【临床研究】

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

徐子入，毛明宇，张　宇，朱金诺，熊青青，黄宁静*
（上海中医药大学附属市中医医院脑病科，上海 200071）

摘要：目的 探讨止颤汤对肝肾不足型帕金森病（Parkinson's disease，PD）的临床疗效及对肠道菌群的影响。**方法** 纳入 72 例肝肾不足型 PD 患者，采用随机、双盲、安慰剂对照临床设计，治疗组 36 例，对照组 36 例，两组均常规服用西药，治疗组加服止颤颗粒，对照组加服止颤安慰剂，疗程 12 周。观察统一 PD 评分量表（unified PD rating scale，UPDRS）积分及肠道菌群变化。**结果** 治疗 12 周后，治疗组 UPDRS 积分较对照组下降（$P < 0.05$）；治疗 12 周后，两组内普雷沃菌属、布劳特菌属、粪杆菌属及拟杆菌属丰度均无显著差异，治疗组布劳特菌属有上升趋势；治疗组嗜血杆菌呈上升趋势且丰度差异显著（$P < 0.05$），对照组呈下降趋势；治疗组阿克曼菌属呈下降趋势，对照组呈上升趋势；治疗组卟啉单胞菌属呈下降趋势，对照组呈上升趋势且丰度差异显著（$P < 0.05$）。**结论** 止颤汤于治疗 12 周后可改善 PD 临床症状，并显著增加嗜血杆菌丰度水平，降低阿克曼菌属和卟啉单胞菌属丰度水平。

关键词：止颤汤；帕金森病；肠道菌群
中图分类号：R742.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）10-1307-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.012

Effect of Zhichan decoction on intestinal flora in patients with liver and kidney deficiency Parkinson's disease

XU Ziru, MAO Mingyu, ZHANG Yu, ZHU Jinnuo, XIONG Qingqing, HUANG Ningjing*
（*Department of Encephalopathy, Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the clinical effect of Zhichan decoction on Parkinson's disease（PD） with liver and kidney deficiency and its effect on intestinal flora. ***Methods*** 72 PD patients with liver and kidney deficiency were included in the study. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical design was adopted. There were 36 cases in the treatment group and 36 cases in the control group. Both groups were routinely given western medicine, the treatment group was given Zhichan decoction granules, and the control group was given Zhichan decoction placebo. The course of treatment was 12 weeks. The scores of unified PD rating scale（UPDRS） and the changes of intestinal flora were observed. ***Results*** After 12 weeks of treatment, the UPDRS scores in the treatment group was lower than the control group（$P<0.05$）. There was no significant difference in the abundance of *Prevotella*, *Blautia*, *Faecalibacterium* and *Bacteroides* between the two groups after 12 weeks of treatment, while the abundance of *Blautia* in the treatment group showed an increasing trend. The abundance of *Haemophilus* in the treatment group increased and was significantly different from that before treatment（$P<0.05$）, while showed a downward trend in the control group. After treatment, the abundance of *Akkermansia* reduced in the treatment group and increased in the control group. The abundance of *Porphyromonas* reduced in the treatment group, while significantly increased in the control group after treatment（$P<0.05$）. ***Conclusion*** Zhichan decoction granule can improve the clinical symptoms of PD, and can significantly increase the abundance level of *Haemophilus*, reduce the abundance level of *Akkermansia* and *Porphyromonas*.

Key words: Zhichan decoction; Parkinson's disease; intestinal flora

收稿日期：2022-05-09
作者简介：徐子入，住院医师，研究方向：中西医结合治疗神经变性疾病。
通信作者：黄宁静，副主任医师，研究方向：中西医结合治疗神经变性疾病。
基金项目：上海市科技计划项目（22Y11922100）；上海市卫生健康委员会科研项目（202140117）；上海中医药大学预算内科研项目（2021LK068）

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是一种多发于中老年人群体[1-2]，是第二大影响老年人心身健康且降低生活质量的神经退行性功能障碍疾病[3]，据统计，75岁以上年龄段患病率可达150/10万人每年[4]。目前PD的治疗，金标准药物仍是左旋多巴[4]，服药后70%～80%的患者可立见成效，但长期使用其治疗效果逐渐下降，并出现一些严重并发症，导致多数患者因此致残[5]。外科手术方法适应对象较局限、创伤大，不利于临床推广，而神经移植治疗及基因疗法等目前均处于临床前研究阶段。故探索治疗PD、控制PD进展的有效药物仍是当前的研究热点之一。a突触核蛋白（a-synuclein，a-Syn）是PD的病理标志物，近年来，PD与肠道菌群的关系研究发现，PD患者肠道中多数菌群与a-Syn的分解、小胶质细胞激活等关系密切[6,7]，故调节肠道菌群可能成为治疗PD的新靶点。前期本课题组在实验室及临床研究中均证实止颤汤对治疗PD，改善临床症状具有一定疗效[8-9]，本研究对肝肾不足型PD患者给予止颤汤治疗12周后，观察PD患者临床症状及相关菌群丰度变化，探讨止颤汤与肠道菌群改善间的联系，为临床使用止颤汤治疗PD提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至12月我院脑病科收治符合纳排标准且自愿加入本研究的72例患者作为研究对象。纳入标准：①符合西医PD诊断标准和中医证候诊断标准中属颤证、肝肾不足型者。②年龄30～80岁，性别不限。③H&Y分级Ⅰ～Ⅱ级。④知情同意者。排除标准：①反复发作脑卒中，伴阶梯性进展的PD症状。②反复脑外伤病史或明确脑炎病史。③动眼危象或服用抗精神类药物过程中出现症状。④1位以上亲属患病或病情持续性好转。⑤发病3年后仅表现为单侧症状或核上性凝视麻痹。⑥小脑病变体征或疾病早期即有自主神经功能紊乱。⑦早期即有记忆、言语和行为习惯紊乱的痴呆或锥体束征阳性。⑧CT/MRI可见颅内肿瘤或交通性脑积水。⑨用大剂量L-dopa治疗无效且排除L-dopa吸收不良者。⑩接触过1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶，阿片类镇痛剂衍生物等。本研究所有患者均知情同意，并经上海市中医医院伦理委员会批准（2021SHL-KY-02-01）。

1.2 治疗方法

将72例患者随机分为治疗组及对照组，每组36例。治疗组：①止颤颗粒（为本院自制剂，由生黄芪15 g、丹参9 g、钩藤18 g、知母12 g、白芍12 g、制大黄15 g及升麻9 g组成），一日2次，每次1包冲服；②常规西药。对照组：①止颤颗粒安慰剂（每包相当于止颤颗粒1/20的有效成分），服用方法同治疗组。②常规西药。常规西药两组均采用患者自备药物多巴丝肼片（0.25 g/片，SH5415，上海罗氏制药有限公司）或卡左双多巴缓释片（0.25 g/片，3421101，Savio Industrial S.r.L），按既往剂量口服。观察12周，每4周完成1次量表评估。

1.3 观察指标

主要疗效指标：观察统一PD评分量表（unified PD rating scale，UPDRS）[10]，评分内容包括PD患者的精神情绪、日常生活、运动能力以及治疗并发症4个方面，分值越高，PD患者的症状越重。

次要疗效指标：选取“普雷沃菌属、布劳特菌属、粪杆菌属以及拟杆菌属”目标菌群及其他19个与PD相关的菌群，采用16s-rRNA测序检测菌群丰度值。

1.4 统计学分析

采用SPSS25.0软件进行统计分析。两组相同时间点积分比较，服从正态性分布数据采用t检验，以（$\bar{x}\pm s$）进行描述；非服从正态性分布数据采用Wilcoxon检验，以中位数M[median，(P25, P75)]进行描述；两组不同时间点积分比较则采用重复测量方差分析；菌群丰度值比较采用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 一般资料分析

本研究共计纳入 72 例，其中脱落 4 例，治疗组和对照组中各 1 例因疫情原因不能随访造成脱落，对照组中有 2 例因个人原因放弃造成脱落。最终收集 68 例，治疗组 35 例，对照组 33 例。治疗组脱落率 2.778%，对照组脱落率 8.333%，比较两组脱落率无显著差异（$P > 0.05$）；两组在性别、年龄、病程以及治疗前 UPDRS 积分比较均无显著差异（$P > 0.05$）；将两组患者治疗前的西药剂量进行比较，西药统一换算成多巴丝肼片（0.25 g/ 粒）剂量进行统计，换算方法为 1 粒卡左双多巴缓释片（0.25 g/ 粒）等于 3/4 粒多巴丝肼片；比较两组间西药剂量无显著差异（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 UPDRS 积分比较

两组在治疗前、治疗第 4 周以及第 8 周 UPDRS 积分无显著差异（$P > 0.05$）；在治疗第 12 周时，治疗组 UPDRS 积分显著改善（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 目标菌群分析

治疗后，治疗组组内 4 个目标菌属普雷沃菌属、布劳特菌属、粪杆菌属以及拟杆菌属丰度比较，均无显著差异，见表 3；两组布劳特菌属药后丰度上升，见图 1、图 2；对照组治疗后组内 4 个目标菌属丰度比较，均无显著差异，见表 3、图 2。

表 2 两组 UPDRS 积分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 2 Comparison of UPDRS scores between the two groups（$\bar{x}\pm s$，uint: point）

指标	治疗组（n=35）	对照组（n=33）	统计量	P值
治疗前	36.729±11.429	32.258±6.844	−1.179	0.239
治疗4周	33.714±11.302	33.061±7.949	0.277	0.783
治疗8周	30.857±10.875	34.076±8.578	−1.350	0.182
治疗12周	27.829±10.586	35.621±9.670	−3.163	0.002

2.4 与 PD 相关的 19 个菌群分析

查阅文献后另选取 19 个与 PD 相关的菌群：不动杆菌、阿克曼菌属、双歧杆菌属、嗜胆菌属、丁酸球菌、粪球菌属、棒状杆菌属、肠球菌属、纺锤链杆属、嗜血杆菌属、毛螺菌科 ND3007 组、毛螺菌科 UCG-004、乳杆菌属、巨单胞菌属、颤螺菌属、卟啉单胞菌属、罗氏菌属、瘤胃球菌属以及链球菌属。

治疗组嗜血杆菌属治疗后丰度显著上升（$P < 0.05$），对照组嗜血杆菌属治疗后丰度下降（$P > 0.05$）；对照组卟啉单胞菌属治疗后丰度显著上升

表 1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general information

项目	治疗组（n=35）	对照组（n=33）	统计量	P值
性别（男/女）/n（%）	18（51.429）/17（48.671）	22（66.667）/11（33.333）	1.628	0.202
年龄/岁	66.400±6.899	67.576±8.495	0.616	0.202
病程/月	74.314±48.877	75.030±46.946	−1.660	0.868
UPDRS积分/分	36.729±11.429	32.258±6.844	−1.179	0.239
西药剂量/片	2.000（1.750, 2.500）	2.250（1.500, 2.625）	−1.000	0.317
脱落率/%	2.778	8.333	1.060	0.303

表 3 两组组内目标菌群丰度比较

Table 3 Comparison of target floras abundance within the two groups

菌群	治疗组	统计量	P值	对照组	统计量	P值
普雷沃菌属	0.547±0.001	0.796	0.429	0.103±0.101	1.002	0.320
布劳特菌属	0.009±0.009	0.144	0.886	0.009±0.138	−1.362	0.178
粪杆菌属	0.014±0.036	0.593	0.555	0.035±0.056	−0.129	0.897
拟杆菌属	0.374±0.249	−0.200	0.842	0.314±0.216	0.597	0.552

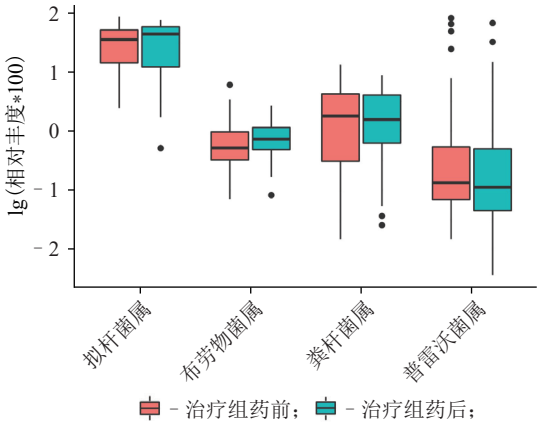


图 1 治疗组目标菌群比较

Figure 1 Comparison of target floras in treatment group

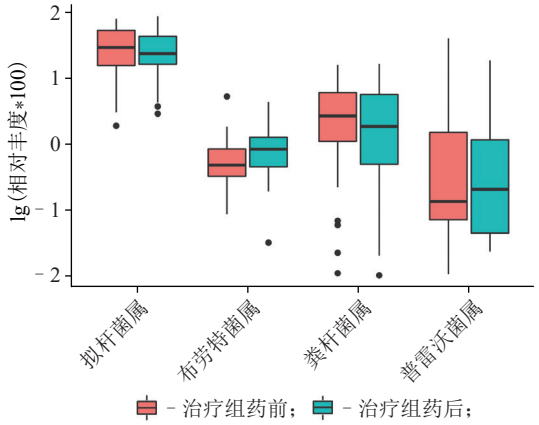


图 2 对照组目标菌群比较

Figure 2 Comparison of target floras in the control group

表 4 两组组内 PD 相关菌群丰度比较

Table 4 Comparison of the abundance of PD related floras within the two groups

菌群	治疗组	统计量	*P*值	对照组	统计量	*P*值
不动杆菌	0.005±0.068	−1.914	0.023	0.008±0.002	−0.041	0.371
阿克曼菌属	0.000±0.000	1.275	0.207	0.000±0.001	0.617	0.540
双歧杆菌属	0.026±0.025	−0.912	0.365	0.031±0.043	0.280	0.780
嗜胆菌属	0.003±0.023	−0.231	0.818	0.002±0.002	−0.985	0.328
丁酸球菌	0.001±0.001	0.044	0.965	0.001±0.002	−0.618	0.538
粪球菌属	0.002±0.007	0.941	0.350	0.003±0.004	0.665	0.508
棒状杆菌属	0.000±0.001	0.193	0.847	0.000±0.000	−1.426	0.159
肠球菌属	0.001±0.001	−0.108	0.914	0.001±0.003	0.346	0.731
纺锤链杆属	0.002±0.003	0.982	0.330	0.002±0.002	−0.401	0.690
嗜血杆菌属	0.002±0.001	−1.479	0.001	0.001±0.001	0.886	0.302
毛螺菌科ND3007组	0.001±0.003	0.254	0.800	0.001±0.002	−0.481	0.632
毛螺菌科UCG-004	0.001±0.001	0.959	0.341	0.001±0.002	1.447	0.153
乳杆菌属	0.015±0.003	0.698	0.488	0.007±0.001	−0.018	0.986
巨单胞菌属	0.000±0.000	0.605	0.574	0.000±0.000	1.671	0.052
颤螺菌属	0.000±0.000	1.542	0.096	0.000±0.000	1.213	0.230
卟啉单胞菌属	0.000±0.001	−0.099	0.921	0.000±0.001	−1.714	0.011
罗氏菌属	0.001±0.010	0.795	0.430	0.015±0.027	0.975	0.333
瘤胃球菌属	0.006±0.015	0.070	0.944	0.006±0.030	1.338	0.186
链球菌属	0.005±0.003	−1.528	0.132	0.003±0.002	−1.022	0.311

（$P < 0.05$），治疗组卟啉单胞菌属治疗后丰度下降（$P > 0.05$）；治疗组阿克曼菌属治疗后丰度下降（$P > 0.05$），对照组阿克曼菌属治疗后丰度上升（$P > 0.05$），见表 4 及图 3、4。

3 讨论

PD 患者发病年龄大多 65 岁以上，年老体弱，且病程较长，肝肾功能逐渐衰败，肝肾不足水不涵木，虚风内动加重，外表现则见四肢震颤不止；李

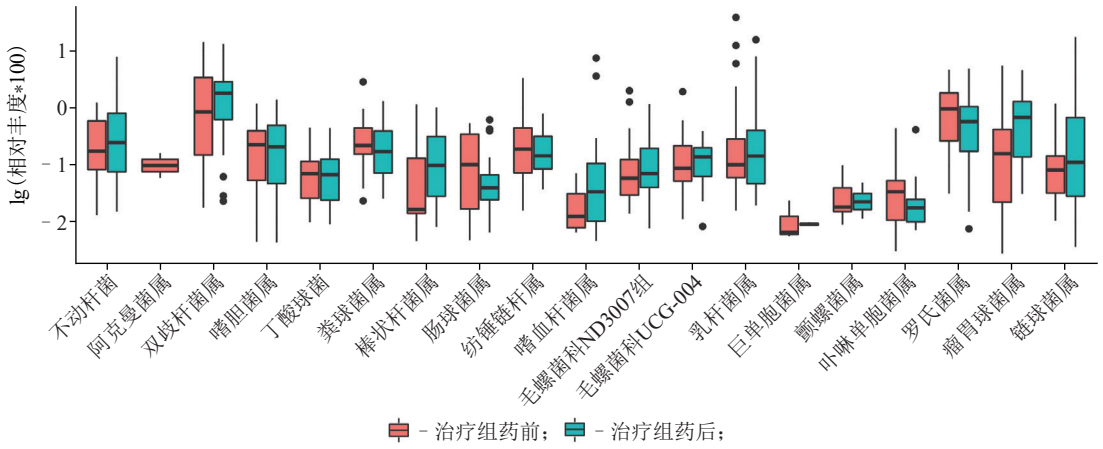


图 3　治疗组 PD 相关菌群丰度比较

Figure 3　Comparison of PD related flora abundance in the treatment group

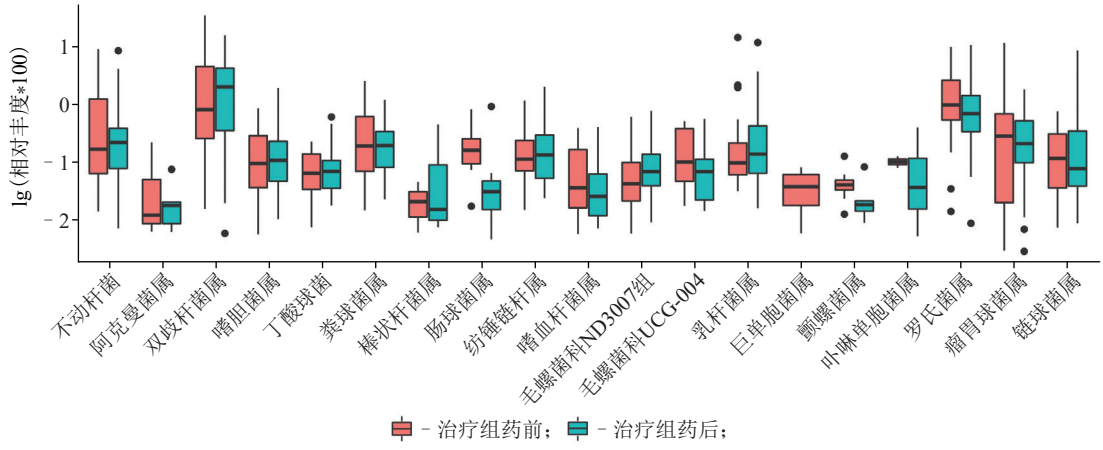


图 4　对照组 PD 相关菌群丰度比较

Figure 4　Comparison of the abundance of PD related floras in the control group

如奎教授[11]根据多年治疗 PD 的临床经验所得止颤汤，全方滋补肝肾气血，平熄肝风，泻浊火而升清阳，且中药复方治疗具有多层面、多靶点、多通路以及整体治疗的特点，在众多临床研究中止颤汤被证实其对控制延缓 PD 临床症状进展具有一定成效[12-13]。本研究采用止颤汤干预 PD 结果提示，止颤汤可改善 PD 患者临床症状，通常在用药 12 周后治疗效果显著；PD 患者多中老年起病，肾精日渐衰退，气血亏虚，筋脉失养，用药时间在短期内临床效果不明显，用药 12 周左右开始发挥作用，与实际临床用药体会基本一致，其中黄芪为补气主药，以熄风止痉，配伍钩藤以增强黄芪平肝熄风之功，白芍柔肝软筋缓急，丹参活血通经舒脉，制大黄清热泻浊，知母、升麻以滋阴而清虚热，升麻药性升发，引诸药药性上达脑窍，综上所述，针对 PD 的治疗，用药时间至少需要 3 个月。PD 致病机制复杂，而中药复方具有多靶点、多通路的治疗特点，在干预 PD 上有其独特优势，可通过辨证论治，随证加减，以减少西药的不良反应，改善 PD 症状，延缓进展。中西医结合治疗 PD，是目前 PD 临床治疗中的一个有效方法。

PD 的致病机制复杂，包括纹状体区中的多巴胺递质含量降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡、呼

吸链损伤导致的线粒体紊乱等，具体致病机制仍未明确[14]。肠道菌群作为“人类第二大基因组”[15]，目前诸多研究提示PD发病与肠道菌群关系十分密切[16]，其病理标志物a-Syn在肠道中异常沉积早于脑部病变的发生，且在PD患者肠神经系统中a-Syn的检出率较同龄健康者显著升高[17]。Braak等[18]同样认为PD的病理改变并非仅局限于中枢神经系统。Sampson等[6]证实口服特定微生物代谢物可改善PD症状，同时引起小胶质细胞激活和a-Syn聚集。另外，PD患者肠道菌群的组成结构亦与PD症状的严重程度关系密切，例如PD患者体内肠杆菌科与PD步态姿势异常及直立不稳相关性较强[19]，且丰度水平影响PD的严重程度[20]。大肠埃希菌与PD肠道通透性和肠道内毒素暴露关系密切[21]。Scheperjans[22]研究表明PD肠道菌群中普雷沃菌属丰度显著下降，肠杆菌属丰度升高，这些菌属同PD行走障碍相关。

本研究用止颤汤干预PD患者，12周后治疗组布劳特菌属丰度上升；布劳特菌属是PD患者体内较健康人中相对丰度降低的菌群[19]，且布劳特菌属参与调节产生肠道菌群中菌群代谢产物——肠溶性短链脂肪酸（short chain fatty acids，SCFAs）[23]，SCFAs具有营养神经和抗炎的作用，可稳定菌群结构，还参与肠上皮屏障调节，与肠道免疫、动力关系密切；同时对照组布劳特菌属药后丰度升高，研究表明布劳特菌属存在大量的应激相关基因，环境的改变与丰度变化关系密切[24]；不同饮食类型对布劳特菌属影响较大，如高脂肪饮食会显著增加小鼠粪便中布劳特菌属的丰度[25]，故两组布劳特菌属均见药后丰度上升，可能与该菌属较强的应激能力及患者的饮食习惯不同相关。肠道微生物种群与饮食习惯/偏好、环境以及年龄等因素关系密切，大多数研究所征集患者所处不同地区的饮食结构不同，肠道菌群的组成亦有所不同，且缺少饮食习惯细节描述等，诸多原因均影响肠道菌群的丰度及变化[26]，本研究结果中，普雷沃菌属、粪杆菌属及拟杆菌属在12周后未出现明显差异，可能系患者招募、区域、生活方式及饮食习惯偏好等因素导致的队列组成差异造成。

在与PD相关菌群中发现：在治疗后，治疗组中嗜血杆菌属较用药前丰度差异显著且呈上升趋势，但对照组嗜血杆菌属治疗后较用药前丰度呈下降趋势，丰度无显著差异；嗜血杆菌属在PD患者体内相对丰度较健康人群下降，提示止颤汤可显著提高嗜血杆菌属在PD患者肠道中丰度水平，但目前有关嗜血杆菌属与PD临床症状关联性及菌群代谢的文献不足，有待后期进一步试验研究；治疗组阿克曼菌属在药后呈下降趋势，在对照组呈上升趋势，即止颤汤可降低阿克曼菌属在PD患者肠道丰度水平；大量研究报道，阿克曼菌属在PD患者体内相对丰度显著高于健康人[21]，且阿克曼菌属与PD患者体内肠道菌群的碳水化合物发酵和丁酸盐合成能力降低、蛋白水解发酵和有害氨基酸代谢产物增加关系密切，且阿克曼菌属可降解肠道黏液层使微生物抗原暴露于免疫细胞，从而具有炎症潜力[27]；治疗组卟啉单胞菌属药后丰度呈下降趋势，对照组卟啉单胞菌属药后呈上升趋势，且上升差异显著；PD患者的肠道菌群为机会致病菌，在PD患者中丰度升高，另两类为SCFAs产生菌及碳水化合物代谢益生菌[28]，卟啉单胞菌属为条件致病菌，在PD患者肠道中丰度较健康人显著上升，止颤汤可显著降低条件致病菌卟啉单胞菌属在PD患者肠道中的丰度水平，董涵等人[29]研究证实止颤汤中的黄芪可抑制肠道条件致病菌生长，增加有益菌比例。

4 结论

止颤汤可改善PD患者的临床症状，并可增加患者肠道有益菌嗜血杆菌属丰度水平，降低条件致病菌阿克曼菌属和卟啉单胞菌属丰度水平。

参考文献：

[1] 陈方政, 刘军. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(9): 957-962.

[2] 胡丹, 曹卫, 孙圣刚. 帕金森病核医学诊断技术研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(1): 83-86.

[3] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817[J]. J

Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002, 14(2): 223-236.

[4] Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, *et al*. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2008, 255(Suppl 5): 18-32.

[5] Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesias[J]. Ann Neurol, 2000, 47(4 Suppl 1): 167-176

[6] 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.

[7] 贾子瑞, 马泽宇, 秦齐, 等. 肠道菌群在帕金森病发病中的作用及机制研究进展[J]. 河南大学学报(医学版), 2020, 39(4): 287-294.

[8] 刘毅, 李如奎. 止颤汤治疗帕金森病31例临床观察[J]. 山西中医, 2002(3): 16-17.

[9] 黄宁静, Wei Jianning, 李文涛. 止颤汤参与帕金森病大鼠自噬途径中P62调节α-突触核蛋白的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(21): 2689-2692.

[10] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS): status and recommendations[J]. Mov Disord, 2003, 18(7): 738-750.

[11] 王炜为, 李如奎. 李如奎辨治帕金森病的经验[J]. 江苏中医药, 2012, 44(4): 9-10.

[12] 李文涛, 施慧芬, 汪洋, 等. 止颤汤对移植入帕金森病大鼠脑内神经干细胞增殖分化作用的研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011, 13(3): 475-479.

[13] 蔡丽, 刘毅, 李文涛, 等. 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.

[14] 首都医科大学宣武医院神经生物学研究室. 帕金森病的发病机制与早期诊断[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(5): 572.

[15] Qin J, Li R, Raes J, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.

[16] 李聪聪, 赵允南, 孙灵芝. 肠道菌群失调与帕金森病的相关性及中医药干预[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2580-2584.

[17] 刘靓妍, 崔松彪. 帕金森病与肠道菌群的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(34): 26-27.

[18] Braak H, Del Tredici K, Rub U, *et al*. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211.

[19] 薛刘军, 欧洲, 王丽君, 等. 粪菌移植替代多巴胺能药物治疗帕金森病案例分析[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(5): 329-332.

[20] Vogt NM, Romano KA, Darst BF, *et al*. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10(1): 124.

[21] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, *et al*. Colonic bacterial composition in Parkinson's Disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(10): 1351-1360.

[22] F Scheperjans, Aho V, Pereira PA, *et al*. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Mov Disord, 2015, 30(3): 350-358.

[23] 赵程, 于会艳. 李薇, 等. 帕金森病患者肠道菌群变化的研究[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(7): 498-503.

[24] Liu X, Mao B, Gu J, *et al*. *Blautia*-a new functional genus with potential probiotic properties?[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-21.

[25] Yang J, Bindels LB, Segura Munoz RR, *et al*. Disparate metabolic responses in mice fed a high-fat diet supplemented with maize-derived non-digestible feruloylated oligo- and polysaccharides are linked to changes in the gut microbiota[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146144.

[26] Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, *et al*. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options[J]. Brain, 2021, 144(9): 2571-2593.

[27] Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, *et al*. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early parkinson's disease[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28032.

[28] Wallen ZD, Appah M, Dean MN, *et al*. Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: evidence for overabundance of opportunistic pathogens[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2020, 6: 11.

[29] 董涵, 洪杨, 程国强, 等. 基于16s rDNA测序的黄芪总多糖对SD大鼠肠道微生物多样性的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(1): 31-35.

(编辑：史琦琪)