

本文引用: 张孟繁, 王秀丽, 路潇, 等. 肠道菌群与缺血性脑卒中相关研究进展[J]. 医学研究与教育, 2021, 38(6): 8-14. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.06.002.

· 临床医学 ·

肠道菌群与缺血性脑卒中相关研究进展

张孟繁, 王秀丽, 路潇, 张文会, 梁璐

(河北大学附属医院, 河北 保定 071000)

摘要: 肠道菌群是目前国内外学者研究的热点问题, 缺血性脑卒中后肠道菌群的结构及组成会发生改变, 可能会对卒中后人群的生命健康产生威胁。肠道菌群通过增加促炎细胞因子的产生及肠道通透性等机制影响疾病的进展。通过菌群与卒中相关炎症反应、缺血性脑卒中后患者肠道菌群的变化、菌群对脑卒中并发症的影响和目前肠道菌群用于临床治疗的可能性对肠道菌群与缺血性脑卒中的研究进展进行综述。在临床诊治过程中, 应考虑到肠道菌群的影响, 以免影响疾病的诊断和治疗。

关键词: 肠道菌群; 缺血性脑卒中; 并发症; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.06.002

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2021)06-0008-07

Developments on intestinal flora and ischemic stroke

ZHANG Mengfan, WANG Xiuli, LU Xiao, ZHANG Wenhui, LIANG Lu

(Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Intestinal flora is currently a hot issue studied by scholars around the world. The structure and composition of intestinal flora will change after ischemic stroke, which may threaten the life and health of people after stroke. Intestinal flora affects the progression of the disease by increasing the production of pro-inflammatory cytokines and intestinal permeability. Through the flora and stroke-related inflammatory response, the changes in the intestinal flora of patients after ischemic stroke, the impact of the flora on the complications of stroke, and the possibility of the current intestinal flora for clinical treatment, the progress of the intestinal flora and ischemic stroke were reviewed. In the process of clinical diagnosis and treatment, the influence of intestinal flora should be considered so as not to affect the diagnosis and treatment of the disease.

Key words: intestinal flora; ischemic stroke; complications; treatment

在世界范围内, 有2 000多万例缺血性脑卒中患者^[1], 虽然静脉溶栓^[2]和血管内治疗^[3]可以明显改善部分缺血性脑卒中患者的预后, 但对于大多数患者来说, 预后仍较差。正常生理状态下, 肠道菌

收稿日期: 2021-08-03

基金项目: 国家科技基础资源调查专项 (2017FY101200)

第一作者: 张孟繁 (1996—), 女, 山西临汾人, 医师, 在读硕士, 主要从事急危重症的研究。

E-mail: 18403550153@163.com

通信作者: 梁璐 (1974—), 男, 河北保定人, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事急诊医学、重症医学及智慧医疗方面的研究。E-mail: lianglu1974@163.com

群及代谢产物对机体活动起重要作用,一旦发生菌群失调,可能预警一些疾病的发生。目前研究人员已发现多种疾病的肠道菌群组成会发生失衡,比如炎症性肠病、中枢神经系统疾病等,其中关于缺血性脑卒中与肠道菌群失调的研究是一个热点^[4],肠道菌群失调可能是另一个与缺血性脑卒中相关的潜在危险因素,因此总结肠道菌群与缺血性脑卒中的相互影响,进而为未来缺血性脑卒中机制的研究、预防及治疗提供参考价值。

1 肠道菌群

1.1 肠道菌群概述

肠道是人体最大的“细菌库”,健康机体的肠道内存在数万亿细菌,大约有1 000种已知细菌和300万个基因,比人类基因组多150倍^[5]。最新研究表明,欧洲一研究团队提供的统一人类胃肠道基因组(the unified human gastrointestinal genome, UHGG)合集,包含4 644种肠道原核生物中的204 938个非冗余基因组,这些基因组编码超过1.7亿蛋白序列^[6],因此,人类胃肠道可能是一个很庞大的微生物生态系统。

Eckburg等^[7]通过宏基因组学发现,在门的水平上,厚壁菌门及拟杆菌门为人体肠道菌群中的优势菌群。虽然人类肠道菌群的组成比较相似,但不同的宿主,菌株种类及各类群的相对含量不同^[8]。不同种类的细菌之间维持着复杂的平衡状态,可消化食物产生短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)等代谢产物。人体胃肠道的菌群分解含左旋肉碱的食物产生三甲胺(trimethylamine, TMA),在肝脏被氧化为TMAO,通过生成的TMAO在 Ca^{2+} 作用下致血小板过度活化,增强血栓形成能力,影响缺血性脑卒中的发生^[5]。SCFAs包括乙酸、丙酸及丁酸等,这3种物质在辅助肠道菌群生长、调节肠道激素、维持肠道屏障的完整性及抑制促炎细胞因子的产生等方面起关键作用。

1.2 菌-肠-脑轴

肠道与大脑之间经由微生物群在免疫、内分泌和神经调节机制间产生双向交流,即成菌-肠-脑轴,主要组成:神经系统及递质、下丘脑-垂体-肾上腺轴、激素、神经肽、肠道微环境(肠道屏障、肠道菌群及其代谢产物、肠道内分泌和免疫系统)和血-脑脊液屏障^[9]。肠道和大脑相互交流,进而可影响神经-内分泌和中枢神经系统(central nervous system, CNS)^[10]。CNS受损后,通常用于体内平衡调节的菌-肠-脑轴也被调动起来控制失调^[11]。

2 肠道菌群与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中由血栓或栓子阻塞大脑的动脉血管网引起,进而导致受影响区域的脑实质受损,随后出现一系列复杂的炎症及免疫反应^[12]。研究表明,缺血性脑卒中会改变肠道菌群的组成及功能,导致肠道微环境改变,反过来肠道菌群也能导致缺血性脑卒中并发症的产生^[13],如大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)小鼠的肠道可产生肠道通透性增加、菌群失调、集合淋巴小结中T细胞和B细胞改变等表现^[14]。

2.1 肠道菌群与缺血性脑卒中相关的炎症和免疫反应

肠道菌群及肠道炎症和免疫反应对缺血性脑卒中造成的脑损伤发挥关键作用,主要机制是缺血性

脑卒中后肠道和大脑中的炎症反应会异常增强^[15]。一方面,缺血性脑卒中发生后,大脑内可产生细胞因子及趋化因子并释放到体循环,可能对肠道菌群失调产生潜在影响^[16];脑卒中后肠道通透性增加可导致小鼠细菌移位^[17];另一方面,来自肠道菌群的免疫原性内毒素,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可通过直接机制或通过诱导外周免疫细胞迁移到大脑来促进神经炎症^[18]。

有研究发现,缺血性脑卒中发生后会产生 IL-6 和高敏 C-反应蛋白等炎症标志物,肠道菌群失调与其存在相关性^[19]。Chen 等^[20]研究表明,食蟹猴发生 MCAO 后,其血浆中的促炎细胞因子、干扰素- γ 、IL-6 和 LPS 水平长期持续升高,导致肠道黏膜屏障受损。Singh 等^[21]研究表明,缺血性脑卒中发生后,调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)和 $\gamma\delta$ T 细胞在肠道菌群改变梗死范围和神经功能方面发挥调控作用。缺乏节段丝状细菌的小鼠由于抑制 Treg 细胞扩张而出现明显更大面积的脑梗死^[22]。Benakis 等^[23]研究发现,肠道菌群失调和 IL-17+ $\gamma\delta$ T 细胞对缺血性脑卒中有不利影响。综上所述,肠道菌群失调与缺血性脑卒中的严重程度可能通过炎症及免疫反应来相互影响。

2.2 缺血性脑卒中相关的肠道菌群变化

脑卒中的发生会改变肠道微生物群的组成,使益生菌比例减少,有害菌过度生长^[24]。国内学者的一项临床研究发现,缺血性脑卒中患者粪便菌群中巨单胞菌属、梭菌属和霍尔德曼氏等菌属的丰度明显增加,这些菌属通过异常自噬及氧化应激在缺血性脑卒中中发挥重要作用,导致病情恶化^[25]。在另一项研究中发现,与健康组相比,缺血性脑卒中组产生 SCFAs 的菌群如阿克曼氏菌属及臭味杆菌属的水平升高,其在维持肠道完整性和抗感染方面具有重要作用,而在重度缺血性脑卒中患者中,瘤胃菌属及克里斯滕菌属水平升高,菌属水平与病情严重程度呈正相关,可能在促进疾病进展中起到一定作用^[26]。Ji 等^[27]发现缺血性脑卒中患者肠道菌群中大肠杆菌、巨单胞菌等丰度较健康人高,可通过糖代谢影响肠道通透性,增加血液中有毒物质含量,刺激炎症反应,从而促进疾病的发生和发展。

Chen 等^[20]研究表明,粪杆菌属和示波螺旋藻属在食蟹猴 MCAO 后相对丰度下降,而该菌属是宿主体内产生丁酸盐的主要来源,在抑制促炎细胞因子的产生方面起关键作用,术后 6 个月和 12 个月血浆丁酸盐水平下降,实验动物处于一种慢性炎症状态,因此肠道菌群失调可能通过使缺血性脑卒中患者炎症状态加重促进疾病的进展。Houlden 等^[9]对小鼠缺血性脑卒中的研究发现,在缺血性脑卒中发生 72 h 后,去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)显著升高,盲肠菌群中消化球菌科及普氏菌科的丰度分别与 NE 水平呈正相关和负相关,脑卒中宿主源性 NE 的增加可能间接影响盲肠微生物区系中消化球菌科和普氏菌科的相对生长,进而可能导致免疫抑制与感染性并发症的发生。此外, Singh 等^[21]研究表明,缺血性脑卒中后肠道菌群失调可能表现为微生物群的多样性减少和拟杆菌门等细菌过度生长,可导致 T 细胞内稳态的改变,进而诱导促炎症反应,引起卒中结局的恶化。最近 Stanley 等^[28]研究发现,缺血性脑卒中小鼠在包括门及属在内的分类水平上的黏膜菌群结构存在显著差异,其中阿克曼氏菌属和拟杆菌属丰度明显增加,可能通过调节卒中后的细菌移位,造成卒中患者感染。

2.3 肠道菌群及其代谢产物与缺血性脑卒中并发症

2.3.1 细菌感染

尽管实验结果尚不明确,但肠道菌群可能是缺血性脑卒中患者全身感染的来源。最早的研究发现,缺血性脑卒中患者血液和肺部感染的微生物培养结果表明,95%为大肠杆菌,表明肠道菌群在卒中后感染中起重要作用^[29]。Stanley 等^[28]观察到小肠黏膜菌群变化与报道的脑卒中后肺组织细菌群的变化极为相似,表明细菌与宿主的相互作用也通过肠道细菌易位在卒中后肺炎发病中发挥重要作用。

2.3.2 卒中后认知功能障碍

中国一项研究发现,对于伴有早期认知功能障碍的缺血性脑卒中患者来说,与健康对照组相比,

其肠道微生物群中富含肠杆菌,并与阿尔茨海默病的发病率相关^[30]。此外,Li等^[31]发现,TMAO可以诱发与年龄相关的认知功能障碍,加重大脑衰老的程度。此外,TMAO已被证实参与动脉粥样硬化的病理过程,TMAO升高可能反映动脉粥样硬化及颈动脉狭窄的严重程度,与卒中或者非卒中患者的认知功能障碍有关。补充益生菌可减轻糖尿病缺血性脑损伤小鼠的神经元损伤和认知功能障碍^[32]。Liu等^[33]研究发现,与非卒中后认知障碍的患者相比,卒中后认知障碍的患者菌群 α 多样性、组成及代谢产物显著降低,且梭杆菌增加及SCFAs缺乏与其显著相关。

2.3.3 卒中后抑郁

缺血性脑卒中幸存者通常会出现神经精神并发症,主要是卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD),PSD的表现涉及多种机制,实验和临床研究表明,肠道菌群可通过全身炎症过程导致情绪障碍的发生。Zheng等^[34]发现,重度抑郁患者厚壁菌门及拟杆菌门等丰度增加,无菌小鼠在接受该肠道微生物群后,相比接受健康人肠道微生物群的小鼠,表现出抑郁样行为。肠道菌群失调后产生的LPS具有内毒素作用,能引起外周免疫激活及炎症反应,在动物实验中,采用LPS进行腹腔注射,可诱导出动物的抑郁样行为,同时可发现CNS有明显的炎症反应,表明LPS等细菌产物可影响CNS,促进抑郁的发生。范文涛等^[35]发现脑卒中后抑郁患者肠道菌群多样性及均衡性与健康人相比存在差异,拟杆菌门及梭杆菌门明显增加,而厚壁菌门减少。

3 肠道菌群用于疾病的治疗

3.1 益生菌用于治疗

益生菌对宿主有益,在维持宿主微生态平衡方面起重要作用。脑缺血再灌注后可出现粪便菌群多样性降低及构成改变,研究表明丁酸梭菌能部分恢复其粪便菌群,进而改善缺血性脑卒中预后^[36];乳酸菌已被证明可以改善认知功能与情绪,缓解与衰老相关的炎症,研究还发现,链球菌属包括益生菌如嗜热链球菌丰度的相对水平在缺血性脑卒中后降低^[37-38]。然而不可忽视的是,卒中的病理状态抑制机体免疫能力,增强肠道通透性和促进菌群易位,所以口服外源性菌群的治疗方式亦存在引发机体感染的风险,因此,益生菌治疗可能在免疫能力受抑制时对机体造成负面影响。

3.2 粪便菌群移植在临床治疗中的应用

自1958年以来,从健康供体转移整个微生物群,即粪便菌群移植,被用于治疗重度艰难梭菌结肠炎患者。近年来研究表明,由于缺血性脑卒中后肠道菌群发生改变,粪便菌群移植可使脑损伤引起的菌群失调恢复正常,改善缺血性脑卒中结局,有望通过恢复缺血性脑卒中患者正常的肠道菌群,更好地治疗包括缺血性脑卒中在内的大量微生物相关疾病;然而粪便菌群移植也有一些不良影响,例如周围神经病变^[39]。Singh等^[21]对卒中小鼠模型在卒中诱导当天开始进行粪便菌群移植治疗,每天进行一次,严重脑梗死的损害显著降低,卒中预后的改善与卒中后外周免疫器官和脑中的转录因子Foxp3⁺Treg细胞数量增加有关,为了进一步阐明淋巴细胞在这一效应中的作用,他们在淋巴细胞缺陷的Rag1^{-/-}小鼠模型中检测了粪便菌群移植的效果,发现粪便菌群移植对Rag1^{-/-}小鼠损伤的严重程度没有改善,这支持了微生物群介导的脑损伤效应是由淋巴细胞介导的观点。

4 可调节肠道菌群的饮食

高纤维饮食可以调整肠道菌群的数量,增加产醋酸盐细菌的丰度。膳食纤维和醋酸均能减轻肠道

菌群失调的程度。此外,补充膳食纤维可通过强化肠道屏障、调节小胶质细胞活性或增强二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)的营养代谢,通过菌-肠-脑轴影响大脑^[40]。研究发现,肠道中产生SCFAs的普雷沃菌属和降解纤维的厚壁菌属丰度增加与食用蔬菜为主的饮食习惯密切相关。由此可见,饮食结构可以影响肠道菌群的结构和种类,健康合理的饮食有助于有益菌生长,减少有害代谢产物产生^[41]。

5 结语

目前,国内外临床及动物研究发现,肠道菌群对心血管疾病、糖尿病及神经系统等各系统均可产生影响,肠道微生态的变化可能会影响机体健康。综述了肠道菌群与缺血性脑卒中的相关研究进展、菌-肠-脑轴等发病机制及肠道益生菌用于临床治疗疾病的可能性。肠道益生菌制剂目前已广泛应用于临床,关于肠道微生物群用于临床治疗更深层次的方法是未来临床工作中的重点及难点问题,医生应充分认识到肠道菌群在缺血性脑卒中的作用,以更好服务患者。

参考文献:

- [1] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- [2] KAESMACHER J, KLEINE J F. Bridging therapy with i. v. rtPA in MCA occlusion prior to endovascular thrombectomy: a double-edged sword? [J]. *Clin Neuroradiol*, 2018, 28(1): 81-89. DOI: 10.1007/s00062-016-0533-0.
- [3] YANG P F, ZHANG Y W, ZHANG L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 1981-1993. DOI: 10.1056/NEJMoa2001123.
- [4] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. The role of gut microbiota in an ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): E915. DOI: 10.3390/ijms22020915.
- [5] NAM H S. Gut microbiota and ischemic stroke: the role of trimethylamine N-oxide[J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 151-159. DOI: 10.5853/jos.2019.00472.
- [6] ALMEIDA A, NAYFACH S, BOLAND M, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(1): 105-114. DOI: 10.1038/s41587-020-0603-3.
- [7] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
- [8] FALONY G, JOOSSENS M, VIEIRA-SILVA S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 560-564. DOI: 10.1126/science.aad3503.
- [9] HOULDEN A, GOLDRICK M, BROUGH D, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 10-20. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.003.
- [10] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- [11] BONSACK B, JIANG R H, BORLONGAN C V. A gut feeling about stroke reveals gut-brain axis' active role in homeostasis and dysbiosis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(5): 1132-1134. DOI: 10.1177/0271678X19900037.
- [12] CANDELARIO-JALIL E, PAUL S. Impact of aging and comorbidities on ischemic stroke outcomes in preclinical animal models: a translational perspective[J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113494. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113494.
- [13] BENAKIS C, POON C, LANE, 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029262.
- [14] ZHAO L, XIONG Q T, STARY C M, et al. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 339. DOI: 10.1186/s12974-018-1382-3.
- [15] SINGH V, SADLER R, HEINDL S, et al. The gut microbiome primes a cerebroprotective immune response after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(8): 1293-1298. DOI: 10.1177/0271678X18780130.
- [16] WEN S W, WONG C H Y. An unexplored brain-gut microbiota axis in stroke[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(6): 601-606. DOI: 10.1080/19490976.2017.1344809.
- [17] STANLEY D, MASON L J, MACKIN K E, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1277-1284. DOI: 10.1038/nm.4194.
- [18] LUKIW W J, CONG L, JABER V, et al. Microbiome-derived lipopolysaccharide (LPS) selectively inhibits neurofilament light chain (NF-L) gene expression in human neuronal-glial (HNG) cells in primary culture[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 896. DOI: 10.3389/fnins.2018.00896.
- [19] YAMASHIRO K, TANAKA R, URABE T, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171521. DOI: 10.1371/journal.pone.0171521.
- [20] CHEN Y H, LIANG J H, OUYANG F B, et al. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 661. DOI: 10.3389/fneur.2019.00661.
- [21] SINGH V, ROTH S, LLOVERA G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016.
- [22] SADLER R, SINGH V, BENAKIS C, et al. Microbiota differences between commercial breeders impacts the post-stroke immune response[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 23-30. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.03.011.
- [23] BENAKIS C, BREA D, CABALLERO S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523. DOI: 10.1038/nm.4068.
- [24] SHERWIN E, DINAN T G, CRYAN J F. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1420(1): 5-25. DOI: 10.1111/nyas.13416.
- [25] XU N, KAN P C, YAO X H, 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. DOI: 10.1007/s12275-018-8327-5.
- [26] LI N, WANG X C, SUN C C, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 191. DOI: 10.1186/s12866-019-1552-1.
- [27] JI W Z, ZHU Y, KAN P C, et al. Analysis of intestinal microbial communities of cerebral infarction and ischemia patients based on high throughput sequencing technology and glucose and lipid metabolism[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5413-5417. DOI: 10.3892/mmr.2017.7227.
- [28] STANLEY D, MOORE R J, WONG C H Y. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 568. DOI: 10.1038/s41598-017-18904-8.
- [29] MEISEL C, PRASS K, BRAUN J, et al. Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke[J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 2-6. DOI: 10.1161/01.str.0000109041.89959.4c.
- [30] LIU P, WU L, PENG G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.008.
- [31] LI D, KE Y L, ZHAN R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12768. DOI: 10.1111/acer.12768.
- [32] SUN J, LING Z X, WANG F Y, et al. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 613: 30-35. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.12.047.

- [33] LIU Y Q, KONG C, GONG L, et al. The association of post-stroke cognitive impairment and gut microbiota and its corresponding metabolites[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4): 1455-1466. DOI: 10.3233/JAD-191066.
- [34] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Mol Psychiatr*, 2016, 21(6): 786-796. DOI: 10.1038/mp.2016.44.
- [35] 范文涛, 闫咏梅, 别玉龙, 等. 脑卒中后抑郁症患者肠道菌群的多样性分析[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(10): 1305-1311.
- [36] SUN J, WANG F Y, LING Z X, et al. Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota[J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 180-188. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.03.042.
- [37] CHESNOKOVA V, PECHNICK R N, WAWROWSKY K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 1-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.01.017.
- [38] PAN F W, ZHANG L Y, LI M, et al. Predominant gut Lactobacillus murinus strain mediates anti-inflammaging effects in calorie-restricted mice[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 54. DOI: 10.1186/s40168-018-0440-5.
- [39] 冯云, 亢君君, 方宗平, 等. 肠道菌群移植通过降低 IL-17 水平减轻老年小鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(1): 52-57.
- [40] HWANG Y H, PARK S, PAIK J W, 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. DOI: 10.3390/nu11020305.
- [41] DE FILIPPIS F, PELLEGRINI N, VANNINI L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1812-1821. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309957.

(责任编辑: 高艳华)