

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1119.024\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1119.024(2023-05-05))

## 肠道微生物与缺血性脑卒中相关性研究进展\*

王璇综述,杨军<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

**[摘要]** 急性缺血性脑卒中(AIS)作为一种以高发病、高死亡、高致残、高复发为特征的脑血管疾病,近年来越来越多的研究表明 AIS 与肠道微生物通过微生物-肠-脑轴产生关联,微生物-肠-脑轴的研究也为探索 AIS 的机制与风险因素开拓了更广阔的思路。该综述从历史演变、肠道微生物与 AIS 间的关系,以及相关治疗等方面对肠道微生物及 AIS 之间的联系进行叙述,以期为临床治疗提供参考。

**[关键词]** 肠道微生物;急性缺血性脑卒中;微生物-肠-脑轴;三甲胺-N-氧化物;短链脂肪酸;综述

**[中图分类号]** R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3171-06

## Advances in the correlation between ischemic stroke and gut microbiota\*

WANG Xuan, YANG Jun<sup>△</sup>

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** As a cerebrovascular disease characterized by high incidence, high mortality, high disability and high recurrence, in recent years more and more studies show that acute ischemic stroke (AIS) is associated with gut microbiota through the microbiota-gut-brain axis. The study of microbiota-gut-brain axis also opens up broader ideas for exploring the mechanism and risk factors of acute ischemic stroke. This review described the historical evolution, the relationship between gut microbiota and ischemic stroke and treatment, so as to provide reference for clinical treatment.

**[Key words]** gut microbiota; acute ischemic stroke; microbiota-gut-brain axis; trimethylamine-N-oxide; short-chain fatty acids; review

脑血管病是当今导致人类死亡最常见的三大疾病之一。其中,急性缺血性脑卒中(AIS)占新发脑卒中的 69.6%~70.8%<sup>[1]</sup>,具有发病率高、病死率高、致残率高和再发率高的特点,是造成我国人口伤残、死亡的首要原因,给家庭、社会造成了沉重的负担。相当一部分 AIS 患者伴有消化道并发症,包括吞咽困难、消化道出血和大便秘结等。

微生物可以被认为是一个复杂的内分泌系统,能够确保人体各项机能的正常运行。人体内的细菌数量是细胞数量的 10 倍,而细菌基因总数则超过人类的 100 倍,约 95% 的细菌存在肠道中<sup>[2]</sup>。既往研究发现肠道微生物主要由厚壁菌、拟杆菌、变形菌、放线菌、梭状芽孢杆菌和疣状芽孢杆菌 6 个家族组成,其中大部分为厌氧菌<sup>[3]</sup>。健康个体中厚壁菌和拟杆菌是主要细菌<sup>[4]</sup>。由于肠道菌群与炎症及许多慢性病密切相关,近年来引起了广泛关注。国内外多项研

究表明微生物-肠-脑轴在神经发育和衰老及 AIS 等脑部疾病中发挥着重要作用,如肠道微生物能够影响小鼠作为自闭症核心特征的行为;肠道微生物具有神经保护作用从而改善小鼠帕金森病的表征<sup>[5]</sup>。

并且随着研究的深入,已经发现微生物可以通过 4 种肠-脑轴通路干预脑内疾病的发生发展。研究指出微生物-肠-脑轴是 AIS 后免疫系统的中枢调节器,且通过 4 种肠-脑轴通路发挥作用<sup>[6-7]</sup>。肠神经系统和中枢神经系统之间的交流对于维持全身稳态至关重要,肠道通过自主神经(AN)和迷走神经(VN) 2 条神经解剖学途径对大脑进行物理连接<sup>[8]</sup>,并通过肠道中的肠神经系统(ENS)进行双向交换,该交换与脊髓中的自主神经和迷走神经相连。除此之外,还包括下丘脑-垂体-肾上腺轴和中央水平的免疫系统<sup>[9]</sup>。

### 1 历史演变

随着宏基因组学近几年的发展,对肠道微生物的

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82201688)。作者简介:王璇(1997-),在读硕士研究生,主要从事肠道微生物与缺血性脑卒中相关研究。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yangweixiao222@sina.com。

研究逐渐深入。宏基因组学也叫元基因组学,已广泛用于肠道菌群与人体疾病关系的研究中。目前宏基因组学由鸟枪宏基因组学(shotgun metagenomics)和标记基因扩增宏基因组学(16S rRNA)两部分组成<sup>[10]</sup>。既往研究发现通过调节宿主的免疫学、微生物学和代谢组学特征可以逆转老年小鼠卒中恢复不佳的情况,通过对实验性 AIS 老年小鼠进行年轻粪便微生物群移植可以改变肠道微生物,并且减少了大脑和肠道炎症<sup>[11]</sup>。移植能产生短链脂肪酸的细菌后提高了老年 AIS 小鼠的肠道、大脑和血浆短链脂肪酸水平并减轻了 AIS 后神经功能缺损和炎症。脑卒中生态失调指数(SDI)模型用于提示严重卒中(NIHSS  $\geq 8$ )和早期不良结局(mRS  $> 2$ ),将肠道微生物群与脑卒中联系起来<sup>[12]</sup>。伴皮层下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)是一种非淀粉样变性、非动脉粥样硬化的家族遗传性脑血管病,缺血性卒中中是其临床表现中最常见的一种。研究发现 CADASIL 患者毛螺菌属及微小单胞菌属等 6 个属丰度明显增加,巨球型菌属及氨基酸球菌 2 个属丰度明显降低;与未发生卒中的患者相比,CADASIL 患者发生卒中的 2 个属丰度明显降低,这表明肠道微生物群改变了 CADASIL 的发病和进展<sup>[13]</sup>。

## 2 肠道微生物与 AIS 之间的关系

### 2.1 肠道微生物与卒中风险因素的关系

既往研究发现 AIS 与高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖、吸烟、年龄等多种因素相关,肠道微生物产生神经活性化合物并调节神经元功能,对 AIS 患者的行为产生影响;同时调节宿主代谢和免疫状态,影响缺血大脑中的神经网络<sup>[14]</sup>。对 2 型糖尿病、AIS、AIS 合并 2 型糖尿病患者的研究发现,2 型糖尿病和 AIS 对 AIS 伴 2 型糖尿病患者肠道菌群失调存在累加效应,并且与 2 型糖尿病相关的肠道菌群失调和 AIS 患者的卒中严重程度呈正相关<sup>[15]</sup>。肠道菌群的变化可能会影响宿主对胰岛素、体重及脂质和碳水化合物代谢的敏感性,生态失调导致促炎机制、代谢毒性和胰岛素抵抗的激活<sup>[16]</sup>。

#### 2.1.1 三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)

TMAO 是与 AIS 密切相关的肠道菌群的副产物<sup>[17]</sup>。三甲胺(TMA)通过门脉循环进入肝脏,被黄素单加氧酶氧化形成 TMAO。TMAO 是卒中的高危因素和预后标志物,是一种依赖代谢的肠道微生物群,已被证明具有促动脉粥样硬化、促血小板活化及促炎症的作用<sup>[18-19]</sup>。对 AIS 患者入院后不同时间 TMAO 动态观察发现,TMAO 水平与 90 d 风险增加及 12 个月内主要缺血事件相关,这提示早期 TMAO 水平升高预示卒中的不良结局<sup>[20]</sup>,且其水平是功能结

果和死亡率的独立预测因子<sup>[21]</sup>。此外,血浆 TMAO 水平与 AIS 发病率增加的相关性还表现在年龄、性别、体重指数、吸烟情况、饮酒情况、糖尿病史和高血压病史分层的亚组中<sup>[22]</sup>。

#### 2.1.2 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)

SCFA 是肠道微生物将膳食纤维发酵后的最终产物,在 AIS 中发挥了不可或缺的作用<sup>[23]</sup>。AIS 通常伴随神经炎症变化,SCFA 可能通过 G 蛋白耦联受体(GPR41 和 GPR43)的激活和组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的抑制参与炎症反应的调节;能直接或间接影响微生物-肠-脑轴的神经功能,如神经递质产生、免疫激活、受体信号和小胶质细胞的变化。除此之外,细胞内 SCFA 的持续积累伴随着 pH 值的轻微降低,导致细胞酸化;随后改变了钙信号传导和神经递质释放,间接改变了细胞通讯和宿主行为<sup>[24]</sup>。SCFA 可能充当肠道微生物和大脑之间的介质,对 AIS 具有保护作用。研究发现 SCFA 水平与 AIS 严重程度和预后呈负相关,通过缺乏产生 SCFA 的细菌和粪便低 SCFA 水平可以定义 AIS 患者的生态失调<sup>[25]</sup>。

#### 2.1.3 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)

LPS 是革兰阴性菌外膜的主要成分,它通过 toll 样受体 4 (TLR4)激活对先天免疫反应的有效炎症刺激。2 型糖尿病与肠道微生物群的变化和肠道屏障功能受损有关,导致微生物群衍生的脂多糖易位进入循环系统,即发生代谢性内毒素血症<sup>[26]</sup>。KURITA 等<sup>[27]</sup>研究发现 2 型糖尿病小鼠肠道微生物组成改变、肠道通透性增加且血浆脂多糖水平升高;AIS 组小鼠脑梗死体积更大,脂多糖、TLR4 和炎症细胞因子的表达水平更高,神经损伤更重。

#### 2.1.4 炎症

既往研究已经表明动脉粥样硬化是 AIS 的首要高危因素,而动脉粥样硬化引起血栓栓塞事件的原因是由于斑块分子和炎症介质的激活,易损斑块破裂。有研究提出活化的炎症细胞会增加促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶和黏附蛋白的产生,这些炎症标志物参与全身炎症、血脑屏障破坏、肠道菌群失调和缺血性脑损伤的加重<sup>[28]</sup>。AIS 后的先天免疫细胞包括中性粒细胞、小胶质细胞或巨噬细胞、肥大细胞,先天淋巴细胞和自然杀伤 T 细胞在数小时内发生反应,然后通过激活 T 细胞和 B 淋巴细胞产生作用<sup>[29]</sup>。除此之外,慢性全身炎症参与了许多与年龄相关的疾病的发病机制,老化的生物群系增加了全身性促炎细胞因子的水平<sup>[30]</sup>。

#### 2.1.5 维生素 B<sub>12</sub> (VitB<sub>12</sub>)

VitB<sub>12</sub> 是甲基丙二酰辅酶 A 合酶和蛋氨酸合酶的辅助因子,对蛋氨酸和核苷酸的生物合成至关重要。VitB<sub>12</sub> 缺乏会导致代谢底物(如同型半胱氨酸)

积聚,从而改变机体免疫状态,引发动脉粥样硬化疾病,包括 AIS。VitB<sub>12</sub> 可作为肠道微生物代谢辅助因子,通过塑造微生物群落进一步影响局部和外周免疫。由 VitB<sub>12</sub> 缺乏引起的肠道菌群失调相关的免疫功能障碍可能影响 AIS 的发病、严重程度和患者预后<sup>[31]</sup>。

## 2.2 AIS 肠道微生物失衡

AIS 的发生及预后可能受肠道微生物变化的影响,反之,AIS 可通过富集病原体和机会性微生物引发肠道微生物紊乱,增加肠道通透性,破坏肠道屏障,造成肠道菌群易位<sup>[32]</sup>。有研究发现猪 AIS 模型微生物多样性和均匀度降低,且微生物的多样性和病灶容积是负相关的,第 5 天时微生物模式恢复到与 AIS 前相似的值,这表明肠道微生物在猪模型 AIS 急性期的可塑性<sup>[33]</sup>。如今机械取栓术已广泛应用于 AIS 的治疗中,VAJPEYEE 等<sup>[34]</sup>对时间窗内进行机械取栓术的患者大脑中动脉血栓中的微生物群进行研究,血栓样本中存在超过 27 种细菌,大多数细菌是乳杆菌、葡萄球菌和窄食单胞菌,这提示细菌从口腔、肠道或皮肤入血后可能在短暂性菌血症期间滞留在颈动脉斑块中,而未出现明显的败血症。

## 2.3 卒中伴发疾病与肠道微生物及其相应代谢物的关联

### 2.3.1 卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)

PSCI 是 AIS 常见的并发症和后遗症之一,也是 AIS 后残疾的一个重要因素。研究发现患有 PSCI 的患者肠道微生物  $\alpha$  多样性明显降低、微生物组成和相应代谢物受到干扰,并伴随粪便 SCFA 的缺乏。进一步构建基于肠道微生物的 PSCI 风险预测模型,在卒中发病后 3 个月或更长时间内能对 PSCI 的风险进行准确的预测<sup>[35]</sup>,血浆 TMAO 水平较高可能是 PSCI 的独立预测因子<sup>[36]</sup>。

### 2.3.2 卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)

PSD 是 AIS 常见并发症之一,如果没有及时发现和治疗,PSD 会影响患者神经功能的恢复及其回归社会的能力。研究发现肠道菌群失调及炎症因子过度表达都可能参与 PSD 的发生和进展<sup>[37]</sup>。PSD 患者肠杆菌目和肠杆菌科的变形菌丰度增加,且产生 SCFA 的几种细菌丰度都有所降低<sup>[38]</sup>。

### 2.3.3 卒中后感染

AIS 患者发生感染的概率也增加,最常见的是并发肺部感染和尿路感染,可能与卒中后共生菌的肠通透性增加和易位有关。肠道微生物组成的改变可能增加菌血症并改变宿主的免疫应答。卒中相关性肺炎(SAP)患者粪便中 SCFA 水平较低,血清中 D-乳酸水平较高,SAP 是 30 d 死亡和 90 d 不良结果的独立

危险因素<sup>[39]</sup>。这提示肠道微生物群的筛查或许可以帮助辨别 SAP 高危患者,并为脑卒中的治疗提供线索。虽然抗菌药物似乎是治疗卒中患者细菌感染的一种合理形式,但耐药细菌的增加和有益肠道菌群的破坏可能是这些药物面临的主要挑战。

## 3 治疗

多项研究提示长期摄入高脂肪、高蔗糖、低纤维的食物可能会降低肠道微生物的多样性,增加膳食纤维摄入量可能是预防卒中的有效方法<sup>[40]</sup>。益生菌和益生元对宿主健康的益处已被广泛研究和明确定义,在啮齿动物模型中早已证实乳杆菌、酪酸梭菌、地衣芽孢杆菌等益生菌对卒中的有益作用<sup>[41-43]</sup>。其中乳果糖是一种益生元,在结肠内通过肠道微生物可转化成相对分子量较小的有机酸,可软化粪便,体外研究发现它可以通过剂量依赖的方式提高肠道中的 SCFA 水平<sup>[44]</sup>,并且 YUAN 等<sup>[45]</sup>研究发现,补充乳果糖可改善卒中的功能结果并减少卒中后的炎症反应。已经应用在临床的粪便微生物群移植技术可能是改善 AIS 的潜在选择,动物研究中通过移植富含 SCFA 的粪便微生物卒中后的脑损伤得到改善<sup>[46-47]</sup>。除补充益生元之外,去除有害微生物也是一种选择,抗生素可以影响肠道微生物的组成,口服不可吸收抗生素可以缓解脑水肿,并通过改变肠道菌群减少神经损伤和脑梗死的体积<sup>[48]</sup>。有研究发现阿托伐他汀能逆转微生物成分,提高粪便中丁酸水平,对卒中患者的肠道屏障功能和免疫功能有促进调节作用<sup>[49]</sup>。既往研究发现较高的 TMAO 水平可能与 AIS 患者预后不良及心血管事件风险增加有关,针对性地降低 TMAO 水平来恢复肠道健康,可为高危患者提供替代的二级预防。中药汤剂在 AIS 的治疗中也有一定的应用。星萎承气汤能改善神经功能并缓解 AIS;促进抗炎因子的释放,下调促炎因子水平;并明显升高 SCFA 的水平<sup>[50]</sup>。通窍活血汤能调节肠道菌群丰度,改善肠道上皮屏障受损程度,减轻脑组织和梗死体积的病理变化,改善 T 细胞的失衡、抑制炎症反应<sup>[51]</sup>。

## 4 总结与展望

越来越多的研究表明,肠道微生物在 AIS 的发病机制中发挥作用,肠道微生物的调节可能为治疗和预防缺血性脑卒中提供一种新的治疗策略。现阶段短链脂肪酸有望作为治疗靶点,粪便微生物群移植法也可作为治疗的一个新方向,从 TMAO 等代谢物或从肠道菌群相关通路出发也是有希望的治疗手段。中药在 AIS 的治疗上也表现出相应的优势<sup>[52]</sup>。但是从动物实验到临床试验,它的安全性和治疗方案等问题也需要进一步思考及解决。未来,以肠道微生物为靶点的治疗模式将在预防缺血性脑卒中方面发挥重要作用。

## 参考文献

- [1] ZHOU M, ZHU J. Cause-specific mortality for 240 causes in china during 1990 – 2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015):251-272.
- [2] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [3] 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.
- [4] GILL S R, POP M, DEBIY R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [5] MORAIS L H, SCHREIBER H L, MAZMANIAN S K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(4):241-255.
- [6] GWAK M G, CHANG S Y. Gut-brain connection: microbiome, gut barrier, and environmental sensors [J]. *Immune Netw*, 2021, 21(3): e20.
- [7] BATTAGLINI D, PIMENTEL-COELHO P M, ROBBIA C, et al. Gut microbiota in acute ischemic stroke: from pathophysiology to therapeutic implications[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:598.
- [8] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28:203-209.
- [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.
- [10] 戴玉豪, 刘黎明, 刘陈, 等. 肠道菌群与缺血性脑中风相关性研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(22):5773-5780.
- [11] LEE J, D'AIGLE J, ATADJA L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):453-465.
- [12] 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.
- [13] MATSUURA J, INOUE R, TAKAGI T, et al. Analysis of gut microbiota in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2019, 65(3):240-244.
- [14] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. The role of gut microbiota in an ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):915.
- [15] CHEN X, WU Q, GAO X, et al. Gut microbial dysbiosis associated with type 2 diabetes aggravates acute ischemic stroke [J]. *mSystems*, 2021, 6(6):e0130421.
- [16] LEUSTEAN A M, CIOCOIU M, SAVA A, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:5205126.
- [17] ARON-WISNEWSKY J, CLEMENT K. Dietary choline derived TMAO: new role in thrombosis [J]. *Am Med J*, 2017, 2:112.
- [18] NAM H S. Gut Microbiota and ischemic stroke: the role of trimethylamine N-oxide[J]. *J Stroke*, 2019, 21(2):151-159.
- [19] SHARMA V, SHARMA V, SHAHJOUEI S, et al. At the intersection of gut microbiome and stroke: a systematic review of the literature [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:729399.
- [20] TAN C, WANG H, GAO 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.
- [21] ZHANG J, WANG L, CAI J, et al. Gut microbial metabolite TMAO portends prognosis in acute ischemic stroke [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 354: 577526.
- [22] SUN T, ZHANG Y, YIN J, et al. Association of gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide with first ischemic stroke[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4):320-328.
- [23] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. The role of gut microbiota in an ischemic

- stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):915.
- [24] MIRZAEI R, BOUZARI B, HOSSEINI-FARD S R, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111661.
- [25] TAN C, WU Q, WANG H, 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.
- [26] SALAZAR J, ANGARITA L, MORILLO V, et al. Microbiota and diabetes mellitus: role of lipid mediators[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10):3039.
- [27] KURITA N, YAMASHIRO K, KUROKI T, et al. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(12):2505-2520.
- [28] RAHMAN Z, DANDEKAR M P. Crosstalk between gut microbiome and immunology in the management of ischemic brain injury[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 353:577498.
- [29] ARYA A K, HU B. Brain-gut axis after stroke [J]. *Brain Circ*, 2018, 4(4):165-173.
- [30] SPYCHALA M S, VENNA V R, JANDZINSKI M, et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(1):23-36.
- [31] ROTH W, MOHAMADZADEH M. Vitamin B<sub>12</sub> and gut-brain homeostasis in the pathophysiology of ischemic stroke[J]. *EBio Med*, 2021, 73:103676.
- [32] CHEN R, 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]. *J Nutr Biochem*, 2019, 65:101-114.
- [33] JEON J, LOURENCO J, KAISER E E, et al. Dynamic changes in the gut microbiome at the acute stage of ischemic stroke in a pig model [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:587986.
- [34] VAJPEYEE A, CHAUHAN P S, PANDEY S, et al. Metagenomics analysis of thrombus samples retrieved from mechanical thrombectomy [J]. *Neurointervention*, 2021, 16(1):39-45.
- [35] LIU Y, 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.
- [36] ZHU C, LI G, LV Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(1):57-63.
- [37] KANG Y, YANG Y, WANG J, et al. Correlation between intestinal flora and serum inflammatory factors in post-stroke depression in ischemic stroke[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(10):1224-1227.
- [38] LING Y, GU Q, ZHANG J, et al. Structural change of gut microbiota in patients with post-stroke comorbid cognitive impairment and depression and its correlation with clinical features[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4):1595-1608.
- [39] XIA G H, ZHANG M S, WU Q H, et al. Dysbiosis of gut microbiota is an independent risk factor of stroke-associated pneumonia: a Chinese pilot study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:715475.
- [40] KAZEMI A, SOLTANI S, MOKHTARI Z, et al. The relationship between major food sources of fructose and cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021:1-14.
- [41] SHI W C, CHEN M, SUN Z G, et al. Protective effect and mechanism of *Lactobacillus* on cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(7):172.
- [42] SUN J, LING Z, WANG F, 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.
- [43] LI Y, ZHANG X, MA A, et al. Rational application of  $\beta$ -hydroxybutyrate attenuates ischemic stroke by suppressing oxidative stress and mitochondrial-dependent apoptosis via activation of the Erk/CREB/eNOS pathway[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(7):1219-1227.
- [44] BOTHE M K, MAATHUIS A J H, BELLMANN S, et al. Dose-dependent prebiotic effect

of lactulose in a computer-controlled in vitro model of the human large intestine[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7):767.

- [45] YUAN Q, XIN L, HAN S, et al. Lactulose improves neurological outcomes by repressing harmful bacteria and regulating inflammatory reactions in mice after stroke[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:644448.
- [46] CHEN R, XU Y, WU P, 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.
- [47] LEE J, D'AIGLE J, ATADJA L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4):453-465.
- [48] CHEN R, XU Y, WU P, 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.
- [49] ZHANG P, ZHANG X, HUANG Y, et al. Atorv-

astatin alleviates microglia-mediated neuroinflammation via modulating the microbial composition and the intestinal barrier function in ischemic stroke mice[J]. *Free Radical Biol Med*, 2020, 162:104-117.

- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] ZHANG H Y, TIAN J X, LIAN F M, et al. Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110857.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-06-21)

(编辑:石芸)

(上接第 3170 页)

- [34] AKKANTI B, JAGPAL S, DARWISH R, et al. Physiologic improvement in respiratory acidosis using extracorporeal CO<sub>2</sub> removal with hemolung respiratory assist system in the management of severe respiratory failure from coronavirus disease 2019[J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(3):e0372.
- [35] SCHELLONGOWSKI P, RISS K, STAUDINGER T, et al. Extracorporeal CO<sub>2</sub> removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia[J]. *Transpl Int*, 2015, 28(3):297-304.
- [36] GRANT A A, HART V J, LINEEN E B, et al. Rescue therapy for hypercapnia due to high PEEP mechanical ventilation in patients with ARDS and renal failure[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(6):599-604.
- [37] NENTWICH J, WICHMANN D, KLUGE S, et al. Low-flow CO<sub>2</sub> removal in combination with

renal replacement therapy effectively reduces ventilation requirements in hypercapnic patients: a pilot study[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):3.

- [38] MCNAMEE J J, GILLIES M A, BARRETT N A, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(11):1013-1023.
- [39] SPINELLI E, MAURI T, LISSONI A, et al. Spontaneous breathing patterns during maximum extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in subjects with early severe ARDS[J]. *Respir Care*, 2020, 65(7):911-919.

(收稿日期:2023-02-08 修回日期:2023-05-30)

(编辑:张芑捷)