

丁酸在帕金森病防治中的作用及其机制研究进展

王丹丹^{1,2}, 任彬彬^{1,2*}

¹河南中医药大学康复医学院, 河南郑州 450046; ²河南中医药大学第一附属医院康复中心, 河南郑州 450000

[中图分类号] R742.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0611

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王丹丹, 任彬彬. 丁酸在帕金森病防治中的作用及其机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1179-1185.

[收稿日期] 2025-04-15 [录用日期] 2025-05-06 [上线日期] 2025-06-11

[摘要] 帕金森病(PD)是一种以黑质多巴胺能神经元退行性病变、 α -突触核蛋白异常聚集和神经炎症为特征的常见神经退行性疾病。包括药物干预在内的治疗手段疗效有限。近年来, 肠道微生物群-脑轴在PD发病机制中的作用受到关注。研究发现, 丁酸作为肠道微生物发酵产生的一种短链脂肪酸, 其在PD防治中可发挥一定作用。本文从调控神经炎症、缓解线粒体功能障碍、调节氧化应激及维持肠上皮完整性和血脑屏障通透性等多种生物学效应的角度, 探讨丁酸在PD防治中的分子机制、潜在治疗效果及其临床应用进展, 以期为PD的预防和治疗研究提供参考。

[关键词] 丁酸; 帕金森病; 肠道微生物; 短链脂肪酸; 神经保护

Research progress on the role and mechanisms of butyrate in prevention and treatment of Parkinson's disease

Wang Dan-Dan^{1,2}, Ren Bin-Bin^{1,2*}

¹School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China

²Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

*Corresponding author, E-mail: iibinbin@163.com

This work was supported by the Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project (Zhongjing Project) (CZ0325-10), and the Henan Provincial Special Research Project for Top-Notch Traditional Chinese Medicine Talent Cultivation (2022ZYBJ09)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease characterized by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, abnormal aggregation of α -synuclein and neuroinflammation. Therapeutic methods including drug intervention have limited efficacy. In recent years, the role of gut microbiota-brain axis in the pathogenesis of PD has received extensive attention. Butyrate acid, as a short-chain fatty acid produced by intestinal microbiota, has been demonstrated to exert certain role in PD prevention and treatment. This review discusses the molecular mechanism of butyrate acid in PD, its potential therapeutic effect and its clinical application in the treatment of PD patients from the perspective of regulating neuroinflammation, mitigating mitochondrial dysfunction, regulating oxidative stress, maintaining intestinal epithelial integrity and blood-brain barrier permeability, in order to provide reference for the research on prevention and treatment of PD.

[Key words] butyrate; Parkinson's disease; gut microbiota; short-chain fatty acids; neuroprotection

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大神经退行性疾病, 其主要病理特征包括多巴胺能神经元中广泛的 α -突触核蛋白异常聚集, 以及脑黑质致密部多巴胺能神经元的早期选择性凋亡。PD可直接引发基底神经节多巴胺能投射系统的功能失衡, 导致震颤、肌强直、运动迟缓及步态障碍等典型运动症状^[1], 并伴随多种非运动症状。该病的临床异质性

对诊疗策略提出了重大挑战, 目前PD的治疗手段有限, 药物干预疗效有限且不良反应较多。近年来, 肠道菌群-肠-脑轴或肠-脑轴(gut-brain axis, GBA)的多维交互网络为PD病理机制研究提供了新思路。研究显示, 肠道菌群可通过膳食纤维代谢产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)^[2], 其中丁酸为核心效应分子, 被发现具有抗炎、神经保护和调节屏障

[基金项目] 中医药传承与创新人才工程(仲景工程)(CZ0325-10); 河南省中医药拔尖人才培养项目专项课题(2022ZYBJ09)

[作者简介] 王丹丹, 硕士研究生, 主要从事脑卒中和帕金森病康复方面的研究

[通信作者] 任彬彬, E-mail: iibinbin@163.com

功能等多重生物学效应。因此,这种由微生物代谢产物介导的GBA机制,为基于肠道微生物调控的神经退行性疾病的干预策略提供了新方向^[3-5]。本文综述丁酸与PD相关的分子作用机制、潜在治疗效果及其临床应用进展,以期对PD的预防和治疗研究提供参考。

1 丁酸的来源及生物学功能

丁酸作为SCFA的核心组分,是一种小分子四碳短链脂肪酸,其生物合成具有双重来源:主要通过大肠微生物群对膳食纤维及抗性淀粉等难以消化的多糖的厌氧发酵和代谢过程产生^[2],也可由赖氨酸分解代谢途径从膳食蛋白质转化而来^[6]。丁酸可通过多靶点机制参与GBA信号转导及中枢神经功能的调控^[7]。丁酸作为一种弱酸盐,主要以游离酸和阴离子形式分别存在于近端结肠和远端结肠的结肠腔中;近端结肠中的游离酸通过被动扩散方式被结肠上皮细胞吸收,而远端结肠中的阴离子可通过单羧酸转运蛋白和钠偶联单羧酸转运蛋白等相关的SCFA转运蛋白,以主动转运的方式被结肠上皮细胞代谢和吸收^[8]。丁酸进入线粒体中可通过 β -氧化产生腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)^[9],作为结肠上皮细胞的主要能量来源,随后经循环作用于各处的受体^[10];与此同时,肠上皮细胞内的丁酸在细胞核中可作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的抑制剂,使组蛋白乙酰化增加,提高细胞基因表达水平^[11]。此外,剩余的丁酸被排出结肠上皮细胞外,可与其他细胞(如树突状细胞)上的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)结合,发挥免疫作用^[6]。随着相关研究的深入,丁酸在防治PD方面的潜力也引起了广泛关注。

2 PD与肠道菌群的关联

PD患者常伴随肠道菌群失调,诱发早期肠内 α -突触核蛋白的异常聚集;异常聚集的 α -突触核蛋白通过肠神经系统-迷走神经-中枢神经系统轴上传递,触发炎症级联反应,与 α -突触核蛋白形成正反馈循环,进一步加剧PD患者的神经炎症反应^[12]。另外, α -突触核蛋白的异常聚集通过影响线粒体动力学过程,可导致多巴胺能神经元的死亡^[13]。

2.1 肠道菌群失调促进PD病理进程 由于PD患者个人生理因素的差异,导致肠道不同微生物之间的分子差异,进而引起不同程度的肠道菌群失调,部分肠道菌群数量减少,其中包括产生SCFA的细菌(如玫瑰杆菌、普雷沃菌和双歧杆菌等),导致丁酸水平降低^[14]。与此同时,肠道内的有害细菌也增多,产生的内毒素(如脂多糖等)可损害肠道上皮细胞,改变免疫反应并启动促炎途径,损害肠上皮完整性

和血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的通透性^[15];其代谢产生的物质也可通过血液循环进入大脑进而影响神经系统功能。有研究对比了PD患者与健康受试者的炎症标志物和SCFA,结果显示,PD患者的粪便中丁酸水平较低,其中以男性患者尤为突出^[16]。Romano等^[17]在针对PD患者肠道菌群数据集的荟萃分析结果显示,肠道菌群失调会促进炎症反应,导致PD患者胃肠道功能障碍。Devos等^[18]将19例PD患者的肠道活检报告与年龄接近的健康人对比后发现,PD患者的炎症因子和胶质细胞标志物表达增强。Sampson等^[19]将表现为肠道菌群失调的PD患者的粪便微生物群移植到小鼠中,与将健康粪便微生物群移植的小鼠相比,结果发现前者疾病发展的可能性明显增高,提示微生物群对于PD小鼠模型中的标志性运动和胃肠道功能障碍是必需的,可能是微生物分子通过肠道-大脑信号转导影响神经炎症和 α -突触核蛋白聚集来实现的。Zhao等^[20]发现,粪便菌群移植(FMT)治疗可缓解罗丹明诱导的PD小鼠模型的肠道菌群失调。有研究显示,在抗生素诱导的细菌耗竭小鼠模型中肠道菌群可抑制肠道和大脑中由LPS-Toll样受体4(toll-like receptors 4, TLR4)信号通路介导的炎症,从而发挥神经保护作用^[21]。也有学者认为,肠道炎症和便秘是PD患者GBA病理级联的早期表现,其发生早于运动缺陷,并可能直接参与运动症状的发病机制,在PD患者潜在的病理机制中起重要作用。综上所述,肠道菌群失调可能参与早期PD的发生,并通过破坏肠道屏障触发肠神经系统 α -突触核蛋白异常聚集,与PD的进展密切相关,相关机制值得进一步研究。

2.2 α -突触核蛋白从肠道向脑部的扩散 GBA的双向通信网络将胃肠道系统和中枢神经系统双向联系起来,迷走神经则作为其中主要的信号系统,承担着肠道和大脑之间的信息传递^[2];而肠道菌群可在其中发挥调控作用,其代谢产物——丁酸通过迷走神经影响中枢神经系统的炎症状态,可间接调控 α -突触核蛋白的异常扩散。Braak假说提出,PD的病理过程可能始于肠道, α -突触核蛋白异常聚集体通过迷走神经从肠道扩散至脑干,最终影响脑黑质等区域^[22]。Svensson等^[23]发现,与未接受迷走神经切除术的患者相比,接受主干迷走神经切除术和选择性迷走神经切除术的患者PD发病率均明显降低,为迷走神经与PD发病机制之间的联系提供了有力证据。Liu等^[24]报道,迷走神经主干切除相较于选择性迷走神经切除对PD患者有潜在的保护作用。Sheikhpour等^[25]对由罗丹明诱导的PD大鼠进行迷走神经切除术后发现,迷走神经切除术可明显降低由罗丹明诱发的毒性。Konings等^[26]对24 624例PD患

者的病例对照和队列研究分析结果显示,与阿尔茨海默病和脑血管病相比,PD在确诊前1~2年便秘型肠易激综合征和慢性便秘等胃肠道症状高发,据此可排除神经退行性疾病普遍伴随胃肠道症状的假设,提示PD前期与肠道的特异性关联;但对胃肠道症状和干预措施与PD发病风险之间的关联性分析显示,迷走神经切除术与PD发病风险无明显关联,与既往部分研究结果存在差异^[23-25]。综上,迷走神经介导的GABA通路在PD发病中可能具有重要作用,但其具体机制尚待进一步阐明,针对迷走神经的干预可能成为预防PD的新思路。

总之,肠道菌群与PD之间存在复杂的相互作用,在PD的病理生理机制中扮演着重要角色,其中丁酸作用于PD的神经保护作用及机制仍有待进一步阐明。

3 丁酸在PD中的神经保护作用及其机制

3.1 调控神经炎症 小胶质细胞(M1型)和星形胶质细胞的持续激活是PD中多巴胺能神经元退化的关键因素。在PD的神经病变区域, α -突触核蛋白异常聚集或线粒体损伤产物通过TLR4激活小胶质细胞,从而释放促炎因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6]和活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[27-28],导致神经元损伤^[29];星形胶质细胞可对炎症和损伤作出反应,导致胶质细胞反应性增生,而小胶质细胞活化可引起小胶质细胞增生,这两种细胞都参与细胞外碎片的清除,可能有助于神经元的存活;活化的小胶质细胞可释放脑源性神经营养因子和胶质源性神经营养因子,但也释放有害的ROS和含氮化合物及促炎细胞因子,与 α -突触核蛋白相互作用,形成正反馈循环,进一步损伤神经元^[1]。此外,在PD患者的中枢神经系统中,研究者观察到了T淋巴细胞浸润,循环T细胞总数减少,但促炎的T细胞亚群增多,后者可分泌促炎细胞因子,刺激周围免疫细胞,促进多巴胺能神经元细胞的死亡^[30-31]。综上,神经炎症在PD发病过程中起着关键作用,调控神经炎症及相关途径是干预PD的重要策略之一;而丁酸可通过多靶点机制介导神经炎症,在调控PD患者神经炎症方面发挥积极作用。

3.1.1 通过调控核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和小胶质细胞介导神经炎症 丁酸作为关键的炎症调节因子,可通过双重机制抑制NF- κ B信号通路:一方面,直接抑制NF- κ B信号转导,例如,在巨噬细胞和内皮细胞中抑制促炎细胞因子(如 γ 干扰素、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8)的产生而发挥作用^[32-33],保护多巴胺能神经元免受炎症介导的损伤^[21,34];另

一方面,由于神经退行性疾病乙酰化稳态受到显著破坏,组蛋白乙酰化水平下降,从而影响基因转录^[35],丁酸作为HDAC抑制剂,可竞争性结合I类和IIa类组蛋白去乙酰化酶的活性位点,阻断其去乙酰化功能,提高组蛋白乙酰化水平,促进小胶质细胞由促炎的M1型向抗炎的M2型转化,同时通过稳定NF- κ B抑制因子 α (I κ B α)和促进p65蛋白亚基的乙酰化来抑制NF- κ B活化,通过多靶点机制在PD中发挥抗炎作用^[36],从而抑制神经退行性病变^[21,34]。Pan等^[37]发现,丁酸可通过抑制神经炎症和减少黑质致密部多巴胺能神经元的丢失,缓解运动功能障碍。Soliman等^[38]的细胞实验显示,丁酸可减少促炎因子(如TNF- α 、IL-6)产生和抑制小胶质细胞活化,提示丁酸可降低脑内炎症反应,缓解PD的病理进程。TLR4是先天免疫的关键受体,激活后可触发NF- κ B等促炎通路,驱动小胶质细胞活化和神经炎症,参与PD的病理进程。Guo等^[39]采用丁酸钠治疗PD小鼠21d的结果显示,TLR4的激活明显减少,PD小鼠的运动功能障碍和多巴胺能神经元死亡减轻。Zhang等^[40]发现,丁酸钠可通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路,减少小胶质细胞活化,降低促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)水平,减少多巴胺能神经元丢失和 α -突触核蛋白聚集,从而缓解由罗丹明诱导的PD小鼠肠道功能障碍和运动缺陷。但并非所有研究结果都支持以上结论,Qiao等^[41]发现,在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的PD小鼠模型中,高剂量丁酸钠不仅未发挥预期的神经保护作用,反而过度激活小胶质细胞和NF- κ B通路,破坏肠道屏障功能及改变菌群组成,导致神经炎症和结肠炎症的恶化,提示丁酸的治疗效果可能具有剂量和模型依赖性,因此,其临床应用需考虑个体化给药策略。

3.1.2 通过调控NF- κ B与GPCR的协同效应介导神经炎症 丁酸可激活GPCR(如GPR43/GPR109A),上调调节性T细胞和抗炎细胞因子(如IL-10、TGF- β)的产生,与抑制NF- κ B信号通路之间形成协同效应。这种双重作用机制不仅可增强HDAC的抑制效果,还构建了一个多层次的免疫调节网络,在阻断NF- κ B下游促炎信号(如TNF- α 、IL-6)的同时,通过GPCR上游通路促进免疫稳态。这种双向调控比单一通路抑制可更有效地缓解PD的神经炎症^[6,42],进而降低 α -突触核蛋白的异常表达,通过恢复肠道菌群平衡,增强肠道屏障功能,降低肠道通透性,以此阻断 α -突触核蛋白聚集体经迷走神经向大脑的扩散^[43]。Wang等^[44]从小胶质细胞突起延长的角度报道了丁酸钠的抗炎作用,研究显示,丁酸钠可通过蛋白激酶和HDAC抑制双重通路调控小胶质细胞的形态与功能,促进小胶质细胞突起的功能性伸长(非单

纯形态变化),增强其对周围环境的监测能力,同时抑制过度炎症反应(如减少促炎因子TNF- α 、IL-1 β 的释放),通过调控神经炎症缓解PD症状。Arpaia等^[45]发现,丁酸可诱导调节性T细胞分化并抑制炎症扩散,从而介导微生物群与免疫系统之间的通信,调控促炎和抗炎机制之间的平衡。Kalkan等^[6]关于丁酸对肠道健康和菌群失调相关疾病影响的荟萃分析结果显示,丁酸可通过结合GPCR,抑制NF- κ B信号通路,减少小胶质细胞的过度活化,保护多巴胺能神经元,缓解PD症状。综上所述,丁酸可通过同时靶向炎症的诱发因素和调节机制,形成双向干预而调控神经炎症,为基于GBA的PD治疗策略提供了实验依据。

3.2 缓解线粒体功能障碍 线粒体功能障碍时,无法维持生物能量和代谢需求较旺盛的多巴胺能神经元的正常功能^[13]。PD中的 α -突触核蛋白异常聚集也会影响受损线粒体的清除,扰乱线粒体和内质网之间的钙交换,引起钙超载和ATP合成障碍,进一步导致 α -突触核蛋白异常聚集,形成恶性正反馈循环^[46]。此外,PTEN诱导激酶1(PINK1)/Parkin蛋白(参与线粒体自噬过程的关键蛋白质)信号通路的突变可导致线粒体自噬缺陷,也会影响受损线粒体的清除,引起线粒体应激反应^[47]。因此,线粒体功能障碍是PD发病的重要因素之一,丁酸可能从线粒体功能障碍介入,成为治疗PD的重要策略。

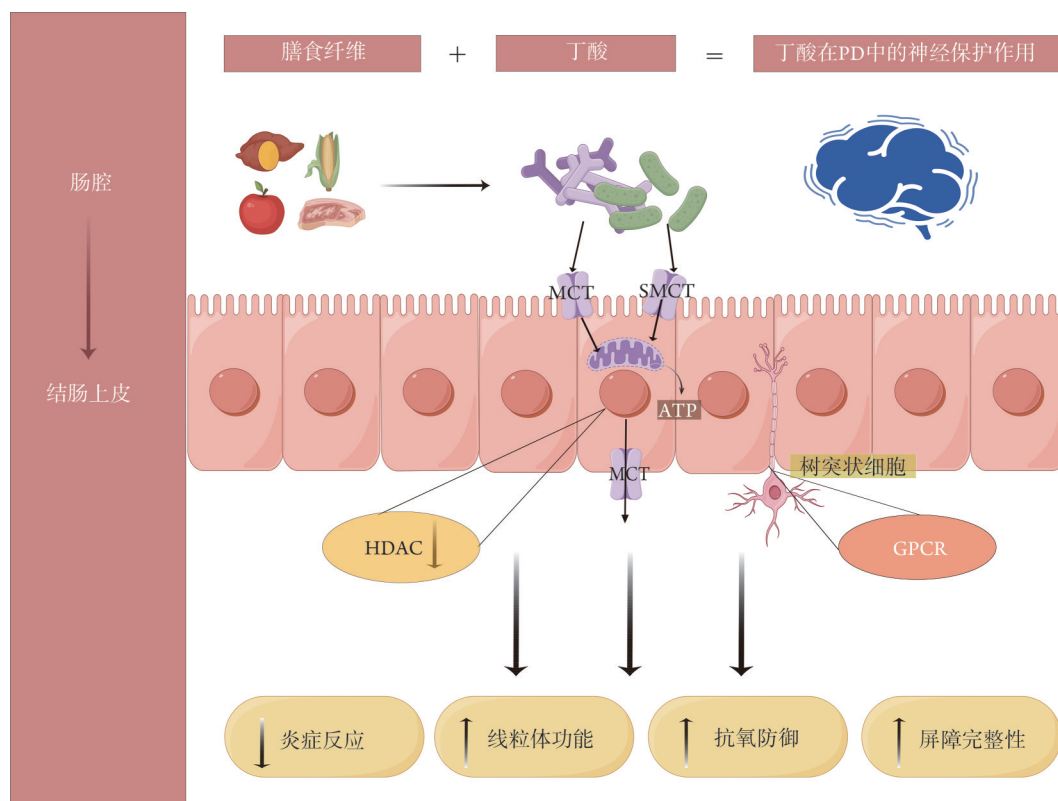
丁酸可恢复受 α -突触核蛋白抑制的去乙酰化酶Sirtuin通路[如Sirtuin 1(SIRT1)],改善线粒体生物合成和能量代谢^[48]。有研究显示,SCFAs与GPCR受体结合可导致腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)被激活,从而降低 α -突触核蛋白的表达与线粒体生物合成的关键调控因子PPAR- γ 共激活因子1 α (PPAR- γ coactivator 1 α , PGC-1 α)启动子的结合,激活PGC-1 α 转录活性^[49],增强线粒体DNA编码基因的表达,增强线粒体复合物I的活性,从而提高ATP的生成能力^[50-51]。对结肠炎的相关研究显示,丁酸可通过Pink1/Parkin信号通路介导线粒体自噬,从而清除受损线粒体^[52]。研究显示,PD患者大脑前额叶皮层组织中PGC-1 α 水平降低,线粒体DNA数量也随之减少,导致线粒体合成减少^[53];丁酸可能通过激活AMPK,上调PGC-1 α 表达,从而促进线粒体生物合成。同样,遗传性PD患者Pink1/Parkin突变导致线粒体自噬缺陷^[47],丁酸也可能通过类似机制辅助修复线粒体的功能。

3.3 调节氧化应激 氧化应激是PD的重要病理环节。由于PD患者氧化系统缺陷导致体内ROS失衡,诱发氧化应激,同时与其他病理机制相互作用,可使中枢神经系统氧化应激加重。因此,抑制氧化应激可干预不同病理因素导致的PD,是PD干预的重

要措施^[46]。一方面,神经炎症细胞激活小胶质细胞,生成ROS,激活氧化应激;另一方面,小胶质细胞释放的抗炎因子与其受体相互作用也可增加多巴胺能神经元对氧化应激的敏感性,加重神经损伤;此外,线粒体与内质网之间的钙交换紊乱引起的钙超载和ATP合成障碍也会导致ROS生成增加。有研究显示,丁酸可通过激活AMPK进而激活核呼吸因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor2, Nrf2),调节氧化应激,并与NF- κ B相互拮抗,共同调节氧化-炎症平衡^[54-55]。Soliman等^[38]发现,益生菌可明显减轻MPTP诱导的PD小鼠的氧化应激[如降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA),提高抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)、还原型谷胱甘肽(GSH)水平],并激活抗炎和抗氧化通路[如Nrf2或抗氧化反应元件(ARE)通路]。有研究显示,丁酸通过激活Nrf2或ARE通路,可减少ROS的积累,减少DNA氧化损伤^[48]。Li等^[56]发现,丁酸可通过减少ROS生成和提高谷胱甘肽水平,缓解线粒体氧化应激,进而维持AMPK的活性。但关于调控线粒体自噬缓解氧化损伤的机制尚待进一步探讨。

3.4 维持上皮屏障完整性及BBB通透性 丁酸和其他SCFA可通过上调和重组紧密连接蛋白增强上皮屏障的完整性^[57]。在迷走神经受累时,GBA中的大多数代谢产物(如丁酸)需要依赖BBB内皮细胞上的单羧酸转运蛋白才能进入中枢神经系统。研究显示,肠道菌群可明显影响肠上皮和BBB的通透性,从而减少有害菌及代谢产物的通过,抑制PD患者的肠道及全身炎症反应^[58]。Fock等^[59]发现,丁酸和其他SCFA对受损BBB的缓解作用主要基于通过恢复相关的转录、影响细胞内定位等降低细胞间通透性的方式产生的。有研究显示,在炎症状态下,丁酸可增高紧密连接蛋白的浓度并改善肠道通透性^[17];在肠道失调的小鼠中,SCFA补充剂可明显增强BBB的完整性,逆转由药物引起BBB的通透性增加,进而缓解PD的症状。Parker等^[60]发现,肠道菌群及其代谢物可增强BBB的完整性,从而维护大脑的正常功能。但也有研究发现,小剂量丁酸钠可改善肠道屏障功能,而大剂量则可加重肠道屏障功能障碍^[61],促进PD的发展。目前仍无法确定丁酸和其他SCFA可通过哪些途径直接或间接影响BBB。因此,关于丁酸改善肠道屏障功能和BBB通透性的机制仍需进一步挖掘,同时,还需分析不同剂量丁酸对PD患者疗效差异的因素。

综上所述,丁酸可通过多靶点调控PD的病理进程,主要病理机制包括调控神经炎症、缓解线粒体功能障碍、调节氧化应激及维持肠上皮完整性和BBB通透性(图1)。



MCT. 单羧酸转运体; SMCT. 钠偶联单羧酸转运蛋白; HDAC. 组蛋白去乙酰化酶; GPCR. G 蛋白偶联受体; ATP. 腺嘌呤核苷三磷酸

图1 丁酸在帕金森病(PD)中的神经保护作用机制

Fig.1 Mechanistic diagram of butyrate's neuroprotective effects in Parkinson's disease (PD)

4 丁酸缓解PD的临床应用现状

丁酸因其潜在的神经生理学作用而受到广泛关注。目前, 临床中应用较多的丁酸补充策略主要包括丁酸钠、益生菌和益生元、粪便菌群移植, 且已在临床应用中展现出积极作用。丁酸钠可直接补充PD患者减少的丁酸; 而益生菌和益生元则通过改变肠道内微生物的组成, 诱导PD患者体内生成更多可产生丁酸的有益菌, 同时抑制有害菌的生成; 粪便菌群移植则可将健康人群的肠道菌群移植入PD患者中, 患者耐受性良好且不良反应较小。Barichella等^[62]对120例PD便秘患者采用多种益生菌发酵乳、益生元发酵乳、安慰剂对照开展了为期4周的随机对照试验, 结果发现在第3周后, 益生菌和益生元组相较于安慰剂组的排便次数明显增加, 缓解PD便秘的疗效明显优于对照组。Hegelmaier等^[63]基于GBA理论, 对54例PD患者进行饮食干预, 发现通过补充益生菌或益生元, 可能重塑肠道菌群、抑制神经炎症、增加有益菌, 且患者的运动功能评分提高。Hall等^[64]针对PD患者进行开放标签、非随机化研究, 以评估益生元纤维干预在小规模PD患者($n=10$)的效果, 结果显示, 肠道菌群多样性增加, 特定有益菌丰度上升, SCFA水平升高, 帕金森统一评分量

表(UPDRS)运动评分轻微改善, 且便秘症状减轻, 神经炎症标志物水平降低。Dupont等^[65]对12例轻中度PD受试者进行粪便菌群移植治疗, 12周后, 与安慰剂组相比, 治疗组PD患者运动功能评分明显提升, 运动症状减轻; 同时, 治疗组患者的蒙特利尔认知功能评分提升, 布里斯托大便量表或肠道转运时间评估结果均显示病情缓解。综上所述, 丁酸在缓解PD患者非运动症状方面较为有效, 尽管临床上对缓解运动症状的研究有限, 但临床前试验结果提示丁酸钠可缓解PD动物模型的运动症状。

5 总结与展望

PD是常见的神经系统退行性疾病, 其发病机制尚未阐明, 且病程较长, 治疗挑战性大。目前针对PD的治疗方式主要是药物治疗, 但总体疗效有限。因此, 探索PD发病机制及挖掘新的治疗方法成为该领域的研究热点。

尽管丁酸在PD治疗中展现出较好的应用前景, 临床证据亦表明益生菌或益生元能提升肠道中丁酸相关有益菌群的数量, 并降低PD的病理标志物, 进而缓解患者的相关症状; 然而, 这些效应的实现可能受到除丁酸以外其他因素的影响。鉴于个体差异, 丁酸钠的剂量尚存在争议^[21]。而目前关于丁酸钠的

研究也仍局限于临床前阶段。因此,对于治疗PD而言,利用丁酸钠调整胃肠道丁酸水平的研究尚处于初步探索阶段,亟须进一步开展更多关于这种安全且耐受性良好的潜在治疗策略的研究。此外,结合单细胞测序或代谢组学技术,有望解析丁酸的多靶点作用机制。同时,丁酸与其他神经保护剂(例如Nrf2激活剂)的联合应用可能对PD具有潜在的协同效应,未来应进一步探索。

【参考文献】

- [1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [2] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 25.
- [3] Nuzum ND, Szymlek-Gay EA, Loke S, et al. Differences in the gut microbiome across typical ageing and in Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 235: 109566.
- [4] Boertien JM, Murtomäki K, Pereira PaB, et al. Fecal microbiome alterations in treatment-naive *de novo* Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 129.
- [5] Cryan JF, O'riordan KJ, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 179-194.
- [6] Kalkan AE, Binmowyna MN, Raposo A, et al. Beyond the gut: unveiling butyrate's global health impact through gut health and dysbiosis-related conditions: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2025, 17(8): 1305.
- [7] Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota[J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(1): 29-41.
- [8] Felmler MA, Jones RS, Rodriguez-Cruz V, et al. Monocarboxylate transporters (SLC16): function, regulation, and role in health and disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(2): 466-485.
- [9] Astbury SM, Corfe BM. Uptake and metabolism of the short-chain fatty acid butyrate, a critical review of the literature[J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13(6): 815-821.
- [10] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 104-119.
- [11] Duan WX, Wang F, Liu JY, et al. Relationship between short-chain fatty acids and Parkinson's disease: a review from pathology to clinic [J]. *Neurosci Bull*, 2024, 40(4): 500-516.
- [12] Kim TK, Bae EJ, Jung BC, et al. Inflammation promotes synucleinopathy propagation[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(12): 2148-2161.
- [13] 付世青,王纯尧,王芳. 线粒体:帕金森病潜在的精准诊疗靶点[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2025, 41(4): 514-521.
- [14] Aho VTE, Pereira PaB, Voutilainen S, et al. Gut microbiota in Parkinson's disease: Temporal stability and relations to disease progression[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 691-707.
- [15] Dutta SK, Verma S, Jain V, et al. Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(3): 363-376.
- [16] Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 6.
- [17] Romano S, Savva GM, Bedarf JR, et al. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 27.
- [18] Devos D, Leboviev T, Lardeux B, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 50: 42-48.
- [19] 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.e1412.
- [20] Zhao Z, Ning J, Bao XQ, et al. 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[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226.
- [21] Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 210.
- [22] Claudino Dos Santos JC, Lima MPP, Brito GaC, et al. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in Parkinson disease pathogenesis[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101812.
- [23] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4): 522-529.
- [24] Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: a Swedish register-based matched-cohort study[J]. *Neurology*, 2017, 88(21): 1996-2002.
- [25] Sheikhpour E, Mard SA, Farbood Y, et al. The effects of gallic acid and vagotomy on motor function, intestinal transit, brain electrophysiology and oxidative stress alterations in a rat model of Parkinson's disease induced by rotenone[J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121356.
- [26] Konings B, Villatoro L, Van Den Eynde J, et al. Gastrointestinal syndromes preceding a diagnosis of Parkinson's disease: testing Braak's hypothesis using a nationwide database for comparison with Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases[J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2103-2111.
- [27] Boyer DR, Li B, Sun C, et al. The α -synuclein hereditary mutation E46K unlocks a more stable, pathogenic fibril structure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(7): 3592-3602.
- [28] Yu H, Chang Q, Sun T, et al. Metabolic reprogramming and polarization of microglia in Parkinson's disease: Role of inflammasome and iron[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 102032.
- [29] 王乐,宿瑞俊. T淋巴细胞在神经退行性疾病中的作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(3): 398-400.
- [30] Macmahon Copas AN, Mccomish SF, Fletcher JM, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease: a complex interplay between astrocytes, microglia, and T lymphocytes? [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 666737.
- [31] Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, et al. Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117(9): 331-338.
- [32] Aguilar EC, Leonel AJ, Teixeira LG, et al. Butyrate impairs atherogenesis by reducing plaque inflammation and vulnerability and decreasing NF- κ B activation[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 606-613.
- [33] Elford JD, Becht N, Garssen J, et al. Buty and the beast: the complex

- role of butyrate in Parkinson's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1388401.
- [34] Salvi PS, Cowles RA. Butyrate and the intestinal epithelium: modulation of proliferation and inflammation in homeostasis and disease[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1775.
- [35] Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate[J]. *J Nutr*, 2003, 133(7 Suppl): 2485s-2493s.
- [36] Du Y, He C, An Y, *et al.* The role of short chain fatty acids in inflammation and body health[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7379.
- [37] Pan S, Wei H, Yuan S, *et al.* Probiotic *Pediococcus pentosaceus* ameliorates MPTP-induced oxidative stress *via* regulating the gut microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1022879.
- [38] Soliman ML, Puig KL, Combs CK, *et al.* Acetate reduces microglia inflammatory signaling *in vitro*[J]. *J Neurochem*, 2012, 123(4): 555-567.
- [39] Guo TT, Zhang Z, Sun Y, *et al.* Neuroprotective effects of sodium butyrate by restoring gut microbiota and inhibiting TLR4 Signaling in mice with MPTP-induced Parkinson's disease[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 930.
- [40] Zhang Y, Xu S, Qian Y, *et al.* Sodium butyrate ameliorates gut dysfunction and motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease by regulating gut microbiota[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1099018.
- [41] Qiao CM, Sun MF, Jia XB, *et al.* Sodium butyrate exacerbates Parkinson's disease by aggravating neuroinflammation and colonic inflammation in MPTP-induced mice model[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2128-2142.
- [42] Zou X, Wang L, Xiao L, *et al.* Gut microbes in cerebrovascular diseases: gut flora imbalance, potential impact mechanisms and promising treatment strategies[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975921.
- [43] Valera E, Masliah E. Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies? [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(2): 225-234.
- [44] Wang P, Zhang Y, Gong Y, *et al.* Sodium butyrate triggers a functional elongation of microglial process *via* Akt-small RhoGTPase activation and HDACs inhibition[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 111: 12-25.
- [45] Arpaia N, Campbell C, Fan X, *et al.* Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.
- [46] 张森, 赵晓悦, 梁宇, 等. 帕金森病致病因素及发病机制研究进展[J]. *药学报*, 2020, 55(10): 2264-2272.
- [47] 柏杖勇, 李清华. PINK1/parkin, 线粒体自噬与帕金森病[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9): 2609-2613.
- [48] Paiva I, Pinho R, Pavlou MA, *et al.* Sodium butyrate rescues dopaminergic cells from alpha-synuclein-induced transcriptional deregulation and DNA damage[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(12): 2231-2246.
- [49] Siddiqui A, Chinta SJ, Mallajosyula JK, *et al.* Selective binding of nuclear alpha-synuclein to the PGC1 α promoter under conditions of oxidative stress may contribute to losses in mitochondrial function: implications for Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(4): 993-1003.
- [50] Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, *et al.* AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle *via* direct phosphorylation of PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29): 12017-12022.
- [51] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105.
- [52] Bian Z, Zhang Q, Qin Y, *et al.* Sodium butyrate inhibits oxidative stress and NF- κ B/NLRP3 activation in dextran sulfate sodium salt-induced colitis in mice with involvement of the Nrf2 signaling pathway and mitophagy[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(7): 2981-2996.
- [53] Asghar M, Odeh A, Fattahi AJ, *et al.* Mitochondrial biogenesis, telomere length and cellular senescence in Parkinson's disease and Lewy body dementia[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17578.
- [54] Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M. Gut microbiome, short-chain fatty acids, alpha-synuclein, neuroinflammation, and ROS/RNS: relevance to Parkinson's disease and therapeutic implications[J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103092.
- [55] Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, *et al.* Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(1): 88-93.
- [56] Li X, Wang C, Zhu J, *et al.* Sodium butyrate ameliorates oxidative stress-induced intestinal epithelium barrier injury and mitochondrial damage through AMPK-mitophagy pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3745135.
- [57] Karunaratne TB, Okereke C, Seamon M, *et al.* Niacin and butyrate: nutraceuticals targeting dysbiosis and intestinal permeability in Parkinson's disease[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 28.
- [58] Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, *et al.* Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 12.
- [59] Fock E, Parnova R. Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 657.
- [60] Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 135-157.
- [61] Huang XZ, Li ZR, Zhu LB, *et al.* Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates butyrate-induced intestinal barrier impairment in a Caco-2 cell monolayer model[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(2): 264-269.
- [62] Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, *et al.* Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT [J]. *Neurology*, 2016, 87(12): 1274-1280.
- [63] Hegelmaier T, Lebbing M, Duscha A, *et al.* Interventional influence of the intestinal microbiome through dietary intervention and bowel cleansing might improve motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 376.
- [64] Hall DA, Voigt RM, Cantu-Jungles TM, *et al.* An open label, non-randomized study assessing a prebiotic fiber intervention in a small cohort of Parkinson's disease participants[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 926.
- [65] Dupont HL, Suescun J, Jiang ZD, *et al.* Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease--a randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1104759.