

# 幽门螺旋杆菌感染与帕金森病关系的研究进展

郑雨端<sup>1</sup>, 阿不来提·艾则孜<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院全科医疗科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月7日; 发布日期: 2024年1月15日

## 摘要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)在神经退行性疾病中位居第二, 其发病率仅低于阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD), 一直是当今人类社会面临的医学难题之一。大脑黑质致密部的多巴胺能神经元损失和细胞内蛋白-突触核蛋白聚集是其病理特征。多巴胺和乙酰胆碱发生失衡, 从而导致PD的发生。随着研究深入, 发现PD与幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)也有着紧密的联系。但是HP影响PD发生的确切病因及发病机制目前尚未明确。本篇综述对HP影响PD的相互关系及可能发病机制进行阐述, 并对未来早期诊断、治疗HP及预后提供新的思路。

## 关键词

帕金森病, 幽门螺旋杆菌,  $\alpha$ -突触核蛋白, 氧化应激, 脑肠轴

# Research Progress on the Relationship between *Helicobacter pylori* Infection and Parkinson's Disease

Yudian Zheng<sup>1</sup>, Abulaiti·Aizezi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>General Practice, Department of General Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 12<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 7<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 15<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 郑雨端, 阿不来提·艾则孜. 幽门螺旋杆菌感染与帕金森病关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 533-539. DOI: 10.12677/acm.2024.141074

## Abstract

Parkinson's disease (PD) ranks second among neurodegenerative diseases, and the incidence is only lower than Alzheimer's disease (AD), and has always been one of the medical problems facing human society today. The loss of dopaminergic neurons and the aggregation of intracellular protein-synuclein in the dense part of the substantia nigra are its pathological features. An imbalance occurs between dopamine and acetylcholine, which leads to the development of PD. As the research deepened, it was found that PD was also closely related to *Helicobacter pylori* (HP). However, the exact etiology and pathogenesis of HP affecting the occurrence of PD have not yet been clarified. This review elaborates the correlation and possible pathogenesis of HP on PD, and provides new ideas for the early diagnosis, treatment and prognosis of HP in the future.

## Keywords

Parkinson's Disease, *Helicobacter pylori*,  $\alpha$ -Synuclein, Oxidative Stress, Gut-Brain Axis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在 1817 年, 一位名为詹姆斯·帕金森(James Parkinson)的医生描述了几例有震颤、少动、僵直症状的患者, 这也是第一次对 PD 进行描述, 距今已有 200 余年的历史。PD 是一种进行性神经退行性疾病, 一旦发病, 便越来越严重。PD 作为在生活中普遍能见到的一类中枢神经退行性疾病, 其发生概率仅次于 AD [1], 一般来说好发于中老年群体, PD 发病年龄平均大约在 55 岁, 发病较为隐匿, 但发展速度较慢。随着年龄增加, 患病率也会随之增加[2], 其中男性的发病率更高, 我国 60 岁以上人群的 PD 患病率为 1.37% [3]。PD 农村偏远地区发病率远高于城市发病率, 而且已经严重影响到了人类的工作和生活, 使社会和家庭的负担更加繁重。预计至 2030 年我国患 HP 的人数比例将增加至约占全球患病人数的 50% [4]。大多数 PD 病例是特发性的, 与衰老、环境毒素或重金属有关。然而, 有 5%~10% 的 PD 病例是遗传性的, 存在基因突变[5], 至少有七个基因被鉴定为 PD 突变——LRRK2、ATP13A2、PINK1、DJ-1、SNCA、VPS35、PARK2 [6]。PD 的临床表现包括运动症状和非运动症状, 主要包括: 行动迟缓、静止性震颤、肌肉张力增加、姿势或者步态异常、认知功能障碍、情绪不安、抑郁症、睡眠功能障碍等异常反应。PD 的主要病理改变为基底节区的黑质多巴胺变性死亡, 导致纹状体多巴胺减少。 $\alpha$ -突触核蛋白沉积物的沉积是 PD 的主要病理标志[7], 其是一种可溶性蛋白质, 在神经元的突触前末梢显著表达[8]。

HP 分布在胃部和十二指肠的各个地方, 其传染性极强, 感染人群估计占世界人口一半以上[1]。Hp 感染不仅与消化系统疾病的发病有关, 与中枢神经系统疾病有着必然的联系, 如脑卒中、PD、肝性脑病、阿尔兹海默病和多发性硬化症等疾病。近年来研究发现 PD 患者合并 HP 感染往往运动障碍症状更为明显、药物疗效欠佳, 且多数 PD 患者伴随着不同程度消化道反应, 如长期性腹胀、食欲欠佳、便秘、胃肠道蠕动减慢等症状[9]。在泰国一项前瞻性队列研究显示根除 HP 不仅可改善晚期 PD 患者的运动波动, 还可以减少磨损症状并改善胃肠道症状[10]。然而在 2020 年马来西亚一项随机安慰剂对照试验中则显示根除 HP 不会改善 PD 的临床结果[11]。但是越来越多的研究实验证据表明 HP 与 PD 有联系, 机制尚不清

楚。现就 HP 对 PD 的致病机制的相关最新研究进展做出综述。

## 2. HP 影响 PD 的可能机制

### 2.1. 氧化应激反应

在几乎所有形式的 PD 中, 氧化应激对于多巴胺能神经元异常减少来说尤为重要。线粒体功能损伤是 PD 发病的主要病理机制, 氧化应激便是引起线粒体功能损伤的主要原因[12]。PD 患者中较高水平的氧化脂质、蛋白质和核酸, 较低水平的还原性谷胱甘肽也支持这一观点。丙二醛发生过氧化反应后在 PD 患者中含量也会显著增高。多项研究表明, 酪氨酸羟化酶和单胺氧化酶可以使多巴胺能神经元更容易受到氧自由基损伤, 因为这些酶能够使机体产生活性氧, 最终导致 PD 的发生。氧化应激直接或间接导致线粒体功能障碍, Complex-I 活性的丧失, 影响多巴胺神经递质代谢[13]。中枢神经系统(CNS)相对缺乏抗氧化剂, 这使得 CNS 神经元相对更容易受到氧化损伤[14]。HP 感染会损伤胃黏膜细胞, 影响同型半胱氨酸的再甲基化代谢途径, 使 PD 患者体内同型半胱氨酸升高, 诱导氧化应激反应, 引起神经元损伤[15]。小胶质细胞介导的持续炎症反应也可能导致氧化应激和线粒体功能障碍, 导致  $\alpha$ -突触核蛋白聚集[16], 导致 PD 中的多巴胺神经元损伤。有研究表明, HP 的脂多糖还可激活 NF- $\kappa$ B 途径, 通过诱导氧化应激加重运动功能障碍、多巴胺神经元损伤、胶质细胞活化和相关介质释放[17]。同时 Jing-Yi He 等人的研究发现神经炎症和氧化应激对 PD 患者病情进展具有协同作用。但是氧化应激后发生神经炎症比神经炎症后发生氧化应激导致多巴胺神经元损失更多[18]。在罗晨, 肖波等人的研究中首次发现 PD 患者 I 型 HP 菌株(高毒力型)感染可能更容易导致 PD 的发生[19]。

### 2.2. 免疫与炎性机制

炎性机制对 PD 患者的发生与发展起着至关重要的作用, PD 患者的纹状体区和脑脊液区白细胞介素(IL-1、IL-4、IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、干扰素(IFN)明显高于正常人[20]。TNF- $\alpha$  可对血脑屏障造成损伤, 导致基质金属蛋白酶上调, 从而引起 BBB 的通透性增加[21]。神经炎症主要是由脑中的星形胶质细胞和小胶质细胞引起的, 小胶质细胞分为促炎(M1)和抗炎(M2)两种表型[22], 其中小胶质细胞的过度激活是导致炎症反应的重要环节。随着疾病进展, 小胶质细胞不断被  $\alpha$ -突触核蛋白、环境毒素或病原体激活, 并表达为 M1 表型, 产生炎症级联反应, 最终导致神经元进行性丧失[5]。HP 感染的患者在内毒素和脂多糖的作用下, 激活小胶质细胞产生 IL-1、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN 等大量促炎细胞因子。反过来, 产生的毒性因子, 又可以进一步激活小胶质细胞, 两者之间互相影响, 激活小胶质细胞可能有助于  $\alpha$ -突触核蛋白错误折叠的启动。大量研究显示 HP 感染后产生的炎性因子, 可破坏血脑屏障, 引起神经元的凋亡[23]。一氧化氮(NO)可经迷走神经途径引起路易小体异常积蓄, 脑内升高的 IL-1、TNF- $\alpha$  又可以诱导一氧化氮合成酶(iNOS)的表达, 从而进一步引起 NO 增多。通过 NO 和线粒体 Fas-FasL 通路等细胞凋亡途径启动细胞凋亡, 从而导致神经变性。也有人认为, 小肠细菌过度生长的存在与 PD 患者便秘和里急后重症状的加重有关。其可能通过增加肠道通透性和细菌易位在运动功能障碍的发展中发挥作用, 引发肠道神经系统(ENS)的退行性病变, 促进炎症反应的发生[24]。

### 2.3. 干扰左旋多巴的吸收

左旋多巴通过血脑屏障需要在 L 型氨基酸转运蛋白(LAT)的帮助下脱羧成多巴胺, 多巴胺对突触后多巴胺 D2 (可能还有 D3)受体发挥药理作用。然而, 这种脉冲多巴胺信号是短暂的, 并且通过神经元单胺氧化酶(MAO)和儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)的作用发生快速降解[25]。胃肠道的 PH 值、蠕动强度、排空时间等原因均可影响到左旋多巴的吸收率。HP 可能会干扰左旋多巴的吸收和药代动力学特性, 有实验

还表明左旋多巴可以直接刺激 HP 生长, 从而降低药物的生物利用度[25]。且体外研究表明, 在富含左旋多巴的培养基中, Hp 的生长速度要比在与正常胃环境相似的培养基中快[26], 药物左旋多巴可对 HP 产生滋养作用, 加快其胃内的繁殖。胃酸大量分泌时, 会损害左旋多巴, 从而降低左旋多巴的治疗效果。Hp 感染会对胃十二指肠粘膜造成损害, 使胃肠道 PH 值升高、胃排空及蠕动减慢, 进一步影响左旋多巴的吸收[27]。

## 2.4. HP 和细胞毒素的产生

HP 产生的空泡细胞毒素 A (VacA)、细胞毒素相关蛋白(CagA)等, 可通过影响上皮细胞、T 细胞、树突状细胞、B 细胞和巨噬细胞以多种方式促进细菌定殖和增强毒力。HP 菌株可分为两大类: 其中拥有 CagA 基因的毒株属于 I 型, 其毒力较高, 而 II 型毒株不含此细胞毒素[28]。空泡细胞毒素 A 可导致细胞凋亡, 还可干扰线粒体膜, 阻断 T 细胞增殖, 损伤血管内皮细胞, 引起胃肠蠕动减慢及胃排空障碍而干扰药物吸收[29]。VacA 可以引起内质网应激的扩张内质网(ER)的形成来诱导细胞凋亡。人体感染 HP 后,  $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶可以通过转糖基化作用生成糖基化胆固醇, 其存在三种亚型, 可能有直接神经毒性作用, 进一步引起脑内的多巴胺能神经元变性[30]。 $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶(GCase)缺乏, 能会促进细胞内部或突触膜中的  $\alpha$ -突触核蛋白寡聚化, 从而导致 PD 的发生。1996 年 Altschuler 发现 HP 可能会合成 PD 诱导毒素, 类似于 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶, 可使大脑内多巴胺能神经元的大量丢失, 引起多巴胺与乙酰胆碱失衡, 导致 PD 的发病[31]。 $\beta$ -N 甲基氨基-L-丙氨酸(BMAA)是一种兴奋性毒素, 可以激活代谢型谷氨酸受体, 其含量在 PD 患者的脑中增加[2], 从而降低主要抗氧化剂谷胱甘肽的水平。BMAA 蛋白还能影响  $\alpha$ -突触核蛋白的错误折叠和聚集。

## 2.5. 脑肠轴

脑肠轴是一个双向通信系统, 肠道菌群可以经过迷走神经对中枢神经系统造成影响, 迷走神经是肠道和大脑之间连接的关键组成部分, 包括与肠神经系统相关的大脑功能, 以及黑质和肠神经系统如何改变各种肠道分泌物和免疫反应[6]。HP 通过改变肠道菌群结构, 通过多个机制对脑肠轴进行调控。这也证实了公认的 Braak 理论, 提出 PD 起始可能首先起源于胃肠道, 影响迷走神经进而影响到大脑的假说[32]。2006 年, Braak 和其同事发现  $\alpha$ -突触核蛋白在中枢神经系统中沿着相邻的神经通路扩散, 并认为  $\alpha$ -突触核蛋白病理可能始于胃肠道中的病原体, 然后以朊病毒的方式扩散到迷走神经的背侧运动核, 从那里向上到达中脑被盖并向前延伸[33], 影像学进一步支持了这一机制。肠道微生物群可以通过多种途径与大脑交流, 胃肠道中  $\alpha$ -突触核蛋白沉积物的积累也可通过迷走神经扩散到中枢神经系统, 并导致多巴胺能神经元变性[34]。

## 2.6. 肠道菌群失调

在过去的几十年里, 微生物学和神经科学领域变得越来越紧密。胃肠道微生物组与 HP 之间存在关联, 并且认识到肠道微生物组可以通过肠道和大脑之间的复杂双向通讯来发挥作用[35]。在鱼藤酮模型中, 慢性压力会触发下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴)的失调, 最终可能导致菌群失调。肠道内共生菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌)所占比例降低, 致病菌(大肠杆菌)比例上升。如果长期在这种菌群失调环境中可能会导致肠道通透性增加, 可能会影响胃肠道上皮细胞、免疫系统, 以及肠道神经系统的正常生理功能[36], 从而产生“肠漏”、结肠炎和嗅觉障碍。菌群失调还可能导致细胞退化、炎症反应和细胞能量失衡, 伴有氧化应激增强。

## 3. 总结

目前研究表明, HP 导致发生 PD 是多因素所致, 如氧化应激、免疫与炎症机制、脑肠轴、影响左旋

多巴的疗效、细胞毒素的产生、菌群失调等。HP 可影响 PD 的发生与发展, 根除 HPp 后 PD 患者的临床症状及预后可得以改善。虽然 HP 对 PD 的影响机制已有很多最新的研究成果, 但仍需要大量的高质量随机对照研究进一步来确定两者之间的关系。同时也存在很多待研究的问题, 例如 HP 对 PD 的影响程度与 HP 患者 I 型或者 II 型毒株有无关系, 患者服用的药物之间是否会互相影响以及 HP 与其他肠道菌群的相互影响机制。

#### 4. 发展与展望

HP 起病较为隐匿, 同时在研究过程中发现了许多生物学标志物, 这让 PD 在早期就能更好地被诊断。临床上最有希望的前驱 PD 生物标志物包括肠功能障碍, 快速动眼睡眠行为障碍, 嗅觉缺陷和情绪障碍。同时神经影像学技术也有所进展, 如包括单光子发生断层扫描、正电子发射断层扫描、磁共振成像和经颅超声检查在内的研究性神经成像技术。最新的研究技术使用更广泛的网络全球通用的非靶向策略, 例如基因组学, 蛋白质组学和代谢组学, 可从正常人和受疾病影响的个体中识别组织中的多种生物标志物 [37]。近年随着脑肠轴研究的深入, 已经认识到 HP 感染通过免疫、神经内分泌和直接神经机制对 PD 的发病及治疗产生明显影响。我们可从肠道微生物角度出发, 进一步发掘肠道神经系统内的外周生物标志物。由于左旋多巴吸收的主要部位是近端小肠, 因此, 研究近端小肠中左旋多巴治疗的潜在细菌干扰也至关重要。在未来的发展时间里, 相信我们对 PD 一定会有新的认识与进展, 在 PD 的预防和治疗上能有更新的、更有效的方法。

#### 参考文献

- [1] Hooi, J.K.Y., Lai, W.Y., Ng, W.K., *et al.* (2017) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **153**, 420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- [2] Chhetri, J.K., Mei, S., Wang, C., *et al.* (2023) New Horizons in Parkinson's Disease in Older Populations. *Age and Ageing*, **52**, afad186. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad186>
- [3] 李淑华, 陈海波. 我国近十年帕金森病研究进展回顾与展望[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2023, 30(1): 3-9.
- [4] 任红丹, 闫咏梅, 周粉峰. 帕金森病运动并发症的影响因素及预防研究进展[J]. 预防医学, 2021, 33(4): 364-368.
- [5] Yu, H., Chang, Q., Sun, T., *et al.* (2023) Metabolic Reprogramming and Polarization of Microglia in Parkinson's Disease: Role of Inflammasome and Iron. *Ageing Research Reviews*, **90**, Article 102032. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102032>
- [6] Moustafa, S.A., Mohamed, S., Dawood, A., *et al.* (2021) Gut Brain Axis: An Insight into Microbiota Role in Parkinson's Disease. *Metabolic Brain Disease*, **36**, 1545-1557. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00808-2>
- [7] Jin, M., Wang, S., Gao, X., *et al.* (2024) Pathological and Physiological Functional Cross-Talks of  $\alpha$ -Synuclein and Tau in the Central Nervous System. *Neural Regeneration Research*, **19**, 855-862. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382231>
- [8] Alabi, A.O., Ajayi, A.M., Ben-Azu, B., *et al.* (2019) Methyl Jasmonate Abrogates Rotenone-Induced Parkinsonian-Like Symptoms through Inhibition of Oxidative Stress, Release of Pro-Inflammatory Cytokines, and Down-Regulation of Immunopositive Cells of NF-kappaB and Alpha-Synuclein Expressions in Mice. *Neurotoxicology*, **74**, 172-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.07.003>
- [9] Umemoto, G. and Furuya, H. (2020) Management of Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease and Related Disorders. *Internal Medicine*, **59**, 7-14. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2373-18>
- [10] Lolekha, P., Sriphanom, T. and Vilaichone, R.K. (2021) *Helicobacter pylori* Eradication Improves Motor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease Patients: A Prospective Cohort Study (HP-PD Trial). *PLOS ONE*, **16**, e0251042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251042>
- [11] Tan, A.H., Lim, S.Y., Mahadeva, S., *et al.* (2020) *Helicobacter pylori* Eradication in Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Movement Disorders*, **35**, 2250-2260. <https://doi.org/10.1002/mds.28248>
- [12] Chen, Z., Rasheed, M. and Deng, Y. (2022) The Epigenetic Mechanisms Involved in Mitochondrial Dysfunction: Implication for Parkinson's Disease. *Brain Pathology*, **32**, e13012. <https://doi.org/10.1111/bpa.13012>

- [13] Konovalova, J., Gerasymchuk, D., Parkkinen, I., *et al.* (2019) Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 6055. <https://doi.org/10.3390/ijms20236055>
- [14] Qadri, R., Goyal, V., Behari, M., *et al.* (2021) Alteration of Mitochondrial Function in Oxidative Stress in Parkinsonian Neurodegeneration: A Cross-Sectional Study. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **24**, 506-512. [https://doi.org/10.4103/aian.AIAN\\_392\\_20](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_392_20)
- [15] 赵丽丽, 张硕, 陈莹, 等. 血浆同型半胱氨酸、尿酸在帕金森病中表达水平的研究[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(1): 1-4.
- [16] Isik, S., Yeman Kiyak, B., Akbayir, R., *et al.* (2023) Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Cells*, **12**, Article 1012. <https://doi.org/10.3390/cells12071012>
- [17] Esteves, A.R., Silva, D.F., Banha, D., *et al.* (2023) LPS-Induced Mitochondrial Dysfunction Regulates Innate Immunity Activation and  $\alpha$ -Synuclein Oligomerization in Parkinson's Disease. *Redox Biology*, **63**, Article 102714. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102714>
- [18] He, J.Y., Li, D.D., Wen, Q., *et al.* (2023) Synergistic Effects of Lipopolysaccharide and Rotenone on Dopamine Neuronal Damage in Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 2281-2291. <https://doi.org/10.1111/cns.14180>
- [19] 罗晨, 肖波, 刘人恺, 等. 幽门螺旋杆菌感染对帕金森病患者血清氧化应激状态及血小板线粒体功能的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15(5): 342-345, 348.
- [20] 温雅, 王珊, 刘琦, 等. 帕金森病病人血清白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$  及肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平变化及其临床意义[J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 54-57.
- [21] Shamsdin, S.A., Khazraei, H., Rahimi Jaberli, A., *et al.* (2022) Evaluation of Inflammatory Cytokine and Anti *Helicobacter pylori* Antibodies in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, **14**, 96-102. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.261>
- [22] Sarkar, S. (2022) Microglial Ion Channels: Key Players in Non-Cell Autonomous Neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*, **174**, Article 105861. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105861>
- [23] Lim, M.C.C., Jantaree, P. and Naumann, M. (2023) The Conundrum of *Helicobacter pylori*-Associated Apoptosis in Gastric Cancer. *Trends in Cancer*, **9**, 679-690. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.04.012>
- [24] Losurdo, G., Salvatore D'Abramo, F., Indelicati, G., *et al.* (2020) The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3531. <https://doi.org/10.3390/ijms21103531>
- [25] Nyholm, D. and Hellstrom, P.M. (2021) Effects of *Helicobacter pylori* on Levodopa Pharmacokinetics. *Journal of Parkinson's Disease*, **11**, 61-69. <https://doi.org/10.3233/JPD-202298>
- [26] 曹羽. 青海地区幽门螺杆菌感染对帕金森病影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2020.
- [27] Leta, V., Klingelhoefer, L., Longardner, K., *et al.* (2023) Gastrointestinal Barriers to Levodopa Transport and Absorption in Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, **30**, 1465-1480. <https://doi.org/10.1111/ene.15734>
- [28] Mohammadzadeh, R., Menbari, S., Pishdadian, A., *et al.* (2023) *Helicobacter pylori* Virulence Factors: Subversion of Host Immune System and Development of Various Clinical Outcomes. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **25**, e23. <https://doi.org/10.1017/erm.2023.17>
- [29] Chauhan, N., Tay, A.C.Y., Marshall, B.J., *et al.* (2019) *Helicobacter pylori* VacA, a Distinct Toxin Exerts Diverse Functionalities in Numerous Cells: An Overview. *Helicobacter*, **24**, e12544. <https://doi.org/10.1111/hel.12544>
- [30] Garcia-Sanz, P.J., Aerts J.M.F.G. and Moratalla, R. (2021) The Role of Cholesterol in Alpha-Synuclein and Lewy Body Pathology in GBA1 Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **36**, 1070-1085. <https://doi.org/10.1002/mds.28396>
- [31] Narmashiri, A., Abbaszadeh, M. and Ghazizadeh, A. (2022) The Effects of 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on the Cognitive and Motor Functions in Rodents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **140**, Article 104792. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104792>
- [32] Chao, Y.X., Gulam, M.Y., Chia, N.S.J., *et al.* (2020) Gut-Brain Axis: Potential Factors Involved in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 849. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00849>
- [33] Shannon, K.M., Bloem, B.R., Brundin, P., *et al.* (2022) Infections and Changes in Commensal Bacteria and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, S45-S51. <https://doi.org/10.3233/JPD-223271>
- [34] Chen, Q.Q., Haikal, C., Li, W., *et al.* (2019) Gut Inflammation in Association with Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**, Article 218. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00218>
- [35] Lubomski, M., Tan, A.H., Lim, S.Y., *et al.* (2020) Parkinson's Disease and the Gastrointestinal Microbiome. *Journal of Neurology*, **267**, 2507-2523. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09320-1>

- [36] Hayes, M.T. (2019) Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, **132**, 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- [37] Heim, B., Peball, M., Hammermeister, J., *et al.* (2022) Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, **12**, 1115-1123. <https://doi.org/10.3233/JPD-213012>