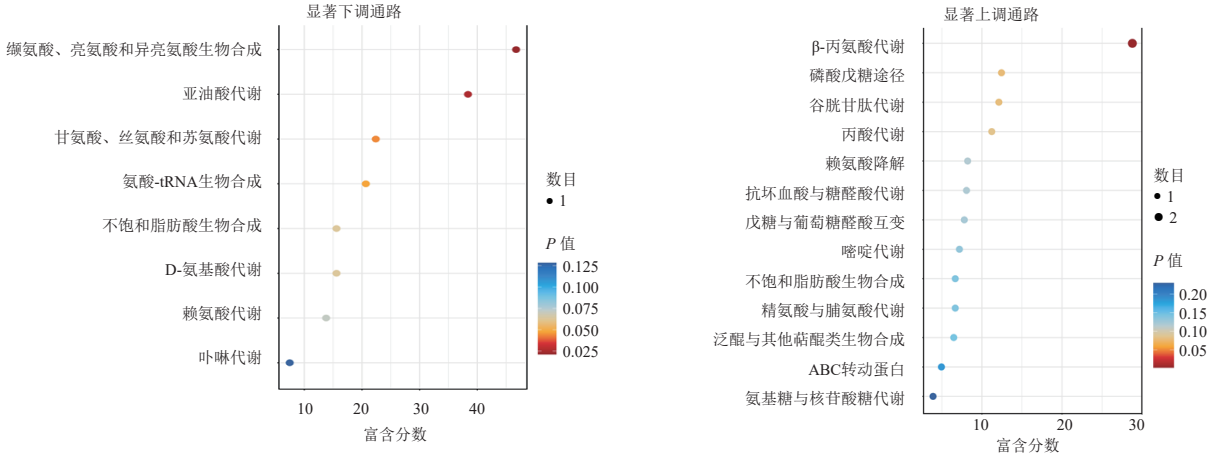


图 3　治疗组治疗后 KEGG 通路富集分析

Figure 3　KEGG pathway enrichment analysis in the treatment group after medication

途径对 PD 产生影响[16]。综上，MGBA 在 PD 的发病机制中起重要作用，炎症反应及免疫系统的异常活化也可能通过 MGBA 影响 PD 的发生、发展。

中医学中同样认为，肠道、魄门与大脑间存在密切联系。PD 具有肢体摇动颤抖、不能自制为主的特点，将其归为“颤病”范畴。病位在脑和筋脉，与肝、脾、肾相关，病机主要以肝肾不足、肝风内动及筋脉失养为主。此外，魄门作为传化之器，同样也排泄着六腑糟粕和五脏浊气。《素问·五脏别论篇》有曰：“夫胃大肠小肠三焦膀胱……此受五脏浊气……魄门亦为五脏使，水谷不得久藏”。魄门的开合有赖心神的主宰，肝气的疏泄，脾气的升提，肺气的宣肃，肾气的固摄，如此方能不失常度。若肠道之三浊（浊气、浊水、浊便）不能排泄有度，久久积累，三浊上泛心脑，损脑害心，则心脑共主神明失常，灾害丛生，这与现代医学中 MGBA 的观点不谋而合[17]。

止颤颗粒是上海市名老中医李如奎教授结合多年治疗 PD 经验探索研制所得，在多项临床研究[18—19]中被证实能控制及延缓 PD 临床症状，减少运动并发症的发生。方中钩藤熄风平颤，知母清热养阴，两药相配清热降火熄风，使元神之府得以静谧；白芍养肝血，滋肝阴，柔肝气，为养血濡筋、缓急止颤之良药。同时搭配黄芪大补元气，丹参活血通络。大黄通泻浊气，升麻使清气得升，脑髓得补。全方共奏滋补肝肾、息风解痉之功。本研究中治疗组相较于对照组，用药后精神情绪、运动能力和并发症 3 个方面及中医证候积分在组间及组内均明显改善，证明止颤颗粒能有效改善 PD 患者临床症状。

本研究对患者粪便样本进行 16s-rRNA 检测，结果显示，止颤颗粒虽无法影响 PD 患者 GM 整体的物种多样性及结构特征，但能提高假单胞菌属、普雷沃氏菌属、摩根菌、类诺卡氏菌及 *g_RCP2_54* 菌群的丰度。普雷沃氏菌被认为是维持肠道屏障完整性及稳定性的有益菌，通过降解各种植物多糖从而产生具有神经活性的短链脂肪酸和维生素[20]。有学者观察到 PD 患者肠道中普雷沃氏菌显著减少，这可能导致短链脂肪酸水平下降影响肠道屏障功能，最终促进炎症反应，影响 PD 病程[21]。神经炎症是 PD 的关键病理特征之一，肠道普雷沃氏菌易位诱导免疫激活在炎症的延续中发挥作用，导致神经元损伤[22]。另一方面，普雷沃氏菌的代谢产物能够调节纹状体多巴胺受体的表达，在一定程度上影响 PD 的病因及潜在治疗策略[23]。而假单胞菌、摩根菌及类诺卡氏菌在 PD 中作用尚未阐明，有待进一步研究。

本研究中，代谢组学分析表明 PD 患者在服用止颤颗粒 12 周后肠道内多种单萜、脂肪酸和缀合物及脂肪醇类代谢产物丰度变化；经过通路富集分析，大部分差异代谢产物通过下调肠道内缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成及亚油酸代谢通路，上调 β- 丙氨酸代谢影响疾病进展。亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸是 3 种人体内无法自我合成的必需氨基酸，称为支链氨基酸 (branched-chain amino acid，BCAA)。临床观察示 PD 患者血浆 BCAA 会随病程进展而减少，并与 GM 失调相关[24]。同样在鱼藤酮诱导的 PD 小鼠模型中，可明显观察到 GM 群组成改变，外周 BCAA 减少，血清脂多糖结合蛋白浓度、结肠及黑质中促炎因子（包括肿瘤坏死因子 -α、白介素 -1β 和白介素 -6）水平升高，予以高短链脂肪酸饮食能减轻 PD 小鼠炎症，改善运动和非运动功能障碍以及多巴胺神经元损伤[25]。一项孟德尔随机化研究[26]调查循环氨基酸与神经退行性疾病之间的作用，其结果提示血清亮氨酸水平升高会降低 PD 发病风险。BCAA 失调不仅会影响中枢神经系统中神经递质水平，还会诱发兴奋毒性、过度兴奋性、炎症及氧化应激，可能导致多种神经退行性疾病（阿尔茨海默症、PD 及肌萎缩侧索硬化症等），以 BCAA 代谢为靶点可能是治疗神经退行性疾病的新方法[27]。对 PD 患者血浆代谢物进行检测分析，

发现代谢物的变化与亚油酸代谢相关[28]。研究[29]显示，亚油酸在体内外均能通过调节自噬及脂噬反应对 PD 发挥神经保护及抗炎作用。PD 患者血浆 β-丙氨酸水平升高，且与 Wnt 信号通路相关[30]。本研究亦提示，止颤颗粒可能通过肠道代谢产物促进 β- 丙氨酸代谢从而改善 PD。

4 结论

综上所述，止颤颗粒联合常规西药治疗可有效改善 PD 患者临床症状，其药理机制可能是通过调节 GM，特别是普雷沃氏菌以及多种单萜、脂肪酸、缀合物和脂肪醇类代谢产物，影响缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成、亚油酸代谢及 β- 丙氨酸代谢，从而治疗 PD。

利益冲突声明：本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] DEL TREDICI K, BRAAK H. A not entirely benign procedure: progression of Parkinson's disease[J]. Acta Neuropathol, 2008, 115(4): 379-384.

[2] KLANN EM, DISSANAYAKE U, GURRALA A, *et al*. The gut-brain axis and its relation to Parkinson's disease: a review[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 13: 782082.

[3] CHALLIS C, HORI A, SAMPSON TR, *et al*. Gut-seeded α-synuclein fibrils promote gut dysfunction and brain pathology specifically in aged mice[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(3): 327-336.

[4] ERNY D, DE ANGELIS ALH, JAITIN D, *et al*. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7): 965-977.

[5] HSIEH TH, KUO CW, HSIEH KH, *et al*. Probiotics alleviate the progressive deterioration of motor functions in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Brain Sci, 2020, 10(4): 206.

[6] KUAI XY, YAO XH, XU LJ, *et al*. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation[J]. Microb Cell Fact, 2021, 20(1): 98.

[7] 高晨, 孙世标, 王绍娜, 等. 基于脑肠轴理论的中药及干细胞诊疗帕金森病研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 172-178.

[8] 徐子入, 毛明宇, 张宇, 等. 止颤汤对肝肾不足型帕金森病患者肠道菌群影响的随机对照研究[J]. 世界临床药物, 2022, 43(10): 1307-1313.

[9] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.

[10] 中华全国中医学会老年医学会. 中医老年颤证诊断和疗效评定标准(试行)[J]. 山东中医学院学报, 1992, 15(4): 39-41.

[11] 佚名. 帕金森病Hoehn-Yahr(修正)分级量表[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 31(2): 51.

[12] TOMLINSON CL, STOWE R, PATEL S, *et al*. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25(15): 2649-2653.

[13] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(1): 55-71.

[14] PASCUAL M, CALVO-RODRIGUEZ M, NUNEZ L, *et al*. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage[J]. IUBMB Life, 2021, 73(7): 900-915.

[15] AGIRMAN G, YU KB, HSIAO EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. Science, 2021, 374(6571): 1087-1092.

[16] QIN W, SHI YR, CHEN WM, *et al*. Can kynurenine pathway be considered as a next-generation therapeutic target for Parkinson's disease? An update information[J]. Biosci Trends, 2022, 16(4): 249-256.

[17] 郭萌, 刘智斌, 王渊, 等. 中西医理论对帕金森便秘发病机制的探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 82-85.

[18] 蔡丽, 刘毅, 李文涛. 止颤汤联合西药治疗帕金森病43例随机双盲对照研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11): 33-35.

[19] 黄宁静, 徐子入, 毛明宇, 等. 止颤汤治疗帕金森病运动并发症的临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3801-3807.

[20] KOVATCHEVA-DATCHARY P, NILSSON A, AKRAMI R, *et al*. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*[J]. Cell Metab, 2015, 22(6): 971-982.

[21] CHEN ZJ, LIANG CY, YANG LQ, *et al*. Association of Parkinson's disease with microbes and microbiological therapy[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 619354.

[22] HOLLISTER EB, GAO CX, VERSALOVIC J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health[J]. Gastroenterology, 2014, 146(6): 1449-1458.

[23] IYER V, VENKITESWARAN K, SAVALIYA S, *et al*. The cross-hemispheric nigrostriatal pathway prevents the expression of levodopa-induced dyskinesias[J]. Neurobiol Dis, 2021, 159: 105491.

[24] ZHANG Y, HE XQ, QIAN YW, *et al*. Plasma branched-chain and aromatic amino acids correlate with the gut microbiota and severity of Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8(1): 48.

[25] YAN ZZ, YANG F, SUN LL, *et al*. Role of gut microbiota-derived branched-chain amino acids in the pathogenesis of Parkinson's disease: an animal study[J]. Brain Behav Immun, 2022, 106: 307-321.

[26] CHENG JY, DENG YT, YU JT. The causal role of circulating amino acids on neurodegenerative disorders: a two-sample Mendelian randomization study[J]. J Neurochem, 2023, 166(6): 972-981.

[27] YOO HS, SHANMUGALINGAM U, SMITH PD. Potential roles of branched-chain amino acids in neurodegeneration[J]. Nutrition, 2022, doi: 10.1016/j.nut.2022.111762.

[28] GATAREK P, SEKULSKA-NALEWAJKO J, BOBROWSKA-KORCZAKA B, *et al*. Plasma metabolic disturbances in Parkinson's disease patients[J]. Biomedicines, 2022, 10(12): 3005.

[29] ALARCON-GIL J, SIERRA-MAGRO A, MORALES-GARCIA JA, *et al*. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of linoleic acid in models of Parkinson's disease: the implication of lipid droplets and lipophagy[J]. Cells, 2022, 11(15): 2297.

[30] HAJIHASSANI A, NOURAZARIAN A, NIKANFAR M, *et al*. Kynurenine and β-alanine serum levels are associated with the expression of Wnt pathway genes in patients with Parkinson's disease[J]. Clin Lab, 2023, doi: 10.7754/Clin.Lab.2023.230504.

（编辑：王　佳）

广 告 索 引

封二　三生制药
封三　广州白云山中一药业有限公司
封底　CSL Behring
前彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
628页：公益广告