

基于微生物 - 肠脑轴的粪菌移植治疗缺血性脑卒中的研究和展望

彭浩强¹, 牙红连¹, 徐海平¹, 陈虹澎¹, 苏科磷¹, 蒙兰青^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院神经内科, 广西 百色

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

脑卒中具有高发病率、高复发率、高致死率、高致残率的特点, 给社会、家庭和个人带来巨大的经济负担和身心折磨。研究表明, 微生物 - 肠 - 脑轴与缺血性脑卒中的发生、发展密切相关, 肠道微生物及其代谢产物通过微生物 - 肠脑轴影响缺血性脑卒中的预后, 靶向肠道微生物及其代谢产物成为治疗缺血性脑卒中新的治疗策略。本文主要介绍了肠道微生物及其代谢产物与缺血性脑卒中的关系, 以及粪菌移植在临床前和临床阶段治疗缺血性脑卒中的效果和展望。

关键词

缺血性脑卒中, 肠道微生物及其代谢产物, 微生物 - 肠 - 脑轴, 粪菌移植

Research and Perspectives of Fecal Bacteria Transplantation for Ischemic Stroke Based on Microbe-Gut-Brain Axis

Haoqiang Peng¹, Honglian Ya¹, Haiping Xu¹, Hongpeng Chen¹, Kelin Su¹, Lanqing Meng^{2*}

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 彭浩强, 牙红连, 徐海平, 陈虹澎, 苏科磷, 蒙兰青. 基于微生物 - 肠脑轴的粪菌移植治疗缺血性脑卒中的研究和展望[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1710-1716. DOI: 10.12677/acm.2025.151229

Abstract

Stroke is characterized by high morbidity, high recurrence, high mortality and high disability, which brings huge economic burden and physical and mental torture to the society, families and individuals. Studies have shown that the microbe-gut-brain axis is closely related to the occurrence and development of ischemic stroke, and that gut microbes and their metabolites affect the prognosis of ischemic stroke through the microbe-gut-brain axis, and targeting gut microbes and their metabolites has become a new therapeutic strategy for the treatment of ischemic stroke. This article focuses on the relationship between gut microbes and their metabolites and ischemic stroke, as well as the effects and prospects of fecal bacterial transplantation in treating ischemic stroke in preclinical and clinical stages.

Keywords

Cerebral Ischemic Stroke, Gut Microorganisms and Their Metabolites, Microbiota-Gut-Brain Axis, Fecal Microbiota Transplantation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卒中是一种对中国公民健康构成严重威胁的慢性非传染性疾病，也是导致我国成年人死亡和残疾的主要原因。随着社会人口逐渐老龄化和城市化的快速发展，卒中的风险因素呈现出明显的流行态势，导致卒中相关疾病的负担持续上升。缺血性脑卒中，也常被人们称作脑梗死，它的发病过程主要与血管闭塞导致的缺血中心区及其附近的缺血半暗带区的脑细胞功能衰退、脑组织的能量代谢以及脑损伤引发的神经炎症反应等多个环节有关[1]。

粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是一种特殊的器官移植方法，它通过将健康人的粪便中的菌群以特定的方式转移到患者的肠道内，以调整肠道菌群平衡，重建一个正常功能的肠道微生态系统，从而实现对肠道及其以外疾病的治疗[2]。这种方法在某种程度上与器官移植相似，但移植的目标并非器官，而是细菌。另一个显著的区别是，器官移植后患者需要长时间服用抗排斥药物，而进行肠菌移植后，患者并不需要口服抗排斥药物，这是一种相对环保的移植方法。粪菌移植在疾病防治中历史悠久，具有丰富的实践经验和良好的临床价值，其在抗缺血性脑卒中领域的研究和应用前景广阔，但作为一种新的治疗思路，目前面临着许多挑战和未知因素。

2. 肠道微生物及其代谢产物与缺血性脑卒中的关系

人类肠道中有超过 10^{14} 的微生物定植于肠腔和黏液中，肠道微生物有细菌、病毒和真菌等，这些微生物绝大部分是细菌，它们生活在肠道中并与宿主形成共生关系[3][4]。近来发现肠道微生物可能是脑卒中的危险因素[5]，其代谢产物短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFA)、氧化三甲胺(Trimethylamine N-oxide, TMAO)、继发性胆汁酸等与脑卒中有关[6]。肠道微生物优势菌群的变化也会导致胃肠道代谢物的变化，如 SCFA 的减少和 TMAO 的增加[7][8]，这些代谢产物与神经炎症、脑卒中后的感染以及随后的脑损伤有着紧密的联系[9]。肠道微生物群产生的代谢产物(如 SCFA)可穿过血脑屏障(Blood brain barrier,

BBB)影响大脑功能[10]。相较于接受氯化钠处理的小鼠肠道微生物群,那些接受丁酸钠(Sodium butyrate, SB)处理的中风小鼠的脑梗死体积更小。这种保护效果还与肠道屏障功能的增强、血清中的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、脂多糖结合蛋白(Lipopolysaccharide binding protein, LBP)和促炎细胞因子水平的下降,以及血脑屏障的改进有关[11]。这些研究成果指出,为缺血性脑卒中患者补充 SB 可能是一种有前景的治疗方法[12]。当肠道平衡受到破坏时,辅助型 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1)、辅助型 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17)以及其他许多与肠道炎症有关的因子将会被释放。在正常情况下,这些细胞因子可以调节胃肠道内微生物群落结构和代谢过程。当这些与炎症有关的因子被释放出来时,会引起肠道通透性的改变,损害保护屏障的功能,使得炎症物质能够渗透到附近的血液中,并最终被输送到 BBB。最终,它们作用于脑血管系统,并在缺血性脑卒中的发生、发展和预后中发挥重要作用[9] [13]。

3. FMT 治疗缺血性脑卒中的可能机制

3.1. 肠道微生物及其代谢产物的影响

研究指出,相比于健康人群,条件致病菌的丰度在脑卒中患者肠道菌群中显著增加,而有益菌减少。肠道微生物失调被发现是潜在新的危险生物标志物,可用来预测缺血性卒中患者的临床预后。有研究发现,在经历了抗生素治疗后,小鼠在脑卒中急性阶段的梗死体积有了明显的减少。然而,当这些小鼠被野生型微生物群重新植入后,它们的神经保护功能便不再存在。这种神经保护作用与某一特定微生物群体密切相关,而不是与细菌的整体密度有直接联系。这些研究结果突出了肠道微生物群在缺血性脑卒中的短期和长期预后中的关键作用,并提出了有针对性地调整与特定微生物酶路径相关的微生物群,可能为缺血性脑卒中高风险患者提供预防措施的建议[14] [15]。

肠道微生物的代谢产物,如 SCFA 具有抗炎和抗氧化的作用,而 TMAO 则被认为会加速动脉硬化的进展[16]。增加 SCFA 的补充可能有助于减轻脑卒中后的炎症和氧化损伤。此外,降低 TMAO 的水平也可能有助于改善脑卒中的预后[17]。移植富含 SCFA 的粪菌并补充 SCFA 可降低脑梗死模型的神经功能损害、脑梗死体积,是治疗缺血性脑卒中的有效方法。SCFA 不仅是肠道上皮细胞的关键燃料,还有助于增强肠道的屏障功能,能维持健康的肠道屏障和血管内皮。严重颈动脉粥样硬化患者的粪便 SB 水平更高,微生物产生量也更多。患者肠道屏障受损可能表明 SB 吸收减少,从而导致粪便中 SB 含量升高[18]。近期的科学研究揭示, SCFA,特别是 SB,拥有关键的免疫调控作用[19]。SB 被视为肠道微生物发酵过程中的关键产物,并被看作是肠道微生物群在维持整体能量均衡中的核心介质,它对体重、身体构成和糖的平衡产生影响,并有助于缓解由高脂饮食引发的肥胖和高血糖/高胰岛素血症的症状,对缺血性脑卒中预后改善作用[20]。

3.2. 肠黏膜、血脑屏障功能改变

在脑缺血的情况下,肠道中的微生物能够通过产生 LPS 和淀粉样蛋白来提高肠道黏膜的透性,进而促进肠壁生成炎症细胞因子。此外,在脑动脉粥样硬化过程中膜磷脂酰丝氨酸也会被释放到血液中,引起血管内皮损伤及血小板聚集等一系列反应。这些与炎症有关的因素可以增加血脑屏障的渗透性,从而深入脑组织,引发神经炎症和神经损伤,从而加剧脑卒中的病情[15]。研究表明,相较于健康的猕猴,脑梗死后,猕猴的血浆中 D-乳酸、连蛋白(zonulin)、LPS、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)和白细胞介素-6 (inter-leukin, IL6)的含量显著上升。此外,脑梗死后血浆中 LPS、TNF- α 、IFN- γ 和 IL6 的增加与类杆菌门的过度增长是一致的,这进一步证实了脑梗死会导致宿主肠道微生物群的持续失衡、肠道黏膜的损伤和慢性全身性炎症[21]。一项研究报道,相较于对照组,局灶性短暂大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)组的大鼠血清中的胃泌素水平显著更

高,但与对照组相比,MCAO 组的大鼠胃肠蠕动力显著降低,并在 24 小时后达到最低点。脑缺血发生后,胃泌素发生渗漏,胃肠蠕动减慢,进一步加剧肠黏膜损伤,与加重卒中病情密切相关[22]。肠道微生物的失调会导致肠道通透性增加,使得肠道细菌和毒素移位,进一步激活免疫系统,加剧脑损伤[23]。在缺血性脑卒中发生早期,肠绒毛顶部发生坏死,并且在 24 小时之内对肠道黏膜造成损伤[24]。益生菌有助于增强黏膜的屏障功能,这在维护肠膜完整性方面发挥了重要作用,它可以减少肠道的透性,并延缓肠道炎症因子进入血流后对神经系统的损害[15]。因此,缺血性脑卒中发生早期的益生菌干预或许对改善病情有帮助。

3.3. 神经免疫炎症反应

近年来,科学界确定了微生物-肠脑轴的双向交流,并表明肠道微生物是免疫平衡的调节枢纽。急性缺血性脑卒中引起肠道微生物失调,反过来,肠道微生物的变化又影响了免疫平衡。肠道中的微生物通过指导肠道的免疫系统来限制对肠内抗原的响应,这有助于防止微生物侵入上皮细胞,从而避免病原体的侵入和定居。两项临床队列研究结果表明:大脑的缺血状态可以迅速触发肠道的缺血现象,并通过自由基的作用产生大量的硝酸盐,这进一步导致肠道内的菌群平衡被打破和肠杆菌数量的增加[25]。肠杆菌的过度聚集可能会加剧全身的炎症反应,从而导致脑梗塞的加重,这也是中风患者预后不佳的一个独立的风险因素。无论是使用氨基胍或超氧化物歧化酶来降低硝酸盐的产生,还是利用钨酸盐来抑制硝酸盐的呼吸,这些方法都可以有效地抑制肠杆菌科细菌的过度增长,从而缓解全身的炎症反应和减轻脑梗塞的症状[15][26]。越来越多的证据表明,外周免疫细胞会受到来自于肠道的炎性细胞因子的改变,从而促进与 BBB 相互作用,最终诱导神经免疫物质的释放,影响脑卒中患者的大脑神经功能[10]。血管内皮损伤加速动脉粥样硬化进展,增加缺血性脑卒中发生的风险和复发的几率,而炎症反应是脑血管损伤的主要原因[27]。研究发现,将 TMAO 保持在生理需要的水平能增强 BBB 的完整性,长时间处于 TMAO 的环境中,可以有效地保护小鼠的认知功能不受炎症的影响,这种保护作用主要是通过大脑特定区域来限制星形胶质细胞和小胶质细胞的反应能力[28]。

缺血性脑卒中的病理生理机制可能与微生物-肠脑轴中的肠道微生物及其代谢产物的影响、肠黏膜、血脑屏障功能改变及神经免疫炎症反应异常有关。这些方面并不是各自独立运作的,它们之间存在着紧密的联系和相互作用。不管是微生物-肠-脑轴的哪个部分出现故障,都将对整个通路的正常运作造成影响。微生物及其代谢产物构成了这一治疗途径的一个关键环节,因此靶向微生物及其代谢产物具有极高的实际应用价值。

4. FMT 治疗缺血性脑卒中的疗效

4.1. 动物试验

Wei 等[29]将健康大鼠的粪便收集处理后,通过灌胃移植粪菌给 MCAO 大鼠,使用 TTC 染色比较脑梗死体积,检测大脑的丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、铁的含量和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的浓度,结果表明缺血性脑卒中可能导致肠道微生物群发生变化,但 FMT 有助于缓和由脑卒中导致的肠道微生物群失衡,缩小脑梗死的体积,并减少铁的变态反应。Amir 等[30]通过检索截至 2022 年 2 月有关脑卒中 FMT 的 4570 篇文章,选其中 19 篇纳入系统性综述,研究发现,微生物组从健康或缺血供体转移到其他缺血受体可能会对脑梗塞的体积、存活率、神经和行为表现以及炎症路径产生影响。Juneyoung 等[31]将年轻大鼠粪便灌胃移植给脑梗死后老年大鼠,中风发生后的第 14 天,老年大鼠的行为问题相对较少,同时脑部和肠道的炎症状况也得到了-定的缓解。研究表明,年轻的粪便移植中 SCFA 的含量和相关的细菌种类都相对较高,这有助于缓解脑梗死后的神经功能损伤和炎症反应,同时也能增加脑梗死后老年大鼠

在肠道、大脑和血浆中 SCFA 的浓度[9]。这表明, SCFA 含量及其产生者在 FMT 中扮演着关键角色。Xie 等[32]用健康年轻大鼠的粪菌移植给高脂喂食 4 周的 MCAO 肥胖大鼠, 30 天后通过其体重、血清总胆固醇和甘油三酯水平、神经系统评分、脑梗死体积、脑活性氧等的水平对比, 发现 FMT 可改善神经系统缺损、减轻氧化应激。这表明 FMT 的有益作用可能是通过减轻脑氧化应激和细胞凋亡介导的。

4.2. 临床研究

之前的研究指出, 缺血性脑卒中的发病与高血压、糖尿病、高血脂、肥胖、吸烟、不健康的生活、饮食习惯密切相关, 近来发现有些胃肠道疾病、肠道微生物及其代谢产物也可能是缺血性脑卒中的危险因素[5] [33]。脑梗死可能导致宿主的肠道微生物平衡被打破、肠道粘膜遭受损害以及长期的全身性炎症反应。脑卒中后肠道微生物的代谢产物水平会发生变化, 这些变化与疾病的严重程度和预后有关[34]。

多项研究表明, 缺血性脑卒中可以迅速引发肠杆菌科细菌的过度生长, 这进一步加剧了脑梗死的症状[35]。在急性期脑卒中患者中, 有大量的肠杆菌科, 粪杆菌、副拟杆菌、梭状芽孢杆菌科和毛螺菌水平下降。接受高中风失调指数(Stroke dysbiosis index, SDI)受试者 FMT 的小鼠肠杆菌科丰度升高和毛螺科丰度下降, 出现严重脑损伤, 部分原因是作为神经保护剂的 T 细胞的减少[36]。卒中后的胃肠道并发症, 例如吞咽困难、便秘、大便失禁和胃肠道出血, 特征是严重的炎症、肠梗阻和肠道生态失调。这些并发症不仅加速了疾病的进展, 还延缓了退化大脑神经元的恢复过程[37]。通过 FMT 修复肠道菌群失调可能是对缺血性脑卒中的有效治疗方法, 尽管现有的证据有限[38]。

5. FMT 面临的挑战与未来展望

早在我国东晋时期, 葛洪编著的《肘后方》中就有以粪入药的记载, 在现代医学中得以启用还得追溯到 1958 年, Eiseman 用粪菌移植治疗伪膜性肠炎。直至 2013 年, 粪菌移植才被正式写入美国临床医学指南, 用于艰难梭菌感染的治疗, 素有“偏方”之称的粪菌移植得以正名, 成为主流医学。FMT 对难治性胃肠病已有确切的疗效, 也能改善一些神经系统疾病患者的症状, 然而, 至今尚未有关于人类脑卒中 FMT 方面的研究被公开发表。粪菌移植在抗缺血性脑卒中的应用面临诸多挑战。首先, 如何确保移植的安全性和有效性是一个重要问题。其次, 个体差异较大, 不同患者的反应可能存在显著差异, 需要进一步研究以找到最适合的治疗方案。

虽然目前关于使用 FMT 改善脑卒中患者认知功能的研究仍处于初步阶段, 但它展现出了巨大的潜力。随着相关科学研究不断深入和技术手段日益成熟, 相信未来能够开发出更加高效且安全的治疗方案, 从而帮助更多受此疾病困扰的人们恢复生活质量。同时, 在整个过程中也必须严格遵守伦理准则, 确保所有参与者的权益得到充分尊重和保护。这些新技术的应用有望进一步提升患者的依从性和治疗效果。

参考文献

- [1] Zhou, Z., Xu, N., Matei, N., McBride, D.W., Ding, Y., Liang, H., et al. (2020) Sodium Butyrate Attenuated Neuronal Apoptosis via GPR41/Gβγ/PI3K/Akt Pathway after MCAO in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **41**, 267-281. <https://doi.org/10.1177/0271678x20910533>
- [2] 陈小玉, 王顺清. 异基因造血干细胞移植术后微生物多样性的变化与肠道移植抗宿主病的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 239-245.
- [3] KC, D., Sumner, R. and Lippmann, S. (2019) Gut Microbiota and Health. *Postgraduate Medicine*, **132**, 274-274. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1662711>
- [4] 黄艳芬, 刘湘红, 伍浩, 等. 肠黏膜屏障与肠道菌群的相互关系[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(12): 1465-1469.
- [5] Roth, W.H., Cai, A., Zhang, C., Chen, M.L., Merkler, A.E. and Kamel, H. (2020) Gastrointestinal Disorders and Risk of First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 3577-3583. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030643>

- [6] Li, N., Wang, X., Sun, C., Wu, X., Lu, M., Si, Y., *et al.* (2019) Change of Intestinal Microbiota in Cerebral Ischemic Stroke Patients. *BMC Microbiology*, **19**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1552-1>
- [7] Liu, Y., Kong, C., Gong, L., Zhang, X., Zhu, Y., Wang, H., *et al.* (2020) The Association of Post-Stroke Cognitive Impairment and Gut Microbiota and Its Corresponding Metabolites. *Journal of Alzheimer's Disease*, **73**, 1455-1466. <https://doi.org/10.3233/jad-191066>
- [8] Haak, B.W., Westendorp, W.F., van Engelen, T.S.R., Brands, X., Brouwer, M.C., Vermeij, J., *et al.* (2020) Disruptions of Anaerobic Gut Bacteria Are Associated with Stroke and Post-Stroke Infection: A Prospective Case-Control Study. *Translational Stroke Research*, **12**, 581-592. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00863-4>
- [9] 张琼琼. 基于脑肠轴理论探讨电针百会、足三里联合外泌体对脑缺血再灌注损伤小鼠的脑保护作用[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [10] Logsdon, A.F., Erickson, M.A., Rhea, E.M., Salameh, T.S. and Banks, W.A. (2017) Gut Reactions: How the Blood-Brain Barrier Connects the Microbiome and the Brain. *Experimental Biology and Medicine*, **243**, 159-165. <https://doi.org/10.1177/1535370217743766>
- [11] 黄晓沁, 章璐璐, 丁蔚. 肠道菌群及代谢物与卒中相关性肺炎相关性的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(7): 919-924.
- [12] Wang, H., Song, W., Wu, Q., Gao, X., Li, J., Tan, C., *et al.* (2021) Fecal Transplantation from Db/Db Mice Treated with Sodium Butyrate Attenuates Ischemic Stroke Injury. *Microbiology Spectrum*, **9**, e4221. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00042-21>
- [13] Dou, Z., Rong, X., Zhao, E., Zhang, L. and Lv, Y. (2019) Neuroprotection of Resveratrol against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice through a Mechanism Targeting Gut-Brain Axis. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **39**, 883-898. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00687-3>
- [14] Benakis, C., Poon, C., Lane, D., Brea, D., Sita, G., Moore, J., *et al.* (2020) Distinct Commensal Bacterial Signature in the Gut Is Associated with Acute and Long-Term Protection from Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 1844-1854. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029262>
- [15] 汤倩倩, 曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病[J]. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3757-3780.
- [16] Zhu, W., Romano, K.A., Li, L., Buffa, J.A., Sangwan, N., Prakash, P., *et al.* (2021) Gut Microbes Impact Stroke Severity via the Trimethylamine N-Oxide Pathway. *Cell Host & Microbe*, **29**, 1199-1208.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.002>
- [17] Zhang, J., Wang, L., Cai, J., Lei, A., Liu, C., Lin, R., *et al.* (2021) Gut Microbial Metabolite TMAO Portends Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroimmunology*, **354**, Article ID: 577526. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577526>
- [18] Stø, K., Valeur, J., Ueland, T., Malmstrøm, G.H., Bjerkeli, V., Trøseid, M., *et al.* (2022) Fecal Level of Butyric Acid, a Microbiome-Derived Metabolite, Is Increased in Patients with Severe Carotid Atherosclerosis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 22378. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26759-x>
- [19] Parada Venegas, D., De la Fuente, M.K., Landskron, G., González, M.J., Quera, R., Dijkstra, G., *et al.* (2019) Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- [20] Zhang, L., Liu, C., Jiang, Q. and Yin, Y. (2021) Butyrate in Energy Metabolism: There Is Still More to Learn. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **32**, 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.12.003>
- [21] Chen, Y., Liang, J., Ouyang, F., Chen, X., Lu, T., Jiang, Z., *et al.* (2019) Persistence of Gut Microbiota Dysbiosis and Chronic Systemic Inflammation after Cerebral Infarction in Cynomolgus Monkeys. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 661. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00661>
- [22] Xu, X., Zhu, Y. and Chuai, J. (2011) Changes in Serum Ghrelin and Small Intestinal Motility in Rats with Ischemic Stroke. *The Anatomical Record*, **295**, 307-312. <https://doi.org/10.1002/ar.21490>
- [23] 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.
- [24] Gu, M., Chen, N., Sun, H., Li, Z., Chen, X., Zhou, J., *et al.* (2021) Roseburia Abundance Associates with Severity, Evolution and Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 669322. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.669322>
- [25] 张娜. 湘西土家族、苗族和汉族人群缺血性脑卒中危险因素研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [26] Xu, K., Gao, X., Xia, G., Chen, M., Zeng, N., Wang, S., *et al.* (2021) Rapid Gut Dysbiosis Induced by Stroke Exacerbates Brain Infarction in Turn. *Gut*, **70**, 1486-1494. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323263>
- [27] Li, T., Chen, Y., Gao, C. and Li, X. (2017) Elevated Circulating Trimethylamine N-Oxide Levels Contribute to Endothelial Dysfunction in Aged Rats through Vascular Inflammation and Oxidative Stress. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article

350. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00350>
- [28] Hoyles, L., Pontifex, M.G., Rodriguez-Ramiro, I., Anis-Alavi, M.A., Jelane, K.S., Snelling, T., *et al.* (2021) Regulation of Blood-Brain Barrier Integrity by Microbiome-Associated Methylamines and Cognition by Trimethylamine N-Oxide. *Microbiome*, **9**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01181-z>
- [29] Wei, J., Wang, G., Lai, M., Zhang, Y., Li, F., Wang, Y., *et al.* (2024) Faecal Microbiota Transplantation Alleviates Ferroptosis after Ischaemic Stroke. *Neuroscience*, **541**, 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.01.021>
- [30] Pasokh, A., Farzipour, M., Mahmoudi, J. and Sadigh-Eteghad, S. (2022) The Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Stroke Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **31**, Article ID: 106727. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106727>
- [31] Lee, J., d'Aigle, J., Atadja, L., Quaiocoe, V., Honaripisheh, P., Ganesh, B.P., *et al.* (2020) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Poststroke Recovery in Aged Mice. *Circulation Research*, **127**, 453-465. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.316448>
- [32] Xie, T., Yang, R., Zhang, X., Shen, X., Yu, L., Liao, J., *et al.* (2023) Fecal Microbiota Transplantation Alleviated Cerebral Ischemia Reperfusion Injury in Obese Rats. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **259**, 49-55. <https://doi.org/10.1620/tjem.2022.i094>
- [33] Zeng, X., Gao, X., Peng, Y., Wu, Q., Zhu, J., Tan, C., *et al.* (2019) Higher Risk of Stroke Is Correlated with Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article 4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00004>
- [34] Dash, S., Syed, Y.A. and Khan, M.R. (2022) Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association with Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 880544. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.880544>
- [35] Wu, W., Sun, Y., Luo, N., Cheng, C., Jiang, C., Yu, Q., *et al.* (2021) Integrated 16S rRNA Gene Sequencing and LC-MS Analysis Revealed the Interplay between Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Rats with Ischemic Stroke. *Journal of Molecular Neuroscience*, **71**, 2095-2106. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01828-4>
- [36] Xia, G., You, C., Gao, X., Zeng, X., Zhu, J., Xu, K., *et al.* (2019) Stroke Dysbiosis Index (SDI) in Gut Microbiome Are Associated with Brain Injury and Prognosis of Stroke. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 397. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00397>
- [37] Tuz, A.A., Hasenberg, A., Hermann, D.M., Gunzer, M. and Singh, V. (2022) Ischemic Stroke and Concomitant Gastrointestinal Complications—A Fatal Combination for Patient Recovery. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1037330. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1037330>
- [38] Hazan, S. (2020) Rapid Improvement in Alzheimer's Disease Symptoms Following Fecal Microbiota Transplantation: A Case Report. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article No. 1220725482. <https://doi.org/10.1177/0300060520925930>