

基于调控肠道菌群探讨中药防治脑卒中

李艳^{1,2}, 宋亚刚², 白明², 苗明三^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 肠道菌群是一个独特的生态系统,被称为人体“被遗忘的器官”,被誉为人类的“第二基因组”。肠道菌群失调与许多中枢神经系统疾病相关,例如帕金森病、阿尔茨海默症、精神分裂症及多发性硬化等。脑卒中具有高的发病率、复发率、死亡率和致残率的特点。肠道菌群在脑卒中的发生、发展中起着关键的作用,可通过影响机体的吸收、代谢、血压、血糖、血脂及动脉粥样斑块等因素,进一步影响脑卒中的发病。中医认为脾胃气血流注失度、阴阳盛衰失衡,机体生理功能失调,化生“风、火、痰、虚、瘀”等病理产物,可致中风的发生。脾胃主腐熟运化水谷,肠道菌群影响饮食的消化吸收,现代研究的肠道菌群功能与中医之脾胃功能失调相关。因此,调整肠道菌群的稳态,可作为一个潜在的干预靶点预防和治疗缺血性脑卒中。中药干预脑卒中已经取得了很好的疗效,是否与调节肠道菌群有关,值得未来做进一步的研究。同时对中药有效成分(小檗碱、黄芩苷、白藜芦醇等),中药单方(丹参、红景天等)和中药组方(补阳还五汤、脑心通胶囊、补中益气汤等)防治脑缺血的研究进展进行综述,为缺血性脑卒中的预防和开发提供新的途径和思路。

[关键词] 肠道菌群; 缺血性脑卒中; 细菌-肠-脑轴; 脾胃; 中药

[中图分类号] R22;R242;R287;R285.5;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)01-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190120

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181019.1049.002.html>

[网络出版时间] 2018-10-19 17:34

Prevention and Treatment Effect of Traditional Chinese Medicine for Stroke Based on Regulating Gut Microbiome

LI Yan^{1,2}, SONG Ya-gang², BAI Ming², MIAO Ming-san^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] The gut microbiome is a unique ecosystem, known as the "forgotten organ" of the human body, and the "second genome" of human. Gut microbiome imbalance is associated with many central nervous system diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia and disseminated sclerosis. Stroke is characterized by high morbidity, recurrence, mortality, and disability. Gut microbiome plays a key role in the occurrence and development of stroke, which can further affect the onset of stroke by affecting the body's absorption, metabolism, blood pressure, blood sugar, blood lipids and atherosclerotic plaque. In Chinese medicine, it is believed that the spleen and stomach qi and blood flow loss, the Yin and yang imbalance, the body's physiological dysfunction, metaplasia "wind, fire, phlegm, deficiency, silt" and other pathological products, can cause the occurrence of stroke. The spleen and stomach are mainly involved for decomposing food, transporting and transforming nutrients from foodstuff, and the gut microbiome affect the digestion and absorption of the diet. The function of gut microbiome in modern research is related to the dysfunction of the spleen and stomach

[收稿日期] 20180730(014)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301071);国家国际科技合作基地项目(国科外函(2016)65号);河南省“中原学者”项目(162101510003);河南省国际合作项目(162102310181);河南省产学研项目(172107000012)

[第一作者] 李艳,在读博士,从事中药药理研究,Tel:0371-65962546,E-mail:liyan01286@163.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理教学与研究,Tel:0371-65962546,E-mail:miaomingsan@163.com

in Chinese medicine. Therefore, adjusting the homeostasis of the gut microbiome can be used as a potential intervention target to prevent and treat ischemic stroke. Traditional Chinese medicine (TCM) intervention has already achieved good results in stroke, and whether it is related to the regulation effect of gut microbiome is worthy of further research in the future. At the same time, the research progress of active ingredients in TCM (berberine, baicalin, resveratrol, et al), single TCM prescriptions (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma, Rhodiola Crenulatae Radix Et Rhizoma, et al) and compound TCM prescriptions (Buyang Huanwu Tang, Naoxintong capsule, Buzhong Yiqi Tang) in prevention and treatment of cerebral ischemia were reviewed in this study, providing new ways and ideas for the prevention of ischemic stroke and development of new therapies.

[Key words] gut microbiome; ischemic stroke; bacterial-gut-brain axis; spleen and stomach; traditional Chinese medicine

脑血管疾病是一种常见的临床疾病,是严重威胁人类生命的重大疾病之一。脑卒中,中医称为中风,脑卒中发病率 80% 左右是缺血性脑卒中,具有较高的发病率、复发率、死亡率和致残率^[1]。脑缺血级联反应是一个复杂的、多因素、多环节的过程,脑缺血后会产生的一些神经毒素,会导致脑内神经调节及分泌网络出现紊乱,这改变了脑内正常的生理环境,也引起了全身病理的改变^[2]。此病影响日常生活和工作,也给家庭和社会带来了沉重的负担^[3]。早期诊断和治疗是减少神经功能损伤的关键。目前缺血性脑卒中有手术治疗,改善脑血循环的抗血栓治疗药物—溶栓药、抗血小板聚集药和抗凝血药^[4]。近期的研究证据表明,不同器官都会受到细菌代谢产物的直接影响,从而可能直接或间接调节生理和病理学进程^[5]。肠道菌群通过控制内分泌、肠内和中枢神经系统的不同代谢路径,影响葡萄糖和脂类平衡,也可通过影响机体的吸收、代谢、血压、血糖、血脂及动脉粥样斑块等因素,进一步影响脑卒中的发病^[6]。有报道缺血性卒中患者的肠道紊乱与宿主代谢和炎症有关^[7]。肠道菌群可能是通过机体慢性炎症、自主神经系统以及新陈代谢等参与缺血性脑卒中的发病^[8-9]。目前公认的缺血性脑卒中的机制一般包括能量耗竭、兴奋性氨基酸毒性作用、炎症反应、离子稳态破坏、梗死周边去极化、氧自由基损伤、血脑屏障破坏及细胞凋亡等。同时肠道菌群失调与许多中枢神经系统疾病相关,例如帕金森病、阿尔茨海默症、精神分裂症及多发性硬化病^[10]。

本课题组研究过中药活性成分对脑缺血的药效作用,在前期的基础上,研究中药是否通过调节机体肠道菌群的稳态,来治疗或预防脑卒中。中医学认为脾胃乃后天之本,气血生化之源,人体精微物质的来源与后天脾之运化有关,若脾失健运,胃纳不足,

水谷精微不能转化为气血津液,气、血不足,则脉络空虚,从而引起代谢紊乱,逐渐演变成为脑中风的危险因素^[11]。肠道菌群是大脑、胃肠道相互调节的媒介物。关于肠道菌群与缺血性脑卒中关系,值得深入研究,有可能为防治缺血性脑卒中提供新的靶点。本文从肠道菌群的角度分析,对中药有效成分、中药单方和中药组方防治脑缺血的研究进展进行综述,为缺血性脑卒中的预防和开发提供新的途径和思路。

1 肠道菌群

人体与大量的细菌共生,它们存在于人体体表皮肤、消化道、口腔、胃肠道,尤其是胃肠道内寄宿的微生物种类繁多,这些微生物群被称为肠道菌群。其中细菌的种类庞大,有研究表明在人体内的细菌比人类细胞的数量高出 10 倍或更多^[12]。机体内多种物质的合成与代谢均需肠道菌群的参与,它可以提高机体的免疫功能,维持肠道生态的平衡,还可分解营养物质,对宿主的生理和病理过程都产生一定的作用^[13]。机体的健康在一定程度上是由肠道菌群的变化决定的,研究肠道菌群的变化可以从侧面反映机体的健康状况。尽管人体的微生物在一段时间内是相对稳态的^[14],环境因素,饮食,益生菌(包括活的有益菌),益生元^[15-16](包括能够促进特殊细菌的增长),病毒,药物尤其是抗生素^[17]等可以改变其稳定性。肠道微生物的稳态一旦被打破,机体就会发生疾病。目前认为肠道菌群对于维持宿主的正常生理功能是不可或缺的,可直接参与一些生理活动,如营养吸收、生物屏障、免疫调节抗肿瘤等^[18]。肠道菌群的改变会影响宿主的免疫平衡,产生的炎症因子,一部分加重了缺血性脑损伤,另一部分却发挥神经保护作用^[19]。

肠道菌群失调对脑卒中预后的影响有益还是有害,目前还没有定论。通过对大动脉粥样硬化性

缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者进行病例对照研究,发现这 2 种患者肠道菌群失调和血液中三甲胺-*N*-氧化物水平均降低。虽然不能确定这些变化是否发生在中风或短暂性脑缺血发作之前或之后,但这种不良反应和中风患者的远期疗效值得进一步研究^[20]。

复制小鼠短暂性大脑中动脉闭塞(MACO)模型,发现抗生素(阿莫西林、万古霉素)处理过的 MACO 小鼠的脑梗死面积比未使用抗生素的减少(60±6)%;为了评估这些神经保护作用是否直接由肠道菌群介导,将对克拉维酸(AC)敏感或不敏感的小鼠的单次粪便,分别移植到用 AC 脉冲处理 3 d 的小鼠。2 周后,将不同粪便移植的小鼠进行 MACO 模型复制。模型制备第 4 天处死,测量大脑梗死面积。发现与移植对 AC 不敏感粪便的 MACO 小鼠相比,移植对 AC 敏感粪便的 MACO 模型(MACO 复制后 72h)小鼠,其脑梗死面积减轻(54±8)%^[21]。这说明抗生素引起的肠道菌群的改变,可减少小鼠脑缺血损伤。提示粪便移植疗法对短暂性脑缺血损伤具有改善或保护作用。

已经发现了大脑-肠道微生物-免疫轴,肠道微生物是免疫稳态的中心调节器。缺血性脑卒中可引发肠道微生物紊乱、损害胃肠道菌群的功能,反之,肠道微生物的改变也会通过炎症影响大脑损伤的预后。T 细胞在脑缺血后继发性神经炎症中起着决定性的作用。缺血性脑卒中发生后,T 细胞从肠道转移到受损的大脑,提示发生脑卒中后,肠道菌群紊乱可能是缓解系统免疫应答的靶标。肠道微生物是启动脑损伤的神经炎症反应的关键调节器。通过肠道细菌移位的方法,恢复肠道菌群的稳态,可改善小鼠的脑梗死面积,使 T 细胞的数量降低^[22]。

通过对比脑卒中患者与正常患者的基因组学,发现脑卒中患者的肠道菌群与正常人有所不同。脑缺血患者的瘤胃球菌属明显增加,真杆菌和拟杆菌明显减少;同时脑卒中的发生与乙酸和戊酸浓度的改变(降低或增加)有关,提示,缺血性卒中患者肠道菌群失调与宿主代谢和炎症有关^[23]。

2 基于肠道菌群研究缺血性脑卒中

脑卒中的各类证型,虽然各不相同,但归纳起来与虚、风、火、痰、气、瘀 6 种病理因素密切相关。缺血性脑卒中多属本虚标实。以肝肾阴虚,气血衰少为致病之本,风、火、痰、气、瘀为发病之标,两者互为因果^[24]。中风的发病病机与环境、机体体质等因素有关,脾胃功能病变与中风的的关系日益受到关注。

《脾胃论》曰:“内伤脾胃,百病由生。”饮食失节、情志劳倦内伤脾胃,脾胃受损,导致气机升降失司、气血生化乏源,湿浊内生,湿聚成痰,痰湿交阻,气机逆乱,血行失调,瘀血内生,从而形成湿、痰、瘀、毒、虚中风病的病机病理^[25]。脑肠轴通过神经、免疫、内分泌对中枢及肠道进行调节。胃肠道由中枢神经系统、肠神经系统和自主神经系统共同支配,其神经控制障碍可能影响胃肠蠕动、分泌及免疫功能,也会影响人体的感知和情绪变化。

中医学认为,脾胃有“后天之本,气血生化之源”之称,若脾胃虚弱,健运失司,则出现纳差、乏力、泄泻或便秘、腹胀等临床症状。机体的胃肠道存在按一定种类、数量、比例组合的菌群,它们保持着一种相互依存、相互制约的关系,共同维持着机体内环境的稳定。一旦这种正常的组合遭到破坏,就会出现腹泻、纳差、便秘等胃肠不适的症状,这与中医脾胃功能相似。肠道菌群作为菌群-肠-脑轴的核心,是大脑、胃肠道相互调节的重要介质。调节肠道菌群使之处于稳态,从而改善机体的吸收、代谢、血压、血糖、血脂及动脉粥样斑块等因素,进一步改善脑卒中。目前,越来越多地关注了中药对肠道菌群的调节,以肠道菌群为靶点,寻找中药治疗缺血性脑卒中的活性成分、单位中药、复方中药也成为新的研究思路。

2.1 中药活性成分治疗或预防缺血性脑卒中

2.1.1 皂苷类 人参皂苷治疗缺血性脑卒中的作用机制^[26]包括①抗自由基脂质过氧化;②抑制炎症因子的表达;③抑制神经细胞凋亡,促进周围神经细胞再生;④抑制谷氨酸的兴奋性毒性和 Ca²⁺ 内流;⑤干预血栓的形成。人参皂苷使小鼠肠道的菌群结构和数量发生明显改变,口服天然的人参皂苷很难被直接吸收利用,因此推测人参皂苷可能以肠道菌群作为发挥生物学作用的靶点^[27]。

三七总皂苷及其有效成分治疗缺血性脑卒的特点^[28]包括①抑制炎症因子表达;②抗自由基毒性损伤;③干预血栓的形成;④抑制兴奋性氨基酸毒性和 Ca²⁺ 内流;⑤抑制凋亡调控基因,促进周围神经细胞再生。三七中的皂苷类成分可被人肠道菌群代谢,皂苷成分的代谢造成比例发生变化,单糖苷和苷元的含量较多且相对稳定,揭示了单糖苷和苷元可能是三七在体内发挥药效的物质基础^[29]。另在离体条件下,三七总皂苷中人参皂苷 Rb₁ 会被肠道菌群降解,而三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 Rg₁ 则较为稳定^[30]。

知母皂苷可增加缺血再灌注大鼠的脑血流量,扩张脑血管,减轻能量代谢相关酶及氧化损伤的障碍;亦能增加急性脑缺血模型小鼠脑血流量的变化率^[31]。离体培养的大鼠肠道菌可对知母皂苷 B II 进行代谢,初步确定代谢产物为知母皂苷 A III^[32]。

2.1.2 黄酮类 葛根素治疗缺血性脑卒中的作用机制^[33]包括①减轻兴奋性氨基酸毒性作用;②抑制氧化应激;③拮抗 Ca^{2+} 超载;④减轻炎症反应;⑤抑制细胞凋亡;⑥减轻脑水肿等。葛根可增加乳杆菌和双歧杆菌的数量,减少大肠杆菌和拟杆菌的数量;促进有氧培养菌的耐酸能力,抑制厌氧培养菌的耐酸能力;增强整体肠道菌群的抗氧化性,降低肠道菌群的耐胆盐能力;抑制肠道菌群代谢碳水化合物和脂类的能力,促进肠道菌群代谢蛋白质的能力^[34]。

黄芩苷对脑缺血再灌注大鼠的脑保护作用,可能与其抑制细胞凋亡、减少自由基损伤、抑制炎症反应有关^[35]。黄芩苷在一定浓度下可抑制益生菌(双歧杆菌和乳酸杆菌)的数量,在较低浓度下有抑制条件致病菌生长的作用^[36]。

2.1.3 生物碱类 小檗碱对缺血性脑卒中的组织通过抑制凋亡起脑保护作用。小檗碱主要被代谢为去甲氧基和氢化产物,混合菌群具有去甲氧基和还原作用;明显抑制病原菌肠杆菌和肠球菌的生长,促进有益菌乳杆菌和双歧杆菌的生长^[37]。

2.1.4 有机酸及酚类 白藜芦醇对抗因脑缺血/再灌注造成的神经损伤的特点^[38]包括①缩小脑梗死体积和大脑水容量;②抗细胞凋亡;③调节过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (PPAR α)。白藜芦醇能够通过改变肠道菌群结构减少氧化三甲胺的生成^[39]。

茶多酚可抑制大鼠全脑缺血/再灌注损伤时的 p38 蛋白活性,进而减少海马椎体细胞凋亡,对脑缺血/再灌注损伤具有保护作用^[40]。茶多酚对 ApoE^{-/-}小鼠肠道菌群多样性有显著影响^[41];对抗生素所致肠道菌群失衡具有一定的调整和预防作用^[42]。

绿原酸减轻脑缺血再灌注损伤的特点^[43]包括①显著降低大、小鼠神经功能缺失评分;②降低死亡率;③减少脑梗死面积;④改善大脑皮质区和海马区的病理变化情况;⑤抑制脑缺血后炎症反应,改善炎症引起的一系列级联反应介质和细胞因子;⑥改善因能量代谢障碍对脑组织的损伤,抑制神经细胞凋亡,保护神经元,促进神经元再生,改善脑部微循环和能量代谢。在胃和小肠中,仅约 1/3 的绿原酸被吸收,大肠尤其富含菌群的结肠是绿原酸的主要代

谢吸收场所。

2.1.5 蒽醌类 大黄素和芦荟大黄素抑制脑卒中的特点包括①降低神经症状评分;②调节脑组织含水量;③控制脑梗死面积。大黄可抑制肠道非正常菌群的生长,促进正常菌群恢复稳定。促进毒物排出,防止肠道细菌的移位,抑制致病菌的感染,抑制炎症因子的释放,以维持肠道菌群的稳定。通过对肠道菌群结构的影响以达到影响机体营养物质的代谢吸收^[44]。

2.1.6 多糖类 枸杞多糖对缺血再灌注小鼠脑损伤有明显保护作用,该作用可能与其抑制核转录因子(NF)- κ B 和炎症反应有关^[45],抑制脑组织的异常凋亡^[46]。枸杞多糖对肠道微生态失调小鼠具有显著的调整作用^[47]。

2.2 中药治疗或预防缺血性脑卒中 丹参是通过多个环节而发挥其抗脑缺血再灌注损伤的作用^[48],包括①改善脑梗塞区血流;②减少脑梗塞体积;③增加超氧化物歧化酶(SOD)的含量,清除氧自由基;从而达到促进大鼠神经功能的恢复。丹参中的丹参素、丹参酮 II_A 和丹参多酚酸等均对脑缺血再灌注模型有一定的作用。丹参破壁饮片、常规饮片及传统粉末对肠道菌群无不良影响,且低剂量长期服用丹参破壁饮片对肠道菌群具有调整作用^[49]。

蔷薇红景天对大鼠脑缺血的保护作用^[50]体现在①能够缩小脑梗死面积;②能够有效减少乳酸的积累;③提高 $Na^{+}-K^{+}-ATP$ 酶, $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$ 酶的活性;④抑制细胞凋亡促进因子的生成,减少细胞凋亡;⑤抑制过氧化亚硝酸离子($ONOO^{-}$)的生成,减少细胞死亡。红景天的有效成分红景天苷也有抗脑缺血的作用。小鼠长期服用 1/8 剂量破壁饮片会有一些的调节肠道的作用,且很可能是通过促进乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌的生长来进行调节,所形成的肠道菌群群落也会更稳定^[51]。

2.3 中药复方治疗或预防缺血性脑卒中 补阳还五汤与瑞代合用对于脑缺血再灌注损伤的机制与抑制炎症、调节机体免疫功能有关;两者合用还可通过调节肠道菌群比例,进一步促进机体吸收,使补阳还五汤的药效功能更显著^[52]。

脑心通胶囊可降低缺血性脑卒中大鼠模型的梗死面积和神经功能评分;用硅胶药代动力学模型预测了脑心通胶囊的组分和肠道菌群产生的 6 种可能的代谢物,结果表明脑心通胶囊的组分具有良好的口服生物利用度^[53]。

补中益气汤能明显改善脑缺血再灌注大鼠神经

体征,可下调脑指数、降低脑组织白细胞介素(IL)- 1β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的含量,对脑缺血再灌注大鼠脑组织病理形态有较强的改善作用^[54]。补中益气汤能够扶植小鼠肠道益生菌的生长和促进肠黏膜损伤的修复^[55]。

黄连解毒汤对缺血性脑损伤的特点^[56]包括①改善物质和能量代谢障碍;②抑制脂质过氧化反应;③抑制炎症反应;④抑制钙离子超载。黄连解毒汤在高剂量长期应用时有类似滥用抗生素的破坏作用,在低剂量使用时或许有调节肠道菌群平衡的作用^[57]。

3 讨论

肠道,不仅属于机体的内分泌器官,又属于免疫器官。其内的菌群在长期的进化过程中,与宿主形成了平衡稳定的组合体,在维持机体健康稳态方面起着关键的作用。脑-肠轴,是大脑与胃肠道存在的一条相互作用的双向调节轴,包括中枢神经系统(CNS),自主神经系统(ANS),下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,肠道内神经系统(ENS)等结构^[58]。肠道菌群可参与肠-脑轴间的交互作用,基于肠道菌群-脑-肠轴的研究,可为阐释与开发中医药治疗神经系统疾病的作用机制提出新的思路。

肠道菌群是处于动态平衡且复杂的微生物群,其群体分布和生存状况受到机体自身、外界环境以及食物等多种因素的影响。缺血性脑卒中与肠道菌群间的关联密切,肠道菌群可通过影响或调节其危险因素,促使缺血性脑卒中的发生,并通过诱发免疫反应影响其预后。肠道菌群与脑血管疾病的研究是未来发展的一个新领域。虽然两者间的联系已经通过肠-脑轴的概念建立起来,但肠道菌群与机体相互影响的方式、途径尚未充分阐明。中药调节菌群失调防治缺血性脑卒中的研究尚不多。中医学认为脾胃为气血生化之源;胃肠虚实更替,气机调畅,五脏安定,血脉和利。中风的首要病因“内虚邪中”,而内虚之责在于脾胃,瘀血、痰饮、气机逆乱等中风基础病因皆源于脾胃。因此在中风治疗中,中医学强调活血通络基础上,顾护脾胃,维护气血生化之源;注重胃肠虚实更替,调整气机升降逆乱,以减少瘀血生成、痰湿停聚,避免病情加重。

中药治疗脑卒中有很好的疗效,但中药干预脑卒中是否与改善肠道菌群有关,值得展开深入研究,同时肠道菌群失调对脑卒中预后的影响有益还是有害,这些都是未来研究的方向。

[参考文献]

- [1] Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein R A. Acute stroke intervention; a systematic review[J]. J Am Med Assoc, 2015, 313(14):1451-1462.
- [2] GUO H, LI M J, LIU Q Q, et al. Danhong injection attenuates ischemia/reperfusion-induced brain damage which is associating with Nrf2 levels *in vivo* and *in vitro* [J]. Neurochem Res, 2014, 39(9):1817-1824.
- [3] Kissela B M, Khoury J C, Alwell K, et al. Age at stroke; temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population[J]. Neurology, 2012, 79(17):1781-1787.
- [4] 孟文婷,李东翔,佟玲. 缺血性脑卒中的治疗研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10):1114-1120.
- [5] Cani P D, Claude K. How gut microbes talk to organs: the role of endocrine and nervous routes [J]. Mol Metab, 2016, 5(9):743-752.
- [6] 游超,尹恕. 缺血性卒中与肠道菌群研究进展[J]. 临床荟萃, 2018, 33(3):194-198.
- [7] Yamashiro Y. Gut microbiota in health and disease[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71(3/4):242-246.
- [8] Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. J Neurosci, 2016, 36(28):7428-7440.
- [9] Cerfbensussan N, Gaboriaurouthiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(10):735-744.
- [10] ZHU X, YONG H, JING D, et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system [J]. Oncotarget, 2017, 8(32):53829-53838.
- [11] 袁亚辉,宋珏娟,黄礼媛,等. 从脾胃浅论现代人脑中风的风险因素[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(7):877-877.
- [12] 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.
- [13] 吴国琳,余国友,卢雯雯. 中药复方对肠道微生态的调节作用研究现状[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18):3534-3537.
- [14] Clemente J C, Manasson J, Scher J U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease [J]. BMJ, 2018, doi: 10.1136/bmj.j5145.
- [15] Abdollahiroodsaz S, Abramson S B, Scher J U. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease; mechanisms and interventions [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(8):446-455.
- [16] Tamburini S, SHEN N, WU H C, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes [J]. Nat

- Med, 2016, 22(7):713-722.
- [17] Isaac S, Scher J U, Djukovic A, et al. Short-and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1): 128-136.
- [18] Aidy S E, Van d B B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, doi: 10.1016/j.copbio.2014.09.005.
- [19] 张美凤, 金相任, 潘如昕, 等. 肠道菌群对缺血性卒中中影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(18): 3634-3637.
- [20] YIN J, LIAO S, HE Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-*N*-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11): 1-11.
- [21] 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.
- [22] Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [23] 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.
- [24] 喻腾云, 吴艳华, 孙寒静, 等. 缺血性卒中中医病因病机的层次关系[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(4): 328-331.
- [25] 孟湧生, 杨振威, 古楠, 等. 脾胃病变与中风病的关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(14): 1679-1681.
- [26] 顾玉宝, 刘敬霞, 王枫, 等. 人参皂苷治疗缺血性卒中研究进展[J]. *新中医*, 2017, 49(4): 194-197.
- [27] 刘艳艳, 张凯, 关家伟, 等. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(6): 1041-1045.
- [28] 刘抒雯, 刘敬霞, 虎喜成, 等. 三七总皂苷治疗缺血性卒中研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(15): 217-220.
- [29] 李雪晴, 李丽, 刘秀峰, 等. 三七皂苷的人肠道菌群体外代谢研究[J]. *药物生物技术*, 2017, 24(3): 218-223.
- [30] 唐岚, 傅璐璐, 沈丽婷, 等. 大鼠肠道菌群对三七总皂苷体外降解的研究[J]. *中草药*, 2018, 49(2): 396-399.
- [31] 李焯. 知母皂苷(TSA)对实验性脑缺血再灌注损伤动物模型的保护作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [32] 刘艳平, 余自成, 陈红君. 基于肠道菌群代谢的知母皂苷 B II 体外代谢转化研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(5): 66-70.
- [33] 黄雄峰, 汪建民. 葛根素的神经保护作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(4): 224-230.
- [34] 王登远. 葛根对肠道微生态、物质代谢和细胞因子表达的影响及其安全性的初步评价[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [35] 王文娟, 任欢欢, 韩吉春, 等. 黄芩苷抗脑缺血再灌注损伤的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 113-116.
- [36] 罗海燕, 宋姗姗, 黄暨生, 等. 黄芩苷对小鼠肠道菌群影响的量-时规律观察[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(32): 42-43, 49.
- [37] 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 小檗碱与肠道菌群的相互作用研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(12): 1373-1377.
- [38] Shin J A, Lee H, Lim Y K, et al. Therapeutic effects of resveratrol during acute periods following experimental ischemic stroke[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 227(1/2): 93-100.
- [39] 陈明亮. 白藜芦醇通过重塑肠道菌群改善动脉粥样硬化的作用及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [40] 赵红霞, 高滢. 茶多酚对缺血-再灌注大鼠 p38 信号通路及细胞凋亡的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(6): 654-655, 661.
- [41] 李桂花, 曾本华, 王玮, 等. 茶多酚对 ApoE^{-/-}小鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(8): 673-676.
- [42] 张凯, 关家伟, 季煜, 等. 茶多酚的提取及其对抗生素所致肠道菌群失衡的调整和预防作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(10): 1654-1658, 1704.
- [43] 李瑞奇. 绿原酸对大、小鼠脑缺血再灌注模型的干预作用研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [44] 瞿慧琴, 张柏岳, 段智璇, 等. 口服大黄与肠道菌群的相互影响[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(13): 39-40.
- [45] 葛建彬, 卢红建, 宋新建, 等. 枸杞多糖对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其抑制 NF- κ B, TNF- α , IL-6 和 IL-1 β 表达的机制[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 326-331.
- [46] 吴彩霞, 王腾飞, 余建强. 枸杞多糖预处理对小鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. *中药材*, 2015, 38(7): 1454-1459.
- [47] 程翔. 采用 PCR-DGGE 方法测定枸杞多糖对小鼠肠

- 道菌群失调的调整作用[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2013.
- [48] 张景秋, 赵喜庆, 吉训明, 等. 丹参抗脑缺血再灌注损伤的作用[J]. 河北医药, 2010, 32(24): 3501-3503.
- [49] 曾桂梅, 成金乐, 彭丽华. 丹参破壁饮片、常规饮片及传统粉末对小鼠肠道菌群的影响[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 103-106.
- [50] 陈娟, 张珂, 李国玉, 等. 蔷薇红景天对大鼠脑缺血的保护作用研究[J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2017, 35(5): 590-601.
- [51] 杨泽锐, 曾桂梅, 彭丽华, 等. 红景天破壁饮片对小鼠肠道菌群影响的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 3053-3058.
- [52] 孙明良, 施玖龙. 补阳还五汤与瑞代合用对缺血再灌注损伤大鼠保护作用及肠道菌群影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(9): 2274-2278.
- [53] XU H Y, SHI Y, ZHANG Y Q, et al. Identification of key active constituents of Buchang Naoxintong capsules with therapeutic effects against ischemic stroke by using an integrative pharmacology-based approach [J]. Mol Biosyst, 2015, 12(1): 233-245.
- [54] 冯兴忠. 补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [55] 韩明亮. 补中益气汤对脑缺血再灌注大鼠神经功能及梗死灶 IL-1 β 和 TNF- α 表达的影响[J]. 河南中医, 2017, 37(7): 1197-1200.
- [56] 王磊, 朱迪娜, 张文生. 黄连解毒汤抗脑缺血作用研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(3): 234-237.
- [57] 罗海华, 董姝, 张晟, 等. 黄连解毒汤对小鼠肠道菌群的影响[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(4): 369-371.
- [58] 刘寒, 张欢欢, 侯建平, 等. 基于“脑肠相通”理论的脑缺血与肠道菌群的关系探讨[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 173-176.

[责任编辑 张丰丰]