

本文引文格式:罗雪莲,王功俊,王洁,等.阿拉伯木聚糖对帕金森病大鼠行为学和肠道菌群影响研究[J].右江民族医学院学报,2023,45(2):190-194,207.

【论著与临床报道】

## 阿拉伯木聚糖对帕金森病大鼠行为学和肠道菌群影响研究

罗雪莲<sup>1</sup>,王功俊<sup>1</sup>,王洁<sup>2</sup>,冯云<sup>3</sup>,黄晓华<sup>3</sup>,包成政<sup>1</sup>,潘敏夫<sup>1</sup>,邵榕<sup>1</sup>,李雪斌<sup>1,3,4</sup>

1. 右江民族医学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院肾内科,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院附属医院神经内科,广西 百色 533000;
4. 广西高校桂西地区高发病防治研究重点实验室,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 观察阿拉伯木聚糖(arabinoxylans, AX)对颈背部皮下注射鱼藤酮葵花油乳化液致帕金森病(Parkinson's disease, PD)大鼠的行为学及肠道菌群的影响,探讨其对PD模型大鼠的作用及相关机制。方法 选取40只SPF级健康雄性SD大鼠,空白组和假手术组各8只,其余24只造帕金森模型,并随机分为模型组、美多芭组、AX组,各组大鼠分别给予不同干预。干预14d后进行行为学实验(悬挂实验)评估各组大鼠行为学变化;免疫组化检测大鼠黑质中酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)及 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -SYNuclein,  $\alpha$ -SYN)的表达;肠道菌群16S rRNA高通量测序检测各组大鼠肠道微生物的变化。结果 AX组与模型组相比停留时间长( $P < 0.05$ );AX组与模型组相比 $\alpha$ -SYN蛋白表达较低,TH蛋白表达含量较高;肠道菌群 $\alpha$ 多样性分析,与模型组相比,AX组和美多芭组ACE、Chao1、Shannon、Simpson指数升高,菌群多样性较丰富,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );美多芭组与AX组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );线性判别分析重点菌群结果表明,AX能够升高厚壁菌门(Firmicutes)、梭状芽孢杆菌纲(Clostridia)、毛螺目(Lachnospirales)和毛螺科(Lachnospiraceae)相对丰度。结论 AX可能通过调节肠道菌群改善PD大鼠症状进而达到治疗目的,或许未来可作为PD治疗方案的选择之一。

**关键词:**帕金森病;阿拉伯木聚糖;黑质;胃肠道微生物组

中图分类号:R742.5 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)02-0190-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.004

### Effect of arabinoxylan on behavior and intestinal flora in rats with Parkinson's disease

Luo Xuelian<sup>1</sup>, Wang Gongjun<sup>1</sup>, Wang Jie<sup>2</sup>, Feng Yun<sup>3</sup>, Huang Xiaohua<sup>3</sup>,  
Bao Chengzheng<sup>1</sup>, Pan Minfu<sup>1</sup>, Shao Rong<sup>1</sup>, Li Xuebin<sup>1,3,4</sup>

1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
4. Guangxi University Key Laboratory of High Incidence Prevention and Control Research in Western Guangxi, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** This study aimed to observe the effects of arabinoxylans (AX) on the behavior and intestinal flora of rats with Parkinson's disease (PD) induced by subcutaneous injection of rotenone sunflower oil emulsion in the neck and back, and to explore the effect and related mechanism of AX on PD model rats.

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81860226);右江民族医学院横向课题(YYHX2021001);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018073)

**第一作者简介:**罗雪莲(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:帕金森病的发病机制及治疗策略,E-mail:1421637330@qq.com

**通讯作者简介:**李雪斌(1969-),男,医学博士,教授,博士、硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病发病机制,E-mail:13507766338@139.com

**Methods** A total of 40 SPF healthy male SD rats were selected, with 8 in the blank group and 8 in the sham group, and the remaining 24 rats were used to build Parkinson's disease model and were randomly divided into the model group, the madopa group and the AX group. Each group was given different interventions. After 14 days of intervention, a behavioral experiment (suspension experiment) was performed to evaluate the behavioral changes of rats in each group. Immunohistochemistry was employed to detect the expression of tyrosine hydroxylase (TH) and  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -SYN) in the substantia nigra of rats. Intestinal microbiota 16s rDNA high-throughput sequencing was used to detect the changes of intestinal microbiota in each group. **Results** Compared with the model group, AX group had a longer residence time ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, AX group had lower  $\alpha$ -SYN protein expression and higher TH protein expression. The  $\alpha$  diversity analysis of intestinal flora showed that, compared with the model group, the AX group and the madopa group had increased ACE, Chao1, Shannon and Simpson indicators, and richer diversity of intestinal flora, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the madopa group and AX group ( $P > 0.05$ ). Linear discriminant analysis showed that AX could increase the relative abundance of Firmicutes, Clostridia, Lachnospirates and Lachnospiraceae. **Conclusion** Arabinoxylan may improve the symptoms of PD rats by regulating intestinal flora and thus achieve the therapeutic purpose, which may be used as one of the options for PD treatment in the future.

**Key words:** Parkinson's disease; arabinoxylan; substantia nigra; gastrointestinal microbiome

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是神经系统退行性中最常见的疾病之一,具有不断发展的复杂层次。它一直与路易体有关的帕金森氏症的经典运动特征和黑质中多巴胺能神经元的丧失为特征<sup>[1]</sup>。在中老年人群中发病率普遍增高,严重影响到患者的生活质量<sup>[2]</sup>。PD 的临床表现包括多种运动症状和非运动症状,PD 患者的胃肠功能障碍的临床表现包括营养不良、口腔及口腔疾病、涎漏、吞咽困难、胃轻瘫、便秘、排便功能障碍<sup>[3]</sup>。当前临床上治疗 PD 用多巴胺可以暂时控制住病人的运动症状,但是非运动症状如多巴胺能神经元持续丢失的现象和胃肠道功能障碍的问题尚不能解决。因此,临床上需要更多的治疗方法和药物来延缓 PD 的进展。

阿拉伯木聚糖(arabinoxylans, AX)是在许多谷物中发现的非淀粉多糖,它具有免疫调节和益生活性,其功能活性是与结构组成密切相关的<sup>[4]</sup>。目前对于小麦 AX 的免疫调节功能的研究较少,不能确定其益生活性与免疫调节功能是否存在一定的联系,AX 的免疫调节作用可能与肠道短链脂肪酸的间接作用有关<sup>[5]</sup>。AX 作为一种膳食纤维,它们能增加双歧杆菌和乳酸菌等的有益微生物群。双歧杆菌在结肠中发酵膳食纤维时,产生的短链脂肪酸可以使肠道的 pH 值降低,并且可以抑制潜在致病菌的生长,作为一种功能性低聚糖,它的益生作用可以使许多慢性疾病的风险降低<sup>[6]</sup>。有大量研究发现肠道中的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集会使肠道的菌群失调,从而导致肠道的通透性增加,这可能会让肠神经系统中的  $\alpha$ -突触核蛋白积聚进而影响大脑,促进疾病的发生与发展<sup>[7]</sup>。故本研究基于“肠道菌群-肠-脑轴”对 PD 大鼠肠道菌群特点进行分析,观察 AX

对 PD 大鼠行为学及肠道菌群的影响,是否能通过改善肠道菌群的失调从而降低脑内  $\alpha$ -突触核蛋白的表达,为 AX 治疗 PD 提供新的思路。

## 1 材料与amp;方法

1.1 实验动物及试剂 选取 SD 成年健康雄性 SPF 级大鼠 40 只,重量体质量 150~180 g,6~8 周龄,购于湖南省长沙市天勤生物技术有限公司,实验动物生产许可证:SCXK(湘)2019-0014。所有实验大鼠均于室温 20℃左右,相对湿度 45%~55%,SPF 级动物房中单笼适应性饲养 1 周后进行实验。实验过程中严格按照实验动物理论学要求以及中华人民共和国《实验动物管理条例》完成各项饲养工作,并按实验动物 3R 原则给予人道关怀。主要实验试剂:鱼藤酮(上海希格玛贸易有限公司,货号 R8875-5G);葵花籽油(上海麦克林生化科技股份有限公司,货号 C14294665);美多芭(上海罗氏制药有限公司,货号 H10930198);AX(上海赛普瑞特分子生物科技有限公司,货号 4891668326689); $\alpha$ -突触核蛋白(上海艾博抗贸易有限公司,货号 ab27766);酪氨酸蛋白(上海艾博抗贸易有限公司,货号 ab137869)。

## 1.2 实验方法

1.2.1 实验分组 40 只 SD 大鼠,采用随机数字法随机分为 5 组,即:空白组、假手术组、模型组、美多芭组、AX 组,每组各 8 只。

1.2.2 模型制备 PD 模型制备:采用于颈背部皮下注射鱼藤酮葵花油乳化液 1.5 mg/(kg·d),鱼藤酮在葵花油中的浓度为 1.5 mg/mL,每天注射 1 次,注射按照动物体质量给药,每周停药 1 次,共 30 d。在给鱼藤酮葵花油乳化液期内,当动物出现四肢瘫痪、无法站

立行走、翻身困难、无法进食时,立即终止注射。筛选模型制作成功的标准为:发生行为学记分后(3~5 周)即终止给鱼藤酮<sup>[8]</sup>。行为学评分标准,参照文献<sup>[9]</sup>,按照表 1 评分;行为学评分 2~8 分可认为成模,按照评

分标准筛选造模成功大鼠共 24 只。假手术组:于颈背部皮下注射等规格的不含有鱼藤酮的葵花油乳化液,每天 1 次,共 30 d。

表 1 PD 模型评分标准

评分	表现
1 分	大鼠出现拒捕行为减弱、竖毛、毛色变黄变脏、弓背、主动活动减少
2 分	有得 1 分的表现,主动活动减少明显、动作迟缓,并有震颤,或有步态不稳
4 分	有得 2 分的表现,步态不稳、或不能直线行走、或行步时向一侧旋转
6 分	向单侧斜卧,单侧前肢和/或后肢瘫痪,行走困难、进食困难
8 分	单侧,前肢和/或后肢完全瘫痪,四肢拘挛,体重大幅度减轻,不能进食
10 分	濒死状态或死亡

1.2.3 给药方式及剂量 模型制备成功后,美多芭组给予美多芭混悬液 50 mg/(kg·d)灌胃,AX 组以 AX 混悬液 800 mg/(kg·d)灌胃,模型组按体质量予蒸馏水灌胃,1 天 1 次,连续 14 d。空白组及假手术组正常饲养,不予任何药物干预。

1.2.4 行为学检测 悬挂实验:用于大鼠肌张力的检测,在实验准备开始前,让实验大鼠适应环境 30 min,在距地面 1 m 处,提前准备一根直径 2 mm、长约 20 cm 的金属丝,将大鼠两前爪悬挂于水平放置的金属丝上,记录大鼠落地前的时间,如大鼠在 3 s 内跌落或仅一个爪抓住金属丝均属失败。每只大鼠重复测量 3 次,每次间隔 5 min,最后悬挂时间取 3 次平均值。

1.2.5 免疫组化染色 大鼠麻醉后,断头取脑,将全脑固定于 4%的多聚甲醛中,固定 24 h 后切下中脑,用石蜡包埋中脑组织,切片常规脱蜡至水,将切片放入 3%柠檬酸修复液高压修复,待顶开气阀后修复 10 min。将高压锅自然冷却至室温,蒸馏水水洗 5 min。加入 3%甲醇双氧水 20 min,蒸馏水水洗 5 min,PBS 浸泡 1 min。滴加 5%BSA,室温孵育 30 min 弃掉。滴加一抗工作液(稀释倍数为 1:120),4℃孵育过夜,PBS 缓冲液洗 3 次,每次 5 min。滴加二抗工作液,37℃孵育 20 min。PBS 缓冲液洗 3 次,每次 5 min。DAB 显色,自来水洗,苏木素复染、分化、反蓝、脱水,透明、封片,显微镜观察各组大鼠中脑黑质组织  $\alpha$ -SYN 蛋白和 TH 蛋白的表达情况,采集 100 倍镜下图片。结果细胞核呈蓝色,阳性结果呈棕色或棕黄色。依据阳性免疫反应的图象选取阳性表达区域,用 Image-Pro Plus 软件测定阳性免疫染色强度和面积,最后计算平均光密度值,平均光密度=积分光密度/总面积。

1.2.6 肠道菌群检测 用 1.5 mL 无菌 EP 管收集大鼠结肠粪便,收集完成后将粪便立即置于 -80℃ 冰箱保存。经过质量检测后行 16S rDNA 基因高通量测序技术检测大鼠肠道菌群,选取细菌 16S rDNA 的 V3-

V4 区域序列进行基因扩增及基因测序,通过  $\alpha$  多样性指数 ACE、Chao1、Shannon、Simpson 进行多样性比较,并且通过组间菌群差异分析找出各组之间的差异菌群。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,各组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用最小显著差数法(LSD-*t*)检验,方差不齐,采用 Dunnetts' T3 法,统计结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 悬挂实验结果 与空白组和假手术组相比,模型组大鼠悬挂实验停留时间较短( $P < 0.05$ );假手术组和空白组无明显差异( $P > 0.05$ );经过 14 d 干预后,与模型组相比,AX 组和美多芭组大鼠悬挂时间明显增长( $P < 0.05$ );AX 组和美多芭组相比无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组大鼠干预 14 d 后的悬挂时间

组别	<i>n</i>	悬挂时间变化/s
空白组	8	26.10±6.88
假手术组	8	24.38±9.24
模型组	8	6.33±2.36 <sup>a</sup>
美多芭组	8	19.84±8.76 <sup>b</sup>
AX 组	8	15.68±3.05 <sup>b</sup>
<i>F</i>		11.152
<i>P</i>		<0.001

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②与空白组和假手术组相比,a: $P < 0.05$ ,与模型组相比,b: $P < 0.05$ 。

2.2 免疫组化染色结果 如图 1 所示,阳性结果呈棕黄色。与空白组和假手术相比,模型组  $\alpha$ -SYN 表达显著升高;与模型组相比,美多芭组和 AX 组  $\alpha$ -SYN 表达明显下降。TH 蛋白在模型组中明显低表达,与模型组相比,美多芭和 AX 组中 TH 表达上升。

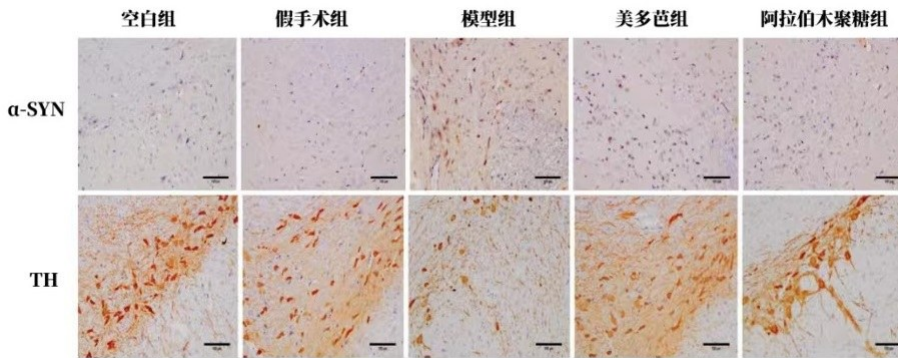


图 1 各组大鼠中脑黑质  $\alpha$ -SYN 和 TH 表达

2.3 各组大鼠肠道菌群 16S rRNA 检测结果

2.3.1 菌群  $\alpha$  多样性分析 采集大鼠结肠粪便, 进行 16S rRNA 高通量基因测序结束检测大鼠肠道菌群。菌群  $\alpha$  多样性分析结果发现, 与空白组和假手术组相比, 模型组 ACE、Chao1、Shannon、Simpson 指数降低, 菌群多样性较少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与模型组相比, AX 组 ACE、Chao1、Shannon、Simpson 指数升高, 菌群多样性较丰富, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

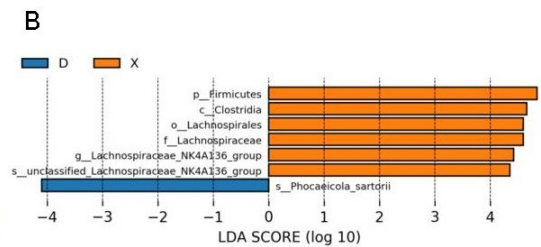
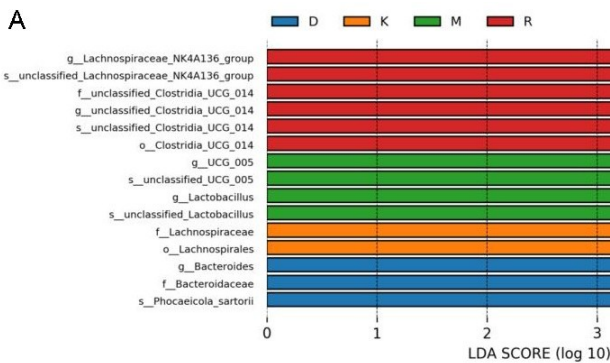
2.3.2 LEfSe 物种差异分析 采用 LEfSe 方法找到组间差异物种, 结果显示, 各组大鼠肠道菌群差异显著, 以 LDA 阈值  $> 3$  测量代表微生物具有显著差异, 如图 2A 结果空白组和假手术组中毛螺科(Lachnospiraceae)、毛螺目(Lachnospirales)和未定义的梭状芽孢杆菌丰度(Unclassified\_clostridia\_UCG\_014)增加为主, 模型组中普雷沃氏菌(Prevotellaceae)、拟杆菌门

表 3 各组大鼠  $\alpha$ -SYN 和 TH 蛋白平均光密度值

组别	n	$\alpha$ -SYN	TH
空白组	6	0.0025 $\pm$ 0.0009	0.0655 $\pm$ 0.0056
假手术组	6	0.0033 $\pm$ 0.0012	0.5674 $\pm$ 0.1053
模型组	6	0.1995 $\pm$ 0.0075 <sup>a</sup>	0.1415 $\pm$ 0.0058 <sup>a</sup>
美多芭组	6	0.0055 $\pm$ 0.0132 <sup>b</sup>	0.8130 $\pm$ 0.0075 <sup>b</sup>
AX 组	6	0.0059 $\pm$ 0.0073 <sup>b</sup>	0.4348 $\pm$ 0.0097 <sup>b</sup>
F		24.9400	58.4140
P		$< 0.001$	$< 0.001$

注: ①表内计量资料数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; ②与空白组和假手术组相比, a:  $P < 0.05$ , 与模型组相比, b:  $P < 0.05$ ; ③美多芭组与 AX 组相比,  $P > 0.05$ 。

(Bacteroidota)、拟杆菌目(Bacteroidales)、拟杆菌纲(Bacteroidia)相对丰度增加; 与模型组相比, AX 组改变主要以厚壁菌门(Firmicutes)、梭状芽孢杆菌纲(Clostridia)、毛螺目(Lachnospirales)和毛螺科(Lachnospiraceae)相对丰度增加为主。以见图 2B。



注: K 为空白组, R 为假手术组, D 为模型组, M 为美多芭组, X 为 AX 组。

图 2 AX 对 PD 大鼠肠道菌群的 LEfSe-LDA 分析

3 讨论

本研究探索了 AX 对 PD 大鼠的作用, 检测了 PD 大鼠的运动功能、中脑黑质中  $\alpha$ -突触核蛋白和酪氨酸羟化酶的表达及肠道菌群结构, 研究结果表明, 给予大鼠注射含有鱼藤酮葵花油乳化液造模后, 大鼠微生物菌群中拟杆菌门(Bacteroidota)、拟杆菌目(Bacteroid-

ales)、拟杆菌纲(Bacteroidia)相对丰度增加; 在给予 AX 干预后, 发现 PD 大鼠行为学表现和肠道菌群失调有明显的改善效果, 能够有效恢复 PD 大鼠的肌力, 延长了大鼠的悬挂时间; 重新构建 PD 大鼠肠道菌群结构, 能够升高健康菌群厚壁菌门(Firmicutes)、梭菌纲(Clostridia)、毛螺菌科(Lachnospiraceae)的丰度, 降低

致病菌群拟杆菌门(Bacteroidetes)的丰度,抑制黑质  $\alpha$ -SYN 表达的同时,增加了中脑黑质 TH 的表达,保护了多巴胺能神经元,研究提示 AX 可能通过肠道菌群-肠-脑轴来改变肠道菌群结构从而缓解 PD 症状达到治疗效果。有相关研究表明,在灌胃一定剂量的 AX 后,能够使鼠结肠内容物双歧杆菌和乳酸菌的含量增加同时使大肠杆菌和粪肠球菌含量显著降低<sup>[10]</sup>。而本研究中的菌群改变与之不同,原因可能是给予的 AX 的剂量和时间有所不同,加上动物本身之间存在的差异所导致,但是通过灌胃 AX 同样起到促进有益菌生长的作用。

在过去的 20 多年里,大量的研究已经证实了肠道微生物群与 PD 存在密切的联系<sup>[11-12]</sup>。肠道菌群不仅对胃肠道有调控作用,还对帕金森症等中枢神经系统疾病等产生重要影响<sup>[13]</sup>。众所周知,PD 通常与黑质致密部多巴胺能神经元的进行性损失有关,该区域和其他大脑区域的神经元产生含有聚集的  $\alpha$ -突触核蛋白的路易体<sup>[14]</sup>,从而表现出相关症状。便秘是最常见的非运动 PD 症状,往往先于运动功能障碍发作数十年,这可能支持肠道血脑屏障的相关的假设<sup>[15]</sup>。肠道菌群的组成和丰度失调可同时影响肠神经系统和中枢神经系统,提示存在微生物-肠-脑轴,从而引起中枢神经系统疾病。“肠道菌群-肠-脑”轴相互作用机制涉及神经和神经胶质细胞、神经递质、大脑神经营养因子、炎症因子、短链脂肪酸、循环代谢产物、血脑屏障和氧化应激等多方面<sup>[16-18]</sup>。AX 是在许多谷物中发现的非淀粉多糖,是目前公认的一种膳食纤维。现有文献表明<sup>[19]</sup>,AX 作为一种多糖,可能会影响肠道相关的微生物生长和免疫系统。研究发现肠道菌群已被认为是代谢综合征发展的重要贡献者。膳食纤维可通过调节肠道菌群和代谢终产物最终发挥有益作用<sup>[20]</sup>。AX 能够通过调整肠道菌群结构改善帕金森症状,在本研究中,通过 AX 混悬液灌胃干预后,能够提高 PD 大鼠肠道微生物中厚壁菌门 Firmicutes、梭菌纲 Clostridia、毛螺菌科 Lachnospiraceae 的丰度。其中厚壁菌门的相对丰度与 PD 病人的认知障碍息息相关,Lachnospiraceae\_UCG\_004 在 PD 病人中丰度降低并可能引起便秘,毛螺菌科的增加能够抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,从而抑制炎症反应的发生而延缓神经退行性过程<sup>[21]</sup>。

本实验采用了 AX 干预 PD 大鼠发现,AX 组悬挂试验中的悬挂时间进一步增加,同时可以使黑质中  $\alpha$ -SYN 蛋白的表达降低,并且增加黑质中 TH 蛋白的表达,起到延缓 PD 的多巴胺能神经元神经退化的作用。

综上所述,AX 可能通过调节肠道菌群的丰度及组成来改善 PD 的症状,其可能机制是使肠道菌群进行重建,促进肠道有益菌的增长,并且抑制有害菌的生

长,从而改善肠道环境;通过“肠道菌群-肠-脑”轴作用到神经系统,与此同时脑内黑质  $\alpha$ -SYN 和 TH 蛋白含量发生改变起到保护神经元细胞的作用,使得 PD 症状得到了改善,说明 AX 在 PD 的治疗上有着很好的应用前景,或许未来其可用于治疗 PD。

#### 参考文献:

- [1] KALIA L V, LANG A E. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015,386(9996):896-912.
- [2] 李琳,周云鹏,刘喜灿,等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路黄芩素对帕金森大鼠旋转行为及对脑黑质多巴胺能神经元凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(4):395-401.
- [3] FASANO A, VISANZI N P, LIU L W C, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol,2015,14(6):625-639.
- [4] MENDIS M, LECLERC E, SIMSEK S. Arabinoxylans, gut microbiota and immunity[J]. Carbohydr Polym, 2016, 139:159-166.
- [5] 赵梦丽,王丽丽,刘丽娅,等. 小麦阿拉伯木聚糖对 S180 荷瘤小鼠免疫活性及肠道代谢产物的影响[J]. 现代食品科技,2015,31(10):1-6.
- [6] 赵萌菲,王琳焱,袁艳枝,等. 小麦阿拉伯木聚糖的益生功能及对肠道微生态的调节[J]. 中国食物与营养,2019,25(4):12-16.
- [7] SCHUPFER E, PAK S C, WANG S Y, et al. The effects and benefits of arabinoxylans on human gut microbiota-a narrative review[J]. Food Biosci,2021,43(10):1267.
- [8] 徐玉英,申采薇,任秀花,等. 丹参酮 IIA 对帕金森大鼠中脑内 Caspase-12 和 CHOP 的影响[J]. 解剖学研究,2020, 42(4):309-313,327.
- [9] 陈忻,张楠,赵晖,等. 黄芩苷对鱼藤酮致帕金森大鼠黑质多巴胺能神经的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2008,25(2):174-177.
- [10] 李凌燕,刘晋,陈明,等. 富含阿拉伯木聚糖小麦提取物对小鼠肠道健康的影响[J]. 营养学报,2015,37(2):159-163.
- [11] SCHMIDT T S B, RAES J, BORK P. The human gut microbiome: from association to modulation[J]. Cell, 2018,172(6):1198-1215.
- [12] VALDES A M, WALTER J, SEGAL E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. BMJ, 2018, 361:k2179.
- [13] KIM Y K, SHIN C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments[J]. Curr Neuropharmacol, 2018,16(5):559-573.
- [14] GOEDERT M, SPILLANTINI M G, DEL TREDICI K D, et al. 100 years of Lewy pathology[J]. Nat Rev Neurol,2013,9(1):13-24.

(下转第 207 页)

- opments in molecular characterization, bioactivity, and application of arabinoxylans from different sources[J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15(1): 225.
- [7] 柴星星, 鲍波, 叶成, 等. 鱼藤酮诱导制备 SD 大鼠帕金森病模型的可行性[J]. *山东医药*, 2015, 55(1): 9-11.
- [8] YANG Y, DENG P Y, SI Y K, et al. Acupuncture at GV20 and ST36 improves the recovery of behavioral activity in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 909512.
- [9] 欧汝威, 商慧芳. 帕金森病疾病修饰治疗进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22(3): 147-154.
- [10] WANG Y J, PU Z J, ZHANG Y R, et al. Exercise training has a protective effect in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice model with improved neural and intestinal pathology and modified intestinal flora[J]. *Behav Brain Res*, 2023, 439: 114240.
- [11] LEE Y, LEE S, CHANG S C, et al. Significant roles of neuroinflammation in Parkinson's disease: therapeutic targets for PD prevention[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 416-425.
- [12] YE Q, SRIVASTAVA P, AL-KUWARI N, et al. Oncogenic *BRAF*<sup>V600E</sup> induces microglial proliferation through extracellular signal-regulated kinase and neuronal death through c-Jun N-terminal kinase[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(7): 1613-1622.
- [13] AMIN R, QUISPE C, DOCEA A O, et al. The role of tumour necrosis factor in neuroinflammation associated with Parkinson's disease and targeted therapies[J]. *Neurochem Int*, 2022, 158: 105376.
- [14] MORAIS L H, HARA D B, BICCA M A, et al. Early signs of colonic inflammation, intestinal dysfunction, and olfactory impairments in the rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(2 and 3-Spec Issue): 199-210.
- [15] 张辉, 马惠清, 王晓娟. 银杏叶提取物通过激活 Nrf2-ARE 信号通路对帕金森病大鼠发挥脑保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(8): 675-679.
- [16] OOI S L, PAK S C, MICALOS P S, et al. The health-promoting properties and clinical applications of rice bran arabinoxylan modified with shiitake mushroom enzyme—a narrative review[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2539.
- [17] MENDEZ-ENCINAS M A, CARVAJAL-MILLAN E, RASCON-CHU A, et al. Ferulated arabinoxylans and their gels: functional properties and potential application as antioxidant and anticancer agent[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 2314759.
- [18] 黄雯莉, 赵航, 树林一, 等. 阿拉伯木聚糖治疗肥胖的研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2019, 25(05): 52-56.
- [19] HUANG B, GUI M X, NI Z N, et al. Chemotherapeutic drugs induce different gut microbiota disorder pattern and NOD/RIP2/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation that lead to different degrees of intestinal injury[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e167722.
- [20] LI Y, YU P F, KESSLER A L, et al. Hepatitis E virus infection activates NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome antagonizing interferon response but therapeutically targetable[J]. *Hepatology*, 2022, 75(1): 196-212.
- 收稿日期: 2023-01-06; 修回日期: 2023-02-16
- (上接第 194 页)
- [15] CERSOSIMO M G, RAINA G B, PECCI C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms[J]. *J Neurol*, 2013, 260(5): 1332-1338.
- [16] LIU Y Q, KONG C, GONG L, et al. The association of post-stroke cognitive impairment and gut microbiota and its corresponding metabolites[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4): 1455-1466.
- [17] MOHAJERI M H, LA FATA G, STEINERT R E, et al. Relationship between the gut microbiome and brain function[J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(7): 481-496.
- [18] ZHU S B, JIANG Y F, XU K L, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 25.
- [19] MENDIS M, LECLERC E, SIMSEK S. Arabinoxylans, gut microbiota and immunity[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 139: 159-166.
- [20] HALD S, SCHIOLDAN A G, MOORE M E, et al. Effects of arabinoxylan and resistant starch on intestinal microbiota and short-chain fatty acids in subjects with metabolic syndrome: a randomised crossover study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e159223.
- [21] 万国慧, 魏晓嘉, 李佳园, 等. 甘松抗帕金森病作用及对大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021: 47(2): 499-510.
- 收稿日期: 2023-01-03; 修回日期: 2023-02-18