

肠道菌群代谢左旋多巴的研究进展

王娟 刘苏芳 赵宇婷 赵强 唐洁 王普清

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)04-0418-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.020

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种好发于中老年人的神经退行性疾病,随着年龄的增加发病率也呈现增高的趋势^[1-2]。目前,全球PD患者超过600万人,预计到2040年将超过1200万人^[2]。然而,PD病因和发病机制仍不完全清楚,一般认为与环境、老化、遗传等因素有关^[3-4];主要的病理改变包括中脑黑质多巴胺能神经元变性坏死和 α 突触核蛋白的形成^[3];临床上主要表现为运动迟缓、震颤、肌强直等运动症状和感觉异常、自主神经功能紊乱、精神认知功能障碍等非运动症状^[4-5];目前以药物替代治疗为主,首选药物为左旋多巴^[6]。1994年Sage^[7]发表文献表示左旋多巴随着使用时间的延长,原有的剂量不能很好控制患者症状而出现运动波动。在过去的工作中临床医生也发现同一剂量的左旋多巴在不同患者身上存在着疗效差异,导致这些差异的原因可能与PD的自然进程、药物的相互作用、肠道细菌等有关,目前具体原因还不完全清楚^[6,8-9]。近十年来,肠道微生物与左旋多巴代谢的研究逐渐成为热点,本研究主要就肠道菌群代谢左旋多巴的研究进展进行综述。

1 外周代谢左旋多巴的酶

左旋多巴是一种与芳香族氨基酸结构类似的中性氨基酸^[10];自1968年引入PD治疗以来一直是治疗PD的一线药物和金标准^[10]。左旋多巴口服后在小肠上段通过中性氨基酸转运系统吸收入血^[11],再经血脑屏障进入大脑,随后在芳香族氨基酸脱羧酶(Aromatic amino acid decarboxylase, AADC)作用下在中脑脱羧转变为多巴胺发挥治疗作用^[12],因此患者常在餐后1h服用此药,以避免饮食中蛋白质竞争氨基酸转运系统造成药物生物利用度降低。除饮食干扰外,影响左旋多巴疗效的最大因素是药物在外周的降解,其中降解代谢最常见的酶为AADC和儿茶酚胺甲氧基转移酶(Catecholamine methoxytransferase, COMT)^[12]。左旋多巴在外周AADC作用下降解为多巴胺造成体位性低血压、恶心、呕吐等^[13],也可被COMT代谢为儿茶酚胺诱发心律失常^[13]。因此,临床上左旋多巴通常与AADC抑制剂如卡比多巴、COMT抑制剂如恩他卡朋等联合使用以降低其外周

代谢。但是,即使同时联用AADC抑制剂,仍有约56%左旋多巴在外周被代谢,其机制并不明确^[14]。因此,进一步降低左旋多巴在外周代谢不仅可以减少药物剂量,也可在一定程度上避免药物的不良反应。

2 肠道中代谢左旋多巴的细菌

除了外周酶代谢左旋多巴以外,近些年的研究表明肠道微生物与左旋多巴的代谢也有密切关联。2019年Van Kessel及其同事首次报道在帕金森病肠道中高水平酪氨酸脱羧酶可以降低左旋多巴的原位水平^[15],这是一项具有划时代意义的发现,他们首次报道肠道相关细菌通过酪氨酸脱羧酶将左旋多巴脱羧为多巴胺,解释了左旋多巴在治疗PD患者时增加剂量的原因,强调了微生物在药物生物利用度中的作用,进而提出含有酪氨酸脱羧酶(Tyrosine decarboxylase, TyrDC)基因的细菌或者TyrDC基因在未来可能作为一种预测患者对左旋多巴反应性的生物标志物。同年6月Maini Rekdal首次通过跨学科联合的方法发现在肠道将左旋多巴代谢为酪氨酸的细菌主要是粪肠球菌,进一步将酪氨酸代谢为m酪胺的主要是迟缓埃格特菌^[14]。

2.1 粪肠球菌

2016年Zhu等发现食物中的一种短乳杆菌可以通过磷酸吡哆醛(Pyridoxal phosphate, PLP)依赖性酪氨酸脱羧酶(TyrDC)在体外将左旋多巴代谢为多巴胺^[16]。2019年6月Maini Rekdal在体外分别将左旋多巴与野生型粪肠球菌和突变型粪肠球菌(TyrDC基因被破坏)培养,结果表明仅野生型粪肠球菌可以脱羧左旋多巴,但是两种菌株生长无明显差异,这表明粪肠球菌TyrDC确实可以脱羧左旋多巴^[14];随后,Maini Rekdal等人将粪肠球菌分别与左旋多巴和左旋多巴联合卡比多巴进行共同培养,结果表明人AADC抑制剂不能抑制细菌TyrDC脱羧过程^[14]。2022年上海瑞金医院肖勤教授团队基于TyrDC基因丰度高的PD患者左旋多巴每日剂量普遍偏高这一现象,通过交叉验证和外部验证进一步研究发现有关TyrDC基因丰度可作为PD患者对左旋多巴反应预测性指标^[17],与此前多篇文献观点一致。基于这些研究结果,在未来临床上可以通过预先检测PD患者TyrDC基因丰度来判断患者对左旋多巴的反应性,给予适合的药物剂量来避免针对个体而言的“高剂量”副作用;也可以提供一个通过调控肠道菌群来提高左旋多巴生物利用度的新思路即通过下调TyrDC基因来降低左旋多巴在外周的降解;还可以根据相关操作进一步去探索肠道中其他代谢左旋多巴细菌是否存在类似现象,寻找更多的治疗靶点。

基金项目:湖北省科技计划项目(2023BCB140);湖北省自然科学基金(2023AFD045)

作者单位:441000 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院神经内科[王娟(在读研究生) 刘苏芳(在读研究生) 赵宇婷(在读研究生) 唐洁 王普清(通信作者)];湖北省帕金森病临床医学研究中心(赵强)

2.2 迟缓埃格特菌

直到2019年,Maini Rekdal通过比对儿茶酚胺脱羟基酶并在真菌培养基中经过多代富集首次找到一种脱羟基细菌菌株——迟缓埃格特菌,属放线菌属,可将多巴胺代谢为酪胺,并利用多巴胺诱导加厌氧环境,他们识别出一种脱羟基酶(Dopamine dehydroxylase, Dadh)^[14];接下来为了评估Dadh活性,他们选取肠道中拥有Dadh基因的24种菌株,结果仅10种能代谢多巴胺产生酪胺^[14];为了弄清其中原因,他们分别对代谢组和非代谢组菌株进行RNA测序,发现在代谢组中Dadh第506位是精氨酸,而非代谢组中是丝氨酸,这表明了Dadh中第506位核苷酸的多样性决定了酶的功能活性^[14],这让我们更加注重去探讨由功能呈现所带来的分子机制,而非直接通过蛋白质决定功能。迟缓埃格特菌通过Dadh代谢左旋多巴为m酪胺,这种转变可能与左旋多巴的副作用有关,且代谢产物m酪胺在人体的生物活性及对人体肠道微生物的影响目前尚未有相关报道,因此我们在未来的研究中可以进一步通过试验探索该多巴胺的代谢途径及代谢产物对人体的影响。

2.3 生孢梭菌

2020年Van Kessel报道生孢梭菌可通过脱氨基途径来代谢左旋多巴^[18]。早在1976年Elsden等^[19]人报道肠道厌氧细菌如生孢梭菌可以通过脱氨基途径来代谢芳香族氨基酸,且代谢产物对机体胃肠道症状、肠道屏障稳定等都有一定的影响^[18,20]。Van Kessel等人基于生孢梭菌通过同样脱氨基途径来代谢左旋多巴的假设,设计体外实验,结果发现左旋多巴被脱氨代谢为3-(3,4-二羟基苯基)丙酸[3-(3,4-Dihydroxyphenyl) propionate, DHPPA]且该途径不受芳香族氨基酸抑制^[18]。DHPPA是一种酚酸,可通过进食多酚类食物使肠道中水平增高^[21]。在排除饮食干扰后与对照组比较,70%PD患者出现DHPPA水平升高,且DHPPA在体外实验中观察到对乙酰胆碱所诱导的回肠肌肉收缩有一定的抑制作用^[18]。PD患者非运动症状中最常见的就是便秘,有研究表明80%~90%PD患者存在便秘^[22],且为顽固性便秘。小肠运动减慢为小肠细菌过度生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)形成的常见原因,且产生甲烷的细菌可能导致便秘风险增加5倍^[23]。因此,该研究给我们1个新的思路,我们可以通过设计试验去探究体内DHPPA与小肠运动、便秘之间的关系,对于研究便秘病因提供1个新的角度,为将来解决便秘问题提供1个新的靶点。

2.4 幽门螺杆菌

2001年Pierantozzi等^[24]人报道根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)后可以通过改变左旋多巴药代动力学来改善PD患者运动波动情况。2018年McGee^[25]研究结果显示对于合并Hp感染的PD患者比无Hp感染患者症状更重,根治Hp后PD患者运动症状好转且左旋多巴吸收到改善^[25-26]。这些表明Hp在一定程度上可能参与左旋多巴代谢。但到目前为止, Hp干扰PD左旋多巴代谢的具体机制仍不清楚,可能与Hp直接代谢药物、延缓胃排空、损伤十二指肠黏膜等因素有关^[27-28]。但2020年Tan^[29]通过双盲随机对照试验发现根治Hp后对PD的运动症状和非运动症

状均无改善作用,这表明Hp与PD的关系在现阶段仍没有统一论。因此,我们还需要扩大样本量及多中心研究来探讨Hp与PD之间的联系及其分子机制。

2.5 小肠细菌过度生长

小肠细菌过度生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是一种与吸收不良有关的综合征,主要诊断标准为肠道细菌水平超过105 CFU/mL^[30],在临床上主要表现为腹痛、腹胀、腹泻、便秘等肠道症状^[31]。2021年一项meta分析报道PD患者中SIBO感染率为46%^[1];2013年Fasano^[30]在临床上根除PD患者SIBO后患者运动症状明显改善;2014年Tan^[31]报道PD患者合并SIBO,运动症状更明显且关期更长。这可能是因为SIBO引起肠道菌群失调,诱发肠道炎症反应,破坏肠道粘膜屏障,干扰左旋多巴吸收,加快PD进展。关于SIBO对左旋多巴的具体影响及机制,在现有文献中没有研究报道。因此,SIBO也可以看作有关改善PD症状的潜在方向,用来减缓PD进展。

2.6 双歧杆菌

基于PD患者粪便检测中可见双歧杆菌丰度增加这一现象^[32],Cirstea等^[33]人开展临床和体外试验来研究双歧杆菌代谢药物的能力,在PD患者中双歧杆菌丰度与左旋多巴的剂量呈正相关;在体外试验中某些共生双歧杆菌能够通过脱氨基途径来代谢左旋多巴;但在这项研究中患者口服药物恩他卡朋在其他文献中也有报道对双歧杆菌有一定影响,且体外试验中左旋多巴的转化率仅约为2%^[33],这均不能完全说明双歧杆菌能够代谢左旋多巴。因此,我们需要在体外进行不同梯度的药物水平来观察双歧杆菌对左旋多巴的影响以及扩大临床样本量来更好地规避混杂因素的影响。

3 干预或调控肠道菌群改善帕金森病的症状

3.1 粪菌移植

粪菌移植是通过将健康人肠道微生物移植到患者体内,以恢复患者失调的肠道微生物^[34]。在临床试验中给PD患者移植正常人的粪菌后其肠道菌群的群落得到改善,患者运动及非运动症状均得到有效改善^[3,35]。但是,粪菌移植的安全性及可靠性、粪菌来源及粪菌活性的保持、肠菌定植、操作过程中感染问题等还需要进一步去研究^[34],因此粪菌移植在临床上广泛应用仍还有很长路要走。

3.2 其他方法

肠道是左旋多巴外周代谢的主要场所之一,通过调节菌群来达到改善PD症状的目的仍是当前的热门话题。例如,通过膳食纤维饮食可以增加肠道中产短链脂肪酸的细菌^[36],其产物可以改善肠道屏障功能,减轻PD患者炎症反应;通过口服抗生素如利福昔明^[37]可以改善PD患者运动症状;通过补充肠道益生菌^[38]如双歧杆菌、枯草杆菌,PD症状得到改善。因此,通过调节肠道菌群改善PD症状是有一定成效的,但是也有一定局限和隐患,例如长期应用抗生素不仅造成抗生素耐药,而且易形成肠道菌群失调而造成胃肠道功能失调,从而加重疾病,因此我们需要进一步研究,争取找到副作用最小同时对治疗疾病有益的药物及其剂量。

4 结束语

左旋多巴仍是治疗 PD 的首选用药,在疾病的不同阶段都可以改善 PD 运动症状,但是随着用药时间的延长,患者会出现运动症状加重和疗效降低。通过对肠道菌群和帕金森病药物之间相互影响的研究,为治疗 PD 寻找新的潜在治疗靶点。展望未来,我们可以通过使用相关酶抑制剂来抑制其对帕金森病药物的分解代谢、通过抗生素下调 TDC 基因、服用益生菌来增加肠道有益菌以及通过粪菌移植重建肠道菌群来达到改善药物疗效的目的,当然我们还需要进行更多基础研究和临床研究来证明这些方法的安全性及可行性。

参 考 文 献

[1] Li XQ, Feng X, Jiang ZX, et al. Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Gut Pathog, 2021, 13(1): 25.

[2] 李春蕊, 张振涛. 帕金森病的生物标志物研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(3): 321-324.

[3] 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.

[4] 周甜甜, 苑玉和, 陈乃宏. 帕金森病的病因学[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 877-878.

[5] Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism[J]. Am J Med, 2019, 132(7): 802-807.

[6] Leta V, Klingelhoefer L, Longardner K, et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2023, 30(5): 1465-1480.

[7] Sage JI, Mark MH. Basic mechanisms of motor fluctuations[J]. Neurology, 1994, 44(7 Suppl 6): S10-S14.

[8] Bianchine JR, Shaw GM. Clinical pharmacokinetics of levodopa in parkinson's disease[J]. Clin Pharmacokinet, 1976, 1(5): 313-338.

[9] van Kessel SP, El Aidy S. Contributions of gut bacteria and diet to drug pharmacokinetics in the treatment of Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1087.

[10] Camargo SMR, Vuille-dit-Bille RN, Mariotta L, et al. The molecular mechanism of intestinal levodopa absorption and its possible implications for the treatment of Parkinson's disease[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 351(1): 114-123.

[11] Lewitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(23): 2468-2476.

[12] Koller WC. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2000, 55(11 Suppl 4): S2-S7.

[13] Kurth MC, Adler CH. COMT inhibition: a new treatment strategy for Parkinson's disease[J]. Neurology, 1998, 50 (5 Suppl 5): S3-14.

[14] Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for levodopa metabolism[J]. Science, 2019, 364(6445): eaau6323.

[15] van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 310.

[16] Zhu HX, Xu GC, Zhang K, et al. Crystal structure of tyrosine decarboxylase and identification of key residues involved in conformational swing and substrate binding[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 27779.

[17] Zhang Y, He XQ, Mo CJ, et al. Association between microbial tyrosine decarboxylase gene and levodopa responsiveness in pa-

tients with Parkinson disease[J]. Neurology, 2022, 99 (22): e2443-e2453.

[18] van Kessel SP, de Jong HR, Winkel SL, et al. Gut bacterial deamination of residual levodopa medication for Parkinson's disease[J]. BMC Biol, 2020, 18(1): 137.

[19] Elsden SR, Hilton MG, Waller JM. The end products of the metabolism of aromatic amino acids by clostridia[J]. Arch Microbiol, 1976, 107(3): 283-288.

[20] Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites[J]. Nature, 2017, 551(7682): 648-652.

[21] Jenner AM, Rafter J, Halliwell B. Human fecal water content of phenolics; the extent of colonic exposure to aromatic compounds[J]. Free Radic Biol Med, 2005, 38(6): 763-772.

[22] Fasano A, Visanji NP, Liu LW, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(6): 625-639.

[23] Justich MB, Rojas OL, Fasano A. The role of helicobacter pylori and small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease[J]. Semin Neurol, 2023, 43(4): 553-561.

[24] Pierantozzi M, Pietroiusti A, Galante A, et al. Helicobacter pylori-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients[J]. Ann Neurol, 2001, 50(5): 686-687.

[25] Lolekha P, Sriphanom T, Vilaichone RK. Helicobacter pylori eradication improves motor fluctuations in advanced Parkinson's disease patients: a prospective cohort study (HP-PD trial)[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0251042.

[26] Çamcı G, Ögüz S. Association between Parkinson's disease and helicobacter pylori[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(2): 147-150.

[27] McGee DJ, Lu XH, Disbrow EA. Stomaching the possibility of a pathogenic role for helicobacter pylori in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(3): 367-374.

[28] Lyte M. Microbial endocrinology as a basis for improved L-DO-PA bioavailability in Parkinson's patients treated for Helicobacter pylori[J]. Med Hypotheses, 2010, 74(5): 895-897.

[29] Tan AH, Lim SY, Mahadeva S, et al. Helicobacter pylori eradication in Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled trial[J]. Mov Disord, 2020, 35(12): 2250-2260.

[30] Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(9): 1241-1249.

[31] Tan AH, Mahadeva S, Thalha AM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(5): 535-540.

[32] Toh TS, Chong CW, Lim SY, et al. Gut microbiome in Parkinson's disease: new insights from meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 94: 1-9.

[33] Cirstea MS, Creus-Cuadros A, Lo C, et al. A novel pathway of levodopa metabolism by commensal bifidobacteria[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 19155.

[34] 许龙, 雷立芳, 谭志霞, 等. 帕金森病与肠道微生物群相关性的研究进展[J]. 生命科学研究, 2023, 27(6): 551-558.

[35] Kuai XY, Yao XH, Xu LJ, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation[J]. Microb Cell Fact, 2021, 20(1): 98.

[36] Hirayama M, Ohno K. Parkinson's disease and gut microbiota[J]. Ann Nutr Metab, 2021, 77 Suppl 2: 28-35.

[37] Hong CT, Chan L, Chen KY, et al. Rifaximin modifies gut microbiota and attenuates inflammation in Parkinson's disease: preclinical and clinical studies[J]. Cells, 2022, 11(21): 3468.

[38] Chu CQ, Yu LL, Li YW, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics in Parkinson's disease[J]. Food Funct, 2023, 14(8): 3406-3422.