

·综述·

肠道微生物改变对缺血性脑卒中及运动功能障碍的影响与相关性研究*

柯晓华^{1,2} 柳维林¹ 陈立典¹ 陶 静^{1,3}

脑卒中是一种急性脑血管病,主要由于脑血管突然破裂或阻塞导致血液不能供应大脑引起脑组织损伤的一组疾病,通常分为出血性和缺血性脑卒中^[1]。因其高发病率、高死亡率和高致残率的特点致使该病已成为全球性的公共卫生问题^[2]。2019年,全球疾病、伤害和风险因素负担研究(global burden of diseases, injuries, and risk factors study, GBD)报告显示^[3],全球约新增1220万脑卒中患者,共1.01亿人患病和655万人死亡。在全球范围内,脑卒中是导致长期神经功能缺损和严重功能性残疾的最常见原因^[4]。GBD最新报告显示我国缺血性脑卒中占卒中发病人数的比例约72%^[5],其中3/4的幸存者中有不同程度的残疾或遗留肢体功能障碍^[6],而运动功能障碍是最主要的症状^[7],这严重影响着患者生存质量和生活质量^[8]。尽管缺血性脑卒中的治疗技术手段有所提升,但对于大多数患者来说治疗尚不能取得满意的效果,高残疾率、高死亡率和不良预后仍然是治疗该疾病的难题之一。

近年来,关于大脑和肠道之间双向通信的研究为缺血性脑卒中中等枢神经系统疾病的研究开辟了新的途径^[9]。越来越多的证据表明,肠道微生物与中枢神经系统疾病(如缺血性脑卒中)的发生发展密切相关^[10-11]。受损的肠道微生物可能是缺血性脑卒中的危险因素,并可能影响缺血性脑卒中的免疫系统、中枢神经系统和运动功能及预后^[12-13]。故本文将肠道微生物和缺血性脑卒中之间的相互关系,以及在缺血性脑卒中后运动功能障碍中的互作机制和可能的调控方式综述如下,以期未来形成以肠道微生物为靶点的缺血性脑卒中及其运动功能障碍探索新的治疗模式。

1 肠道微生物与中枢神经系统

正常人体肠道内栖息着庞大的微生物群体,其数量和种类繁多且结构复杂,约由数十万亿细菌以及大约300万个基因组成,是人类基因组的150倍^[14]。这些微生物在维持能量、新陈代谢和免疫稳态方面的功能和作用已经被广泛分析^[15]。有研究指出,宿主肠道微生物的稳态和肠道健康不仅

影响肠粘膜环境,而且影响脑功能^[16]。现代医学研究发现,中枢神经系统能直接调控肠道功能和内环境的稳态,反之肠道微生物的组成和数量的紊乱也会对外周神经系统功能造成影响^[17]。这种肠道及其微生物与大脑之间存在的双向沟通,称为“肠-脑”轴^[18],它是联系中枢神经系统和胃肠道之间的双向通信^[19],并可沿着“肠-脑”轴的双向通信影响脑损伤后的恢复^[20-21]。

肠道微生物作为人体内最大的微生物储存库,在神经发育、衰老和脑部疾病,包括脑卒中^[22]、阿尔茨海默病^[23]和帕金森病^[24]中发挥着重要作用。肠道微生物可能通过影响营养物质吸收和/或微生物代谢产物,调节并参与全身免疫系统的相互作用,以及通过破坏的粘膜屏障转移细菌及其代谢产物等机制影响远器官^[25-26]。如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物通过厌氧发酵膳食纤维和抗性淀粉等不可消化多糖所产生的主要代谢产物,在预防和治疗中枢神经系统疾病(自闭症谱系障碍、阿尔兹海默、帕金森病、多发性硬化、缺血性脑卒中等)方面有重要的作用^[27-29]。研究报道,肠道微生物的缺失会导致血脑屏障受损,突触可塑性改变和社会行为缺陷^[30-31],因此,肠道微生物早期定植对于脑功能和行为是至关重要的。

2 肠道微生物改变与缺血性脑卒中

2.1 肠道微生物改变可能参与缺血性脑卒中的发生

近年来,肠道微生物改变作为脑卒中的潜在危险因素受到了越来越多关注。证据表明,肠道微生物改变可能与脑卒中相关临床危险因素(如高血压^[32]、糖尿病^[33]、动脉硬化^[34]和肥胖^[35])的发病机制密切相关。在粪菌移植(fecal microbiota transplant, FMT)的无菌小鼠研究中发现,接受高血压患者肠道微生物的移植小鼠则更易发展为高血压^[36]。另一项探讨肠道微生物与脑卒中风险(低、中、高)之间关系的临床研究发现,高风险脑卒中人群中肠道微生物出现机会性致病菌的富集且丁酸产生菌的丰度较低^[13]。

此外,研究已证明高水平的氧化三甲胺(trimethylamine

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.05.023

*基金项目:国家中医药管理局中医康复重点研究室资助项目;福建省康复技术协同创新中心资助项目(X2020004-协同)

1 福建中医药大学康复医学院,福州市,350122; 2 同济大学附属上海市第四人民医院; 3 通讯作者

第一作者简介:柯晓华,男,博士,主治医师; 收稿日期:2021-05-21

N-oxide, TMAO)与卒中风险密切相关^[37]。TMAO是一种肠道微生物产生的小分子有机化合物,在摄入左旋肉碱和磷脂酰胆碱类食物如红肉、蛋和鱼后,其血浆浓度明显增加^[34]。高水平的TMAO可通过促进内皮功能障碍,加剧血小板反应性,增加血栓形成等影响脂代谢和炎症反应,这是该分子在心血管系统中的重要作用^[38-39]。研究显示,肠道微生物依赖性代谢物TMAO可促进动脉粥样硬化和血栓形成,增加缺血性卒中发病风险^[40]。血小板反应性升高与心脏代谢疾病和血栓事件的潜在可能性增加有关,而肠道微生物产生TMAO则直接有助于血小板高反应性和增加血栓形成的潜力^[34]。因此,TMAO水平目前已被确定为心血管疾病风险的预测因子^[33,35]。通过大样本(n=4000)回顾性分析发现,血浆TMAO高水平独立地预测了3年后血栓事件(心脏病发作、脑卒中)的风险^[41]。然而,目前还未有大型前瞻性临床研究将肠道微生物基线与脑卒中长期风险联系起来。因此,不久的将来肠道微生物改变作为脑卒中危险因素的研究应亟待解决。

2.2 缺血性脑卒中发生后肠道微生物的改变

肠道微生物改变不仅可能增加脑卒中的发生风险,而且也可能是脑卒中发生后诱发系统性改变的一部分,同时紊乱的肠道微生物又通过代谢产物及免疫调节机制等影响脑卒中的神经炎症和功能结局^[19,42]。在脑梗死的猕猴^[43]和小鼠^[42]中发现,拟杆菌门出现过度增长可作为缺血性脑卒中后肠道微生物失调的一个特征。Singh等^[42]发现严重缺血性脑卒中小鼠粪便中微生物多样性减少,而轻度缺血性脑卒中小鼠肠道微生物多样性则与对照组相同,主要表现为拟杆菌门过度增长和厚壁菌门减少。而Stanley等^[44]研究则显示,缺血性脑卒中小鼠出现阿克曼菌(疣微菌门)和梭菌目(厚壁菌门)物种丰度的增加。虽然以上不同研究报道在微生物低分类级别中表现为不同差异,但这些研究结果报道的不一致性,可能是由于实验设计中的一些差异所致,例如取样的位置(盲肠与小肠),提取基因组DNA和16S rRNA分析方法不同,缺血性脑卒中模型严重程度以及微生物组成的基线不齐。

临床研究发现,缺血性脑卒中患者的肠道微生物也会发生明显改变^[10,45]。与无症状动脉粥样硬化人群相比,急性缺血性脑卒中患者和短暂性脑缺血发作患者肠道微生物出现明显的紊乱,表现为机会致病菌(如肠杆菌、巨齿菌、颤杆菌、脱硫弧菌)增多和共生菌或有益菌(包括拟杆菌、普氏杆菌、粪杆菌)减少,而且这种微生物失调与缺血性脑卒中严重程度有关^[10]。另一项关于急性脑梗死患者肠道微生物和SCFAs变化的研究显示,脑梗死患者肠道微生物明显失衡,并且粪便中SCFAs产生菌严重缺乏^[45]。然而,这些研究中所有样本都是从脑卒中住院患者中收集的,尚不清楚这些肠道微生物改变是在卒中发生前还是卒中发生后由脑缺血应激性

损伤引起的。目前对缺血性脑卒中患者肠道微生物的临床研究存在一定局限性,如日常饮食的个体差异^[46]以及高血压^[36]、糖尿病^[47]和肥胖^[48]等共病也可能影响脑卒中患者的肠道微生物改变。

3 肠道微生物改变影响缺血性脑卒中后运动功能障碍的可能机制

最近,一项探讨FMT对缺血性脑卒中后运动功能等结局的研究表明^[49],常规无特定病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠和接受SPF小鼠的FMT小鼠脑梗死后行为学损害和梗死体积比无菌小鼠恢复的更好。Benakis等^[11]研究小组也评估了由抗生素引起的肠道微生物改变及对抗生素耐药的大脑中动脉阻塞模型小鼠,发现肠道微生物改变小鼠的脑梗死体积比对照组减少60%;此外,肠道微生物改变模型小鼠的感觉和运动功能恢复得更好。以上结果推测肠道微生物在缺血性脑卒中后运动功能恢复上可能起着重要作用。

免疫和炎症反应是脑缺血性损伤发生机制中的关键环节^[50]。研究表明^[51],肠道微生物来源的SCFAs在小胶质细胞(大脑的常驻免疫细胞)炎症反应上发挥了关键作用。肠道微生物代谢产物SCFAs,如丁酸、乙酸和丙酸,可通过血脑屏障调节小胶质细胞的激活^[24];其中丁酸在维持肠道屏障完整性、抑制促炎细胞因子产生等方面起着关键作用,被认为是脑损伤后功能障碍的治疗靶点^[52]。研究也证实,肠道微生物能通过发酵产生丁酸盐等来诱导体外及体内Treg细胞的分化,从而抑制炎症反应^[52]。在缺血性脑损伤猕猴中观察到粪杆菌、链球菌、乳酸菌和颤螺菌的相对水平降低^[51],而粪杆菌和颤螺菌是宿主体内主要的产丁酸菌,同时也观察到脑缺血后血浆中丁酸浓度下降。创伤性脑损伤后,静脉或腹腔注射丁酸钠可以防止血脑屏障破坏并促进其神经发生^[53]。研究显示,在缺血性脑卒中小鼠饮水中补充SCFAs能显著提高卒中后患肢的运动功能,以及诱导了梗死对侧皮质功能连接的改变^[54]。由此推测,缺血性脑卒中后产SCFAs菌减少从而增强神经炎症反应可能是加重卒中后运动功能障碍的一个关键因素。

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)又名内毒素,是大多数革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,可诱发宿主细胞固有免疫反应,在细菌的识别、黏附、转移、致病等过程发挥重要作用^[55]。LPS在细菌细胞死亡时释放,并成为宿主免疫力的强大刺激剂。来自肠道微生物的免疫原性LPS可通过直接机制或诱导外周免疫细胞迁移到大脑促进神经炎症反应^[56]。Chen等^[43]研究表明,缺血性脑卒中食蟹猴的血浆促炎细胞因子和LPS水平长期持续升高,导致肠道黏膜屏障受损。临床研究也发现^[57],在缺血性脑卒中后6个月和12个月,血浆中

LPS升高可导致脑神经炎症反应、血脑屏障通透性改变、脑水肿和卒中后存活困难。

4 缺血性脑卒中后肠道微生物的调控

调控肠道微生物可能改善缺血性脑卒中的预后。目前在缺血性脑卒中的主要应用有饮食干预、益生菌、FMT和中医药治疗等方法。

4.1 饮食干预

一些以人群为基础的研究表明,饮食是个体间微生物群变异的主要决定因素^[58-59],不同的时间、饮食偏好及食材可影响人体肠道生态系统^[60]。通过个性化营养重塑宿主微生物的相互作用是疾病控制和预防的一种新治疗途径。高膳食纤维饮食提供的膳食纤维主要由厚壁菌门和其他细菌门类发酵,可增加SCFAs的含量,如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐^[61];而丁酸是肠道微生物和宿主代谢健康的重要媒介,可影响宿主体重、身体组成和糖稳态,改善高脂饮食诱导的肥胖和高血糖/高胰岛素血症,对改善缺血性脑卒中功能恢复有益^[62]。

4.2 益生菌或益生元

益生菌是添加到食品或天然存在于食品中的非病原性活微生物,当以适量剂量给药时,可促进宿主健康^[63]。证据表明,益生菌治疗通过保护肠粘膜屏障完整性,增加大脑GLP-1R的表达以及肠GLP-1(一种5-HT和食欲调节激素)的分泌而发挥治疗作用^[18]。肠粘膜屏障暴露于多种膳食成分和肠道微生物存在的复杂环境中。缺血性脑卒中后肠道通透性增加,肠道微生物或代谢产物通过肠粘膜屏障转移到血液中,进而穿过血脑屏障影响脑功能;而肠道中存在的共生菌和益生菌可增加肠道紧密连接蛋白,调节肠粘膜屏障通透性^[64]。

缺血性脑卒中后常见的并发症有认知功能障碍和抑郁,同时伴有慢性系统性全脑炎症^[67-68]。研究发现,补充乳酸菌可改善认知功能、情绪以及减轻与衰老有关的炎症反应^[65-66]。动物实验结果也表明,乳酸菌作为一种重要的宿主益生菌,在缺血性脑卒中猕猴肠道中发现,其相对水平明显降低^[43]。与喂食标准啮齿动物食物的大鼠相比,喂食含50%瘦牛肉大鼠肠道微生物多样性增加,并且表现出较好的身体活动、参考记忆和更少的焦虑行为^[69]。然而,补充益生菌或益生元是否对缺血性脑卒中患者有积极的治疗作用,目前缺乏有力的临床证据支持。因此,对富含益生菌或益生元的治疗以减轻缺血性脑损伤的潜力仍需进行深入研究。

4.3 FMT

FMT是一种将肠道微生物从一个个体转移到另一个个体的过程,通常是通过啮齿类动物的排泄物口服给药或结肠镜来完成^[18]。缺血性脑卒中后肠道SCFAs显著降低,Chen

等^[70]发现通过移植富含SCFAs的粪便微生物可重塑肠道微生物的稳态,丰富有益乳酸菌,修复肠粘膜屏障,从而改善缺血性脑损伤的神经行为学。Singh等^[42]将大脑中动脉闭塞小鼠粪便移植到无菌小鼠中发现,无菌小鼠脑缺血后的促炎细胞因子水平明显增加,从而加重了损伤后运动功能障碍。Spychala等^[71]研究发现,缺血性脑卒中幼龄小鼠体内的微生物发生了改变,且与正常老年小鼠微生物群相似;而将正常幼龄小鼠粪便移植到缺血性脑卒中幼龄小鼠体内,则表现为脑梗死体积减小,死亡率降低;这种效应的机制可能是由于幼龄小鼠肠道微生物中SCFAs含量增加,伴随着血浆中炎症细胞因子水平降低。

4.4 中医药治疗

越来越多的证据表明,传统中医药可通过调节肠道微生物组成、结构以及代谢而影响中枢神经系统疾病结局^[72-74]。Chen等^[75]研究发现葛根联合川芎干预14天后可增加缺血性脑卒中大鼠肠道有益菌,保护脑-肠屏障,防止体内肠道微生物易位,从而减轻了脑梗死体积,促进脑卒中后运动功能的恢复。Li等^[76]通过大黄提取物蒽醌苷给予大鼠灌胃后发现,蒽醌苷可通过肠道微生物代谢成相应的蒽醌苷元被血液吸收,从而调整肠道微生物结构,减少脑梗死体积。Zhang等^[77]研究发现,通窍活血汤可改变缺血性脑卒中大鼠肠道微生物主要组成成分,减少拟杆菌门过度增加;此外,通窍活血汤还能减轻缺血性脑卒中后肠粘膜屏障破坏,减轻了脑梗死体积和脑损伤组织病理变化,同时改善T淋巴细胞的失衡,抑制了炎症反应。

5 小结与展望

脑卒中是全球范围内导致人类死亡的第二大原因,也是人类因疾病致残的主要原因^[78],幸存者中大多数均存在着不同程度的运动功能障碍,严重影响患者生存质量,已被列为神经康复难题。免疫和炎症反应已被证实是缺血性脑损伤发生机制中的关键环节^[50],这一过程与脑损伤后肠道微生物失衡和肠粘膜屏障破坏密切相关^[12,42,77,79]。因此,肠道微生物及减轻运动功能障碍程度的相关炎症在缺血性脑卒中预后中的潜在作用是未来研究的一个重要课题。

虽然肠道微生物可通过代谢产物及免疫途径影响缺血性脑卒中的结局,但目前对肠道微生物在脑缺血前后如何调节其运动功能障碍的研究仍然有限。目前对肠道微生物改变在缺血性脑卒中及运动功能障碍的研究还处于初级阶段,多数集中在研究正常菌群、异常菌群,以及某类菌对某类菌的抑制或促进作用等^[80]。因此,未来只有突破机制研究,才能做到精准调控。

人体是一个生态整体,微生物和细胞都是机体的组成部分,它们之间相互影响和作用,并共同参与机体的各种生理

活动;任意一外界刺激都将引起网状的多重联级反应。今后在进行肠道微生物与缺血性脑卒中相关研究中,要从整体着手,同时考虑到影响肠道微生物的多因素研究,如年龄、饮食、环境等,而不能只针对孤立的某细胞、某器官或某类微生物。尽管现有文献未能表明肠道微生物与缺血性脑卒中后大脑重塑、运动功能障碍及其潜在机制,但探讨肠道微生物与缺血性脑卒中的相关性,乃至对运动功能障碍的影响,以及对肠道微生物的调控等相关研究及实践,将对缺血性脑卒中患者的治疗极其重要。

参考文献

- [1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. *International Journal of Stroke*, 2022, 17(1): 18—29.
- [2] 陈秀秀, 吴庆文, 郭子梦, 等. 镜像疗法对脑卒中患者下肢运动功能、日常生活活动能力及平衡能力的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(5): 539—550.
- [3] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(10): 795—820.
- [4] Alharbi AS, Alhayan MS, Alnami SK, et al. Epidemiology and risk factors of stroke[J]. *Archives of Pharmacy Practice*, 2019, 10(4): 60—66.
- [5] Wu Simiao, Wu Bo, Liu Ming, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(4): 394—405.
- [6] Moskowitz MA, Eng H Lo, Costantino Iadecola. The science of stroke: mechanisms in search of treatments[J]. *Neuron*, 2010, 67(2): 181—198.
- [7] Jun Wang, Jian Pei, Dhiaedin Khiati, et al. Acupuncture treatment on the motor area of the scalp for motor dysfunction in patients with ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 287.
- [8] Mozaffarian. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(8): E417.
- [9] Lee J, D'Aigle J, Atadja L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice[J]. *Circulation Research*, 2020, 127(4): 453—465.
- [10] Jia Yin, Shuo-Xi Liao, Yan He, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2015, 4(11): e002699.
- [11] Corinne Benakis, David Brea, Silvia Caballero, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(5): 516—523.
- [12] Na Li, Xingcui Wang, Congcong Sun, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients[J]. *BMC Microbiology*, 2019, 19(1): 1—8.
- [13] Xiuli Zeng, Xuxuan Gao, Yu Peng, et al. Higher risk of stroke is correlated with increased opportunistic pathogen load and reduced levels of butyrate-producing bacteria in the gut[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9(4): 4.
- [14] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337—340.
- [15] Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases[J]. *Gut*, 2016, 65(12): 2035—2044.
- [16] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(4): 227—238.
- [17] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MAt al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Annals of Gastroenterology*, 2015, 28(2): 203—209.
- [18] Cryan JF, K J O'Riordan, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877—2013.
- [19] Durgan DJ, Lee JY, McCullough LD, et al. Examining the role of the microbiota-gut-brain axis in stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2270—2277.
- [20] Willyard C. How gut microbes could drive brain disorders[J]. *Nature*, 2021, 590(7844): 22—25.
- [21] Benakis C, Poon C, Lane D, et al. Distinct commensal bacterial signature in the gut is associated with acute and long-term protection from ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1844—1854.
- [22] Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. The role of gut microbiota in an ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 915.
- [23] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787—803.
- [24] 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.
- [25] Yukihiro Shimizu. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(42): 4750—4758.
- [26] Wei Mingping, Huang Qin, Liu Zeyu, et al. Intestinal barrier dysfunction participates in the pathophysiology of ischemic stroke[J]. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 2021, 20(5): 401—416.

- [27] Sun Meng-Fei, Zhu Ying-Li, Zhou Zhi-Lan, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018, 70: 48—60.
- [28] Paula Perez-Pardo, Hemraj B Dodiya, Phillip A Engen, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice[J]. *Gut*, 2019, 68(5): 829—843.
- [29] Russo R, Cristiano C, Avagliano C, et al. Gut-brain axis: role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2018, 25(32): 3930—3952.
- [30] Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(5): 565—576.
- [31] Chu C, Murdock MH, Jing D, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 543—548.
- [32] Yang Tao, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331—1340.
- [33] Barlow GW, Yu Allen, Mathur Ruchi. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus[J]. *Nutrition in Clinical Practice Official*, 2015, 30(6): 787—797.
- [34] Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(5): 576—585.
- [35] Fei N, Zhao LP. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. *Isme Journal*, 2013, 7(4): 880—884.
- [36] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [37] Nie J, Xie L, Zhao BX, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2021—2028.
- [38] Miao J, Ling AV, Manthena PV, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6498.
- [39] Shih DM, Wang Z, Lee R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis[J]. *Journal of Lipid Research*, 2015, 56(1): 22—37.
- [40] Haghighi A, Li XS, Liman TG, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2225—2235.
- [41] Zhu Weifei, Gregory JC, Elin Org, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111—124.
- [42] Vikramjeet Singh, Stefan Roth, Gemma Llovera, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(28): 7428—7440.
- [43] Chen Yonghong, Liang Jiahui, Ouyang Fubing, et al. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 661.
- [44] Stanley D, Moore RJ, Connie HY Wong. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 568.
- [45] Tan Chuhong, Wu Qiheng, Wang Huidi, et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in acute ischemic stroke and the subsequent risk for poor functional outcomes[J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2021, 45(3): 518—529.
- [46] Jeffery I, O'Toole P. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living[J]. *Nutrients*, 2013, 5(1): 234—252.
- [47] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55—60.
- [48] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022—1023.
- [49] Vikramjeet Singh, Rebecca Sadler, Steffanie Heindl, et al. The gut microbiome primes a cerebroprotective immune response after stroke[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2018, 38(8): 1293—1298.
- [50] Hyun Ah Kim, Stephanie C Whittle, Seyoung Lee, et al. Brain immune cell composition and functional outcome after cerebral ischemia: comparison of two mouse strains[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014, 8: 365.
- [51] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(7): 965—977.
- [52] Bourassa MW, Ishraq Alim, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health?[J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 625: 56—63.
- [53] Li H, Sun J, Du J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(5): e13260.
- [54] Sadler R, Cramer JV, Heindl S, et al. Short-chain fatty acids improve poststroke recovery via immunological mechanisms[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2020, 40(5): 1162—1173.

- [55] 周巾煜, 李倩倩, 黄纯翠, 等. 细菌脂多糖及其寡糖链结构分析技术研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2017, 44(1): 49—57.
- [56] Lukiw WJ, Cong L, Jaber V, et al. Microbiome-derived lipopolysaccharide (LPS) selectively inhibits neurofilament light chain (NF-L) gene expression in human neuronal-glia (HNG) cells in primary culture[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 896.
- [57] Adam Denes, Szilamer Ferenczi, Kovacs KJ. Systemic inflammatory challenges compromise survival after experimental stroke via augmenting brain inflammation, blood-brain barrier damage and brain oedema independently of infarct size[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2011, 8: 164.
- [58] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 565—569.
- [59] Falony G, Joossens M, Sara Vieira-Silva, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 560—564.
- [60] Yoshikata R, Myint KZ, Ohta H, et al. Inter-relationship between diet, lifestyle habits, gut microflora, and the equol-producer phenotype: baseline findings from a placebo-controlled intervention trial[J]. *Menopause*, 2019, 26(3): 273—285.
- [61] Venegas DP, Marjorie K De la Fuente, Landskron G, et al. Corrigendum: short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1486.
- [62] Zhang L, Liu CD, Jiang QY, et al. Butyrate in energy metabolism: there is still more to learn[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2021, 32(3): 159—169.
- [63] 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.
- [64] Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components[J]. *J Nutr*, 2011, 141(5): 769—776.
- [65] Yun-Ha Hwang, Shinwon Park, Jong-Woo Paik, et al. Efficacy and safety of lactobacillus plantarum C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: a 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 305.
- [66] Pan Fengwei, Zhang Liying, Li Min, et al. Predominant gut lactobacillus murinus strain mediates anti-inflammatory effects in calorie-restricted mice[J]. *Microbiome*, 2018, 6: 54.
- [67] Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression, a review[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 221—231.
- [68] Vincent CT Mok, Bonnie YK Lam, Adrian Wong, et al. Early-onset and delayed-onset poststroke dementia-revisiting the mechanisms[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2017, 13(3): 148—159.
- [69] Wang Li, Scot E Dowd, Bobbie Scurlock, et al. Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria[J]. *Physiology & Behavior*, 2009, 96(4—5): 557—567.
- [70] Chen R, Xu Y, Wu O, et al. Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104403.
- [71] Spychala MS, Venna VR, Jandzinski M, et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome[J]. *Annals of Neurology*, 2018, 84(1): 23—36.
- [72] Jang JH, Yeom MJ, Ahn S, et al. Acupuncture inhibits neuroinflammation and gut microbial dysbiosis in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89: 641—655.
- [73] Guo Y, Li Q, Yu X, et al. Rhubarb anthraquinone glycosides protect against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by regulating brain-gut neurotransmitters[J]. *Biomedical Chromatography*, 2021, 35(5): 5058.
- [74] Xu N, Kan P, Yao X, et al. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice[J]. *J Microbiol*, 2018, 56(11): 838—846.
- [75] Chen RZ, Wu P, Cai Z, et al. Puerariae lobatae radix with chuanxiong rhizoma for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain-gut barriers[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019, 65: 101—114.
- [76] Li QY, Guo Y, Yu XH, et al. Protective mechanism of rhubarb anthraquinone glycosides in rats with cerebral ischaemia—reperfusion injury: interactions between medicine and intestinal flora[J]. *Chinese Medicine*, 2020, 15(1): 60.
- [77] Zhang F, Zhai M, Wu Q, et al. Protective effect of tong-qiao-huo-xue decoction on inflammatory injury caused by intestinal microbial disorders in stroke rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(5): 788—800.
- [78] Haidong Wang, Mohsen Naghavi, Christine Allen, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980—2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *The Lancet*, 2016, 388(10053): 1459—1544.
- [79] Naoki Oyama, Katarzyna Winek, Priscilla Bäcker-Koduah, et al. Exploratory investigation of intestinal function and bacterial translocation after focal cerebral ischemia in the mouse[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 937.
- [80] 汤倩倩, 曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 1—24.