【基础研究】

黄芪总黄酮通过肠道微生物改善帕金森小鼠的行为缺陷

黄坤一[1]，TAN Jiaee[1]，高梓天[2]，许　琪[1]*
（1. 上海中医药大学公共健康学院，上海 201203；2. 浦东新区潍坊社区卫生服务中心，上海 200122）

摘要：目的 通过粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）探讨黄芪总黄酮（total flavonoids of Astragalus，TFA）改善帕金森病（Parkinson disease，PD）小鼠行为缺陷的作用机制。**方法** 试验 1：30 只 C57BL/6 小鼠分为正常组 1、模型组 1 及 TFA 组，TFA 组灌胃（100 mg/kg，4 周），模型组 1 和 TFA 组小鼠在 D26 ～ 28 每日注射 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine，MPTP）（20 mg/kg）。检测行为学及肠道菌群。试验 2：另取 30 只小鼠分为正常组 2、模型组 2 及 TFA-FMT 组。经 FMT 处理，TFA-FMT 组于 D7 ～ 14 隔日灌胃实验 1 中 TFA 组小鼠的粪菌悬液。同时，模型组 2 和 TFA-FMT 组小鼠在 D12 ～ 14 每日注射 MPTP。检测行为学及黑质酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH）表达。**结果** TFA 干预显著改善 PD 小鼠运动功能障碍，旷场移动距离增加（$P < 0.05$）、悬尾挣扎时间延长（$P < 0.05$），并逆转肠道菌群中嗜胆菌属和杜氏杆菌属异常升高（$P < 0.05$）。FMT 处理后的 TFA-FMT 组运动功能较模型组 2 显著改善，表现为旷场移动距离增加和悬尾挣扎时间延长（$P < 0.05$）。TFA-FMT 组黑质 TH 的表达较模型组 2 显著恢复（$P < 0.05$）。**结论** TFA 通过重塑肠道菌群结构改善 MPTP 诱导的小鼠行为缺陷及 TH 降低，其神经保护作用可经 FMT 传递，表明肠道菌群介导是 TFA 起效的关键途径。

关键词：黄芪总黄酮；帕金森小鼠；肠道菌群；粪菌移植
中图分类号：R-33　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)03-0238-012
引用：黄坤一, TAN Jiaee, 高梓天, 等. 黄芪总黄酮通过肠道微生物改善帕金森小鼠的行为缺陷[J]. 世界临床药物, 2026, 47(3): 238-249. DOI：10.13683/j.wph.2026.03.004

Total flavonoids of Astragalus ameliorate behavioral deficits in Parkinson disease mice via gut microbes

HUANG Kunyi[1], TAN Jiaee[1], GAO Zitian[2], XU Qi[1]*
(*1.School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;*
2. Pudong New Area Weifang Community Health Service Center, Shanghai 200122, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the mechanism by which total flavonoids of Astragalus (TFA) improve behavioral deficits in mice with Parkinson disease (PD) via fecal microbiota transplantation (FMT). ***Methods*** Experiment 1: Thirty C57BL/6 mice were divided into normal group 1, model group 1, and TFA group. The TFA group received intragastric administration of TFA (100 mg/kg) for 4 weeks. Mice in model group 1 and TFA group received daily injections of MPTP (20 mg/kg) on days 26 to 28. Behavioral tests and gut microbiota analysis were then performed. Experiment 2: Thirty mice were divided into normal group 2, model group 2, and TFA-FMT group. The TFA-FMT group received fecal suspensions from the TFA group donors in Experiment 1 via gavage every other day from days 7 to 14. Mice in model group 2 and TFA-FMT group received daily MPTP injections on days 12 to 14. Behavioral tests and substantia nigra

收稿日期：2025-08-26
作者简介：黄坤一，硕士研究生，研究方向：营养与慢性病。
通信作者：许琪，教授，研究方向：营养与慢性病。
基金项目：上海中医药大学校预算内项目(2021LK007)

tyrosine hydroxylase（TH） expression were analyzed. ***Results*** TFA significantly improved motor dysfunction in PD mice, increasing total movement distance in the open field test and prolonging struggle time in the tail suspension test（both $P<0.05$）. TFA also reversed the abnormal elevations of *Bilophila* and *Dubosiella* in the gut microbiota（$P<0.05$）. After FMT treatment, the TFA-FMT group showed significant improvement in motor function compared to model group 2, with increased open field movement distance and prolonged tail suspension struggle time（$P<0.05$）. Additionally, TH expression in the substantia nigra was significantly restored in the TFA-FMT group compared to model group 2（$P<0.05$）. ***Conclusion*** TFA alleviates MPTP-induced behavioral deficits and the reduction of TH by remodeling the gut microbiota. Its neuroprotective effects can be transferred via FMT, indicating that modulation of the gut microbiota is a key pathway through which TFA exerts its efficacy.

Key words: total flavonoids of Astragalus; Parkinson disease mice; gut microbiota; fecal microbiota transplantation

帕金森病（Parkinson disease，PD）是全球第二大常见的进展性神经退行性疾病，其核心病理特征为黑质多巴胺能神经元的死亡[1]。我国 PD 患病率显著上升，年均增长率达 6.08%[2]。而微生物 - 肠 - 脑轴（microbiota-gut-brain axis，MGBA）通过神经、代谢等途径介导肠脑双向调控，在 PD 发病中起关键作用[3]。由肠道菌群失调所致胃肠道症状作为 PD 前驱标志，可早于运动症状 20 年出现，凸显 MGBA 在 PD 早期干预中的重要价值[4]。

黄芪总黄酮（total flavonoids of Astragalus，TFA）是黄芪的主要活性成分，可通过调节氧化应激与炎症微环境等发挥神经保护作用[5]。研究[6]表明，黄酮类化合物可重塑肠道菌群结构，进而保护黑质多巴胺能神经元。且本课题组前期证实，100 mg/kg TFA 可通过激活溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）/ 谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPX）-4 抗氧化轴，抑制 PD 小鼠的多巴胺神经元铁死亡[7]。同时，基于粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）在神经退行性疾病研究中的验证性应用[8]，本研究进一步聚焦 TFA 对 PD 小鼠肠道菌群的影响，并通过 FMT 技术研究菌群介导 TFA 改善 PD 行为缺陷的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠，体质量 25 ～ 30 g 购自上海灵畅生物科技有限公司。动物生产许可证：SCXK（沪）2022-0009。小鼠喂养于上海中医药大学动物研究中心，试验伦理号：PZSHUTCM221010006。动物使用许可证：SYXK（沪）2020-0009，小鼠均饲养于恒温 25 ℃的 SPF 级屏障环境中，每日光照和黑暗各 12 h 模拟昼夜规律。

1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine，MPTP）（M0896）购自西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司；抗生素混合物［含 0.5 g/L 万古霉素（#1404-93-9）购自上海源叶生物科技有限公司，1 g/L 氨苄西林（HY-B0522）、0.5 g/L 新霉素（HY-B0470）和 1 g/L 甲硝唑（HY-B0318）购自上海皓元生物医药科技有限公司］；CM 纤维素钠盐（CM sodium cellulose salt，CMC-Na）（9004-32-4）购自上海润捷科技发展有限公司；RIPA 缓冲液（20101ES60）、BCA 蛋白定量检测试剂盒（20201ES76）和增强化学发光（enhanced chemiluminescence，ECL）超敏显色试剂盒（super ECL detection reagent）（36208ES60）均购自翌圣生物科技（上海）股份有限公司；一抗：兔抗酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH）（ab75875）购自 Abcam，兔抗 β-actin（bs-0061R）购自北京博奥森生物技术有限公司；二抗：过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG（H ＋ L）-Z（111-035-003）购自杰克逊免疫研究公司。

1.2 TFA 提取

TFA 由成都德赛特生物技术有限公司提供。其制备工艺采用标准工艺流程：取黄芪药材原料，以 90% 甲醇为溶剂，回流提取 3 次，每次 2 h，合并提取液，60 ℃减压浓缩后经聚酰胺柱层析纯化。经高效液相色谱法检测，TFA 的主要成分为钙黄酮苷（17.8%）、芒柄花苷（19.8%）、甲芒柄花苷（33.5%）和钙苷（27.9%）。

1.3 粪菌悬浊液的制备方法

参照方法[9]，取按 2 ～ 5 粒新鲜粪便（称重至 80 mg）加入无菌的 600 μl 还原性磷酸盐缓冲液中充分涡旋。低速离心 1 min 去除不溶性物质，并取上清液作为粪菌悬液备用。

1.4 分组与造模

试验 1：经 1 周适应性饲养后，30 只小鼠随机平均分为正常组 1、模型组 1 和黄芪总黄酮组。黄芪总黄酮组小鼠经口灌胃给予 100 mg/kg TFA，持续 4 周；正常组 1 和模型组 1 给予等体积 0.5% 的 CMC-Na 悬液。于 D26 ～ 28，模型组 1 和黄芪总黄酮组小鼠每日腹腔注射 20 mg/kg MPTP；正常组 1 小鼠注射等量生理盐水。所有动物于末次注射后收集粪便，并于行为学测试结束后处死动物。

试验 2：探讨肠道菌群的重塑是否直接介导 TFA 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠的神经保护作用。取正常组 1 与黄芪总黄酮组小鼠（经 TFA 处理 2 周）的新鲜粪便，按照“**1.3**”节中方法制粪菌悬液备用。另取 30 只雄性 C57BL/6 小鼠，随机分为正常组 2、模型组 2 及黄芪总黄酮粪菌移植组，在移植前所有小鼠每两天接受一次 200 μl 抗生素混合物灌胃给药，以清除肠道菌群。黄芪总黄酮粪菌移植组小鼠于 D7 ～ 14，隔日经口灌胃给予试验 1 中黄芪总黄酮组小鼠的粪菌悬液 100 μl；正常组 2 和模型组 2 小鼠灌胃给予试验 1 中正常组 1 供体小鼠的粪菌悬液 100 μl。并于 D12 ～ 14，模型组 2 和黄芪总黄酮粪菌移植组小鼠腹腔注射 MPTP；正常组 2 注射等量生理盐水。所有动物于行为学实验结束后处死，并取黑质组织。见图 1。

1.5 行为学试验

旷场试验：将小鼠放置于 50×50×40 cm 的不透明聚丙烯材质箱体内，允许自由探索 5 min。全程使用 EthoVision XT 15.0 视频追踪系统（诺达思信息技术公司）记录小鼠的总运动距离[10]。

悬尾试验：将小鼠尾部 2 cm 处使用医用胶带固定在水平木棍上，然后倒悬。小鼠头部距离水平面约 5 ～ 6 cm。使用 EthoVision XT 15.0 视频追踪系统（诺达思信息技术公司）记录每只动物在 6 min 内行为，统计最后 4 min 的累计挣扎时间[11]。

试验 1：各组小鼠在 D28 末次注射 MPTP 后进行旷场（$n = 9$）和悬尾（正常组 1，$n = 9$；模型组 1，$n = 8$；TFA 组，$n = 9$）试验。

试验 2：各组小鼠在 D14 末次注射 MPTP 后进行旷场（$n = 9$）和悬尾（$n = 9$）试验。

1.6 16S 核糖体 RNA（ribosomal RNA，rRNA）测序

试验 1：D28 完成末次 MPTP 注射后，采集各组小鼠采集新鲜粪便样本，干冰速冻后运送至上海美吉生物医药科技有限公司，进行 16S rRNA 测序。后续肠道菌群生物信息学分析基于 Majorbio Cloud 平台（https://cloud.majorbio.com）完成。

1.7 16S rRNA 测序和生物信息学分析

选取 16S rRNA 基因 V3 ～ V4 可变区作为扩增靶区，所用引物为：上游引物 338F（5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3'），下游引物 806R（5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'）。

DNA 提取、PCR 扩增、产物纯化和细菌 16S rRNA 测序及生物信息学分析均按照之前的文献[12]进行，并实施以下质控措施以保障数据质量：为降低扩增偏倚，采用较低循环数进行扩增，并通过预试验确定统一的最低有效循环数，确保多数样本能稳定扩增；所有样本设 3 个重复，统一按正式试验条件操作，以保证试验重复性；使用 Illumina

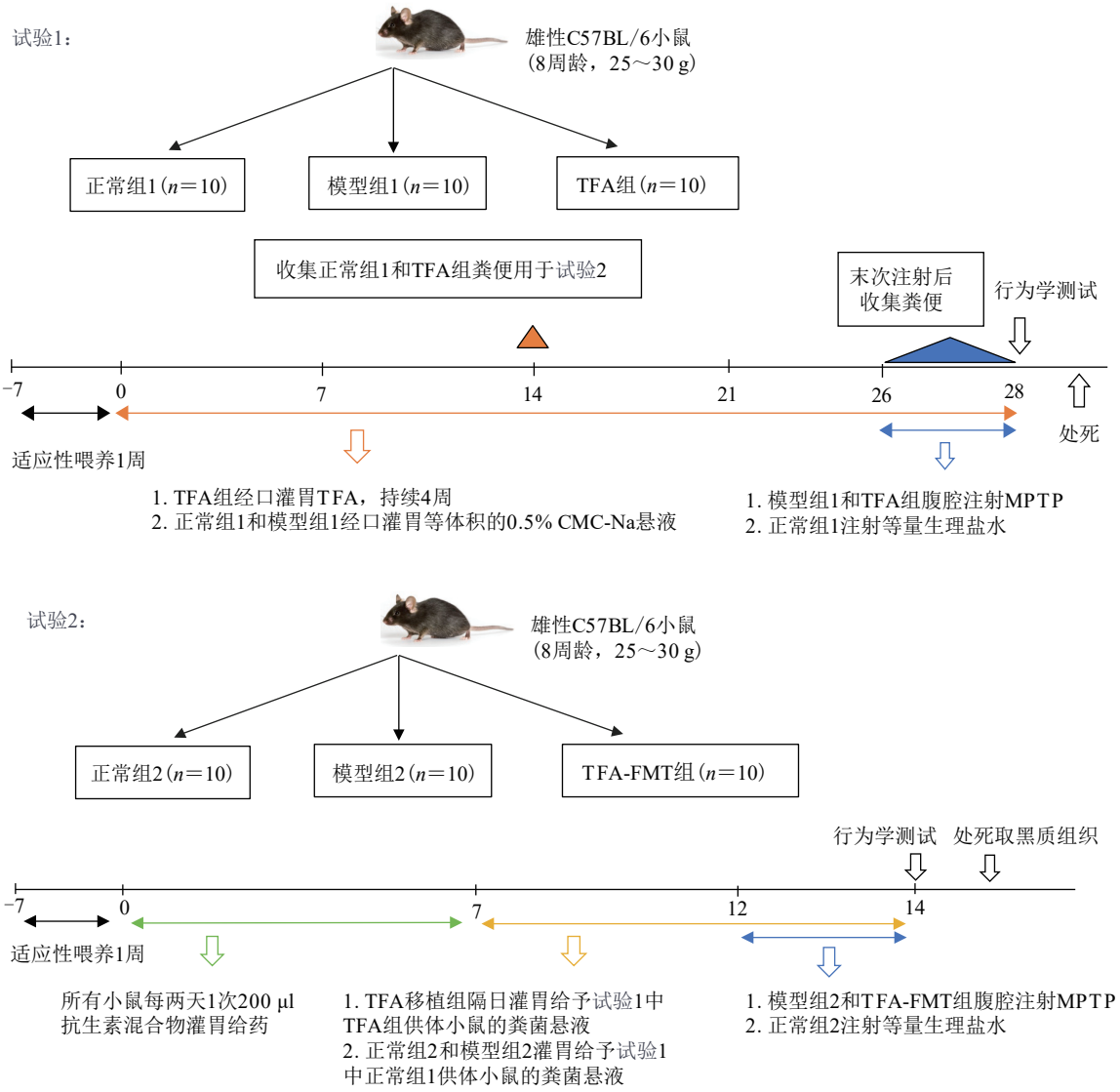


图 1　试验流程图

Figure 1　Flow chart of the test

MiSeq PE300 平台（上海美吉生物医药科技有限公司）进行双端测序；在 Qiime 平台中进行操作分类单元（operational taxonomic unit，OTU）聚类与物种注释，相似度阈值设为 97%。

1.8　免疫印迹法（western blotting，WB）检测移植后小鼠黑质 TH 蛋白表达

试验 2：在行为学试验结束后处死，每组随机选取 3 只提取其黑质蛋白，使用 BCA 蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度，制胶，上样，电泳，转膜，封闭，孵育一抗，4 ℃过夜，洗膜，孵育二抗，洗膜，曝光，Image J 读取灰度值，以 β-actin 蛋白作为内参对照，计算蛋白的相对表达量。

1.9　统计学分析

采用 Graphpad Prism 9.0 软件分析软件，计量资料符合正态分布，采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 Dunnett's

multiple comparisons 检验；计量资料不符合正态分布，采用中位数和四分位数间距描述，组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验，两两比较采用 Dunn's multiple comparisons 检验。$P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

通过美吉生物信息分析平台（https://cloud.majorbio.com）和 Graphpad Prism 9.0 软件完成微生物组数据分析：α 多样性评估采用美吉生物信息分析平台计算 Shannon、Simpson、Chao 及 Ace 物种丰富度指数，组间差异进行统计检验；β 多样性分析基于偏最小二乘法判别分析（partial least squares discriminant analysis，PLS-DA），通过 ANOSIM *R* 检验，结合菌群 OTU 文氏图，评估群落结构差异显著性；差异菌群筛选采用线性判别分析效应量（linear discriminant analysis effect size，LEfSe）识别生物标志物，设置线性判别分析效应值（linear discriminant analysis effect sizem，LDA）阈值 > 2，以 $P < 0.05$ 确定显著差异分类单元。

2 结果

2.1 各组小鼠行为功能情况

在试验 1 中，与正常组 1 相比，模型组 1 小鼠在旷场中的总运动距离（$P < 0.01$）和悬尾挣扎时间均减少（$P < 0.001$）。与模型组 1 比较，黄芪总黄酮组运动距离增加，悬尾挣扎时间延长（$P < 0.05$）。见表 1 和图 2 ～ 3。

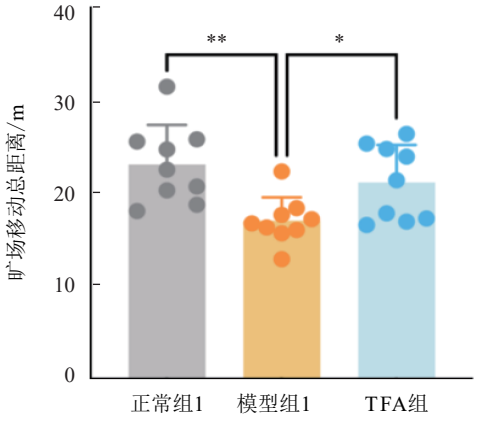
表 1 各组小鼠运动能力比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of locomotor ability of mice in each group（$\bar{x}\pm s$）

组别	旷场移动总距离/cm	悬尾挣扎时间/s
正常组1（n=9）	2 313.00±424.70**	69.95±15.57***
模型组1（旷场试验，n=9；悬尾试验，n=8）	1 705.00±252.90	41.07±13.68
TFA组（n=9）	2 119.00±404.00*	57.59±13.18*
F值	6.377	8.775
P值	0.006	0.002

注：与模型组 1 相比，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$，***$P < 0.001$。

Note: vs. model group 1, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$, ***$P < 0.001$.

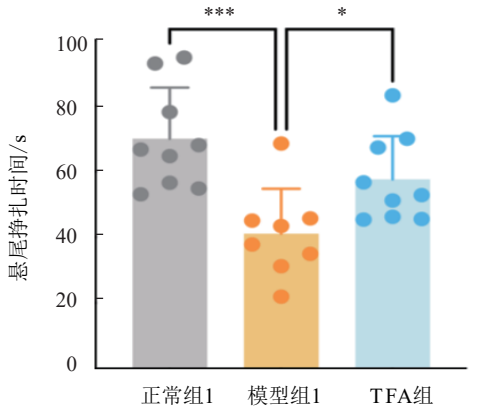


注：与模型组 1 相比，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$。

Note: vs. model group 1, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

图 2 各组小鼠旷场移动的总距离比较

Figure 2 Comparison of the total distance moved in the open field among groups of mice



注：与模型组 1 相比，*$P < 0.05$，***$P < 0.001$。

Note: vs. model group 1, *$P < 0.05$, ***$P < 0.001$.

图 3 各组小鼠悬尾的挣扎时间比较

Figure 3 Comparison of the struggling time of the suspended tails among groups of mice

2.2 各组肠道菌群多样性分析

试验 1 中，3 组小鼠 α 多样性指数比较，均无统计学差异（$P > 0.05$）。β 多样性结果显示：ANOSIM 分析的 OTU 水平的 $R = 0.106$，$P = 0.014$；PLS-DA 结果显示模型组 1 和黄芪总黄酮组的菌群结构与正常组 1 存在显著分离，且黄芪总黄酮组与正常组 1 的菌群结构差异程度小于模型组 1 与正常

组 1 间的差异。OTU 水平文氏图分析结果表明：三组共有 523 个 OTU；模型组 1 有 76 个独有 OTU；黄芪总黄酮组则含 58 个独有 OTU。见表 2 和图 4 ～ 6。

表 2　各组小鼠肠道菌群多样性比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 2　Comparison of intestinal flora diversity in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	Shannon指数	Simpson指数	Chao指数	Ace指数
正常组1（n=9）	3.87（3.07）	0.05（0.52）	388.90±78.07	424.40（214.90）
模型组1（n=9）	3.94±0.19	0.05±0.02	425.30±23.09	432.80±26.39
黄芪总黄酮组（n=9）	3.75（1.85）	0.07（0.32）	412.50±42.77	411.50±40.87
F值/K-W值	2.713	3.242	1.093	1.062
P值	0.258	0.198	0.351	0.588

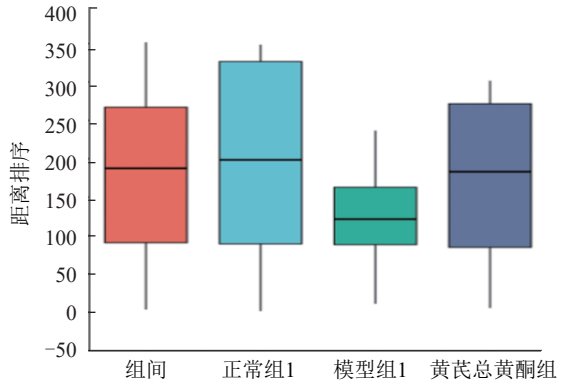


图 4　各组 OTU 水平的距离比较
Figure 4　Comparison of distances at the OTU level in each group

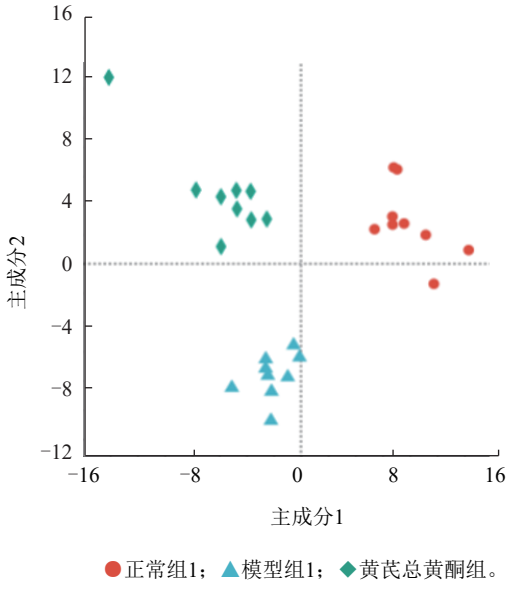


图 5　各组 OTU 水平的 PLS-DA
Figure 5　PLS-DA of OTU levels in each group

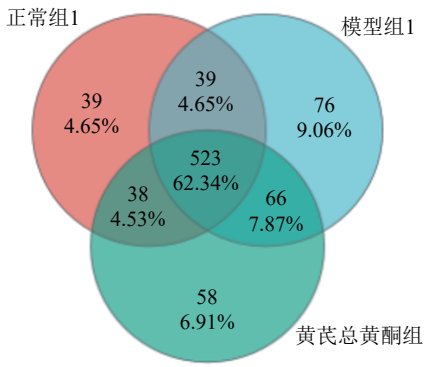


图 6　OTU 文氏图
Figure 6　Venn diagram of OTU

2.3　各组小鼠行为障碍的关键菌种分析

试验 1：三组小鼠菌群属水平的主要菌属相对丰度分析表明，丰度排名前 28 的差异菌属为乳酸杆菌属、拟杆菌属以及另枝菌属等。模型组 1 中杜氏杆菌属、嗜胆菌属等显著富集（LDA ＞ 2.0），而黄芪总黄酮组中双歧杆菌属、苏黎世杆菌属等丰度显著升高（LDA ＞ 2.0）。相比于正常组 1，模型组 1 特异性提升嗜胆菌属（P ＜ 0.05）与杜氏杆菌属（P ＜ 0.05）的相对丰度。见表 3 ～ 4 和图 7 ～ 10。

2.4　各组小鼠的神经保护情况

与正常组 2 相比，模型组 2 的旷场中总行走距离和悬尾的挣扎时间均减少（P ＜ 0.001）。黄芪总黄酮粪菌移植组的旷场运动总距离和悬尾挣扎时间较模型组 2 均增加（P ＜ 0.05）。见表 5 和图 11A、B。

表 3 各组小鼠肠道菌群种类的 LEfSe 比较

Table 3 Comparison of LEfSe of intestinal flora species in each group of mice

组别	菌群种类	平均值	LDA值	*P*值
正常组1（*n*=9）	拟杆菌属	5.28	4.974	0.005
	肠球菌属	4.26	4.013	0.001
	微杆菌属	1.42	3.198	0.002
	中村氏菌属	1.16	3.097	0.044
模型组1（*n*=9）	杜氏杆菌属	3.80	3.501	0.020
	g__Acetatifactor	1.37	3.233	0.035
	罗姆布茨菌属	1.93	2.928	0.032
	普雷沃氏菌属	2.08	2.645	0.046
	嗜胆菌属	2.70	2.399	0.031
	加德纳氏菌属	2.43	2.307	0.034
黄芪总黄酮组（*n*=9）	双歧杆菌属	4.54	4.208	0.001
	苏黎世杆菌属	4.15	3.779	0.011
	g__norank_f__Oscillospiraceae	3.99	3.642	0.013
	g__Rosenbergiella	1.24	3.263	0.018
	颤螺菌属	2.95	2.674	0.032

此外，黑质多巴胺能神经元 TH 的 WB 结果显示，与正常组 2 相比，模型组 2 的多巴胺能神经元表达下调（$P < 0.01$）。与模型组 2 相比，黄芪总黄酮粪菌移植组 TH 表达量升高（$P < 0.05$）。见表 6 和图 11C、D。

表 4 各组小鼠肠道菌群变化比较

Table 4 Comparison of changes in intestinal flora of mice in each group

组别	嗜胆菌属相对丰度/%	杜氏杆菌属相对丰度/%
正常组1（*n*=9）	0.02±0.02*	0.04（0.10）*
模型组1（*n*=9）	0.05±0.03	0.63±0.65
黄芪总黄酮组（*n*=9）	0.02±0.01*	0.05±0.04*
*F*值/*K-W*值	5.199	7.952
*P*值	0.013	0.019
矫正后*P*值（模型组1 vs.正常组1）	0.018	0.020
矫正后*P*值（模型组1vs. 黄芪总黄酮组）	0.020	0.044

注：与模型组 1 相比，*$P < 0.05$。

Note: vs. model group 1, *$P < 0.05$.

表 5 各组小鼠运动能力比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of locomotor activity in each group（$\bar{x}\pm s$）

组别	旷场移动总距离（cm）	悬尾挣扎时间（s）
正常组2（*n*=9）	2 347.00±296.80***	62.52±9.34***
模型组2（*n*=9）	1 716.00±239.90	37.31±8.51
黄芪总黄酮粪菌移植组（*n*=9）	2 020.00±248.20*	48.27±9.73*
*F*值	12.990	16.960
*P*值	<0.001	<0.001

注：与模型组 2 相比，*$P < 0.05$，***$P < 0.001$。

Note: vs. model group 2, *$P < 0.05$, ***$P < 0.001$.

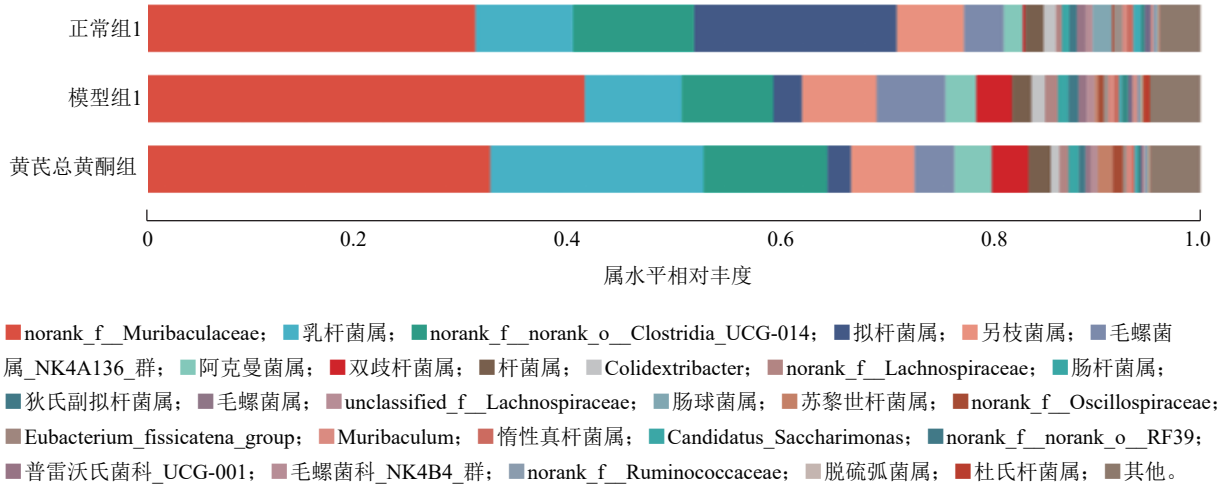


图 7 各组属水平上具有最高相对丰度的分类群

Figure 7 Taxa with the highest relative abundance at the genus level in each group

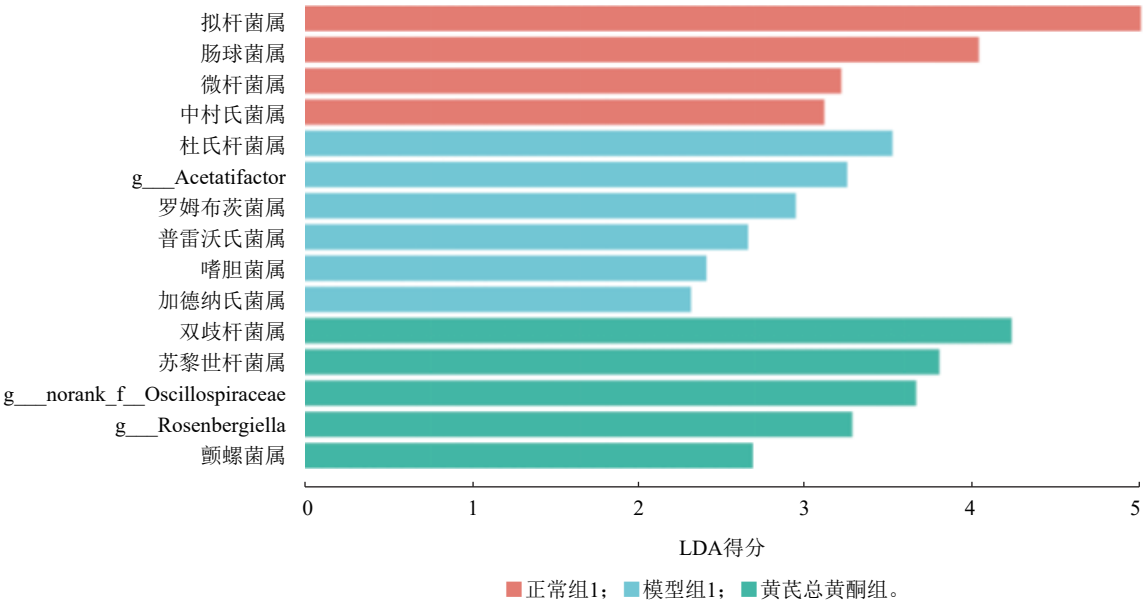
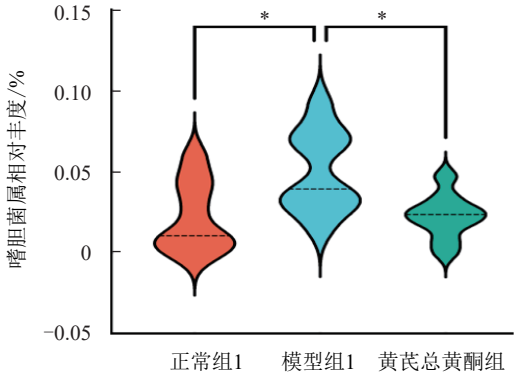


图 8　各组生物标志菌 LEfSe 条形图

Figure 8　LEfSe bar charts of biomarker bacteria in each group

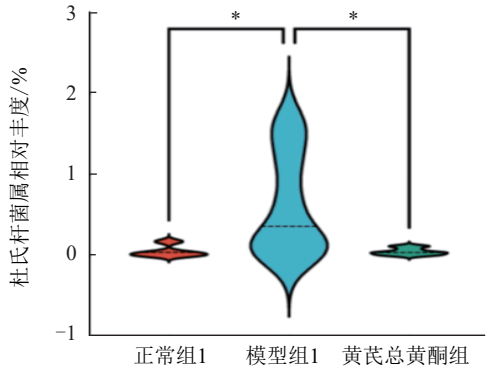


注：与模型组 1 相比，*P < 0.05。

Note: vs. model group 1, *P < 0.05.

图 9　各组嗜胆菌属的相对丰度比较

Figure 9　Comparison of the relative abundance of *Bilophila* in each group



注：与模型组 1 相比，*P < 0.05。

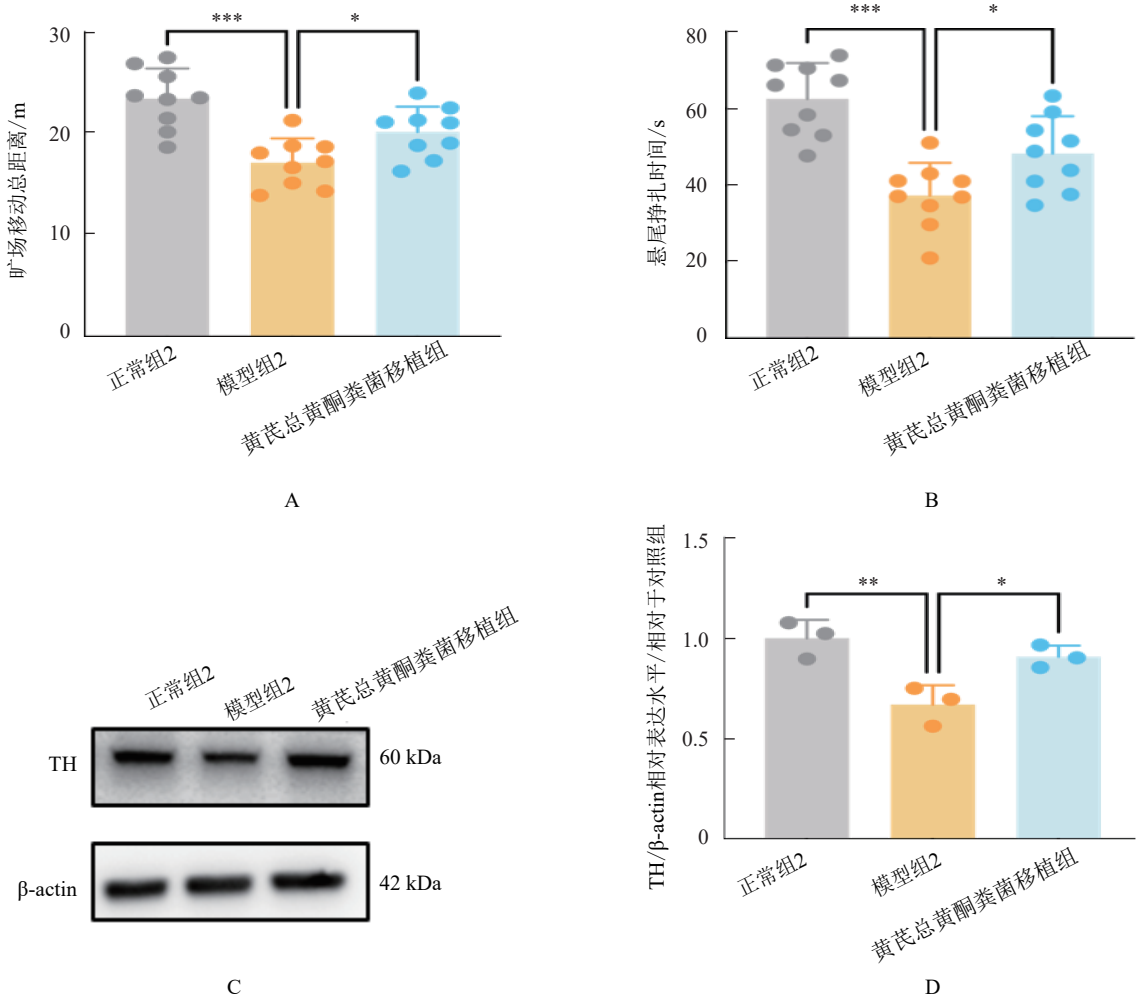
Note: vs. model group 1, *P < 0.05.

图 10　各组杜氏杆菌属的相对丰度比较

Figure 10　Comparison of the relative abundance of *Dubosiella* in each group

3　讨论

PD 作为中老年人群高发的神经退行性疾病，在我国老龄化背景下呈现显著流行趋势，其防治策略研究尤为重要[2]。目前 PD 发病机制尚未完全阐明，但多巴胺能神经元退行性病变及肠道菌群失调已被证实与其进展密切相关[13-14]。黄芪作为药食同源药材，TFA 是其主要的活性成分，具有减轻氧化应激损伤、抗炎以及免疫调节等多重药理作用[5]。本课题组前期研究表明，TFA 可通过抑制氧化应激减轻 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型的铁死亡发挥其神经保护作用[7]。本研究进一步运用 FMT 技术，揭示 TFA 通过重塑肠道菌群改善 PD 小鼠行为缺陷及



注：与模型组 2 相比，*$P < 0.05$，**$P < 0.01$，***$P < 0.001$。

Note: vs. model group 2, *$P < 0.05$，**$P < 0.01$，***$P < 0.001$.

图 11 肠道菌群介导的 TFA 对帕金森小鼠的神经保护作用

（A：旷场移动的总距离，B：悬尾的挣扎时间，C：黑质中 TH 蛋白表达条带，D：TH 蛋白表达统计图）

Figure 11 Gut microbiota mediates the neuroprotective effect of TFA on Parkinson's disease mice

(A: total distance in the open field test, B: struggling time in the tail suspension test, C: expression bands of TH protein in substantia nigra, D: statistical map of TH protein expression)

表 6 移植小鼠黑质多巴胺能神经元 TH 表达量比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of TH expression in substantia nigra dopaminergic neurons of transplanted mice（$\bar{x}\pm s$）

组别	正常组2（n=3）	模型组2（n=3）	黄芪总黄酮粪菌移植组（n=3）	F值	P值
TH表达量	1.00±0.09**	0.67±0.10	0.91±0.06*	12.440	0.007

注：与模型组 2 相比，*P<0.05，**P<0.01。

Note: vs. model group 2, *$P < 0.05$，**$P < 0.01$.

黑质多巴胺能神经元的调控机制。

基于前期研究证实 TFA 能有效保护 PD 模型小鼠黑质区 TH 阳性神经元细胞的损伤，并通过爬杆测试证明其可改善 PD 小鼠步态异常和运动迟缓 [7]。本研究进一步从多种行为学角度系统探讨 TFA 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠行为表型的影响。旷场实验常用于评估小鼠自主运动能力与运动协调性；悬尾实验虽起源于抑郁行为评价，但在 PD 模型中可作为反映运动功能的障碍指标，两者结合可共同证明“运动减少、动作迟缓”等 PD 核心运动症状 [15, 16]。本研究结果显示，TFA 处理显著逆转了 MPTP 诱导的小鼠在旷场中运动总距离的减少和悬尾实验中挣扎时间的缩短，表明 TFA 对 PD 小鼠运动迟缓等典型行为症状具有明显改善作用。此外，研究进一步从肠道菌群结构的角度，探讨 TFA 在 PD 模型中的调控作用与潜在机制。

16S rRNA 测序分析结果显示，TFA 能改善 PD 模型小鼠的肠道菌群多样性，并通过协同调控关键菌属促进肠道稳态的重建。在菌群多样性方面，尽管三组小鼠的 α 多样性指数无显著统计学差异，但 β 多样性的 ANOSIM 分析表明，组间差异大于组内差异（$R = 0.106$），且三组间存在显著区别（$P = 0.014$）。各组肠道菌群结构呈现明显分离，其中黄芪总黄酮组的菌群构成与正常组更为接近，而与模型组差异较大，提示 TFA 干预有助于恢复 PD 小鼠的肠道菌群多样性。该结果与 Timothy 等 [17] 的研究相符，说明 PD 小鼠存在肠道菌群结构紊乱，而 TFA 干预可对其产生积极调节作用。

在菌属水平上，三组小鼠的主要菌群组成存在明显差异。模型组 1 中杜氏杆菌属、Acetatifactor、罗姆布茨菌属、普雷沃氏菌属、嗜胆菌属及加德纳氏菌属显著富集，这些菌属可能共同加剧肠道促炎状态并破坏肠屏障完整性 [18-23]。其中，嗜胆菌属已被报道作为 PD 疾病进展的潜在生物标志物，其富集与 PD 的疾病特征相符 [22]。相比之下，黄芪总黄酮组中双歧杆菌属、苏黎世杆菌属、norank_f__Oscillospiraceae 及颤螺菌属等有益菌群显著增多，提示 TFA 干预能够促进兼具神经保护与代谢调节功能的菌群增殖，有助于重塑健康的肠道微生态环境，从而缓解 PD 相关的菌群失调 [18, 22]。

此外，TFA 可通过协同调控其中两个关键菌属重建 PD 肠道稳态。一方面，TFA 显著抑制了 MPTP 模型中促炎菌属嗜胆菌属的异常增殖，该菌可能通过介导胆汁酸代谢紊乱破坏肠屏障完整性，进而诱发系统性炎症反应，其丰度变化与疾病严重程度呈正相关 [22, 24]。这一发现与 Chu 等 [25] 提出的神经保护机制相吻合，提示 TFA 可能通过抑制嗜胆菌属减轻神经炎性损伤。同时，TFA 的干预有效逆转了短链脂肪酸产生菌杜氏杆菌属的应激性代偿升高。参照 Chen 等 [18] 在阿尔茨海默病模型中建立的应激代偿假说，杜氏杆菌属的初始升高可能是机体对抗神经炎症的保护性反应，而 TFA 干预后其丰度回落则标志着肠道应激状态解除与稳态重建。上述结果表明，TFA 通过协同抑制嗜胆菌属促炎通路与恢复杜氏杆菌属稳态平衡，多维改善 PD 病理进程。

近年来，肠道微生物群在 PD 病理进程中的作用日益凸显。研究 [3, 26] 证实，肠道菌群失调可早于典型运动症状出现，且与 PD 患者肠脑轴功能紊乱密切相关。基于此，多项研究通过 FMT 技术直接揭示了肠道微生物群在抗 PD 药物中的关键介导作用。例如，Cui 等研究发现姜黄素可能通过肠道菌群调控预防 MPTP 诱导的神经损伤 [27]；Chen 等研究表明与 Rot 和 SVHRSP 联合治疗的小鼠的 FMT 改善了鱼藤酮诱导的小鼠行为异常和多巴胺能神经元丧失 [28]。与这些研究相似，本研究通过 FMT 技术进一步观察到，接受了 TFA 干预小鼠菌群移植的受体小鼠，在旷场实验中的运动总距离及悬尾实验中的挣扎时间均显著延长。同时，该组小鼠黑质

区 TH 蛋白表达水平也明显上升，表明 TFA 可能通过重塑肠道菌群结构，改善微生物稳态，从而缓解 MPTP 诱导的多巴胺能神经元损伤及其相关的行为缺陷。

4 结论

综上所述，本研究证明 TFA 可通过协同调控促炎 - 保护性菌群平衡，减轻多巴胺能神经元损伤，为“菌群 - 肠 - 脑轴”在 PD 中的作用机制提供直接证据，也为开发以菌群为靶点的 PD 干预策略提供新视角。未来研究将结合代谢组学深入解析具体菌群代谢物在 TFA 神经保护中的介导作用，从而系统阐明肠道菌群在 TFA 防治 PD 过程中的功能途径。

参考文献：

[1] DELIZ JR, TANNER CM, GONZALEZ-LATAPI P. Epidemiology of Parkinson's disease: an update[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2024, 24(6): 163-179.

[2] 张文滨, 汪永杰, 令垚, 等. 1990—2021年中国帕金森病疾病负担分析和预测[J]. 中华疾病控制杂志, 2025, 29(1): 74-81.

[3] WANG L, CUI Y, HAN B, *et al*. Gut microbiota and Parkinson's disease[J]. Chin Med J(Engl), 2025, 138(3): 289-297.

[4] SAVICA R, CARLIN JM, GROSSARDT BR, *et al*. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study[J]. Neurology, 2009, 73(21): 1752-1758.

[5] YANG L, HAN X, XING F, *et al*. Total flavonoids of astragalus attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing the activation and inflammatory responses of microglia via JNK/AKT/NFκB signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2021, 80: 153385.

[6] LIU L, ZHAO Y, YANG W, *et al*. Correlations between amelioration of rotenone-induced Parkinson's symptoms by amomum tsaoko flavonoids and gut microbiota in mice[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(4): 1676.

[7] GAO ZT, WANG GR, CHEN YJ, *et al*. Total flavonoids of Astragalus membranaceus protect against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in mice by inhibiting ferroptosis through SLC7A11/GPX-4 signaling pathway[J]. Food Sci Hum Well, 2024, 13(1): 414-420.

[8] SUN MF, ZHU YL, ZHOU ZL, *et al*. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNFα signaling pathway[J]. Brain Behav Immun, 2018, 70: 48-60.

[9] BARCENA C, VALDES-MAS R, MAYORAL P, *et al*. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice[J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1234-1242.

[10] 李文惠, 赵志弘, 王莉娟, 等. 姜黄素通过肠道微生物改善帕金森病小鼠行为缺陷[J]. 解剖学报, 2025, 56(2): 143-149.

[11] 蒋子人, 缪雪蓉. 经皮神经电刺激对睡眠剥夺小鼠疲劳状态的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(23): 41-45.

[12] MENG T, ZHANG Y, HUANG J, *et al*. Rubusoside mitigates neuroinflammation and cellular apoptosis in Parkinson's disease, and alters gut microbiota and metabolite composition[J]. Phytomedicine, 2024, 124: 155309.

[13] DIAS V, JUNN E, MOURADIAN MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2013, 3(4): 461-491.

[14] HUANG Y, LIAO J, LIU X, *et al*. Review: the role of intestinal dysbiosis in Parkinson's disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 615075.

[15] GUIMARAES RP, RESENDE MCS, TAVARES MM, *et al*. Construct, face, and predictive validity of Parkinson's disease rodent models[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8971.

[16] 王秋琴, 章雨桐, 王庆, 等. 刮痧对鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠行为学及黑质区 TH 水平和炎症因子的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(3): 229-237.

[17] SAMPSON TR, DEBELIUS JW, THRON T, *et al*. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. Cell, 2016, 167(6): 1469-1480.

[18] CHEN Y, LI Y, FAN Y, *et al*. Gut microbiota-driven metabolic alterations reveal gut-brain communication in Alzheimer's disease model mice[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2302310.

[19] KIM JE, KWON KC, JIN YJ, *et al*. Compositional changes in fecal microbiota in a new Parkinson's disease model: C57BL/6-Tg(NSE-haSyn) mice[J]. Lab Anim Res, 2023,

39(1): 30.

[20] YANG B, JIANG T, LI Y, *et al*. Changes in gut microbiota and plasma metabolites in Parkinson's disease patients with pain as analyzed by 16S rDNA sequencing and LC-MS[J]. Brain Res, 2025, 1866: 149948.

[21] LI Z, LIANG H, HU Y, *et al*. Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: a systematic review[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(1): 140-157.

[22] CHU C, YU L, LI Y, *et al*. *Lactobacillus plantarum* CCFM405 against rotenone-induced Parkinson's disease mice via regulating gut microbiota and branched-chain amino acids biosynthesis[J]. Nutrients, 2023, 15(7): 1737.

[23] SHIN YJ, MA X, JOO MK, *et al*. Lactococcus lactis and Bifidobacterium bifidum alleviate postmenopausal symptoms by suppressing NF-κB signaling and microbiota dysbiosis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 31675.

[24] NATIVIDAD JM, LAMAS B, PHAM HP, *et al*. Bilophila wadsworthia aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2802.

[25] CHU C, LI T, YU L, *et al*. A low-protein, high-carbohydrate diet exerts a neuroprotective effect on mice with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease by regulating the microbiota-metabolite-brain axis and fibroblast growth factor 21[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(23): 8877-8893.

[26] YEMULA N, DIETRICH C, DOSTAL V, *et al*. Parkinson's disease and the gut: symptoms, nutrition, and microbiota[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(4): 1491-1505.

[27] CUI C, HAN Y, LI H, *et al*. Curcumin-driven reprogramming of the gut microbiota and metabolome ameliorates motor deficits and neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 887407.

[28] CHEN M, ZHANG Y, HOU L, *et al*. SVHRSP protects against rotenone-induced neurodegeneration in mice by inhibiting TLR4/NF-κB-mediated neuroinflammation via gut microbiota[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2025, 11(1): 43.

（编辑：沈佳婕）

广 告 索 引

封二 《世界临床药物》征订信息
封三 *Pharmaceutical Fronts*期刊介绍
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 杰特贝林
前彩插2 2026年《世界临床药物》订阅单
230、315页：公益广告