

肠道微生物及其代谢物与脑血管疾病关系的研究进展

叶钺龙¹, 王建莉^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院神经外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

摘要

脑血管疾病的发病机制尚未完全明确, 肠道菌群失调可能在其发展过程中发挥作用。本文通过综述相关研究发现, 高血压患者肠道菌群多样性显著降低, 且高血压患者的肠道菌群可导致无菌小鼠血压升高。以普雷沃菌(*Prevotella*)和克雷伯菌(*Klebsiella*)为代表的促炎菌群过度增殖, 而产短链脂肪酸的有益菌(如*Faecalibacterium*和*Roseburia*)减少。脑卒中患者肠道菌群多样性也大幅降低, 特定菌群(如链球菌、乳酸菌)增多, 而有益菌(如罗斯氏菌、真杆菌)减少。其他脑血管疾病患者中的肠道菌群也存在着异常的改变, 如肠道菌群代谢通路中, GBPA-吡哆醛5磷酸生物合成I途径(OR = 1.48)显著增加SAH发病风险。肠道微生物通过合成生物活性代谢物影响宿主的生理功能, 进而导致脑血管疾病发生, 主要涉及的有三甲胺N-氧化物、脂多糖、色氨酸、短链脂肪酸等代谢物。越来越多的证据支持肠道菌群失调与脑血管疾病之间的因果关系, 明确肠道菌群的异常改变可能为寻找治疗靶点提供线索。

关键词

脑血管疾病, 脑出血, 脑卒中, 肠道微生物, 肠道菌群失调, 微生物代谢物

Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Its Metabolites and Cerebrovascular Diseases

Chenglong Ye¹, Jianli Wang^{2*}

¹Medical School, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Neurosurgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: November 16, 2025; accepted: December 9, 2025; published: December 17, 2025

*通讯作者。

文章引用: 叶钺龙, 王建莉. 肠道微生物及其代谢物与脑血管疾病关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2127-2135. DOI: 10.12677/acm.2025.15123635

Abstract

The pathogenesis of cerebrovascular diseases remains incompletely understood, and gut microbiota dysbiosis may play a role in its development. This review summarizes relevant studies indicating that patients with hypertension exhibit a significant reduction in gut microbiota diversity, and transplantation of gut microbiota from hypertensive patients into germ-free mice can elevate blood pressure in these animals. Pro-inflammatory bacteria such as *Prevotella* and *Klebsiella* are overrepresented, while beneficial short-chain fatty acid-producing bacteria like *Faecalibacterium* and *Roseburia* are reduced. Similarly, stroke patients show a marked decrease in gut microbiota diversity, with an increase in specific bacteria such as *Streptococcus* and *Lactobacillus*, and a decrease in beneficial bacteria like *Roseburia* and *Eubacterium*. Abnormal alterations in gut microbiota are also observed in patients with other cerebrovascular diseases. For instance, within gut microbial metabolic pathways, the GBPA-pyridoxal 5'-phosphate biosynthesis I pathway (OR = 1.48) is significantly associated with an increased risk of subarachnoid hemorrhage (SAH). Gut microbes influence host physiological functions by producing bioactive metabolites—such as trimethylamine N-oxide, lipopolysaccharide, tryptophan, and short-chain fatty acids—thereby contributing to the development of cerebrovascular diseases. Growing evidence supports a causal relationship between gut microbiota dysbiosis and cerebrovascular diseases, and elucidating these microbial alterations may provide clues for identifying therapeutic targets.

Keywords

Cerebrovascular Disease, Intracerebral Hemorrhage, Stroke, Gut Microbiota, Gut Dysbiosis, Microbial Metabolites

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

脑血管疾病是一类常见且具有高致死率和高致残率的临床疾病, 主要包括脑出血和脑卒中等。随着社会人口老龄化进程的加快以及生活方式的现代化转变, 该类疾病的发病率呈显著上升趋势[1]。脑血管疾病的发病机制具有高度复杂性, 涉及遗传因素、分子水平调控及血流动力学改变等多维因素的相互作用。因此, 深入探究此类疾病的病因及发病机制, 对于优化临床防治策略、提升诊疗水平具有重要的科学价值和现实意义。研究表明, 肠道微生物组由寄居于人体肠道的庞大微生物种群构成, 其与病毒、原虫、噬菌体共同构成了肠道微生态系统。作为重要的环境因素, 肠道微生物组与宿主健康状态存在密切的双向调控关系, 其多样性、免疫调节、代谢及神经功能对维持机体健康起着至关重要的作用[2]。近年来, 随着高通量测序技术、代谢组学分析及生物信息学方法的飞速发展, 研究者得以更深入、系统地探索肠道微生物的结构与功能, 为该领域的研究提供了强有力的技术支撑。肠道微生物紊乱和大血管疾病、代谢综合征、自身免疫性疾病、神经退行性疾病及癌症等多种疾病有关[3]。脑血管疾病的发生与进展不仅与肠道菌群失调密切相关, 并且还受其代谢谱及活性代谢产物的调控。微生物代谢产物(如短链脂肪酸、次级胆汁酸、氨基酸衍生物及神经活性物质)可通过直接或间接途径参与宿主的细胞信号转导、免疫调节及能量代谢等生理过程, 从而在脑血管疾病的病理生理机制中发挥关键作用。目前有证据表明, 肠道微生物及其代谢物在脑出血及脑卒中的发生、发展中也发挥了重要作用[4][5]。因此, 深入探究肠道菌群及其

代谢产物的作用机制, 阐明其在脑血管疾病发生发展中的微生物-宿主互作关系, 有望为疾病防治提供新的干预靶点和治疗策略。本文将系统综述现有研究证据, 重点总结脑血管疾病相关的肠道菌群紊乱特征, 解析肠道微生物及其代谢物在疾病进程中的调控作用, 为揭示脑血管疾病的病理机制及开发新型诊疗方法提供理论依据。

2. 与脑血管疾病相关的菌群失调

2.1. 脑出血(Intracerebral Hemorrhage, ICH)疾病

脑出血是指非外伤性脑实质内血管破裂, 血液直接进入脑组织, 形成局部血肿, 压迫或破坏周围脑结构, 导致神经功能缺损的一种急性脑血管疾病。它是脑卒中的一种重要类型, 占有脑卒中的10%~20%, 具有起病急骤、病情危重、致死率和致残率高等特点。脑出血的病因有很多, 慢性高血压和脑淀粉样血管病(CAA)是其主要原因[1]。

Jing Li 等[6]通过宏基因组和代谢组学分析, 结合粪菌移植实验, 首次揭示了肠道菌群失调与高血压(包括高血压前期和高血压)的因果关系。该研究发现, 高血压患者肠道菌群多样性显著降低, 以普雷沃菌(*Prevotella*)和克雷伯菌(*Klebsiella*)为代表的促炎菌群过度增殖, 而产短链脂肪酸的有益菌(如 *Faecalibacterium* 和 *Roseburia*)减少。菌群功能分析显示, 高血压患者脂多糖(LPS)生物合成增强, 而氨基酸代谢和抗炎代谢物(如 3,4,5-三甲氧基肉桂酸)减少。粪菌移植证实, 高血压患者的肠道菌群可导致无菌小鼠血压升高。此外, 该研究还构建了基于菌群和代谢物的高血压预测模型(AUC = 0.91), 并强调高血压前期干预的重要性, 为通过调控肠道菌群防治高血压提供了新策略。

Jielian Luo [7]等通过 16S rRNA 基因测序分析 ICH 患者、冠心病(CHD)的粪便菌群, 发现 ICH 患者肠道菌群多样性和丰富度显著增加, 表现为机会性病原体(如肠球菌)增多和厌氧菌(如普雷沃菌)减少。研究发现, 脑出血(ICH)患者的肠道菌群呈现肠球菌显著富集和普雷沃菌明显耗竭的特征, 且这种菌群失调模式与 ICH 的临床严重程度及不良功能预后呈显著相关性。机制研究表明, 肠道菌群紊乱可能通过触发异常免疫反应, 进而加剧 ICH 的病理进程。该成果不仅提示肠球菌和普雷沃菌可作为预测 ICH 预后的潜在微生物标志物, 更为通过靶向调控肠道菌群以优化 ICH 治疗策略提供了重要的理论依据和新的干预靶点。Yan Wang 等[8]通过两项临床队列分析脑出血(ICH)患者肠道菌群的动态变化及其与预后的关系。对 30 例 ICH 患者(入院 24 小时内、术后 3 天和 7 天)和 30 名健康对照进行 16S rRNA 测序, 并基于术后 30 天 GOS-E 评分将 51 例 ICH 患者分为预后良好(GOOD)和不良(POOR)组, 对比菌群差异。结果显示: ICH 患者肠道菌群多样性显著降低, 肠球菌(*Enterococcus*)、梭菌 XI 目(*Clostridiales incertae sedis* XI)、消化链球菌科(*Peptoniphilaceae*)在肠道内富集; 而拟杆菌科(*Bacteroidaceae*)、瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)、毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、韦荣球菌科(*Veillonellaceae*)则减少。术后患者中, 肠球菌(*Enterococcus*)随时间逐渐增加且与不良预后负相关, 而拟杆菌(*Bacteroides*)减少;

Yingying Sun [9]等的动物实验研究也表明 ICH 导致菌群多样性降低(Shannon/Simpson 指数下降), 厚壁菌门(*Firmicutes*)减少, 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)增加。

2.2. 缺血性脑卒中(Ischemic Stroke)疾病

脑卒中(Stroke), 又称“中风”或“脑血管意外”, 是由于脑部血液供应中断或减少, 导致脑组织缺氧、坏死及功能受损的急性疾病。它是全球范围内致残和致死的主要原因之一。脑卒中又分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中, 其中缺血性脑卒中是由于脑部血管阻塞, 导致血流中断, 脑组织缺氧、坏死, 进而引发神经功能缺损的急性脑血管疾病, 占有脑卒中的 70%~80%。研究表明, IS 与肠道微生物的变化有关, 临床研究表明在中风患者以及啮齿动物中风模型中观察到肠道微生物群及其代谢物的生态失调

[10]-[12]。重要的是, 中风后肠道微生物类群的组成和多样性发生了变化。Alex Peh 等[13]通过比较中风患者与健康对照者的菌群组成, 鉴定出 62 个上调菌群(如链球菌属、乳酸菌属、大肠杆菌属)和 29 个下调菌群(如真杆菌属、罗斯氏菌属)。并发现脑卒中患者肠道菌群多样性降低, 特定菌群(如链球菌、乳酸菌)增多, 而有益菌(如罗斯氏菌、真杆菌)减少。另一些临床研究者发现中风后肠道菌群多样性降低, 拟杆菌门(*Bacteroidetes*)过度增殖[14]-[16]。Benjamin Y. Q. Tan 等的临床研究还发现自主神经系统和应激反应通过改变肠道通透性和黏液蛋白分泌, 导致菌群失调。中风患者肠道中乳杆菌属(*Lactobacillus*)和短链脂肪酸产生菌(如 *Akkermansia*)数量变化[14]。

Julie Jeon 等[17]猪的 MCAO 模型在中风 1 天后也显示微生物多样性减少, 并且在第三天, 病变体积与微生物多样性呈负相关。与模型相比, 变形菌的丰度显著增加, 而厚壁菌门和乳酸菌, 乳杆菌, 在中风后第三天减少。上述结果(来自猪模型)表明了中风急性期肠道微生物组的可塑性及其对脑损伤的影响。Maria Pilar Blasco 等[18]和 Runzhi Chen 等[19]的动物实验研究表明中风后致病菌(如 *Bacteroides*、*Escherichia Shigella*、*Klebsiella*、*Verrucomicrobiaceae*)等增多, 有益菌减少。

Wang 等人[20]证明, 在 T2 D 患者中, AIS 后, 脂多糖(LPS)和 D-乳酸(DLA)的血清水平明显升高; 此外, 她还表明, 包括毛螺菌属、布劳特氏菌属和丁酸球菌属在内的丁酸盐产生菌减少。补充 BS 后, 小鼠表现出较低水平的促炎细胞因子, 并表现出显著较小的梗死体积。粪移植可通过保护血脑屏障减轻缺血性脑卒中损伤。

2.3. 其他脑血管疾病

其他脑血管疾病主要包括蛛网膜下腔出血、脑血管畸形、动脉炎等。

蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage, SAH)是一种危急的脑血管疾病, 指脑底部或表面的血管破裂, 血液直接流入蛛网膜下腔。其典型表现为突发剧烈头痛, 可能伴意识障碍或神经功能缺损。Congzhi Yan、Yun Li 等[21]采用多组学双向孟德尔随机化结合荟萃分析的方法, 系统探究了肠道菌群、炎症细胞及蛋白与蛛网膜下腔出血(SAH)的因果关联。研究结果显示, 肠道菌群代谢通路中, GBPA-吡哆醛 5 磷酸生物合成 I 途径(OR = 1.48)显著增加 SAH 发病风险, 而 GBPA-葡萄糖生物合成 I 途径(OR = 0.68)则表现出保护作用。同时, 研究首次发现尿激酶型纤溶酶原激活物水平升高(OR = 1.17)及特定炎症细胞亚群(如 CD80 + 浆细胞样树突状细胞)与 SAH 发生密切相关。

大动脉炎(Takayasu Arteritis, TAK)是一种慢性肉芽肿性血管炎, 主要累及主动脉及其主要分支(如颈动脉、锁骨下动脉、肾动脉等), 导致血管狭窄、闭塞或动脉瘤形成。好发于年轻女性(<40 岁), 亚洲人群多见, 又称“无脉症”。曾有学者(Luyun Fan 等)[22]采用多组学整合分析策略, 首次系统揭示了 TAK 患者肠道菌群-宿主代谢网络的整体失调特征。通过构建包含 11 种特征性肠道微生物(如未分类大肠杆菌、小韦荣球菌等)的诊断模型, 可有效区分 TAK 患者与健康对照(AUC = 87.8%), 并在独立队列中验证了其诊断效能。深入分析表明, 这些特征菌群不仅与 TAK 的血管病变范围、炎症程度及临床预后直接相关, 更通过调控甘油磷脂代谢和鞘脂代谢等关键通路参与疾病进程。Yusuke Manabe 等[23]通过 16S rRNA 测序技术, 系统分析了 76 例大动脉炎(TAK)患者和 56 例健康对照者的肠道菌群特征。研究发现, TAK 患者肠道菌群呈现显著失调, 主要表现为口腔来源细菌(如链球菌属和弯曲菌属)的异常增殖, 这一现象在质子泵抑制剂(PPI)使用者中尤为明显。值得注意的是, 弯曲菌属(特别是 *Campylobacter gracilis*)的富集与主动脉瘤相关临床事件(包括手术治疗和血管内介入治疗)具有显著相关性。前瞻性随访数据进一步证实, 肠道中检出弯曲菌的患者发生主动脉扩张的风险显著增高。但该研究也存在局限性, 主要是未同步分析口腔菌群特征, 样本量相对有限, 以及未能完全排除药物治疗等混杂因素的干扰。还有研究表明[24], 9 个特定的肠道菌群分类单元(包括拟杆菌目 S24-7 组和梭菌科 1 等)与 GCA 发病风险存在显著关联。进一步

总结分析发现, 这些菌群可能通过调控 25 羟基维生素 D 水平(中介比例 19.95%)、促进 CD14⁺ CD16⁺单核细胞活化(中介比例 27.40%)以及增加 CD4⁺ T 细胞数量(中介比例 28.51%)等途径参与 GCA 的发病过程。

脑血管畸形(Cerebrovascular Malformations)脑血管畸形是指脑血管发育异常导致的一组疾病, 表现为脑内血管结构紊乱, 可能引起出血、癫痫或神经功能缺损。主要包括以下四种类型: 动静脉畸形(AVM)、海绵状血管瘤(CCM)、静脉畸形(DVA)、毛细血管扩张症。其中针对 CCM 有研究团队发现[25], PDCD10 基因缺陷会特异性损害肠道上皮细胞功能, 导致结肠黏液屏障完整性破坏, 促使肠道内革兰氏阴性菌的脂多糖(LPS)易位进入血液循环。这些循环中的 LPS 通过激活脑微血管内皮细胞的 Toll 样受体 4 (TLR4)-MEKK3 信号级联反应, 显著加剧 CCM 病灶的形成和发展。值得注意的是, 该研究还证实日常饮食中的乳化剂(如 P80)可通过破坏肠道黏液屏障而加重 CCM 病理进程。更具临床意义的是, 糖皮质激素地塞米松展现出显著的治疗效果, 其通过协同调控脑内皮细胞信号传导和肠道上皮屏障功能, 有效抑制 CCM 病变进展。这些重要发现不仅从分子机制层面阐明了 PDCD10 突变患者临床表现更为严重的根本原因, 更为 CCM 的临床治疗提供了创新的干预靶点, 凸显了肠道微环境调控在神经系统血管性疾病治疗中的潜在价值。

3. 肠道微生物及其代谢物影响脑血管疾病的机制

3.1. 肠道微生物及其代谢产物对凝血和血栓形成的作用

三甲胺 N-氧化物(Trimethylamine N-oxide, TMAO)是一种由肠道微生物与宿主共同代谢产生的化合物, TMAO 的代谢始于膳食中富含胆碱(choline)、左旋肉碱(L-carnitine)和甜菜碱(betaine)的食物(如红肉、鸡蛋、海鲜、乳制品等)。这些物质通过饮食进入肠道后, 成为肠道微生物的代谢底物。产生 TMA/TMAO 的细菌主要有 *Clostridium*、*Vibrio desulfuricus*、*Enterobacter* 和 *Escherichia coli* 等。TMAO 已被证明与心血管疾病密切相关, 血浆 TMAO 升高可促进动脉粥样硬化形成[26]。而动脉粥样硬化与脑血管疾病息息相关, 有学者通过一项基于社区的巢式病例对照研究(2013~2018 年, n = 16,113), 探讨了血浆氧化三甲胺(TMAO)及其前体物质(肉碱、胆碱、甜菜碱、三甲基赖氨酸)与卒中风险的关联。研究发现, TMAO 水平升高与总卒中(OR: 1.74, 95% CI: 1.16~2.61)、缺血性卒中(OR: 1.81, 95% CI: 1.14~2.86)风险呈正相关, 且与非缺血性卒中风险呈 J 型关联(最高四分位数 OR: 5.75, 95% CI: 1.73~19.1)。并发现 TMAO 可能是卒中的独立风险因素[27]。三甲胺 N-氧化物(TMAO)与脑血管疾病(如脑卒中、脑小血管病等)的关联近年来逐渐成为研究热点。现有证据表明, TMAO 可能通过多种机制参与脑血管病变的发生和发展, 但其具体作用仍需进一步验证。研究发现肠道微生物通过代谢胆碱生成氧化三甲胺(TMAO)直接增强血小板高反应性并可提高血栓形成风险[28]。因此我们可以通过血浆 TMAO 水平升高预测人类血栓事件(如心肌梗死和中风)的发生风险。有研究人员实验证实 TMAO 通过促进血小板内钙离子释放和增强 IP3 信号通路, 显著提升血小板对多种激动剂的反应性。且动物实验进一步表明, 高胆碱饮食或直接补充 TMAO 会通过肠道微生物依赖的途径增加血栓风险, 而抗生素处理或无菌小鼠则能阻断这一效应。此外, 特定微生物类群与 TMAO 水平和血栓倾向密切相关, 且通过微生物移植实验证实血栓风险具有可传播性[28]。而且肠道菌群还通过发酵产生的各种饮食来源的微生物代谢物来调节影响血栓形成[29]。这些肠道微生物代谢产物已被证明对宿主体内动脉血栓形成有广泛的影响, 其中最显著的是动脉粥样硬化性心血管疾病的发病机制[30] [31]。

3.2. 肠道菌群及代谢物对血管内皮功能及炎症反应的影响

血管内皮是衬在心脏、血管和淋巴管内表面的一层单层扁平上皮细胞。它通过释放各种因子来调节

血管张力、凝血、炎症和自我再生。它的受损可使人体的各大系统的稳态被打破而产生相应的疾病。其中肠道菌群衍生物之一的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性细菌细胞壁外膜的主要成分之一, 由脂质和多糖组成, 具有重要的生物活性和致病性。特别是大肠杆菌表面的脂多糖可能导致肠道屏障功能受损[32]。从而促使脂多糖(LPS)及其他细菌代谢产物通过受损的肠道屏障进入体循环, 触发全身性炎症反应, 通过肠脑轴进而加速颅内炎症反应进程[33]。而肠道菌群中的色氨酸代谢对神经炎症和免疫反应具有重要调控作用, 肠道菌群失衡可导致色氨酸代谢紊乱。研究表明, 色氨酸代谢产物通过多种机制参与血管炎症反应, 特别是在动脉粥样硬化发生发展过程中发挥关键作用。这些代谢产物可通过影响免疫细胞功能、促进氧化应激及内皮功能障碍等途径, 加速动脉粥样硬化斑块的形成和进展[34]。色氨酸是必需氨基酸, 95%通过犬尿氨酸(KYN)途径代谢, 5%通过 5-羟色胺(5-HT)和褪黑素(MLT)途径代谢。卒中后, KYN 积累激活 AhR 受体, 加剧神经损伤, 且 TRP 代谢异常与神经炎症和免疫调节密切相关[35]。QUINA 通过激活 NMDA 受体和氧化应激加剧神经损伤, 而 KYNA 和褪黑素则具有抗炎、抗氧化和神经保护作用[36] [37]。

3.3. 肠道菌群及代谢物可改善神经功能从而影响预后

众所周知, 脑血管疾病发生后的神经功能是评价疾病预后的重要指标之一, 神经功能的缺损也是致残的主要原因, 严重影响患者的生活质量。研究发现肠道菌群能产生一种短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)——是一类由 1~6 个碳原子组成的有机脂肪酸, 主要由肠道微生物发酵膳食纤维产生。它们是肠道健康、免疫调节和代谢平衡的关键物质, 对人体有多方面的重要作用。其中丁酸滋养结肠上皮细胞, 增强肠道屏障, 预防肠漏(leaky gut), 调节肠道 pH 值, 抑制有害菌(如沙门氏菌、大肠杆菌)生长; 丙酸减少脂肪堆积, 降低肥胖风险; 乙酸参与脂肪合成与分解, 改善胰岛素敏感性, 降低 2 型糖尿病风险。研究发现, 卒中患者和老年动物模型中 SCFAs 水平降低, 而补充 SCFAs 产生菌(如双歧杆菌、粪杆菌)或益生元(如菊粉)可改善肠道屏障功能、增强神经保护, 并通过肠-脑轴影响卒中预后[38]。Juneyoung Lee 等[39]研究发现, 老年小鼠在缺血性卒中后, 通过移植年轻小鼠的肠道菌群(年轻 FTG)或特定短链脂肪酸(SCFAs)产生菌(如双歧杆菌、梭菌等)联合益生元菊粉, 可显著改善其神经功能恢复。年轻 FTG 和 SCFAs 干预通过以下机制发挥作用: (1) 增强肠道屏障功能, 促进黏蛋白(Muc2/Muc4)表达; (2) 增加肠道和大脑中的调节性 T 细胞(Treg), 减少促炎性 $\gamma\delta$ T 细胞及其 IL-17 分泌; (3) 提升肠道、血浆和脑内的 SCFAs (如乙酸、丙酸、丁酸)水平。这些变化独立于梗死体积, 表明卒中后通过调节肠道菌群及其代谢产物可改善老年个体的神经炎症和功能预后, 为“卒中后菌群疗法”提供了实验依据。研究首次证实, 即使延迟干预(卒中后 3 天), 年轻菌群或 SCFAs 补充仍能逆转老年小鼠的不良预后。Runzhi Chen 等[40]通过大鼠中脑动脉闭塞模型研究肠道微生物群及其短链脂肪酸(SCFAs)代谢产物在治疗脑缺血性中风中的作用中发现脑缺血会导致肠道菌群失调和短链脂肪酸水平降低, 尤其是丁酸(butyric acid)的减少最为显著。口服非吸收性抗生素或移植富含 SCFAs 的粪便微生物群(FMT)可显著改善神经功能缺损、减少脑梗死体积、降低血脂并修复肠道屏障功能。进一步分析表明, 丁酸补充能有效重塑肠道菌群, 增加有益菌(如乳酸杆菌), 并减轻中风症状。

3.4. 其他机制

肠道菌群还能产生其他的衍生物影响着脑血管疾病的预后, 例如多胺(Polyamines), 它是一类含有多个氨基的小分子脂肪族化合物, 广泛存在于生物体内, 包括腐胺(Putrescine)、亚精胺(Spermidine)、精胺(Spermine)、热精胺(Thermospermine)。肠道微生物通过其代谢活动产生的多胺, 是人体多胺的重要外源性来源之一, 这些微生物衍生的多胺可被肠道上皮细胞吸收并进入血液循环, 进而被宿主组织利用, 参

与多种生理过程[41]。

综上所述, 目前, 越来越多的研究证据表明, 肠道菌群失调与脑血管疾病的发生发展存在潜在的因果关联, 但该领域的研究仍处于初步探索阶段。特定特征性菌群的改变可能为脑血管疾病的早期诊断提供生物标志物, 具有重要的临床转化价值。此外, 部分研究已初步揭示了肠道微生物在脑血管疾病发生和进展中的作用机制, 但相关结论仍需更多基础实验和临床数据进一步验证。在干预策略方面, 基于肠道微生物调控的潜在治疗手段, 如益生菌补充、精准膳食调整及粪菌移植等, 有望成为未来脑血管疾病防治的新方向, 为这类疾病的临床管理提供创新性解决方案。

基金项目

绍兴市级科技计划项目(2022A14008)。

参考文献

- [1] Magid-Bernstein, J., Girard, R., Polster, S., Srinath, A., Romanos, S., Awad, I.A., *et al.* (2022) Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circulation Research*, **130**, 1204-1229. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319949>
- [2] Zhang, Y., Wang, H., Sang, Y., Liu, M., Wang, Q., Yang, H., *et al.* (2024) Gut Microbiota in Health and Disease: Advances and Future Prospects. *MedComm*, **5**, e70012. <https://doi.org/10.1002/mco2.70012>
- [3] Kunath, B.J., De Rudder, C., Laczny, C.C., Letellier, E. and Wilmes, P. (2024) The Oral-Gut Microbiome Axis in Health and Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **22**, 791-805. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01075-5>
- [4] Yu, X., Zhou, G., Shao, B., Zhou, H., Xu, C., Yan, F., *et al.* (2021) Gut Microbiota Dysbiosis Induced by Intracerebral Hemorrhage Aggravates Neuroinflammation in Mice. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 647304. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.647304>
- [5] Wang, Q., Dai, H., Hou, T., Hou, Y., Wang, T., Lin, H., *et al.* (2023) Dissecting Causal Relationships between Gut Microbiota, Blood Metabolites, and Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Journal of Stroke*, **25**, 350-360. <https://doi.org/10.5853/jos.2023.00381>
- [6] Li, J., Zhao, F., Wang, Y., *et al.* (2017) Gut Microbiota Dysbiosis Contributes to the Development of Hypertension. *Microbiome*, **5**, Article No. 14.
- [7] Luo, J., Chen, Y., Tang, G., Li, Z., Yang, X., Shang, X., *et al.* (2022) Gut Microbiota Composition Reflects Disease Progression, Severity and Outcome, and Dysfunctional Immune Responses in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 869846. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869846>
- [8] Wang, Y., Bing, H., Jiang, C., Wang, J., Wang, X., Xia, Z., *et al.* (2024) Gut Microbiota Dysbiosis and Neurological Function Recovery after Intracerebral Hemorrhage: An Analysis of Clinical Samples. *Microbiology Spectrum*, **12**, e01178-24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01178-24>
- [9] Sun, Y., Zhou, D., Liu, A., Zhou, Y., Zhao, Y., Yuan, Y., *et al.* (2025) Liangxue Tongyu Prescription Exerts Neuroprotection by Regulating the Microbiota-Gut-Brain Axis of Rats with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Brain Research Bulletin*, **220**, Article 111186. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2024.111186>
- [10] Krautkramer, K.A., Kreznar, J.H., Romano, K.A., Vivas, E.I., Barrett-Wilt, G.A., Rabaglia, M.E., *et al.* (2016) Diet-microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Molecular Cell*, **64**, 982-992. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.10.025>
- [11] Singh, V., Roth, S., Llovera, G., Sadler, R., Garzetti, D., Stecher, B., *et al.* (2016) Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *Journal of Neuroscience*, **36**, 7428-7440. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1114-16.2016>
- [12] 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>
- [13] Peh, A., O'Donnell, J.A., Broughton, B.R.S. and Marques, F.Z. (2022) Gut Microbiota and Their Metabolites in Stroke: A Double-Edged Sword. *Stroke*, **53**, 1788-1801. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.036800>
- [14] Sharma, V., Tan, B.Q. and Paliwal, P. (2020) Gut Microbiota and Stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **23**, Article 155. https://doi.org/10.4103/aian.aian_483_19
- [15] Pluta, R., Januszewski, S. and Czuczwar, S.J. (2021) The Role of Gut Microbiota in an Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 915. <https://doi.org/10.3390/ijms22020915>

- [16] Hu, W., Kong, X., Wang, H., Li, Y. and Luo, Y. (2022) Ischemic Stroke and Intestinal Flora: An Insight into Brain-Gut Axis. *European Journal of Medical Research*, **27**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00691-2>
- [17] Jeon, J., Lourenco, J., Kaiser, E.E., Waters, E.S., Scheulin, K.M., Fang, X., *et al.* (2020) Dynamic Changes in the Gut Microbiome at the Acute Stage of Ischemic Stroke in a Pig Model. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article ID: 587986. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.587986>
- [18] Blasco, M.P., Chauhan, A., Honarpisheh, P., Ahnstedt, H., d'Aigle, J., Ganesan, A., *et al.* (2020) Age-Dependent Involvement of Gut Mast Cells and Histamine in Post-Stroke Inflammation. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01833-1>
- [19] Chen, R., Wu, P., Cai, Z., Fang, Y., Zhou, H., Lasanajak, Y., *et al.* (2019) Puerariae Lobatae Radix with Chuanxiong Rhizoma for Treatment of Cerebral Ischemic Stroke by Remodeling Gut Microbiota to Regulate the Brain-Gut Barriers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **65**, 101-114. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.12.004>
- [20] 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**, e0004221. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00042-21>
- [21] Yan, C. and Li, Y. (2024) Causal Relationships between Gut Microbiota, Inflammatory Cells/Proteins, and Subarachnoid Hemorrhage: A Multi-Omics Bidirectional Mendelian Randomization Study and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, **61**, 8590-8599. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04101-y>
- [22] Fan, L., Chen, J., Pan, L., Xin, X., Geng, B., Yang, L., *et al.* (2022) Alterations of Gut Microbiome, Metabolome, and Lipidome in Takayasu Arteritis. *Arthritis & Rheumatology*, **75**, 266-278. <https://doi.org/10.1002/art.42331>
- [23] Manabe, Y., Ishibashi, T., Asano, R., Tonomura, S., Maeda, Y., Motooka, D., *et al.* (2023) Gut Dysbiosis Is Associated with Aortic Aneurysm Formation and Progression in Takayasu Arteritis. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03031-9>
- [24] Wu, M., Liao, Z., Zeng, K. and Jiang, Q. (2024) Exploring the Causal Role of Gut Microbiota in Giant Cell Arteritis: A Mendelian Randomization Analysis with Mediator Insights. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1280249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1280249>
- [25] Tang, A.T., Sullivan, K.R., Hong, C.C., Goddard, L.M., Mahadevan, A. and Ren, A. (2019) Distinct Cellular Roles for PDCD10 Define a Gut-Brain Axis in Cerebral Cavernous Malformation. *Science Translational Medicine*, **11**, eaaw3521.
- [26] Ling, X., Jie, W., Qin, X., Zhang, S., Shi, K., Li, T., *et al.* (2022) Gut Microbiome Sheds Light on the Development and Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 1063683. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1063683>
- [27] Spence, J.D. (2022) Cardiovascular Effects of TMAO and Other Toxic Metabolites of the Intestinal Microbiome. *Journal of Internal Medicine*, **293**, 2-3. <https://doi.org/10.1111/joim.13571>
- [28] Zhu, W., Gregory, J.C., Org, E., Buffa, J.A., Gupta, N., Wang, Z., *et al.* (2016) Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*, **165**, 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
- [29] Zmora, N., Suez, J. and Elinav, E. (2018) You Are What You Eat: Diet, Health and the Gut Microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 35-56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>
- [30] Witkowski, M., Weeks, T.L. and Hazen, S.L. (2020) Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **127**, 553-570. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316242>
- [31] Zhu, Y., Dwidar, M., Nemet, I., Buffa, J.A., Sangwan, N., Li, X.S., *et al.* (2023) Two Distinct Gut Microbial Pathways Contribute to Meta-Organismal Production of Phenylacetylglutamine with Links to Cardiovascular Disease. *Cell Host & Microbe*, **31**, 18-32.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.11.015>
- [32] Tian, Z., Zhang, Y., Zheng, Z., Zhang, M., Zhang, T., Jin, J., *et al.* (2022) Gut Microbiome Dysbiosis Contributes to Abdominal Aortic Aneurysm by Promoting Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Cell Host & Microbe*, **30**, 1450-1463.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.09.004>
- [33] Liao, S., Wu, J., Liu, R., Wang, S., Luo, J., Yang, Y., *et al.* (2020) A Novel Compound DBZ Ameliorates Neuroinflammation in LPS-Stimulated Microglia and Ischemic Stroke Rats: Role of Akt(Ser473)/GSK3 β (Ser9)-Mediated Nrf2 Activation. *Redox Biology*, **36**, Article 101644. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101644>
- [34] Ramprasath, T., Han, Y., Zhang, D., Yu, C. and Zou, M. (2021) Tryptophan Catabolism and Inflammation: A Novel Therapeutic Target for Aortic Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 731701. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.731701>
- [35] Wang, L., Qin, N., Shi, L., Liu, R. and Zhu, T. (2024) Gut Microbiota and Tryptophan Metabolism in Pathogenesis of Ischemic Stroke: A Potential Role for Food Homologous Plants. *Molecular Nutrition & Food Research*, **68**, Article 2400639. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400639>
- [36] Wang, J., Fan, X., Wang, J., *et al.* (2023) Tryptophan Metabolism in Central Nervous System Diseases: Pathophysiology

- and Potential Therapeutic Strategies. *Aging and disease*, **14**, Article 858. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.0916>
- [37] Qin, N., Xie, X., Deng, R., Gao, S. and Zhu, T. (2025) The Role of the Tryptophan Metabolites in Gut Microbiota-Brain Axis and Potential Treatments: A Focus on Ischemic Stroke. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1578018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1578018>
- [38] Fang, Z., Chen, M., Qian, J., Wang, C. and Zhang, J. (2022) The Bridge between Ischemic Stroke and Gut Microbes: Short-Chain Fatty Acids. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 543-559. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01209-4>
- [39] Lee, J., d'Aigle, J., Atadja, L., Quaiocoe, V., Honarpisheh, 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>
- [40] Chen, R., Xu, Y., Wu, P., Zhou, H., Lasanajak, Y., Fang, Y., *et al.* (2019) Transplantation of Fecal Microbiota Rich in Short Chain Fatty Acids and Butyric Acid Treat Cerebral Ischemic Stroke by Regulating Gut Microbiota. *Pharmacological Research*, **148**, Article 104403. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104403>
- [41] Liu, S., Liu, Y., Zhao, J., Yang, P., Wang, W. and Liao, M. (2022) Effects of Spermidine on Gut Microbiota Modulation in Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Mice. *Nutrients*, **14**, Article 3349. <https://doi.org/10.3390/nu14163349>