

肠道菌群及其代谢产物与脑缺血再灌注损伤的关系及中医药干预研究进展

黄 郡, 贺子妍, 杜麒麟, 聂慧芳*

湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

摘 要: 近年来, 肠道菌群在缺血性卒中和脑缺血再灌注损伤中所起的作用越来越受到关注。国内外对中医药基于肠道菌群防治脑缺血再灌注损伤开展了大量研究。通过对微生物-肠-脑轴及其功能, 脑缺血再灌注损伤后肠道屏障与菌群的变化及其关联, 肠道菌群及其部分重要代谢产物包括短链脂肪酸、三甲胺-*N*-氧化物、脂多糖、次级胆汁酸等对脑缺血再灌注损伤的影响, 以及中医药基于肠道菌群对脑缺血再灌注损伤的干预作用和相关机制进行总结, 以期为临床基于肠道微生态调控和中医药干预防治脑缺血再灌注损伤提供新思路。

关键词: 肠道菌群; 肠道菌群代谢产物; 脑缺血再灌注损伤; 微生物-肠-脑轴; 中医药干预

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)14-5288-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.031

Research progress on relationship between gut microbiota and its metabolites with cerebral ischemia-reperfusion injury and intervention with traditional Chinese medicines

HUANG Jun, HE Ziyang, DU Qilin, NIE Huifang

College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: In recent years, the role of gut microbiota in ischemic stroke and cerebral ischemia-reperfusion injury has received increasing attention. At the same time, extensive research both domestically and internationally has been conducted on the prevention and treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury by traditional Chinese medicine (TCM) based on gut microbiota. This article reviews the microbiome-gut-brain axis and its functions, the changes in the gut barrier and microbiota after cerebral ischemia-reperfusion injury and their associations, the effects of gut microbiota and some of its important metabolites, including short-chain fatty acids, trimethylamine-*N*-oxide, lipopolysaccharides, and secondary bile acids, on cerebral ischemia-reperfusion injury, as well as the intervention effects and related mechanisms of TCM based on gut microbiota in addressing cerebral ischemia-reperfusion injury. It is intended to provide new ideas for clinical interventions in the prevention and treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury through gut microbiota regulation and TCM interventions.

Key words: gut microbiota; metabolites of gut microbiota; cerebral ischemia-reperfusion injury; microbiome-gut-brain axis; intervention of traditional Chinese medicine

脑卒中是全球第 2 大死亡原因, 缺血性卒中是临床常见的卒中类型, 在我国 2019 年脑卒中病例中约占 82.6%^[1]。经手术介入或药物溶栓等治疗后的血流再通会诱发脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI), 严重阻碍缺血性卒中的治疗和康复。

肠道菌群由寄居于机体肠道内的微生物群组成, 能够影响机体内环境的稳态, 肠道菌群失调将诱导机体产生疾病。微生物-肠-脑轴 (microbiota-gut-brain axis, MGB) 是肠道菌群及其代谢产物影响大脑功能的重要途径。研究表明, 脑缺血患者的肠道菌群紊乱与其预后显著相关^[2], 中医药可以基

收稿日期: 2025-03-10

基金项目: 国家级大学生创新创业计划项目 (S202410541044); 国家自然科学基金青年项目 (82405157); 湖南省卫生健康委科研项目 (D202303077508); 湖南省中医药科研计划项目 (B2023025)

作者简介: 黄 郡, 在读本科生。E-mail: 2456810442@qq.com

*通信作者: 聂慧芳, 医学博士, 副教授, 从事中西医结合防治脑血管病研究。E-mail: 474615300@qq.com

于 MGB 对 CIRI 产生干预作用^[3-4]。本文综述了 MGB 及其功能, CIRI 后肠道屏障与菌群的变化及其关联, 肠道菌群及其部分重要代谢产物对 CIRI 的影响, 以及中医药基于肠道菌群对 CIRI 的干预作用和相关机制, 以期临床基于肠道微生态调控和中医药干预防治 CIRI 提供新思路。

1 MGB 及其功能

国内外研究均表明, 肠道菌群失调与多种主要神经系统疾病之间存在复杂联系, 菌群紊乱能够通过多种机制影响疾病进程, 包括促进相关病

理产物, 如 β 淀粉样蛋白、 α -突触核蛋白等聚集沉积^[5-6]; 调节神经递质, 如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 等的合成与代谢^[7]; 影响免疫系统、促进炎症反应^[8]等, 而通过调节肠道菌群能对疾病产生积极的治疗作用。肠道菌群与神经系统疾病的这些关联源于 MGB, 肠道微生物在生理和病理条件下均能借由神经通路、神经内分泌通路、免疫通路、代谢产物通路等多种途径参与脑-肠轴的活动^[9], 影响大脑功能和某些关联行为, 见图 1。

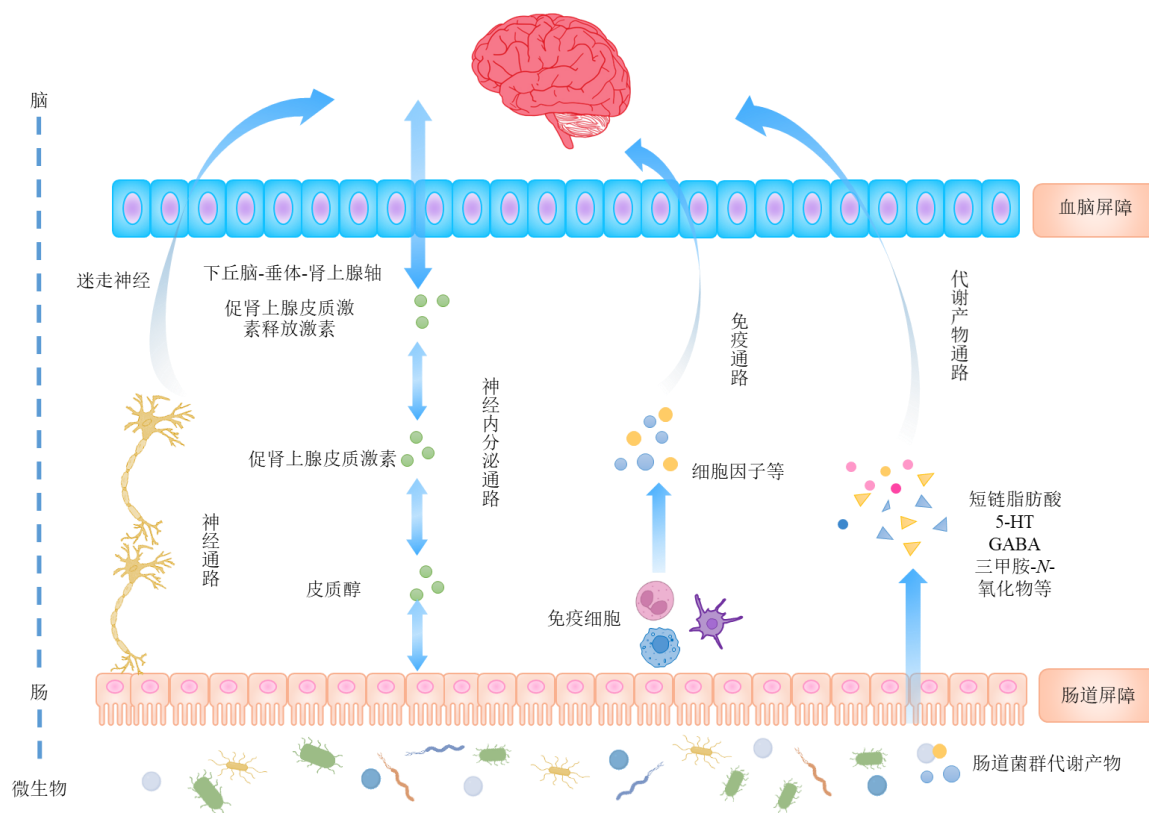


图 1 MGB 影响大脑功能的机制

Fig. 1 Mechanism of MGB affects brain function

在 MGB 上存在血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 和肠道屏障, 血脑屏障由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞共同构成, 是保护大脑免受有害物质侵害、维持脑组织稳定的重要结构^[10]。肠道屏障则是由机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障共同构成的复杂系统, 能够阻止肠内毒素与病原体进入血液循环^[11-12], 它们的存在对于维持机体内环境的稳定具有至关重要的意义。

1.1 神经通路

MGB 的神经通路包括肠神经系统、自主神经

系统和中枢神经系统, 能够实现肠道和大脑间的双向信息交流。其中, 迷走神经是连接脑和肠的主要神经通路, 可接收来自肠神经系统和肠内分泌细胞的信号并调控其活动^[9]。此外, 肠神经系统内的病理产物能经 MGB 的迷走神经通路上行至大脑, 推动神经系统疾病的发生发展^[13]。肠道神经系统作为“第 2 大脑”, 拥有上亿神经元, 可以独立调控肠道运动、分泌和局部免疫。肠道菌群的代谢产物可直接作用于肠道神经元, 或通过肠胶质细胞释放神经营养因子, 从而调节肠道神经通路活性, 而菌群素

乱可能导致肠道神经系统功能异常,引发便秘或腹泻等问题。

1.2 神经内分泌通路

MGB 的神经内分泌通路主要由下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)组成,是神经内分泌系统的重要组成部分,亦是肠-脑通讯的重要通路。皮质醇水平升高会影响肠道的通透性并激活免疫反应,进而对肠道微生物的组成和功能产生影响^[11],反之,肠道菌群也可以通过其代谢产物及免疫调节影响 HPA 轴活性,从而影响大脑的功能与情绪状态^[14],如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)可促进机体糖皮质激素和促肾上腺皮质激素释放激素受体 2(corticotropin releasing hormone receptor 2, CRHR2)的表达水平正常化,缓解大鼠 HPA 轴的过度活跃^[15]。此外,研究还发现刺激耳迷走神经能够调节 HPA 轴^[16],这表明 MGB 的各类机制并非相互孤立。

1.3 免疫通路

肠道菌群在调节肠道免疫系统方面具有重要作用。菌群失调可刺激免疫细胞释放细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等,这些细胞因子可以进入体循环,破坏 BBB 的完整性并参与神经系统疾病的发生发展。此外,激活的肠道免疫细胞可以转位到大脑并诱导神经炎症,而大脑对神经炎症的应激反应反过来又可以改变肠道菌群的结构^[17]。肠道菌群代谢产物及其衍生物在其中发挥关键作用,如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)能够与 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)结合介导促炎反应的发生^[18];三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)则能够上调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)信号通路介导的炎症反应^[19]。

1.4 肠道菌群代谢产物通路

肠道菌群的代谢产物可以通过 MGB 以多种方式参与并调节机体代谢活动,其衍生物对机体内环境的稳定有重要意义。如 SCFAs 可以被宿主用作能量来源^[20],也具有介导抗炎反应^[21]等作用;胆汁酸(bile acids, BAs)能够促进脂质和脂溶性维生素的吸收并参与调节脂质、胆固醇和葡萄糖的全身代谢以及免疫稳态等^[22],其经肠道菌群作用后产生的次级胆汁酸占循环胆汁酸的 35%,在代谢过程中具有

重要的调节功能^[23];TMAO 的水平改变能通过干扰神经递质代谢^[24]、介导促炎反应^[19]、改变 BBB 的通透性^[25]等方式影响大脑功能。肠道菌群还能合成许多人体必需的氨基酸和维生素,如苏氨酸、维生素 K、B 族维生素(维生素 B1、B2、B6、B12)等^[26]。此外,肠道菌群还能够合成或调节多种神经活性物质,如 GABA、5-HT、多巴胺等,它们可以经血液循环越过血脑屏障,进而影响 CNS 的功能^[27]。

肠道菌群的代谢产物是 MGB 中信息传递的重要媒介之一。神经系统疾病可以促进肠道菌群失调,导致其代谢产物进入体循环或改变它们在机体中比例,这些代谢产物又能够进一步影响 MGB 的功能。因此,深入研究肠道菌群代谢产物在 CIRI 中的作用机制,对于开发新的治疗策略具有重要意义。

2 CIRI 的病理机制

CIRI 的病理机制多样且复杂,其核心环节包括能量代谢崩溃、氧化应激风暴、钙超载、炎症级联反应、线粒体功能障碍、血脑屏障通透性改变及程序性细胞死亡等^[28-32],这些机制相互交织形成恶性循环,最终导致神经元不可逆性损伤和神经功能缺损。

近年来,铁死亡和铜死亡作为新型程序性死亡方式备受关注。铁死亡主要由铁过载和脂质过氧化驱动,其关键机制包括转铁蛋白受体(transferrin receptor, TRF)上调导致的铁内流增加,以及谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性抑制引发的抗氧化防御系统崩溃^[33]。铜死亡则与铜离子依赖性线粒体功能障碍相关,过量铜离子导致三羧酸循环酶异常聚集和线粒体蛋白毒性应激^[34]。研究发现,这 2 种死亡方式存在交叉调控,能够形成“金属死亡”的正反馈循环^[35]。目前针对 CIRI 的治疗策略呈现多靶点协同趋势,CIRI 的防治需基于其多机制交互作用的特点,开发兼具抗氧化、抗炎、代谢调控及靶向递送功能的综合治疗方案。

同时,国内外多项研究证实肠道菌群与缺血性脑卒中的危险因素和发病具有相关性,且通过调控肠道菌群能够对缺血性脑卒中和 CIRI 起到积极的治疗作用^[36-38],其机制与改善菌群紊乱、增强肠道屏障、调控肠道菌群代谢产物等相关。

3 脑缺血再灌注后肠道屏障与菌群的变化及其关联

CIRI 不仅可以直接损害中枢神经系统,还可通过“脑-肠轴”对肠道产生显著影响,如引起菌群紊

乱和肠道屏障受损,而菌群紊乱反过来又可以加重脑组织损伤^[37],形成恶性循环。研究表明,CIRI 可导致肠道屏障功能障碍使其通透性增加,即形成“肠漏”^[11],肠内毒素和促炎因子由此进入机体,引发全身炎症反应,进而加重 CIRI 和肠道屏障损伤。肠道屏障受损还可能导致肠道营养吸收障碍,影响机体的能量代谢,延缓神经功能恢复。此外,CIRI 可显著改变肠道菌群的组成与功能特征^[39],体现为有益菌如乳酸菌的丰度显著降低,潜在致病菌如肠杆菌科的数量增加,这一变化将使 SCFAs 等有益的代谢产物生成减少,而 LPS 等致炎物质增多,加剧免疫炎症和神经元损伤。通过益生菌或粪菌移植等手段恢复肠道菌群稳态,可改善肠道屏障功能^[40]。

综上,调控肠道微生态、保护肠道屏障对于减轻 CIRI 具有重要意义,可以为 CIRI 的治疗提供思路。此外,脑缺血再灌注后肠道菌群的代谢产物也发生了显著变化,作为 MGB 中重要的信息媒介,它们通过诸多机制广泛参与 CIRI,基于此,未来可以利用代谢组学分析为 CIRI 治疗提供更多新的生物标志物和干预靶点。

4 肠道菌群代谢产物及其衍生物与 CIRI 之间的关系

4.1 SCFAs

SCFAs 由肠道菌群消化膳食纤维产生,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等,急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者的产 SCFAs 菌群生态失调和 SCFAs 水平降低增加了其预后不良的风险^[41],且 SCFAs 浓度与脑梗死面积、神经行为学评分、细胞凋亡率呈负相关^[42]。

SCFAs 对 CIRI 产生积极影响的机制主要有 3 个方面:(1)减轻炎症反应,研究显示 SCFAs 在脑缺血再灌注急性期具有神经保护作用,与其抗炎、抗氧化和抗凋亡的机制有关^[43]。如增加组蛋白乙酰化并诱导抗炎基因的表达,促进小胶质细胞 M₁ 型向 M₂ 型极化^[44],抑制由核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)^[45]、NLRP3 等介导的炎症信号通路,促进免疫抑制细胞分化成熟与抗炎因子的分泌^[46],激活神经细胞内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 信号通路促进神经细胞生长^[47],发挥抗炎作用。(2)增强屏障功能,如通过增加紧密连接蛋白、黏蛋白的产生^[48],稳定缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor, HIF-1 α)^[49],

降低肠道炎症细胞因子的释放^[50]等方式稳定肠道屏障,可以阻止有害的细菌内毒素和炎症因子等进入体循环,降低全身炎症反应,从而减轻对脑部的二次损伤;SCFAs 还能改善受损 BBB^[51],对减轻脑部炎症和脑水肿具有重要意义。(3)减轻神经兴奋性毒性,SCFAs 可以调节神经递质的合成和释放,如促进 GABA 的合成^[52],可能调节神经细胞的兴奋性平衡,拮抗兴奋性神经递质作用,对脑缺血再灌注后神经功能的恢复起到积极作用。

4.2 TMAO

肠道菌群能够将食物中的胆碱转化为三甲胺(trimethylamine, TMA),后者经肝脏进一步代谢产生 TMAO。研究显示,早期升高的 TMAO 水平预示着不良的卒中结局, AIS 患者入院时血浆 TMAO 浓度越高病情往往越重^[53],且与其不良预后有关^[54],调节 TMAO 水平有利于改善 CIRI。

TMAO 加重 CIRI 的机制主要有 2 个方面:(1)促进炎症反应。TMAO 介导多种炎症通路,是激活促炎级联反应的开关,如激活高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1)/NLRP3 炎症通路^[25],促进小胶质细胞、星形胶质细胞的活化和炎症介质的分泌^[24],同时能够下调抗炎细胞因子 IL-10 的表达^[55],而 IL-10 可以保护内皮细胞免受炎症和氧化应激增加的损害。(2)加重氧化应激。TMAO 可以增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[56],破坏细胞内的氧化还原平衡,同时抑制抗氧化酶的活性^[57],可以降低神经细胞的抗氧化能力,而氧化应激会损伤细胞膜、蛋白质和核酸等生物大分子,影响神经元的功能与存活。

此外,研究显示 TMA 能够诱导细胞内 ATP 浓度降低和线粒体功能受损^[58],改变线粒体能量代谢^[59],这可能会导致神经元能量供应不足,加重 CIRI。TMAO 还能促进血管炎症和内皮细胞功能障碍^[60]、增强血小板的聚集和活化,增加血栓形成的风险,血栓形成会进一步阻塞血管,加重脑缺血损伤。

4.3 次级胆汁酸

在肠道菌群的作用下,部分初级胆汁酸被代谢为次级胆汁酸——熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、石胆酸(lithocholic acid, LCA)和脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)等,大部分 BAs 经肠肝循环继续发挥生理作用。研究表明,血清总胆汁酸含量是 AIS 后残疾和功能预后不良的独立危险因素^[61],高 BAs 水平可以促进神经功能的恢复^[62]。

胆汁酸类主要可以通过 2 个方面对 CIRI 起积极保护作用：(1) 减轻炎症反应，如 BAs 作为信号分子可以激活跨膜 G 蛋白偶联受体-5 (takeda-G-protein-receptor-5, TGR5)，外源性 TGR5 激动剂治疗可以抑制神经炎症，UDCA 通过激活 TGR5 抑制 NLRP3 炎性小体和促炎细胞因子 IL-1 β 的产生，减少神经元凋亡，从而改善小鼠卒中后的认知功能^[63]，此外，UDCA 还能通过抑制树突状细胞相关 C 型凝集素-1 (DC-associated C-type lectin-1, Dectin-1) 诱导的 NF- κ B 活化，对 CIRI 起积极保护作用^[64]。(2) 改善氧化应激状态，研究表明 UDCA 和鹅去氧胆酸可以防治 LPS 诱导的炎症反应，激活抗氧化酶系统，提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等抗氧化酶的活性，增强细胞抗氧化能力^[65]。但有研究显示 LCA 处理增强了细胞氧化应激^[66]，故次级胆汁酸的作用及靶点并不完全相同。此外，BAs 还参与脂肪的消化和吸收，对胆固醇的代谢起着重要的调节作用，可以降低脂肪代谢异常对脑部的损害。

4.4 色氨酸代谢产物

色氨酸 (tryptophan, TRP) 是人体必需氨基酸，可被肠道菌群代谢成各种生物活性物质，包括犬尿氨酸 (kynurenine, Kyn)、5-HT、褪黑素 (melatonin, MT) 和吲哚衍生物等。这些代谢产物可以作为信号分子并参与调节 MGB。色氨酸指数的升高与缺血性卒中的风险降低独立相关^[67]。约 95% 的 TRP 通过犬尿氨酸途径 (kynurenine pathway, KP) 进行代谢，该过程涉及两种关键的限速酶，即吲哚胺-2,3-双加氧酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) 和色氨酸-2,3-双加氧酶 (tryptophan-2,3-dioxygenase, TDO)；另外约 5% 的 TRP 则被代谢为 5-HT、5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 和 MT 等^[68]。

Kyn 是 KP 的关键代谢产物，可作为内源性抗氧化剂存在，Cuartero 等^[69]研究显示，L-Kyn 作为芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的激动剂可以介导卒中后急性脑损伤；喹啉酸能够诱导活性氧的产生和细胞凋亡^[70]，犬尿喹啉酸则具有抗炎和抗氧化特性^[71]；Tat-色氨酸 2,3-双加氧酶 1 (Tat-tryptophan 2,3-dioxygenase 1, Tat-IDO-1) 可显著改善氧化应激诱导的神经元细胞死亡，其机制与调节细胞凋亡、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated

protein kinases, MAPKs) 信号通路和降低细胞毒性有关^[72]。

5-HT 是中枢和外周神经系统中重要的单胺类神经递质，能促进神经细胞间的信息传递，参与调节情绪，记忆和压力反应等。5-HT 通过参与多种机制如促进兴奋性神经毒性、氧化应激、炎症反应和血管收缩等，加重 CIRI^[73]。如 5-HT 可通过芳烃受体 5-HT_{2B} 依赖性激活促进免疫炎症反应发生^[74]；还能促进 NLRP3 炎性小体的激活，恶化脑损伤^[75]；可以调节辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 与调节性 T 细胞 (regulator T cell, Treg) 的平衡并促进巨噬细胞的 M₂ 极化，对 T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 等传统免疫细胞具有直接或间接的调节作用^[76]。

MT 是一种重要的内源性激素，具有调节昼夜节律和免疫力的功能，以及抗氧化特性，在 CIRI 中起积极的保护作用。研究表明，MT 参与肠道菌群和肠道屏障功能的调节，通过增加 SCFAs、减少 TMAO 相关代谢产物、调节 M1/M2 巨噬细胞的动态平衡，可以降低促炎细胞因子水平并恢复肠道屏障功能^[77]。Abdelaal 等^[78]研究显示，褪黑素联合游泳可防止 CIRI 诱导的大鼠行为缺陷。此外，MT 还可以抑制 NF- κ B 介导的炎症通路，减轻细胞凋亡和减少钙蛋白酶，下调诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达，减轻氧化应激，有助于调节线粒体功能和增加神经元密度^[79]。MT 还可以在促进生理自噬的同时抑制过度自噬，以发挥神经保护作用^[80]。

4.5 LPS

LPS 是革兰阴性菌外膜的关键组分，是内毒素的主要组成部分。肠道屏障受损后，LPS 可以由此进入体循环，进而通过多种机制加重 CIRI，主要体现在以下几个方面：(1) 激活炎症反应，LPS 可以通过与免疫细胞表面的 TLR4 结合，激活炎症信号通路，如 NF- κ B/MAPK 信号转导通路^[81]；LPS 通过受损 BBB 后还能够促使星形胶质细胞转化为 A1 亚型，同时抑制其向 A2 亚型转化^[82]，发挥促炎作用。(2) 增强氧化应激，LPS 的刺激可以增加活性氧^[83]，同时抑制抗氧化系统的功能^[84]。(3) 破坏 BBB，LPS 可以诱导内皮细胞黏附分子的表达增加，促进白细胞向脑内浸润，破坏 BBB 的完整性，使脑组织更易受损。(4) 诱导神经细胞凋亡，LPS 可以激活多种

凋亡信号通路,如线粒体凋亡途径和死亡受体途径,诱导神经细胞凋亡^[85],这会导致神经元的大量丢失,进一步损害脑功能。

4.6 维生素

人类无法完全依靠自身合成维生素,维生素及其合成原料都必须通过肠道吸收,部分肠道益生菌与维生素 B、K 和叶酸的合成密不可分^[86]。维生素在 CIRI 中发挥着保护作用,有助于减轻脑组织的损伤,促进神经功能的恢复。其主要作用机制包括:(1)改善氧化应激与减轻炎症反应,维生素 D 可能通过减轻内质网应激和铁死亡^[87],增强核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor e2-related factor 2, Nrf2) / 血红素氧化酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 抗氧化途径,拮抗 NLRP3 介导的细胞焦亡^[88]等方式来减轻 CIRI 大鼠的神经损伤,维生素 C 作为抗氧化剂可以直接清除自由基,抑制线粒体损伤和细胞过氧化损伤的死亡^[89];维生素 E 作为脂溶性抗氧化剂可以保护细胞膜免受自由基的攻击,减少脂质过氧化反应,维持细胞膜的稳定性,还能调节炎症因子的表达,减轻炎症反应对脑组织的损伤^[90];叶酸可以通过调节叶酸水解酶转录适应程序阻断脑缺血和再灌注诱导的铁死亡^[91],还可减轻 LPS 诱导的认知障碍并调节损伤后炎症反应^[92]。叶酸缺乏则可以通过增强 IL-6 和 Janus 激酶-1 (janus kinase-1, JAK-1) / 磷酸化信号转导与转录活化因子 3 (phosphorylated-signal transducer and activator of transcription 3, pSTAT3) 的相互作用,加剧缺血再灌注后星形胶质细胞的炎症反应^[93]。(2)保护神经细胞,维生素 C 可以减轻缺血诱导的水肿,改善脑缺血中神经元的突触连接^[89]。维生素 B₁₂ 参与神经髓鞘的形成和维护^[94],并且可以通过调节 HIF-1 通路和肠道菌群来改善肠道上皮损伤^[95];甲钴胺素则可能通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路对 CIRI 起神经保护作用^[96]。叶酸可以抑制 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-d-aspartate, NMDA) 受体的过度激活,减少神经元死亡,促进突触数量增加和突触相关蛋白的表达^[97]。

综上,肠道菌群的代谢产物及其衍生物与 CIRI 之间存在着密切联系,它们作为菌群与宿主信息交流的关键,可以通过调节神经炎症、氧化应激、肠道屏障及血脑屏障功能,参与 CIRI 后的修复;而菌群失调导致的 SCFAs 减少, TMAO、LPS 升高则可

能加剧 CIRI。补充益生菌、膳食纤维或特定代谢产物(如丁酸钠)可重建肠道菌群代谢稳态,达到减轻 CIRI、促进神经功能恢复的目的,成为新型治疗手段。

5 中医药基于肠道菌群对 CIRI 的干预作用

CIRI 在中医理论中属于“中风”的范畴,中医在治疗中风方面积累了极为丰富的临证经验和深厚理论。传统中医虽然未直接提出 MGB 的概念,但认为脑与肠在生理、病理上相互关联^[98],肠道菌群则因其消化吸收、促进肠道蠕动等作用被归入脾胃^[99]的范畴,“心与小肠相表里”“脾胃为气血生化之源”等学说也为 MGB 提供了中医的理论支持。

中医药疗法多成分、多靶点、整合调节的作用特点与 CIRI 复杂病理机制的治疗需求高度契合。研究发现,中医药可通过直接调节肠道微生态与微环境,或经神经、免疫、内分泌通路间接影响 MGB,从而改善神经炎症、氧化应激及血脑屏障破坏等关键病理环节,可能与中药经口服可以直接接触菌群、改变其组成与功能等机制相关。

5.1 中药活性成分

多项研究表明,中药单体可以调节肠道菌群的结构,如一些多糖类成分可以增加有益菌群,黄酮类成分则可能减少有害菌群^[100-101],或者是通过改变肠道微环境增加优势菌群丰度,进而改变肠道菌群代谢产物的成分和比例。

人参皂苷 Rb₁ 可以增加乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌丰度,同时降低变形菌门比例,其机制与激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 通路相关,该通路通过上调紧密连接蛋白表达,同步改善肠道屏障与血脑屏障通透性^[102]。通过调节肠道菌群结构,人参皂苷 Rb₁^[102]、大黄提取物^[103]、冬虫夏草多糖^[104]等可以减少 LPS 的产生,调节 TLR4、NF- κ B 等信号通路以缓解肠道炎症,并可以促进紧密连接蛋白的表达,降低肠道的通透性;大黄蒽醌^[105]则能通过调节肠道菌群抑制脑损伤引起的氧化应激和炎症反应;白藜芦醇能抑制 LPS 释放^[106]、调节 SCFAs 产量与比例、减少肠道 Th17 细胞迁移、增加 Treg 细胞、调节 Th1/Th2 极性变化^[107],缓解肠、脑炎症损伤;黄芩苷补充剂通过改变肠道菌群结构降低血浆 TMAO 的水平^[108],高剂量的黄芩苷-甘草苷^[109] (baicalin-liquiritin, BA-LI) 则能调节体内有益菌群,表现出对 CIRI 小鼠的神经保护作用。阙松

年等^[110]研究发现当归多糖通过改善肠道微生态可以减轻炎症和氧化应激,改善 CIRI 后的神经功能损伤。Wang 等^[111]研究发现,小檗碱改变了 CIRI 小鼠的肠道菌群结构,且改变了包括铁死亡和谷胱甘肽代谢在内的多种代谢途径,减轻了小鼠缺血再灌注诱导的脑铁死亡。灯盏花素^[112]可以通过抑制脑 TLR4/髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88)/NF- κ B 炎症通路来保护大鼠免受 CIRI。

5.2 中药复方与中成药

补阳还五汤是治疗缺血性脑卒中的代表方剂,在 CIRI 上也体现出良好疗效^[113]。吴万丰等^[114]研究显示,补阳还五汤可以调节中风气虚血瘀证大鼠肠道菌群的组成结构,影响其血浆代谢轮廓,且部分代谢物的改变与肠道菌群存在相关性;补阳还五汤还可以通过影响嘌呤代谢、谷氨酸代谢和精氨酸生物合成等生物过程,降低兴奋性氨基酸含量、缓解氧化应激,改善脑缺血造成的代谢紊乱^[115]。

化浊解毒活血通络方^[116]可以调节肠道菌群结构减少生成 LPS,能够调节 TLR4、NF- κ B 等信号通路、减少肠道中 Th17 细胞迁移^[117],并可以促进紧密连接蛋白的表达,降低肠道的通透性,缓解肠、脑炎症损伤;星蒺承气汤能调节 SCFAs 产量与比例^[118],并且能够影响 MGB 的免疫通路、代谢产物通路、神经内分泌通路^[119];通窍活血汤^[120]则能减少肠道中 Th17 细胞、增加 Treg 细胞,调节 Th1/Th2 极性变化,有利于改善 CIRI 引起的炎症反应;孙亚萍等^[4]研究显示,益气活血化浊解毒方可以改善 CIRI,与其抑制肠道细菌代谢产物 LPS、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)释放;增加紧密连接蛋白,显著上调闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白-5 (Claudin-5) 及 Claudin-1 的基因表达水平及下调炎症因子分泌有关。Gu 等^[5]研究表明黄连解毒汤能够有效调节 Trp-Kyn 代谢途径和恢复外周免疫稳态。本课题组的既往研究显示,脑泰方 III 号方可能通过 MGB 中的 LPS/TLR4 信号通路对大脑中动脉闭塞术后神经炎症损伤发挥保护作用^[121];化痰通络汤^[3]也在实验中体现出改善肠道菌群失调的特点。杨志宏等^[122]则发现小续命汤可以部分恢复肠道屏障功能,并通过调节肠道菌群结构,减少炎症相关致病菌,增加代谢相关有益菌。

在临床研究中,陶录岭等^[123]发现益气活血化浊解毒方联合针灸治疗脑卒中后失语,可通过改善

肠道菌群代谢、降低炎症因子水平来恢复患者语言功能。Guo 等^[124]使用 16S rRNA 基因测序探讨痰火汤对中风患者肠道菌群的影响,发现痰火汤导致拟杆菌门、厌氧杆菌等的丰度降低,但双歧杆菌等的丰度增加,可以减少 TMA 生物合成基因、增加 TMA 降解基因,降低了无菌炎症和微生物代谢物,且能够缓解血小板聚集,从而改善 AIS 后的神经炎症并促进神经功能恢复。张俊等^[125]发现瘀热方在临床治疗 AIS 瘀热阻窍证中表现出减轻炎症、改变肠道菌群结构的疗效,可能与其修复肠道屏障损伤、减轻内毒素血症及抑制神经炎症性通路有关。

临床上用于治疗中风与中风后遗症的中成药不在少数,诸如醒脑静^[126]、通脉颗粒^[127]、栝楼桂枝颗粒^[128]等,但针对中成药基于肠道菌群干预脑缺血再灌注损伤的研究较少,张京等^[42]研究发现脑心通胶囊能通过增加 SCFAs 为肠道上皮细胞供能,改善脑及肠道屏障损伤。Wu 等^[129]研究显示,黄芪龙胆颗粒可通过调节色氨酸代谢及抑制 Th17/IL-17 通路,重塑肠道菌群,发挥神经保护作用。Shi 等^[130]研究显示丹灯通脑胶囊可以通过增加毛螺菌科丰度进而抑制 TLR4/NF- κ B 通路,减少氧化应激标志物 MDA 水平。Liu 等^[131]发现参芪颗粒可以调节色氨酸和酪氨酸代谢,从而增强核因子 E2 相关因子 2 基因 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NFE2L2)/Nrf2 表达,减少 CIRI 大鼠的脑梗死体积并改善其认知功能;安宫牛黄丸同样能够逆转肠道紊乱,调节其代谢产物的比例,进而达到治疗 CIRI 的效果。

5.3 针灸

电针^[132]、针刺^[133]、艾灸^[134]等疗法也可以调节肠道菌群紊乱,近年来,针灸与电针通过调节肠道菌群干预 CIRI 的研究逐渐增多。且有研究显示,针-药联合的治疗效果优于单一治疗^[135]。针灸可以通过调节菌群结构、影响肠上皮代谢、抑制炎症因子的产生^[135-139]等机制增强肠道屏障,减少细菌内毒素及其他促炎因子入血,如 Ding 等^[140]研究显示艾灸可以促进大鼠结肠黏膜中紧密连接蛋白的表达,改善肠道黏膜屏障损伤和肠道菌群失调。

临床研究表明,针刺“足三里”等穴位可增加双歧杆菌等有益菌数量^[133]。蒋志明等^[136]在采用“脑肠同调”法后发现改善了缺血性脑卒中患者运动功能、胃肠道功能,认为可能与针刺调节肠道菌群结

构,促进肠道屏障修复等机制相关;张金朋等^[141]发现头穴丛刺法结合康复训练可调节肠道菌群,增加其多样性,抑制钙调蛋白(calmodulin, CaM)/钙调蛋白依赖性激酶 II(calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)信号通路的活化,减轻炎症反应,改善 CIRI 损伤大鼠神经功能;肖亚平等^[142]选择 60 例卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)患者进行随机对照试验研究;发现温针灸可有效调节 PSCI 患者的肠道有益菌数量,升高 GABA 水平,促进脑组织修复,提高认知功能;唐祎周等^[143]的研究以“培元通腑法”针药结合治疗痰热腑实型卒中患者,发现能够明显改善患者痰热腑实的临床症状,促进恢复神经功能和生活质量,认为该治疗作用与机体脑肠肽分泌紊乱和肠道菌群失调相关。

综上,中医药通过多成分、多靶点、多种途径干预 CIRI 的病理进程,基于现有研究,中医药主要通过直接调节肠道微生态与微环境,改变菌群及其代谢产物的比例、增强肠道屏障功能,进而改善神经炎症和氧化应激,进而改善 CIRI。

5.4 中风证型与辨证论治

临床上中风可见有多种证型,与气血失调、瘀血阻滞、痰浊内生等因素息息相关^[144],中医的辨证论治在此方面体现出巨大的优势,能够产生如益气活血、祛瘀通络、扶正固本等多种治则治法,从而为患者提供个性化的精准医疗服务。气虚血瘀证常以补阳还五汤为代表方,痰瘀阻络证则选用星蒺承气汤,痰热闭窍用安宫牛黄丸,肝阳上亢证则以天麻钩藤饮为主方,而阴虚风动证则采用镇肝熄风汤。中医药这种辨证论治的模式也为开发新型微生

态制剂提供了一定的理论依据和新思路。

如吴万丰等^[145-146]研究显示,气虚血瘀证中风大鼠肠道菌群与其他证型存在显著性差异,与气滞血瘀证组比埃希-志贺菌属等 10 个菌属丰度显著升高,发现 *Sutterella* 菌属是气虚血瘀证组肠道菌群特异性的主要菌属,其特异性的菌群结构使得血液中补阳还五汤具有抗炎、抗氧化应激的成分浓度上升,促氧化作用的成分浓度下降;张俊等^[125]在临床研究中风瘀热阻窍证时发现,嗜黏蛋白阿克曼氏菌在瘀热方组富集,可能是瘀热方调控的特异性生物标志物;Li 等^[147]通过临床试验,发现瘤胃球菌科 UCG_002 和克里斯滕森菌科 R-7 群可用作确定 AIS 瘀热证证型;Wang 等^[148]开展的 1 项随机、双盲、多中心、II 期临床试验显示,养阴益气活血颗粒对于缺血性脑卒中气阴虚血瘀证患者是安全且有效的。

5.5 小结

中医药通过调节肠道微生态与微环境对 CIRI 的干预作用已得到初步证实。一方面,中医药可通过重塑肠道菌群结构、改善肠黏膜屏障功能及调控代谢物分泌等途径,减轻 CIRI 引发的神经炎症和氧化应激反应(表 1);另一方面,肠道菌群可能参与形成不同中医证候,并影响着药物成分在肠道的吸收。因此,分析不同中医证型与治疗方式中肠道菌群的多样性和功能等方面的差异,对于揭示中医药疗法基于肠道菌群产生的治疗效果及其作用机制有着不可忽视的重要意义。然而,现有研究多局限于动物实验,在中医药辨证治疗中风及与肠道菌群关联的研究中仍缺乏高质量的多中心临床随机对照试验支持。

表 1 中医药基于肠道菌群对 CIRI 的干预作用及其机制

Fig. 1 Intervention effects and mechanisms of traditional Chinese medicine on CIRI based on gut microbiota

类别	干预形式	具体机制与效应	参考文献
中药单体	人参皂苷 Rb ₁	激活 PPAR γ 通路,上调紧密连接蛋白表达,改善肠道屏障与血脑屏障通透性;调节肠道菌群,减少 LPS 产生,抑制 TLR4/NF- κ B 通路,缓解炎症	102
	大黄蒽醌	调节肠道菌群,抑制氧化应激和炎症反应,保护神经功能。	105
	白藜芦醇	抑制 LPS 释放;调节 SCFAs 产量与比例;减少肠道 Th17 细胞迁移,增加 Treg 细胞,调节 Th1/Th2 极性变化,缓解炎症损伤	106-107
	黄芩苷	调节肠道菌群,降低血浆 TMAO 的水平	108
	小檗碱	调节肠道菌群,调节铁死亡和谷胱甘肽代谢途径,保护神经功能	111
	灯盏花素	抑制脑部 TLR4/MyD88/NF- κ B 炎症通路,减轻神经炎症	112
	补阳还五汤	调节肠道菌群,促进 SCFAs 合成;抑制 TLR4/NF- κ B 炎症通路;激活 Nrf2 抗氧化通路,调控嘌呤代谢、谷氨酸代谢和精氨酸生物合成,降低兴奋性氨基酸含量;缓解氧化应激和代谢紊乱,改善神经功能	113-115

表 1 (续)

类别	干预形式	具体机制与效应	参考文献
中药复方	化浊解毒活血通络方	调节肠道菌群;降低肠道通透性;减少 LPS 生成,抑制 TLR4/NF-κB 炎症通路;激活 Nrf2 抗氧化通路,缓解肠脑炎症损伤	116-117
	星萎承气汤	调节 SCFAs 产量与比例;通过 MGB 调控免疫、代谢产物和神经内分泌通路,改善肠道屏障功能,减少神经炎症和肠道屏障损伤	118-119
	通窍活血汤	减少 Th17 细胞,增加 Treg 细胞,调节 Th1/Th2 极性;抑制 IL-17/IL-23 通路,调节免疫细胞平衡,改善 CIRI 炎症反应和神经功能	120
	益气活血化浊解毒方	抑制 LPS 和 D-乳酸释放,增加紧密连接蛋白表达;调控肠道菌群代谢产物;改善 CIRI 炎症反应,增强肠道屏障	4,123
	黄连解毒汤	调节 Trp-Kyn 代谢途径,恢复外周免疫稳态,抑制 NF-κB 通路并激活 Nrf2 抗氧化通路,改善免疫失衡,减少神经损伤	5
	脑泰方Ⅲ号方	调节肠道菌群,抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 炎症级联反应,改善神经炎症损伤,减少脑梗死面积	121
	小续命汤	调节肠道菌群;抑制 ROS/NF-κB 通路,增强肠道屏障;缓解氧化应激和神经损伤	122
	痰火汤	抑制 TMAO 相关炎症反应,调节肠道菌群代谢物,改善代谢异常和血管炎症	124
	瘀热方	修复肠道屏障损伤、减轻内毒素血症及抑制神经炎症通路	125
	脑心通胶囊	促进 SCFAs 生成;增强肠道上皮细胞能量代谢;抑制 NLRP3 炎症小体活化;减少脑及肠道屏障损伤,缓解炎症反应	42
中成药	黄芪龙胆颗粒	重塑肠道菌群;调节色氨酸代谢;抑制 Th17/IL-17 通路;促进 Treg 细胞分化,发挥神经保护作用,改善认知功能	129
	丹灯通脑胶囊	调节肠道菌群;抑制 TLR4/NF-κB 通路;减少 ROS 生成;激活 Nrf2 抗氧化通路;缓解氧化应激,减少脑梗死面积,改善脑血流动力学	130
	参芪颗粒	调节 TRP 和酪氨酸代谢;增强 NFE2L2/NRF2 表达,激活 HO-1 抗氧化通路,减少兴奋性氨基酸毒性,抑制神经元凋亡,缩小脑梗死体积,改善认知功能	131
针灸	电针	调节肠道菌群,抑制炎症因子产生,增强肠上皮细胞代谢功能,改善肠道屏障功能,减少内毒素入血,缓解神经炎症	132,135,139
	针刺	调节肠道屏障,抑制 TLR4/NF-κB 通路,改善胃肠道功能,促进肠道屏障修复,减轻炎症反应	133-136
	艾灸	调节肠道菌群,促进紧密连接蛋白表达,保护肠道屏障	134,140

未来可以通过建立更精准的中医证候模型,或进一步结合代谢组学、利用基因编辑等技术,或开展大样本、多中心临床研究,结合临床疗效评价与菌群动态监测等方式,深入探究肠道菌群与中药成分、中医药作用机制之间的深层次联系,为中医药在临床中的应用提供更为坚实有力的证据。

6 结语和展望

通过调节肠道菌群及其代谢产物来治疗神经系统疾病是近年来的研究热点^[149],针对肠道菌群开发预防、诊断和治疗 CIRI 的方法具有很大的潜力,在这一领域中,中医药干预 CIRI 的作用及机制研究备受关注。

然而,目前中医药基于肠道菌群对 CIRI 的干预研究仍存在一些局限,国内外开展的科学研究主要聚焦于中药活性成分、中药复方以及针灸等的治疗效果与作用机制,且研究多以实验室动物研究为主,缺乏高质量的临床研究,难以客观反映出中医药的临床疗效及明确的作用机制。此外,中医药干

预 CIRI 的研究大多将目光集中在治疗作用方面,与预防作用相关的研究相对不足,这限制了将中医“治未病”的理念运用到调节肠道菌群和预防治疗 CIRI 上。期待未来能够开展更多高质量的研究,实现提前对可能发生 CIRI 的高危人群使用中医药疗法进行干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, *et al.* China stroke statistics: An update on the 2019 report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415-450.

[2] Xia G H, You C, Gao X X, *et al.* Stroke dysbiosis index (SDI) in gut microbiome are associated with brain injury

- and prognosis of stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 397.
- [3] 曾鑫冰, 唐三, 谢若曦, 等. 化痰通络汤对脑缺血/再灌注损伤大鼠肠道菌群的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(6): 982-991.
 - [4] 孙亚萍, 石瑞, 孙玲玲, 等. 基于脑肠轴探讨益气活血化浊解毒方对脑缺血再灌注损伤大鼠的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(8): 1709-1717.
 - [5] Gu X R, Fan M X, Zhou Y Y, *et al.* Intestinal endogenous metabolites affect neuroinflammation in 5 × FAD mice by mediating “gut-brain” axis and the intervention with Chinese Medicine [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 222.
 - [6] Fang X L, Liu S, Muhammad B, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to α -synuclein-related pathology associated with C/EBP β /AEP signaling activation in a mouse model of Parkinson’s disease [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9): 2081-2088.
 - [7] 吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4713-4721.
 - [8] Li H J, Li D Q, Zhang Y L, *et al.* Modulation of gut microbiota alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting M₁ polarization of microglia [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1123387.
 - [9] Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: Relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(8): 1007-1017.
 - [10] 申杰, 徐桂华. 阿尔茨海默病与血脑屏障的相关性研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(11): 1602-1606.
 - [11] Wells J M, Brummer R J, Derrien M, *et al.* Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3): G171-G193.
 - [12] An J, Liu Y Q, Wang Y Q, *et al.* The role of intestinal mucosal barrier in autoimmune disease: A potential target [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 871713.
 - [13] Kim S, Kwon S H, Kam T I, *et al.* Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson’s disease [J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641.
 - [14] Freimer D, Yang T T, Ho T C, *et al.* The gut microbiota, HPA axis, and brain in adolescent-onset depression: Probiotics as a novel treatment [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2022, 26: 100541.
 - [15] Wang X Y, Sun Z J, Yang T, *et al.* Sodium butyrate facilitates CRHR2 expression to alleviate HPA axis hyperactivity in autism-like rats induced by prenatal lipopolysaccharides through histone deacetylase inhibition [J]. *mSystems*, 2023, 8(4): e0041523.
 - [16] Li S Y, Wang Y, Gao G J, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 20 Hz improves depression-like behaviors and down-regulates the hyperactivity of HPA axis in chronic unpredictable mild stress model rats [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 680.
 - [17] Agirman G, Yu K B, Hsiao E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
 - [18] 张利杰, 刘燕, 郝梦蝶, 等. 肠道菌群和 Toll 样受体在帕金森病中的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(10): 1317-1320.
 - [19] 程萍, 杨梅芳, 陈治任, 等. 基于 NLRP3 信号通路探讨肠道菌群代谢产物 TMAO 对脑梗死小鼠神经炎症和血管单元损伤的影响 [J]. 山东医药, 2024, 64(25): 6-10.
 - [20] Zhang M M, Hu R N, Huang Y J, *et al.* Present and future: Crosstalks between polycystic ovary syndrome and gut metabolites relating to gut microbiota [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 933110.
 - [21] 杨丽婷, 王子微, 王加启, 等. 短链脂肪酸及其调节肠道炎症作用的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(24): 433-443.
 - [22] Fogelson K A, Dorrestein P C, Zarrinpar A, *et al.* The gut microbial bile acid modulation and its relevance to digestive health and diseases [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1069-1085.
 - [23] Pushpass R G, Alzoufai S, Jackson K G, *et al.* Circulating bile acids as a link between the gut microbiota and cardiovascular health: Impact of prebiotics, probiotics and polyphenol-rich foods [J]. *Nutr Res Rev*, 2022, 35(2): 161-180.
 - [24] Quan W, Qiao C M, Niu G Y, *et al.* Trimethylamine N-oxide exacerbates neuroinflammation and motor dysfunction in an acute MPTP mice model of Parkinson’s disease [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(5): 790.
 - [25] 杨梅芳, 程萍, 陈治任, 等. 肠道菌群代谢产物 TMAO 激活 HMGB1/NLRP3 炎症通路促进小鼠脑缺血半暗带损伤的机制研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(12): 1096-1100.
 - [26] Śliwiński W, Gawlik-Kotelnicka O. Circulating B vitamins metabolites in depressive disorders-connections with the microbiota-gut-brain axis [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 472: 115145.
 - [27] Mhanna A, Martini N, Hmaydoosh G, *et al.* The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review [J]. *Medicine*, 2024, 103(5): e37114.
 - [28] 石晓花, 莽靖, 徐忠信. 脑缺血再灌注损伤细胞死亡模式的研究进展 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(6): 1635-1643.

- [29] 余伟, 韦冰心, 杨宇杰, 等. 电针调控程序性细胞死亡治疗脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(12): 101-106.
- [30] She R N, Liu D H, Liao J, *et al.* Mitochondrial dysfunctions induce PANoptosis and ferroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury: From pathology to therapeutic potential [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1191629.
- [31] Wang L X, Ren W, Wu Q J, *et al.* NLRP3 inflammasome activation: A therapeutic target for cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 847440.
- [32] 武思晴, 王军, 苗明三, 等. 中药调控 Nrf2 信号通路防治脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(13): 286-295.
- [33] Liu N, Chen M B. Crosstalk between ferroptosis and cuproptosis: From mechanism to potential clinical application [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116115.
- [34] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, *et al.* Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [35] Zhou Y, Liao J, Mei Z G, *et al.* Insight into crosstalk between ferroptosis and necroptosis: Novel therapeutics in ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9991001.
- [36] 汪鸣, 刘生发, 张滋龙, 等. 基于孟德尔随机化研究肠道菌群与缺血性脑卒中的因果关系 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(8): 892-899.
- [37] Wang H R, Ren S J, Lv H L, *et al.* Gut microbiota from mice with cerebral ischemia-reperfusion injury affects the brain in healthy mice [J]. *Aging*, 2021, 13(7): 10058-10074.
- [38] Chen L Y, Wang X, Wang S Q, *et al.* The impact of gut microbiota on the occurrence, treatment, and prognosis of ischemic stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 207: 106836.
- [39] 梁国晶, 冀琨, 任海燕, 等. 脑缺血再灌注损伤大鼠肠道菌群的变化及功能分析 [J]. 山东医药, 2023, 63(19): 23-26.
- [40] 聂慧芳, 彭株丽, 梁嬛, 等. 肠道菌群调节与缺血性脑卒中的中西医治疗研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(6): 719-723.
- [41] Tan C H, Wu Q H, Wang H D, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in acute ischemic stroke and the subsequent risk for poor functional outcomes [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(3): 518-529.
- [42] 张京, 李煜, 雷雨心, 等. 基于 LC-MS/MS 探讨脑心通胶囊对脑缺血再灌注损伤小鼠短链脂肪酸的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 141-148.
- [43] 庄奕筠, 许秋霞, 张吟, 等. 丁酸钠对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(21): 2143-2145.
- [44] 王丽萍, 李帆, 周坤明, 等. 短链脂肪酸对大鼠脊髓缺血再灌注损伤时小胶质细胞 M₁/M₂ 型极化的影响 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(23): 23-27.
- [45] 刘桢, 席德双, 黄瑞, 等. 短链脂肪酸通过抑制白细胞介素 17A 和 NF- κ B 信号通路减轻 γ δ T 细胞介导的炎症反应 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(8): 1088-1094.
- [46] Wang J J, Zhu N N, Su X M, *et al.* Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis [J]. *Cells*, 2023, 12(5): 793.
- [47] Shi M, Yang J, Liu Y, *et al.* Huanglian Wendan decoction improves insomnia in rats by regulating BDNF/TrkB signaling pathway through gut microbiota-mediated SCFAs and affecting microglia polarization [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(1): 1047-1066.
- [48] Kim S, Kang J Y, Nguyen Q A, *et al.* Effects of prebiotic dietary fibers on the stimulation of the mucin secretion in host cells by *in vitro* gut microbiome consortia [J]. *Foods*, 2024, 13(19): 3194.
- [49] Xiao J Y, Guo X J, Wang Z Q. Crosstalk between hypoxia-inducible factor-1 α and short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease: Key clues toward unraveling the mystery [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385907.
- [50] Chen H P, Qian Y F, Jiang C S, *et al.* Butyrate ameliorated ferroptosis in ulcerative colitis through modulating Nrf2/GPX4 signal pathway and improving intestinal barrier [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2): 166984.
- [51] Fock E, Parnova R. Mechanisms of blood-brain barrier protection by microbiota-derived short-chain fatty acids [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 657.
- [52] Frost G, Sleeth M L, Sahuri-Arisoylu M, *et al.* The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3611.
- [53] Tan C H, Wang H D, Gao X X, *et al.* Dynamic changes and prognostic value of gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide in acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 29.
- [54] 丁胜, 赵宁军, 许铁, 等. 肠道菌群代谢产物氧化三甲胺与急性缺血性脑卒中的临床特征及预后相关性分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(12): 821-824.
- [55] Chen H, Li J B, Li N, *et al.* Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension

- in the RUPP rat model of preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2019, 38(2): 96-104.
- [56] Zhao Y Y, Wang C Z, Qiu F, *et al.* Trimethylamine-*N*-oxide promotes osteoclast differentiation and oxidative stress by activating NF- κ B pathway [J]. *Aging*, 2024, 16(10): 9251-9263.
- [57] 李佳玲, 闫宏伟, 陈淑华, 等. 氧化三甲胺通过 ALDH2/ROS/NLRP3/GSDMD 通路诱导血管内皮细胞焦亡 [J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(9): 1171-1181.
- [58] Bordoni L, Petracci I, Feliziani G, *et al.* Gut microbiota-derived trimethylamine promotes inflammation with a potential impact on epigenetic and mitochondrial homeostasis in Caco-2 cells [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(9): 1061.
- [59] Jing L L, Zhang H H, Xiang Q N, *et al.* Role of trimethylamine *N*-oxide in heart failure [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(7): 240.
- [60] Chen Y M, Yuan C C, Qin W H, *et al.* TMAO promotes vascular endothelial cell pyroptosis via the LPEAT-mitophagy pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 703: 149667.
- [61] Wang Z B, Li J, Xu Y X, *et al.* Elevated gut microbiota metabolite bile acids confer protective effects on clinical prognosis in ischemic stroke patients [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1388748.
- [62] Liang J H, Zhang M S, Wang H D, *et al.* Cholestyramine resin administration alleviated cerebral ischemic injury in obese mice by improving gut dysbiosis and modulating the bile acid profile [J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114234.
- [63] Zhang F, Deng Y T, Wang H D, *et al.* Gut microbiota-mediated ursodeoxycholic acids regulate the inflammation of microglia through TGR5 signaling after MCAO [J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115: 667-679.
- [64] Hao D L, Xie R, Zhong Y L, *et al.* Jasminoidin and ursodeoxycholic acid exert synergistic effect against cerebral ischemia-reperfusion injury via Dectin-1-induced NF- κ B activation pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154817.
- [65] Milivojac T, Grabež M, Krivokuća A, *et al.* Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids attenuate systemic and liver inflammation induced by lipopolysaccharide in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(1): 563-576.
- [66] Schwarcz S, Kovács P, Nyerges P, *et al.* The bacterial metabolite, lithocholic acid, has antineoplastic effects in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 248.
- [67] Liu D, Hong Y, Chen Z T, *et al.* The tryptophan index is associated with risk of ischemic stroke: A community-based nested case-control study [J]. *Nutrients*, 2024, 16(11): 1544.
- [68] Hajsl M, Hlavackova A, Broulikova K, *et al.* Tryptophan metabolism, inflammation, and oxidative stress in patients with neurovascular disease [J]. *Metabolites*, 2020, 10(5): 208.
- [69] Cuartero M I, Ballesteros I, de la Parra J, *et al.* L-kynurenine/aryl hydrocarbon receptor pathway mediates brain damage after experimental stroke [J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2040-2051.
- [70] 吴子晗, 尤浩军, 雷静. 色氨酸-犬尿氨酸途径在神经病理性疼痛中的作用 [J]. 生理学报, 2024, 76(5): 818-826.
- [71] Kamel R, Baetz D, Gueguen N, *et al.* Kynurenic acid: A novel player in cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injuries [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(10): 1381.
- [72] Park J H, Kim D W, Shin M J, *et al.* Tat-indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 elicits neuroprotective effects on ischemic injury [J]. *BMB Rep*, 2020, 53(11): 582-587.
- [73] Huang Y R, Zhao M K, Chen X M, *et al.* Tryptophan metabolism in central nervous system diseases: Pathophysiology and potential therapeutic strategies [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(3): 858-878.
- [74] Nieto C, Rayo I, de Las Casas-Engel M, *et al.* Serotonin (5-HT) shapes the macrophage gene profile through the 5-HT_{2B}-dependent activation of the aryl hydrocarbon receptor [J]. *J Immunol*, 2020, 204(10): 2808-2817.
- [75] Li T, Fu B, Zhang X, *et al.* Overproduction of gastrointestinal 5-HT promotes colitis-associated colorectal cancer progression via enhancing NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(9): 1008-1023.
- [76] Wan M J, Ding L L, Wang D, *et al.* Serotonin: A potent immune cell modulator in autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 186.
- [77] Chen Y Q, Yang C, Deng Z H, *et al.* Gut microbially produced tryptophan metabolite melatonin ameliorates osteoporosis via modulating SCFA and TMAO metabolism [J]. *J Pineal Res*, 2024, 76(3): e12954.
- [78] Abdelaal S M, Abdel Rahman M M, Mahmoud L M, *et al.* Combined swimming with melatonin protects against behavioural deficit in cerebral ischemia-reperfusion injury induced rats associated with modulation of Mst1-MAPK-ERK signalling pathway [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2025, 131(2): 119-134.

- [79] Xu Q, Cheung R T F. Melatonin at repeated doses alleviates hyperglycemia-exacerbated cerebral ischemia-reperfusion injury at 72 h via anti-inflammation and anti-apoptosis [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2024, 16: 418-427.
- [80] Zhang C G, Ma Y M, Zhao Y T, *et al.* Systematic review of melatonin in cerebral ischemia-reperfusion injury: Critical role and therapeutic opportunities [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1356112.
- [81] 孙亚萍, 霍瑞卿, 赵敏菡, 等. 益气活血化浊解毒方调节脂多糖和 TLR4/MyD88/MAPK 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(12): 5997-6002.
- [82] Li X Y, Yin X J, Pang J Z, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits lipopolysaccharide-based neuroinflammation-induced astrocyte polarization after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175743.
- [83] 董文晟, 高义鹏, 叶云佳, 等. 鸢尾素对脂多糖诱导的内皮细胞损伤影响 [J]. *心血管病学进展*, 2025, 46(1): 71-76.
- [84] Hou H M, Qin X J, Li G K, *et al.* Nrf2-mediated redox balance alleviates LPS-induced vascular endothelial cell inflammation by inhibiting endothelial cell ferroptosis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3335.
- [85] Xu A Q, Wang Y X, Luo D L, *et al.* By regulating the IP3R/GRP75/VDAC1 complex to restore mitochondrial dynamic balance, selenomethionine reduces lipopolysaccharide-induced neuronal apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(4): e31190.
- [86] Engevik M A, Morra C N, Röth D, *et al.* Microbial metabolic capacity for intestinal folate production and modulation of host folate receptors [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2305.
- [87] Song T, Li J, Xia Y L, *et al.* 1, 25-D3 ameliorates ischemic brain injury by alleviating endoplasmic reticulum stress and ferroptosis: Involvement of vitamin D receptor and p53 signaling [J]. *Cell Signal*, 2024, 122: 111331.
- [88] Qiao J L, Ma H Z, Chen M R, *et al.* Vitamin D alleviates neuronal injury in cerebral ischemia-reperfusion via enhancing the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway to counteract NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82(8): 722-733.
- [89] Song J, Park J, Kim J H, *et al.* Dehydroascorbic acid attenuates ischemic brain edema and neurotoxicity in cerebral ischemia: An *in vivo* study [J]. *Exp Neurol*, 2015, 24(1): 41-54.
- [90] 尹方, 王勇. 维生素 E 联合银杏叶提取物对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠外周血清氧化相关物质浓度的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(7): 32-35.
- [91] Wang P, Huang Y Y, Sun B X, *et al.* Folic acid blocks ferroptosis induced by cerebral ischemia and reperfusion through regulating folate hydrolase transcriptional adaptive program [J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 124: 109528.
- [92] Darbandi Z K, Amirahmadi S, Goudarzi I, *et al.* Folic acid improved memory and learning function in a rat model of neuroinflammation induced by lipopolysaccharide [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(2): 1401-1411.
- [93] Cheng M, Liang X S, Shi L R, *et al.* Folic acid deficiency exacerbates the inflammatory response of astrocytes after ischemia-reperfusion by enhancing the interaction between IL-6 and JAK-1/pSTAT3 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(6): 1537-1546.
- [94] Martins D O, Marques D P, Chacur M. Enhancing nerve regeneration in infraorbital nerve injury rat model: Effects of vitamin B complex and photobiomodulation [J]. *Lasers Med Sci*, 2024, 39(1): 119.
- [95] Feng C X, Yan J H, Luo T, *et al.* Vitamin B12 ameliorates gut epithelial injury via modulating the HIF-1 pathway and gut microbiota [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 397.
- [96] Li Y N, Zheng J L, Zhu Y M, *et al.* Neuroprotective effects of methylcobalamin in cerebral ischemia/reperfusion injury through activation of the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108040.
- [97] Liang X S, Shi L R, Wang M, *et al.* Folic acid ameliorates synaptic impairment following cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting excessive activation of NMDA receptors [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 112: 109209.
- [98] 任国华, 孙亚丽, 秦瑛烁. 中风与脑肠轴关系的研究现状 [J]. *光明中医*, 2024, 39(8): 1661-1664.
- [99] 臧秋迟, 王一阳, 胡志希. 基于气血理论从肠道菌群角度防治缺血性脑卒中 [J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(1): 7-10.
- [100] 刘玺元, 曾天, 李昀晏, 等. 药食同源中草药通过肠道菌群调控代谢性疾病研究进展 [J]. *天津中医药*, 2024, 41(11): 1482-1490.
- [101] Wang H R, Zhao T T, Liu Z J, *et al.* The neuromodulatory effects of flavonoids and gut Microbiota through the gut-brain axis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1197646.
- [102] Su L J, Ren Y C, Chen Z, *et al.* Ginsenoside Rb1 improves brain, lung, and intestinal barrier damage in middle cerebral artery occlusion/reperfusion (MCAO/R) mice via the PPAR γ signaling pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(8): 561-571.
- [103] Mao M J, Cao X Q, Liang Y H, *et al.* Neuroprotection of rhubarb extract against cerebral ischaemia-reperfusion

- injury via the gut-brain axis pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155254.
- [104] Jiang Y, Liao Y, Liu Z Q, *et al.* The effects of *Cordyceps* polysaccharides on ischemic brain injury in rats via intervening with IL-23/IL-17 axis and the intestinal barrier [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 283(Pt 2): 137526.
- [105] 虞夏晖, 朱雨晴, 王于俊, 等. 大黄蕈醌苷对大鼠脑缺血再灌注损伤及肠道菌群的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(5): 1151-1155
- [106] 刘丽君, 郑慧军. 白藜芦醇对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能和肠道菌群的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2384-2388.
- [107] Dou Z C, Rong X F, Zhao E X, *et al.* Neuroprotection of resveratrol against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice through a mechanism targeting gut-brain axis [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(6): 883-898.
- [108] Liu J F, Zhang T H, Wang Y Y, *et al.* Baicalin ameliorates neuropathology in repeated cerebral ischemia-reperfusion injury model mice by remodeling the gut microbiota [J]. *Aging*, 2020, 12(4): 3791-3806.
- [109] 翁明倩, 吴冰, 刘彩玉, 等. 基于肠道菌群及其代谢物探讨黄芩苷-甘草苷对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制 [J]. 创伤与急诊电子杂志, 2024, 12(4): 244-260.
- [110] 阙松年, 涂经典, 韩尚峰, 等. 当归多糖调控肠道菌群对脑缺血再灌注小鼠的影响 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2024, 42(3): 270-277.
- [111] Wang X Y, Zhang J M, Wang S S, *et al.* Berberine modulates gut microbiota to attenuate cerebral ferroptosis induced by ischemia-reperfusion in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175782.
- [112] Chen H D, Jiang M Z, Zhao Y Y, *et al.* Effects of breviscapine on cerebral ischemia-reperfusion injury and intestinal flora imbalance by regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115691.
- [113] 马嫻, 高萍, 刘真一, 等. 补阳还五汤减轻氧化应激保护脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 75-84.
- [114] 吴万丰, 聂慧芳, 胡立娟, 等. 补阳还五汤对缺血性脑卒中气虚血瘀证大鼠肠道菌群及其血浆代谢产物的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 118-128.
- [115] Tang R M, Yi J, Lu S Y, *et al.* Therapeutic effect of Buyang Huanwu decoction on the gut microbiota and hippocampal metabolism in a rat model of cerebral ischemia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 873096.
- [116] 霍瑞卿, 田军彪, 赵敏茵, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠 LPS 及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1317-1323.
- [117] 霍瑞卿, 赵敏茵, 李芳钊, 等. 基于 16S rRNA 测序的肠道菌群探讨化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠脑-肠轴的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 121-130.
- [118] Gao Q, Han Z Y, Tian D F, *et al.* Xinglou Chengqi Decoction improves neurological function in experimental stroke mice as evidenced by gut microbiota analysis and network pharmacology [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(12): 881-899.
- [119] Ruiyun Y, Qiang G, Chao Z, *et al.* Effects of Xinglou Chengqi decoction on central and peripheral immune inflammation in mice with AIS are correlated with intestinal flora [J]. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2023, 10(4): 502-511.
- [120] Zhang F, Zhai M T, 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.
- [121] Nie H F, Ge J W, Yang K L, *et al.* Naotai-fang III protects against cerebral ischemia injury through LPS/TLR4 signaling pathway in the microbiota-gut-brain axis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 3571-3588.
- [122] 杨志宏, 罗晓雅, 沈晓玲, 等. 小续命汤对急性脑缺血再灌注大鼠肠道屏障的影响及肠道菌群结构特征分析 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 726.
- [123] 陶录岭, 周先炎, 牛耕. 益气活血化浊解毒方联合针灸治疗脑卒中后失语临床研究 [J]. 河南中医, 2025, 45(5): 755-760.
- [124] Guo Q, Jiang X Q, Ni C, *et al.* Gut microbiota-related effects of tanhuo decoction in acute ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5596924.
- [125] 张俊, 张从, 倪炯臣, 等. 瘀热方对急性缺血性卒中(瘀热阻窍证)患者炎症反应及肠道菌群的影响 [J]. 中国中医急症, 2025, 34(3): 429-434.
- [126] 吴晓文, 包成政, 吴吉. 醒脑静对脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护作用研究 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(15): 24-27.
- [127] 陈春娇, 段莉琴, 严民力. 益气活血通脉颗粒调控小胶质细胞表达 MMP-9 与 TIMP1 蛋白介导脑缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. 浙江临床医学, 2024, 26(6): 795-798.
- [128] 陈雯婷, 陈诗怡, 李亚男, 等. 栝楼桂枝颗粒对脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能及突触可塑性的影响机制 [J]. 中国药房, 2024, 35(16): 1951-1956.
- [129] Wu C H, Wu C Y, Peng L X, *et al.* Multi-omics approaches for the understanding of therapeutic mechanism for Huang-Qi-Long-Dan Granule against ischemic stroke [J].

- Pharmacol Res*, 2024, 205: 107229.
- [130] Shi Y Y, Du Q Z, Li Z L, *et al*. Multiomics profiling of the therapeutic effect of Dan-Deng-Tong-Nao capsule on cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155335.
- [131] Liu H X, Yang M K, Li Y C, *et al*. Shenqi granules enhance recovery from cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating tryptophan and tyrosine metabolism and activating NFE2L2/NRF2 [J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156623.
- [132] 尹韬, 袁伟渠, 缙燕华, 等. 电针对脑卒中患者的疗效及其对肠道菌群的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(11): 1323-1328.
- [133] 常虹, 唐烨霞, 王紫玄, 等. 针刺联合小儿推拿对抽动障碍患儿肠道菌群的影响 [J]. 中国针灸, 2023, 43(5): 509-516.
- [134] 孙一鸣, 张杰, 刘佳琳, 等. 基于肠道菌群针灸干预卒中后便秘的临床研究 [J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(11): 17-24.
- [135] 于鸿涛, 郭蕊珠, 刘一潇, 等. 基于高通量测序探讨针刺结合补阳还五汤对颈动脉狭窄脑血流低灌注模型大鼠肠道菌群的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(3): 330-335.
- [136] 蒋志明, 刘磊, 张辽, 等. “脑肠同调”法针刺对缺血性脑卒中患者运动功能及肠道菌群的影响 [J]. 中国针灸, 2024, 44(7): 740-748.
- [137] 樊雨倩, 袁思成, 王和生. 针灸对肠道黏膜屏障保护机制的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(1): 184-187.
- [138] 宋亚芳, 蒋诗媛, 庄艺, 等. 基于肠道菌群-短链脂肪酸-肠 PPAR γ 介导肠上皮代谢探讨针灸修复 IBS 肠黏膜屏障损伤的可行性 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(10): 2748-2754.
- [139] 李舒婷, 王亚男, 刘沐东, 等. 扶正针刺法调控肠道微生态改善缺血性脑卒中恢复期神经功能作用机制研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2025, 44(2): 168-174.
- [140] Ding Y X, Chen L L, Li K W, *et al*. Assessing the impact of moxibustion on colonic mucosal integrity and gut microbiota in a rat model of cerebral ischemic stroke: Insights from the “brain-gut axis” theory [J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1450868.
- [141] 张金朋, 王亚楠, 李保龙, 等. 头穴丛刺结合康复训练对脑缺血再灌注大鼠肠道菌群及 CaM/CaMKII 信号通路的影响 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(12): 1381-1387.
- [142] 肖亚平, 李秀娟, 吴扬, 等. 基于肠道菌群理论探讨温针灸对卒中后认知障碍的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(1): 37-41.
- [143] 唐祎周, 许文婷, 关莹, 等. “培元通腑法”针药结合治疗痰热腑实型卒中的疗效观察及对脑肠肽、肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 144-148.
- [144] Ren H, Yang A H, Cai Y S, *et al*. Study on correlation between Chinese medicine syndromes in stroke and neurological deficits during recovery phase: Perspective [J]. *Medicine*, 2024, 103(39): e39600.
- [145] 吴万丰, 罗宁, 孙艺航, 等. 缺血性脑卒中气虚血瘀证与气滞血瘀证大鼠肠道菌群差异研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6114-6117.
- [146] 吴万丰, 程诚, 聂慧芳, 等. 气虚血瘀证缺血中风大鼠肠道菌群对补阳还五汤有效成分的吸收影响研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(6): 666-672.
- [147] Li T T, Sun Q H, Feng L D, *et al*. Uncovering the characteristics of the gut microbiota in patients with acute ischemic stroke and phlegm-heat syndrome [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0276598.
- [148] Wang Y, Yang J H, Wan H T, *et al*. Efficacy of Yangyin Yiqi Huoxue Granule (养阴益气活血颗粒) in treatment of ischemic stroke patients with *qi-yin* deficiency and blood stasis syndrome: A randomized, double-blind, multicenter, phase-2 clinical trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(11): 811-818.
- [149] Yue Y Z, Su L L, Wang Y H, *et al*. Banxia Xiexin Decoction inhibits colitis-associated colorectal cancer development by modulating STAT3 signaling and gut microbiota [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 380-391.

[责任编辑 潘明佳]