

益生菌制剂治疗帕金森病相关便秘有效性的 meta 分析*

邢冠群¹ 胡耀文¹ 王含² 李景南¹ 李晓青¹

[摘要] 目的:系统评价益生菌制剂治疗帕金森病(PD)相关便秘的临床疗效。方法:检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Clinical Trials、Google Scholar、中国知网、维普及万方数据库,建库至 2023 年 9 月发表的 PD 相关便秘的随机对照试验(RCTs),通过文献筛选、评价、提取资料后,运用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果:最终纳入 7 篇 RCTs,共 536 例 PD 相关便秘患者。meta 分析结果显示:与对照组比较,益生菌制剂可增加 PD 便秘患者的排便次数($SMD = 1.03, 95\% CI: 0.58 \sim 1.48, P < 0.000 01, I^2 = 79\%$),改善粪便性状($SMD = 0.49, 95\% CI: 0.31 \sim 0.67, P < 0.000 01, I^2 = 0$),降低口服泻药使用频率($SMD = -0.63, 95\% CI: -1.09 \sim -0.17, P = 0.007, I^2 = 0$),提高便秘相关生活质量($SMD = -12.54, 95\% CI: -15.21 \sim -9.86, P < 0.000 01, I^2 = 0$),并改善 PD 相关焦虑抑郁评分,但对 PD 运动症状(UPDRS-III)改善不明显($SMD = -0.93, 95\% CI: -1.94 \sim 0.07, P = 0.07, I^2 = 35\%$)。结论:益生菌制剂可改善 PD 相关便秘症状以及便秘相关生活质量,但仍需要高质量大样本 RCTs 进一步验证。

[关键词] 益生菌;帕金森病;便秘;meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.04

[中图分类号] R256.3 **[文献标志码]** A

Meta analysis of the efficacy of probiotics for constipation in Parkinson's disease

XING Guanqun¹ HU Yaowen¹ WANG Han² LI Jingnan¹ LI Xiaoqing¹

(¹Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China; ²Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College)

Corresponding author: LI Xiaoqing, E-mail: lixiaoqing20060417@126.com

Abstract Objective: To systematically evaluate the clinical efficacy of probiotics in the treatment of constipation in Parkinson's disease. **Methods:** We searched PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Clinical Trials, Google Scholar, CNKI, VIP, and WanFang database for randomized controlled trials(RCTs) of constipation in Parkinson's disease(PD) up to September 2023. After literature screening, evaluation, and data extraction, we conducted meta-analysis using RevMan 5.3 software. **Results:** Finally, seven RCTs were included, with a total of 536 PD patients with constipation. The meta-analysis results showed that compared with the control group, probiotics significantly increased the frequency of bowel movements in PD related constipation patients($SMD = 1.03, 95\% CI: 0.58$ to $1.48, P < 0.000 01, I^2 = 79\%$), improved the stool consistency($SMD = 0.49, 95\% CI: 0.31$ to $0.67, P < 0.000 01, I^2 = 0$), reduced the frequency of using oral laxatives($SMD = -0.63, 95\% CI: -1.09$ to $-0.17, P = 0.007, I^2 = 0$), improved the quality of life related to constipation($SMD = -12.54, 95\% CI: -15.21$ to $-9.86, P < 0.000 01, I^2 = 0$). Probiotics also remarkably improved PD related anxiety and depression scores but did not improve PD motor symptoms(UPDRS-III)($SMD = -0.93, 95\% CI: -1.94$ to $0.07, P = 0.07, I^2 = 35\%$). **Conclusion:** Probiotics can alleviate symptoms of constipation in PD patients and improve the quality of life related to constipation, but further validation with high-quality and large sample size RCTs is still needed.

Key words probiotics; Parkinson's disease; constipation; meta-analysis

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81970476);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项专科提升计划(No:2022-PUMCH-B-018);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项重点培育计划(No:2022-PUMCH-C-055)

¹中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院消化内科(北京,100730)

²中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院神经内科

通信作者:李晓青, E-mail: lixiaoqing20060417@126.com

引用本文:邢冠群,胡耀文,王含,等. 益生菌制剂治疗帕金森病相关便秘有效性的 meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(12):928-933. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.04.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,其发病率和患病率随着年龄增长呈逐年升高趋势。从 1990—2016 年,中国 PD 患者的增长率是全球平均水平的 5 倍。2016 年全球疾病负担研究报告显示,中国 PD 患者人数约占全球 PD 总人数的 23%^[1]。我国的研究显示 65 岁及以上人群的 PD 患病率高达 1.7%^[2]。PD 的病理生理学特征为异常的 α -突触核蛋白在身体各个部位(如黑质、大脑皮质、迷走神经背核、交感神经节和肌间神经丛)聚集,引起线粒体、溶酶体或囊泡转运功能障碍、神经炎症等,这些复杂机制相互作用导致多巴胺能神经元的加速死亡^[3]。越来越多的证据表明脑-肠轴在 PD 的发生和发展中起重要作用,研究认为 α -突触核蛋白的错误折叠可能起始于肠道,并通过迷走神经传导到下脑干,最终到达中脑,而肠道微生态、小胶质细胞、免疫系统相互作用,促进了促炎状态的发生、上皮屏障的破坏及 α -突触核蛋白的错误折叠,参与了 PD 初始非运动症状的神经炎症过程^[4]。研究发现,消化道症状和肠道微生态失调出现在 PD 运动症状之前,提示胃肠功能障碍在 PD 病因中发挥一定作用^[5]。

PD 典型的运动症状包括静止性震颤、运动迟缓、肌肉僵直等,而 80% 以上的 PD 患者存在认知、自主神经、感觉障碍等非运动症状,其中胃肠功能障碍最常见,我国的研究数据表明便秘在 PD 患者胃肠道症状中发生率最高(约为 42%)^[6]。便秘的传统治疗包括改变饮食生活方式、摄入膳食纤维、缓泻剂、益生菌等。益生菌制剂的补充可以降低肠道内 pH 值,增加肠道蠕动,缩短结肠传输时间,从而改变便秘症状。但补充益生菌制剂对改善 PD 相关便秘的研究尚不多,本研究对这一问题进行系统评价,深入了解益生菌制剂对 PD 相关便秘的有效性,为临床治疗提供更多的循证证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

根据 PRISMA 原则对已发表的文献进行检索,检索库包括 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Clinical Trials、Google Scholar、中国知网(CNKI)、维普(VIP)及万方(WanFang)数据库。检索词,英文以“probiotics”或“probiotic”、“constipation”、“Parkinson Disease”或“Parkinson's Disease”或“Parkinson”,中文以“益生菌”、“便秘”、“帕金森”为关键词或主题词进行检索。检索时间均从建库至 2023 年 9 月。

1.2 纳入标准

研究类型:随机对照试验(RCTs)。

研究对象:临床诊断为 PD 相关便秘的患者,其中 PD 符合英国帕金森学会脑库临床诊断标准^[7]或 2015 年国际帕金森和运动障碍学会 MDS-PD(Move-

ment Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease)标准的特发性 PD^[8]。便秘符合功能性便秘罗马 III^[9]或罗马 IV 标准^[10]。

干预措施:观察组:原 PD 治疗药物基础上应用益生菌,对益生菌种类、剂量、给药方式无明确要求。对照组:维持原 PD 治疗药物或加用安慰剂。

观察指标:①便秘相关症状指标:包括排便频率、粪便性状、排便费力感、肛门直肠堵塞感、排便不尽感、泻药使用频率、便秘症状总体评价;②便秘相关生活质量(PAC-QOL);③胃肠传输时间(GTT);④菌群改变;⑤PD 其他症状。

1.3 排除标准

①观察性研究、实验研究、阶段研究、病例报告、综述、摘要、会议论文;②非高质量的 RCTs 或无本研究观察指标;③动物或细胞等基础研究。

1.4 数据提取及文献质量评价

根据纳入与排除标准,由 2 名独立的研究人员进行文献检索、筛选和资料提取,然后交叉核对。如存在差异,由第 3 名研究人员重新筛选阅读。最终将纳入的 RCTs 进行荟萃分析,制作文献检索与筛选流程图。

RCTs 偏倚的评估基于以下 6 个维度进行:随机序列生成(选择性偏倚)、分配隐藏(选择性偏倚)、实施试验者与受试者双盲(实施偏倚)、研究结局盲法评价(测量偏倚)、结局资料不完整(失访偏倚)、选择性报告(报告偏倚)及其他偏倚。每个维度被划分为具有高、低或不确定的风险。2 名研究人员独立评估偏倚风险。

1.5 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件对纳入文献进行 meta 分析。二分类变量资料以比值比(OR)为效应指标,连续性变量资料以标准均数差(SMD)±标准差(SD)为效应指标。对纳入的研究结果进行异质性检验分析。当报告的 RCTs 异质性较低时($I^2 \leq 50\%$),使用固定效应模型;当报告的 RCTs 结果异质性较高时($I^2 > 50\%$),则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,使用随机效应模型。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只进行描述性分析。meta 分析的检验水准设定以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究概况

按照检索词从数据库中初检共获得 107 篇文献,排除重复后保留 60 篇文献,其中 42 篇在阅读标题和摘要后因不符合研究要求被排除。对 18 篇文献进行了全文阅读及评估,最终纳入 7 篇 RCTs 进行定性和定量荟萃分析,文献筛选流程图见图 1^[11-17]。

2.2 RCTs 偏倚评估

图 2~3 显示了纳入的 7 项 RCTs 的偏倚风险评估概况。其中 2 项研究^[11-12]仅提到随机分配但没有详细描述随机分配研究对象的方法和实施策略;1 项研究^[13]有大量随访者丢失,即安慰剂组 11 例失访,失访偏倚风险较高。

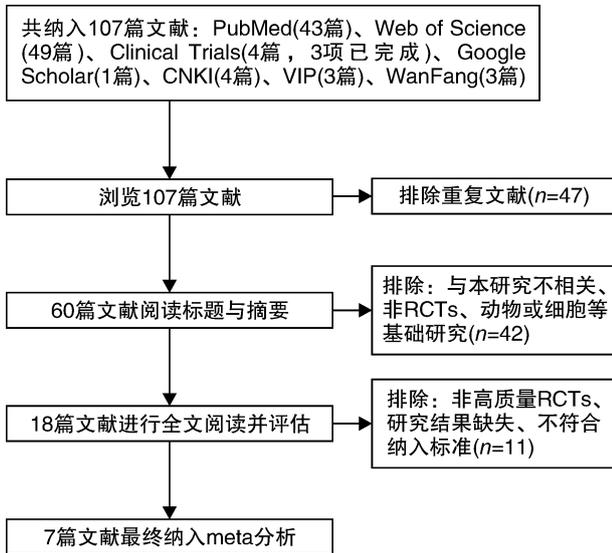


图 1 文献检索及筛选流程图

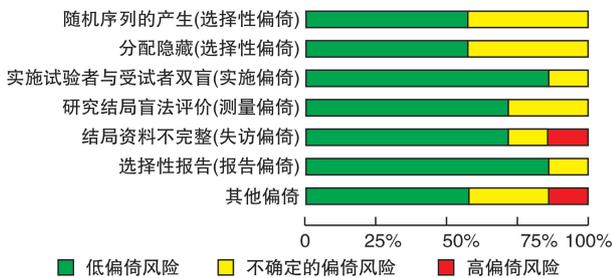


图 2 偏倚风险图

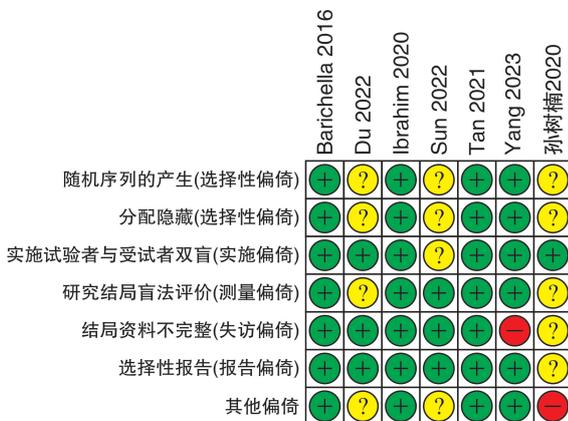


图 3 偏倚风险总结图

2.3 纳入研究基本特征

纳入的 7 项 RCTs 分别来自中国(4 项)、马来西亚(2 项)和意大利(1 项),发表年限 2016~2023

年,共纳入 536 例 PD 相关便秘患者。观察组和对照组一般资料(年龄、性别等)差异均无统计学意义,基线资料一致,具有可比性。观察组在 PD 治疗药物同时加益生菌治疗,对照组在 PD 治疗药物同时加用安慰剂或维持原 PD 治疗药物,2 组疗程和观察指标相同。见表 1。

2.4 meta 分析结果

2.4.1 便秘相关症状指标 7 项 RCTs^[11-17]均涉及益生菌对 PD 患者排便频率的影响,以干预后每周排便次数减去干预前每周排便次数来评价排便频率的改变。结果显示:补充益生菌后 PD 患者排便次数增加明显高于对照组,差异有统计学意义(SMD=1.03,95%CI:0.58~1.48,P<0.000 01,I²=79%)。见图 4。因其异质性较高,对其进行敏感性分析。结果显示剔除任意一条文献后排便频率差异仍有统计学意义,提示益生菌引起排便频率改变的结果较为稳定。见图 5。

粪便性状用布里斯托大便分类法(Bristol stool scale,BSS)来评价。6 项 RCTs^[11-15,17]涉及粪便性状改变,其中 Ibrahim 等^[15]研究为计数指标,非连续性数据,与其他研究数据类型不同;Tan 等^[17]研究只有基线数据;均无法纳入分析。纳入分析的 4 项研究发现,益生菌组和对照组比较,可以显著改善 PD 便秘患者粪便性状,提高 BSS 评分(SMD=0.49,95%CI:0.31~0.67,P<0.000 01,I²=0)。见图 6。

2 项 RCT^[12,15]研究观察指标中涉及排便费力程度的改善,Du 等^[12]发现益生菌可显著改善排便费力程度(1.00 ± 0.80 vs 0.00 ± 0.30,P<0.001);Ibrahim 等^[15]中补充益生菌后排便费力者占比 2 组间差异无统计学意义(72.7% vs 80.8%,P=0.08),而益生菌对排便不尽感(50% vs 61.5%,P=0.26)、肛门直肠堵塞感(54.5% vs 42.3%,P=0.448)亦无明显改善作用。便秘症状总体评价用 PAC-SYM 评分,Du 等^[12]研究发现益生菌可以显著提高 PAC-SYM 评分[(4.09 ± 6.31)分 vs (-1.83 ± 4.14)分,P<0.001]。

3 项研究^[13-15]涉及口服泻药使用频率,其中 Ibrahim 等^[15]涉及百分比,非定量指标,无法纳入分析。纳入的 2 项研究结果表明;益生菌组与对照组比较,可以显著降低口服泻药使用频率(SMD=-0.63,95%CI:-1.09~-0.17,P=0.007,I²=0)。见图 7。

2.4.2 PAC-QOL 共有 5 项研究^[11-13,16-17]涉及 PAC-QOL,Tan 等^[17]未将 PAC-QOL 纳入研究终点,无法分析。纳入分析的 4 项研究结果发现,补充益生菌可显著改善 PD 患者 PAC-QOL(SMD=-12.54,95%CI:-15.21~-9.86,P<0.000 01,I²=0)。见图 8。

表 1 纳入 RCTs 研究的基本特征

纳入研究	例数			干预措施			疗程 /周	观察指标	
	总例数	观察组	对照组	观察组					对照组
				益生菌种类	益生菌含量 /CFU	用法			
Barichellade 等 ^[14]	120	80	40	多菌株益生菌[唾液链球菌嗜热亚种、粪肠球菌、鼠李糖乳杆菌 GG、嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌朗姆酒、副干酪乳杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种和双歧杆菌(啤酒和动物乳亚种)]和益生元纤维	250×10^9	牛奶 125 g, 1 次/d	安慰剂 (巴氏杀菌、发酵、无纤维牛奶)	4	①②④⑦⑩
Ibrahim 等 ^[15]	48	22	26	多菌株益生菌(乳酸杆菌和双歧杆菌)	30×10^9	发酵乳, 3 g/次, 2 次/d	安慰剂 (发酵乳)	8	①②③④⑤⑦⑨⑩⑪
孙树楠等 ^[16]	40	20	20	乳双歧杆菌	—	乳酸杆菌, 1 袋/d	—	12	①⑥⑧⑩
Tan 等 ^[17]	72	34	38	多菌株益生菌胶囊(嗜酸乳杆菌、路氏乳杆菌、加斯里乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、分叉双歧杆菌、长双歧杆菌、乳酸球菌、粪肠球菌)	1×10^{10}	1 次/d	安慰剂 (麦芽糊精)	4	①②⑧⑩
Sun 等 ^[11]	82	48	34	Probio-M8 (动物双歧杆菌亚种乳酸 Probio-M8)	30×10^9	Probio-M8 粉 2 g, 1 次/d	安慰剂 (麦芽糊精)	12	①②⑧⑩⑪
Du 等 ^[12]	46	23	23	多菌株益生菌胶囊(地衣芽孢杆菌、嗜酸乳杆菌、长双歧杆菌、粪肠球菌)	2.5×10^9	2 粒/次, 3 次/d 地衣芽孢杆(地衣芽孢杆菌); 1×10^7 4 粒/次, 2 次/d (余菌株) (余菌株)	—	12	①②③⑥⑧⑩⑪
Yang 等 ^[13]	128	65	63	益生菌发酵乳(干酪乳杆菌)	1×10^{10}	发酵乳 100 mL, 1 次/d	安慰剂(无益生菌酸奶)	12	①②⑦⑧⑩⑪

注: ①排便频率; ②粪便性状; ③排便费力; ④排便不尽感; ⑤肛门直肠堵塞感; ⑥便秘症状总体评价; ⑦泻药使用频率; ⑧PAC-QOL; ⑨GTT; ⑩菌群改变; ⑪PD 其他症状。

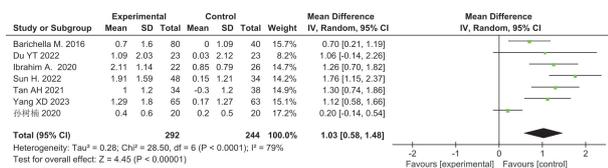


图 4 排便频率

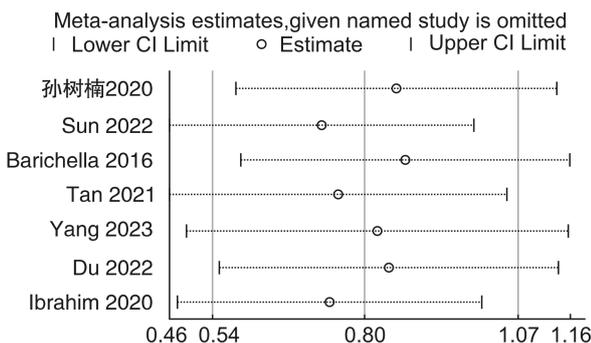


图 5 排便频率的敏感性分析

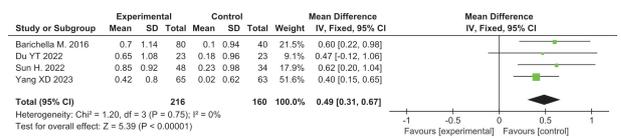


图 6 粪便性状

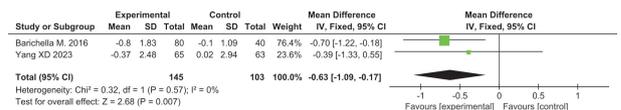


图 7 口服泻药使用频率

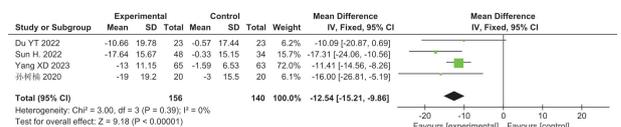


图 8 PAC-QOL

2.4.3 GTT 仅有 1 项研究^[15] 观察了干预前后 GTT 的变化, 益生菌组 GTT 平均缩短 (58.04 ± 59.04) h, 显著高于对照组 [(20.73 ± 60.48) h] (SMD = 37.32, 95% CI: 4.0 ~ 70.63, 未校正 $P = 0.028$)。

2.4.4 肠道菌群及代谢产物改变 3 项研究^[11-13] 对干预前后肠道菌群或代谢产物的变化进行了分析。Du 等^[12] 发现多菌株益生菌治疗 12 周后粪便中 *g_Christensenella_sp._Marseille-P2437* 显著升高。Sun 等^[11] 研究提示 Probio-M8 治疗后粪便中动物双歧杆菌、瘤胃球菌和毛螺菌在种水平显著升高, 同时 Probio-M8 增加了参与色氨酸降解、 γ -氨基丁酸、短链脂肪酸和次级胆汁酸合成的菌种。然而 Yang 等^[13] 未发现干酪乳杆菌对粪便肠道菌群和代谢产物有显著改变。

2.4.5 PD 其他症状 PD 运动症状采用 PD 评定量表 (UPDRS-III) 评估, 纳入分析的 4 项研究^[11,13,15-16] 未发现益生菌组与对照组 UPDRS-III 差异有统计学意义 (SMD = -0.93, 95% CI: -1.94 ~ 0.07, $P = 0.07$, $I^2 = 35\%$)。见图 9。

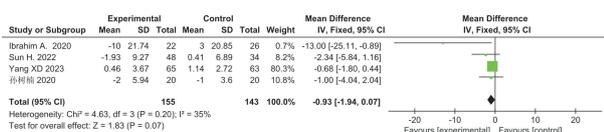


图 9 UPDRS-III

PD 非运动症状中有 3 项研究^[11,13,16] 观察了益生菌干预前后焦虑抑郁评分变化, 结果均发现益生菌组汉密尔顿焦虑 (HAMA) 和抑郁 (HAMD) 评分明显改善 ($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究纳入了 7 项益生菌治疗 PD 相关便秘的 RCTs, 共 536 例患者, 是关于益生菌治疗 PD 相关便秘疗效的样本量较大的系统性分析。本 meta 分析发现, 益生菌可以改善 PD 患者便秘相关症状, 包括增加排便次数、改善粪便性状、减少口服泻药使用频率, 并提高 PAC-QOL。此外, 益生菌可以显著改善 PD 患者的焦虑抑郁情绪, 但对运动症状无影响。

益生菌治疗便秘的可能机制包括: ① 益生菌通过影响脑肠轴, 增加神经递质释放: 肠道微生物群拥有调控色氨酸代谢的酶, 可产生犬尿氨酸、5-羟色胺或吲哚衍生物, 通过影响 5-羟色胺前体——色氨酸, 进而影响大脑中的 5-羟色胺^[18]。肠道微生物群和大脑之间通过迷走神经、色氨酸代谢产物和微生物产物 [如短链脂肪酸 (SCFA) 或肽聚糖] 相互联系。因此, 益生菌有助于调节肠神经系统 (ENS) 和中枢神经系统 (CNS) 功能以促进肠道运动^[19]。

② 益生菌通过调节 TLRs 影响炎症与免疫从而影响肠道运动^[20]。③ 细菌的直接刺激作用: 肠道微生物群产生的趋化肽, 如 N-甲酰基-甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸 (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, FMLP), 可刺激 ENS 和主要传入神经^[21]; SCFA 也会影响肠道收缩性, 大鼠体外实验发现 SCFA 诱导中段和远段结肠出现浓度依赖性收缩, 且肠道微生物产生 SCFA 水平可调节结肠肌间神经丛中 Ffar3 表达的节律^[22-23]; 而且细菌内毒素也会通过调节 ENS 和肠道平滑肌收缩导致肠道运动障碍。因此补充益生菌可能改善便秘的症状, 本研究亦发现 PD 便秘患者补充益生菌后排便频率和粪便性状均得到明显改善, 肠道有益菌及相关代谢产物亦明显增加。

研究发现, 肠道微生物群组成的变化可能与 PD 的不同临床表型有关, 补充益生菌和粪便微生物群移植, 可恢复肠道微生态失调, 减轻炎症, 并调节临床 PD 表型^[5]。但本研究并未发现补充益生菌后对 PD 运动症状的改善作用。此外越来越多的数据表明, 益生菌是治疗精神障碍和神经发育障碍的一种尝试, 可以有效缓解抑郁情绪^[24]。本研究的结果也显示益生菌可以显著改善 PD 非运动症状中的焦虑抑郁情绪, 为益生菌改善 PD 非运动症状治疗方面提供更多的临床数据支持。

重建肠道微环境是补充益生菌或粪便微生物群移植的最终目标, 因此需明确微环境的重要成分与结构。研究显示不同年龄组功能性便秘患者在肠道菌群数量、结构组成上差异有统计学意义^[25]。另外现有研究已证明功能性便秘患者肠道菌群组成与病情存在相关关系, 如双歧杆菌、乳酸菌数量与每周完全自发排便次数呈负相关, 肠球菌、肠杆菌数量与每周完全自发排便次数呈正相关^[26]。明确功能性便秘患者肠道菌群的变化特点, 是精准化治疗的前提。不同菌株治疗效果间的差异, 需要更多研究进一步明确。

本研究的局限性在于纳入文献数量偏少, 部分 RCT 研究的样本量较小, 益生菌对于便秘相关症状 (排便费力感、排便不尽感、肛门直肠堵塞感) 以及对肠道动力改变 (GTT) 的数据支持不够充分, 还需要开展更多大样本、高质量的 RCTs, 以及探索粪便微生物群移植对 PD 相关便秘患者肠道菌群及代谢产物的影响, 为临床应用提供更高质量的循证依据。

4 结论

综上所述, 补充益生菌制剂可有效改善 PD 患者的便秘相关症状, 增加排便频率, 改善粪便性状, 减少泻剂使用等, 并可改善 PAC-QOL 及 PD 相关焦虑抑郁。但受纳入研究数量、样本量等限制, 需要更多高质量、大样本、不同益生菌制剂研究为 PD

便秘诊治提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] Qi S, Yin P, Wang L, et al. Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2940-2944.
- [3] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [4] Claudino Dos Santos JC, Lima M, Brito G, et al. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101812.
- [5] Metta V, Leta V, Mrudula KR, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: molecular pathology and implications of gut microbiome, probiotics, and fecal microbiota transplantation [J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1154-1163.
- [6] 李晓青, 王含, 孙晓红, 等. 帕金森病消化道症状特征分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(9): 928-934.
- [7] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184.
- [8] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1600-1609.
- [9] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1480-1491.
- [10] 方秀才, 侯晓华译. 罗马 IV: 功能性胃肠病肠-脑互动异常 [M]. 北京: 科学出版社, 2016: 1134.
- [11] Sun H, Zhao F, Liu Y, et al. Probiotics synergized with conventional regimen in managing Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 62.
- [12] Du Y, Li Y, Xu X, et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 103: 92-97.
- [13] Yang XD, He XQ, Xu SQ, et al. Effect of Lacticaseibacillus paracasei strain Shirota supplementation on clinical responses and gut microbiome in Parkinson's disease. [J] *Food Funct*, 2023, 14(15): 6828-6839.
- [14] 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.
- [15] Ibrahim A, Ali R, Manaf M, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomised controlled trial [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0244680.
- [16] 孙树楠, 李芳. 乳双歧杆菌对改善帕金森病患者的焦虑和抑郁症状的作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2020, 37(4): 344-349.
- [17] Tan AH, Lim SY, Chong KK, et al. Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study [J]. *Neurology*, 2021, 96(5): e772-e782.
- [18] Zhou Y, Chen Y, He H, et al. The role of the indoles in microbiota-gut-brain axis and potential therapeutic targets: A focus on human neurological and neuropsychiatric diseases [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 239: 109690.
- [19] Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, et al. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(3): 484-494.
- [20] Ma T, Xue X, Tian H, et al. Effect of the gut microbiota and their metabolites on postoperative intestinal motility and its underlying mechanisms [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 349.
- [21] Giuliani S, Santicoli P, Tramontana M, et al. Peptide N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) activates capsaicin-sensitive primary afferent nerves in guinea-pig atria and urinary bladder [J]. *Br J Pharmacol*, 1991, 102(3): 730-734.
- [22] Gill PA, van Zelm MC, Muir JG, et al. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(1): 15-34.
- [23] Segers A, Desmet L, Thijs T, et al. The circadian clock regulates the diurnal levels of microbial short-chain fatty acids and their rhythmic effects on colon contractility in mice [J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2019, 225(3): e13193.
- [24] Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11245.
- [25] 肖岑昕, 黄恒青, 柯晓, 等. 粪菌移植在功能性便秘中的应用进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(3): 239-243.
- [26] 刘友迎, 龚国忠, 代莉, 等. 功能性便秘患者肠道菌群与病情的关系分析 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(8): 580-583.

(收稿日期: 2023-10-05)