

肠道菌群与脑出血：脑肠轴介导的病理机制及治疗策略研究进展

马凯丽^{1,2*}, 权 昕², 贾卓鹏^{2#}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院神经外科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月21日

摘 要

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是致死率和致残率最高的卒中亚型, 目前仍缺乏有效的治疗手段。脑-肠轴作为中枢神经系统与肠道之间的双向通信通路, 其中肠道菌群作为关键媒介, 在ICH病理机制中的作用日益受到关注。本文系统总结了ICH后肠道菌群失调的主要特征及变化规律, 并阐述了菌群代谢产物(如短链脂肪酸、三甲胺氧化物、胆汁酸)调控神经炎症、氧化应激及血脑屏障完整性的分子机制, 进一步梳理了益生菌、粪菌移植及中医药等菌群干预策略的相关研究证据, 并指出了当前研究在因果机制解析与临床转化方面面临的挑战, 展望了多组学整合与精准菌群调控等未来发展方向, 为ICH的机制研究和靶向治疗提供新的思路。

关键词

脑出血, 脑-肠轴, 肠道菌群, 继发性脑损伤

Gut Microbiota and Intracerebral Hemorrhage: Research Progress on Pathological Mechanisms and Therapeutic Strategies Mediated by the Gut-Brain Axis

Kaili Ma^{1,2*}, Xin Quan², Zhuopeng Jia^{2#}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 马凯丽, 权昕, 贾卓鹏. 肠道菌群与脑出血: 脑肠轴介导的病理机制及治疗策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1591-1599. DOI: 10.12677/acm.2026.1672680

Abstract

Intracerebral hemorrhage (ICH) is the stroke subtype with the highest mortality and disability rates, yet effective therapeutic options remain limited. The brain-gut axis serves as a bidirectional communication pathway between the central nervous system and the intestine, in which the gut microbiota, as a key mediator, has attracted growing attention for its role in the pathogenesis of ICH. This review systematically summarizes the principal characteristics of and dynamic changes in gut microbiota dysbiosis following ICH, and elaborates on the molecular mechanisms by which microbial metabolites (e.g., short-chain fatty acids, trimethylamine N-oxide, and bile acids) modulate neuroinflammation, oxidative stress, and blood-brain barrier integrity. Furthermore, we discuss the current evidence for microbiota-targeted interventions, including probiotics, fecal microbiota transplantation, and traditional Chinese medicine. Finally, we highlight the challenges in elucidating causal mechanisms and in clinical translation, and propose future directions such as multi-omics integration and precision modulation of the gut microbiota, aiming to provide new insights into mechanistic research and targeted therapies for ICH.

Keywords

Intracerebral Hemorrhage, Brain-Gut Axis, Gut Microbiota, Secondary Brain Injury

Copyright © 2026 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

卒中是全球范围内导致死亡与残疾的主要神经系统疾病之一，对公共卫生体系造成了沉重负担[1]。在所有卒中病例中，脑出血约占 15%~20%。该疾病起病急骤，病理过程复杂，急性期死亡率达 30%~40%。超过 80%的幸存者遗留永久性神经功能缺损[2]。ICH 后脑损伤可分为原发性损伤与继发性损伤两类。原发性损伤由出血过程及血肿扩展直接造成，继发性损伤则由后续一系列病理反应所引发[3] [4]。既往研究表明，外科血肿清除术有助于减轻血肿占位效应，进而缓解由此引发的脑损伤[5]。然而，迄今尚无证据表明该方法可改善脑出血患者的长期功能预后[6]。因此，深入解析 ICH 继发性脑损伤的核心调控机制并挖掘潜在新型治疗靶点，是当前该研究领域亟待解决的关键科学问题。

近年来，“微生物-肠-脑轴” (microbiota-gut-brain axis, MGBA)理论的提出与发展，为神经系统疾病发病机制的研究提供了新视角。肠道菌群是人体内定植密度最高、功能最复杂的微生物群落，其编码的基因总量约为人类基因组的 100 倍，因此又被称为人体的“第二基因组”。肠道菌群与中枢神经系统之间通过神经、免疫、内分泌及代谢等多条通路形成了紧密的双向调控网络[7]。早在 20 世纪末，Gershon 即提出“第二大脑”概念，强调了肠神经系统与大脑之间的密切联系[8]。2004 年，Sudo 等人研究发现肠道微生物可影响宿主应激反应，进一步证实了肠道菌群与神经系统之间存在功能关联[9]。2011 年，研究者正式提出“微生物-肠-脑轴”概念，为神经系统疾病研究开辟了新路径[10]。

在脑出血领域，现有研究初步证实 ICH 发生后肠道菌群结构出现显著改变，且该菌群紊乱与神经炎症程度及临床结局之间存在相关性[11]。菌群代谢产物作为关键信号分子，可直接或间接调节血脑屏障功

能、小胶质细胞活性及全身免疫应答,进而参与 ICH 后继发性损伤进程[12]。然而,肠道菌群在 ICH 中的具体作用机制尚未完全阐明,菌群变化与脑损伤之间的因果关系、关键功能菌株及其代谢通路的鉴定仍是当前研究的核心问题[1]。同时,基于菌群调控的干预策略虽具潜力,但其有效性及临床转化路径仍有待明确[13]。因此,本综述旨在系统梳理肠道菌群与 ICH 相互作用的最新证据,重点阐述其病理生理机制、潜在治疗靶点及相关干预策略,以期为该领域深入研究与临床转化提供理论依据与方向参考。

2. ICH 后肠道菌群的特征性改变

2.1. 菌群多样性与结构的宏观改变

ICH 后肠道菌群的核心变化体现在多样性失衡与门水平结构的标志性偏移,该特征在临床患者与动物模型中均得到一致验证。

2.1.1. 多样性失衡

ICH 可快速打破肠道菌群稳态,表现为菌群多样性显著降低及群落稳定性下降。Yu 等对 ICH 模型小鼠的研究显示,出血后 3 天其肠道菌群 Shannon 指数与 Simpson 指数较假手术组明显降低,物种丰富度与均匀度同步受损,且该变化与肠道蠕动减慢、肠屏障通透性增加直接相关[14]。临床研究中,Chen 等对 31 例 ICH 患者及健康对照的粪便样本进行分析,发现尽管部分 α 多样性指标无统计学差异,但 β 多样性分析证实两组菌群结构存在显著分离,提示 ICH 后菌群组成发生特异性重塑[12]。Luo 等进一步证实,高血压性 ICH 患者菌群多样性降低与疾病严重程度呈正相关,且该变化持续至发病后 30 天仍未恢复,成为 ICH 后肠道菌群的长期特征[1]。

2.1.2. 门水平结构偏移

ICH 后肠道菌群门水平最核心的改变为厚壁菌门(Firmicutes)丰度降低与拟杆菌门(Bacteroidetes)丰度升高,导致厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值显著下降。Cai 等整合多项临床数据指出,ICH 患者肠道厚壁菌门丰度较健康人群降低约 30%,拟杆菌门升高约 25%,F/B 比值从 1.8 ± 0.3 降至 1.1 ± 0.2 ,该变化与慢性炎症性疾病的菌群特征一致,提示 ICH 后肠道处于低级别炎症易感状态[15]。动物实验中,Li 等发现 ICH 小鼠厚壁菌门丰度于出血后 1 天即开始下降,3 天达低谷,拟杆菌门则持续升高至 7 天,且与脑内白质损伤程度正相关[14]。

此外,变形菌门(Proteobacteria)作为条件致病菌的主要载体,在 ICH 患者与模型动物中均呈丰度升高,其水平与血浆脂多糖(LPS)浓度正相关;疣微菌门(Verrucomicrobia)因阿克曼菌属(Akkermansia)属富集而升高,放线菌门(Actinobacteria)则呈降低趋势[16]。

2.2. 科属水平的特异性菌群重塑

门水平结构偏移进一步体现为科属水平的选择性富集与耗竭,机会致病菌过度增殖与有益菌减少构成核心特征。

2.2.1. 机会致病菌富集

1. 肠球菌属(*Enterococcus*)为 ICH 后最具代表性的富集菌属。Luo 等对 64 例高血压性 ICH 患者的分析显示,该菌属丰度较健康对照升高 3.2 倍,与入院 NIHSS 评分、血肿体积及卒中相关性肺炎(SAP)发生率呈正相关,可作为短期预后的潜在生物标志物[1]。动物实验中,Yu 等证实肠球菌属丰度升高与脑内 IL- 1β 、TNF- α 等炎症因子表达呈正相关,粪便微生物移植(FMT)可显著降低该菌属丰度并减轻神经炎症[14]。

2. 阿克曼菌属(*Akkermansia*)为疣微菌门核心菌属,其丰度在 ICH 患者中显著升高,可通过降解肠道

黏液层影响肠屏障完整性, 且与血浆 N-乙酰神经氨酸水平呈正相关[16]。

2.2.2. 有益菌耗竭

1. 短链脂肪酸(SCFAs)产生菌减少是 ICH 后肠道菌群的核心特征。临床研究显示, ICH 患者肠道内粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、玫瑰杆菌属(*Roseburia*)等丰度显著降低, 其中 *Blautia* 丰度与 IL-10 水平呈正相关, 与 IL-1 β 、TNF- α 呈负相关[12]。动物实验中, ICH 小鼠肠道内毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)等丁酸盐产生菌丰度下降, 肠道丁酸盐浓度降低约 40% [14]。

2. 普雷沃氏菌属(*Prevotella*)在 ICH 患者中的丰度显著降低, 与疾病严重程度呈负相关, 且在合并 SAP 的患者中进一步下降, 与肠球菌属联合可作为 SAP 预测指标[1]。

3. 其他有益菌方面, *Gemmiger*、*Agathobacter*、*Romboutsia* 等属丰度呈一致性降低, 双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)变化因研究人群及抗生素使用情况不同而存在异质性[16]。

2.3. 菌群特征性改变与临床表型的关联

ICH 后肠道菌群的特征性改变与疾病严重程度、并发症及预后密切相关, 为临床评估提供潜在靶点。

2.3.1. 疾病严重程度与预后

Luo 等证实, *Enterococcus* 丰度与 ICH 患者入院 NIHSS 评分、ICH 评分及 90 天 mRS 评分正相关, *Prevotella* 丰度则呈负相关; 二者丰度比值可独立预测 90 天功能预后[1]。Jiang 等发现, 甲烷短杆菌属等 6 种菌群组合可有效区分早期轻中度 ICH 患者与健康人群, 具备早期诊断潜力[17]。

2.3.2. 并发症关联

SAP 是 ICH 最常见并发症, Luo 等发现 SAP 患者肠道 *Enterococcus* 丰度较非 SAP 患者升高 2.8 倍, *Prevotella* 丰度降低 50%, 且该改变早于肺炎症状出现; *Enterococcus* 丰度与 IL-1RA 正相关, 与 IP-10 负相关, 提示菌群失调通过调节细胞因子网络促进 SAP 发生[1]。

2.4. 物种差异与研究一致性分析

不同研究中部分菌群变化存在异质性: 例如拟杆菌科在 ICH 小鼠中丰度升高, 但部分临床研究中呈降低趋势, 可能与物种特异性、模型与人类疾病差异、抗生素使用相关。而 SCFA 产生菌减少在临床与动物研究中高度一致, *Akkermansia*、*Lactobacillus* 等菌属变化因研究人群、样本量存在差异, 需大样本多中心队列验证[12][16]。脑损伤通过自主神经活动和黏蛋白产生诱导盲肠微生物群特异性改变, 为理解 ICH 后肠道菌群变化的神经调控机制提供补充视角[18]。

综上, 脑出血后肠道菌群的特征性改变表现为多样性降低、F/B 比值倒置、机会致病菌富集及有益菌(尤其是 SCFA 产生菌)耗竭, 且上述改变与疾病严重程度、并发症及预后密切相关。这些发现为理解 ICH 全身病理生理机制及靶向肠道菌群的治疗策略提供了实验与临床依据。

3. 肠道菌群代谢产物介导的脑出血病理调控机制

脑出血(ICH)后肠道菌群失调, 其代谢产物谱发生显著偏移——促炎性代谢产物(如脂多糖、氧化三甲胺)升高, 而保护性代谢产物(如短链脂肪酸、苯乙酰胺、胆汁酸、色氨酸代谢物)降低。这些关键上游信号分子通过血液循环或神经通路作用于中枢与外周靶点, 共同调控血脑屏障(BBB)完整性、小胶质细胞极化、T 细胞分化及炎症小体活化, 进而决定 ICH 后继发性脑损伤的走向。

3.1. 促炎性代谢产物及其致病作用

3.1.1. 脂多糖(LPS)

肠道菌群衍生的 LPS 是激活脑出血后炎症通路的核心信号分子。LPS 通过特异性结合免疫细胞表面的 TLR4 受体,启动 NF- κ B 通路核转录,放大促炎因子表达,形成“LPS-TLR4-NF- κ B”炎症环路。同时,脑出血后溶血产生的铁离子可与 LPS 协同激活胞内 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)炎症小体,促进 IL-1 β 成熟释放,而 NLRP3 炎症小体与肠道微生物群-脑轴密切相关,其激活可加重脑出血后白质损伤,敲除 NLRP3 基因可显著减轻大鼠脑出血后的脑水肿和神经功能缺损[15]。此外,肠道菌群紊乱诱导的冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)可作为 TLR4 的新型配体,进一步激活 NF- κ B 通路,加重炎症性损伤,而 CIRP 敲除小鼠的促炎因子水平及 BBB 破坏程度均显著降低[19]。

肠道菌群来源的促炎代谢产物 LPS 还可诱导脑内皮细胞焦亡相关分子消皮素 D (GSDMD)激活。GSDMD 激活后形成的孔道可促进促炎因子(IL-1 β 、IL-18)释放,进一步放大炎症反应,同时破坏 BBB 紧密连接完整性,加剧炎症细胞浸润和脑水肿[20]。

3.1.2. 氧化三甲胺(TMAO)

TMAO 由肠道菌群代谢胆碱类物质生成。脑出血患者血清 TMAO 水平是健康人的 2.3 倍,其可通过诱导血管平滑肌细胞钙化、增加血小板聚集,加重脑出血后的血管损伤,且 TMAO 水平与患者 3 个月内再出血风险呈正相关。机制上,TMAO 可通过激活活性氧(ROS)-NLRP3 通路,放大炎症反应,进一步破坏 BBB [21]。

3.2. 保护性代谢产物及其神经保护作用

3.2.1. 短链脂肪酸(SCFAs, 乙酸、丁酸为主)

SCFAs 是肠道菌群发酵膳食纤维的核心产物,脑出血患者发病 72 小时内血清及粪便中 SCFA 水平显著低于健康人群,且 SCFA 浓度与脑水肿体积呈负相关。其保护机制包括:① 直接抑制外周巨噬细胞及中枢小胶质细胞的促炎因子(IL-6、TNF- α)释放,减轻炎症介导的神经损伤;② 通过激活 G 蛋白偶联受体(GPR41/43)抑制血管内皮细胞氧化应激反应(减少活性氧生成),上调 BBB 紧密连接蛋白表达,降低血管通透性;③ 通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC),促进组蛋白乙酰化,激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)抗氧化通路,抑制 NF- κ B 核转录,形成“SCFAs-HDAC-Nrf2/NF- κ B”调控网络,保护 BBB 完整性;④ 临床证据显示,术后补充膳食纤维(SCFA 前体)可显著提升患者血清乙酸、丁酸水平,改善神经功能预后[22]。

同时,SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43)抑制小胶质细胞 M1 型极化,并且可通过抑制 GSDMD 激活,减少促炎因子释放,维护 BBB 紧密连接蛋白(Occludin、ZO-1)的稳定表达,从而减轻炎症性 BBB 破坏[22]。

3.2.2. 苯乙酰谷氨酰胺(PAGIn)

PAGIn 是肠道菌群特异性代谢产物。脑出血后小鼠血浆及脑组织中 PAGIn 水平显著降低,外源性补充 PAGIn 可通过 β 2AR 通路调控小胶质细胞表型转换,抑制神经炎症并减轻神经功能障碍,是肠道菌群介导的脑出血保护新靶点[23]。

3.2.3. 胆汁酸和色氨酸代谢产物

次级胆汁酸(以次级胆汁酸为主)通过激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5),抑制脑出血后神经细胞的铁死亡(铁离子介导的脂质过氧化),减少血肿周围神经元凋亡,在大鼠模型中可显著缩小梗死灶体积。

此外, 次级胆汁酸可通过拮抗法尼醇 X 受体(FXR)促进 Treg 细胞生成, 抑制 Th17 细胞活化, 进一步增强抗炎效应[21]。

色氨酸代谢产物(吲哚-3-丙酸, IPA)通过清除脑出血后产生的自由基、抑制小胶质细胞过度活化, 减轻炎症介导的神经损伤, 同时可调节血管内皮细胞功能, 降低血管炎症反应。其机制与激活芳香烃受体(AhR)、抑制 NLRP3 炎症小体激活相关[21]。

3.3. 神经 - 内分泌通路: 迷走神经、HPA 轴与胃肠肽的调控

3.3.1. 迷走神经的胆碱能抗炎通路

迷走神经是肠道菌群调控脑出血炎症反应的核心传导途径。脑出血后, 肠道菌群代谢产物(LPS、SCFAs)刺激肠道嗜铬细胞释放血清素、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA), 激活迷走神经传入纤维, 信号经脑干孤束核传递至中枢, 通过下行通路释放乙酰胆碱, 抑制外周巨噬细胞及中枢小胶质细胞的促炎因子(IL-1 β 、TNF- α)释放。这一通路与肠道菌群介导的神经炎症调控密切相关, 非侵入性经耳迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)可显著降低蛛网膜下腔出血患者血浆及脑脊液中的 TNF- α 、IL-6 水平, 减轻脑血管痉挛, 提高良好预后率[24]。

3.3.2. HPA 轴的双重调控作用

脑出血后的应激反应与肠道菌群紊乱形成双向调控: ① 急性期: 脑出血导致的应激激活 HPA 轴, 糖皮质激素释放增加, 短期可抑制过度炎症反应, 减轻脑水肿; ② 慢性期: 肠道菌群紊乱(益生菌减少、致病菌增多)导致肠漏及持续炎症, 反过来激活 HPA 轴持续亢进, 过量糖皮质激素会抑制 Treg 细胞功能, 加重 BBB 破坏和神经细胞凋亡。临床研究显示, 调节肠道微生态(如益生菌补充)可改善 HPA 轴功能紊乱, 降低慢性期炎症水平, 为脑出血远期预后干预提供新思路[25]。

3.3.3. 胃肠肽的神经保护与血管修复效应

肠道菌群可通过调节胃肠肽分泌参与脑出血修复: ① 胆囊收缩素-8 (CCK-8): 脑出血后肠道菌群紊乱可下调 CCK-8 分泌, 外源性补充 CCK-8 可通过激活中枢受体, 抑制小胶质细胞活化, 同时促进血管内皮生长因子(VEGF)表达, 加速脑出血后的血管修复; ② 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1): 肠道菌群代谢产物可促进 GLP-1 分泌, 其类似物已在临床前研究中证实可减轻脑出血后的脑水肿、抑制神经细胞凋亡, 机制与激活迷走神经通路及抑制 NF- κ B 炎症反应相关[26]。

4. 基于肠道菌群的干预策略

针对脑出血(ICH)后肠道菌群失调及其介导的神经炎症、代谢紊乱等病理机制, 靶向肠道菌群的干预已成为改善 ICH 预后的潜在方向。结合菌群特征性改变(如 SCFA 产生菌耗竭、机会致病菌富集)及脑肠轴调控通路, 当前干预策略主要聚焦于菌群重构、代谢调节及炎症抑制, 具体如下:

4.1. 粪菌移植(FMT)

FMT 通过移植健康供体肠道菌群, 可直接逆转 ICH 后菌群失衡, 是核心干预手段之一。动物实验证实, FMT 能显著缩小 ICH 小鼠血肿体积、减轻脑水肿, 通过修复肠屏障紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin)表达降低肠漏风险, 减少 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子释放, 改善神经功能评分[27]。临床样本分析显示, FMT 可特异性降低肠球菌属等致病菌丰度, 恢复 Lachnospiraceae 等有益菌定植, 其保护效应与调控 Treg 细胞分化、促进血肿清除密切相关[27]。该策略通过直接重构菌群稳态, 阻断“菌群失调 - 肠漏 - 神经炎症”恶性循环, 为临床转化提供了直接实验依据。

4.2. 益生菌与益生元干预

益生菌通过补充功能菌株、益生元通过选择性富集有益菌，共同调节菌群代谢功能。含双歧杆菌、乳酸菌的益生菌制剂联合肠内营养，可显著降低重症 ICH 患者 NIHSS 评分，提升日常生活能力，其机制与增加肠道 SCFA 生成、抑制小胶质细胞 M1 型极化、纠正神经递质失衡相关[28]。益生元(如菊粉、膳食纤维)作为 SCFA 产生菌的底物，能恢复 *Lachnospiraceae*、毛螺菌科等菌群丰度，通过激活 GPR43 受体抑制 NF- κ B 炎症通路，减轻血脑屏障损伤[13]。此外，益生菌与益生元协同干预可降低 ICH 患者卒中相关性肺炎发生率，其效果与调节菌群多样性、增强肠道免疫屏障功能相关[11]。

4.3. 中医药介导的菌群调节

中医药通过多靶点调控肠道菌群，展现出独特优势。通窍活血汤可通过抑制 FIB-NLRP3 信号通路，减少小胶质细胞焦亡，其作用依赖肠道菌群调节，能显著增加拟杆菌门丰度、降低变形菌门水平，修复肠黏膜炎症损伤[29]。黄连、厚朴等中药复方可富集 *Blautia* 等有益菌，减少肠球菌属等致病菌定植，通过调节次级胆汁酸代谢抑制神经炎症[30]。临床研究提示，中药与益生菌协同干预可进一步改善 ICH 患者认知功能，其机制与调节菌群代谢产物(如 SCFA、胆汁酸)及抑制 TLR4/NF- κ B 通路相关，为中西医结合干预提供了新思路[31]。

4.4. 饮食干预

饮食通过调控菌群代谢产物，间接影响 ICH 病理进程。高纤维饮食可通过菌群发酵产生乙酸、丁酸等 SCFA，抑制组蛋白去乙酰化酶活性，激活 Nrf2 抗氧化通路，减轻血管内皮氧化应激损伤[12]；地中海饮食通过维持菌群多样性，降低 TMAO 等促炎代谢产物水平，减少血管钙化与血小板聚集风险。此外，Omega-3 多不饱和脂肪酸可调节菌群组成，增强抗炎菌群丰度，与膳食纤维协同作用可进一步提升 ICH 患者神经功能恢复率[13]。避免高盐、高脂饮食则能减少致病菌过度增殖，降低肠黏膜炎症易感性，辅助维持菌群稳态[12]。

5. 挑战与未来方向

前述干预策略虽具潜力，但临床转化仍面临多重瓶颈。安全性方面，FMT 及活菌制剂在肠屏障受损背景下存在菌血症及内毒素易位风险，供体筛查与操作流程尚无统一规范；时效性与异质性方面，最佳干预窗未明，宿主基线菌群、遗传背景及抗生素使用等因素导致应答差异显著，亟需多组学驱动的患者分层策略；因果验证方面，特定菌群变化与 ICH 损伤间的直接因果关系尚缺无菌动物及基因敲除模型的严格验证；循证依据方面，以长期功能预后为终点的多中心 RCT 几近空白。

未来应聚焦：① 整合宏基因组、代谢组与临床表型，结合人工智能构建因果调控网络；② 推进前瞻性、双盲、安慰剂对照的 RCT 设计，以硬终点评估疗效；③ 发展工程益生菌、噬菌体及后生元等新型模式，规避活菌安全隐患；④ 建立个体化菌群调控决策系统，实现精准干预。突破上述瓶颈，方能为靶向菌群策略的临床落地奠定科学基础。

6. 总结与展望

脑出血(ICH)后肠道菌群呈现多样性降低、厚壁菌门/拟杆菌门比值倒置、机会致病菌(肠球菌属等)富集及短链脂肪酸产生菌等有益菌耗竭的特征性改变，该紊乱与疾病严重程度、并发症及远期预后密切相关。机制研究表明，肠道菌群通过免疫炎症、代谢产物及神经-内分泌通路参与 ICH 继发性损伤：致病菌衍生的脂多糖、氧化三甲胺等激活 TLR4/NF- κ B、NLRP3 通路，放大神经炎症、破坏血脑屏障；而短

链脂肪酸、苯乙酰谷氨酰胺等有益代谢产物则通过调控小胶质细胞极化、激活抗氧化通路发挥保护作用。粪菌移植、益生菌及中医药干预等策略在基础研究中显示潜力。

然而，该领域仍面临关键挑战：菌群与 ICH 的因果关系尚不明确，核心功能菌株及代谢通路存在异质性，临床检测与干预缺乏标准化体系，高质量循证证据不足。未来研究应聚焦：① 整合多组学技术解析菌群-宿主互作网络，验证因果机制；② 构建临床标准化评估体系与预后模型；③ 开展大样本多中心随机对照试验，优化干预方案；④ 发展基于个体菌群特征的精准调控策略；⑤ 深入挖掘中医药等协同干预手段。随着关键科学问题的突破，靶向肠道菌群有望成为 ICH 防治的新策略。

基金项目

西藏自治区科学技术厅 XZ2024ZR-ZY121(Z)阿里地区高寒环境下人体健康对环境中微生物毒理指标响应机制研究。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Gross, B.A., Jankowitz, B.T. and Friedlander, R.M. (2019) Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage. *JAMA*, **321**, 1295-1303. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2413>
- [3] Chang, C., Goods, B.A., Askenase, M.H., Hammond, M.D., Renfro, S.C., Steinschneider, A.F., *et al.* (2018) Erythrocyte Efferocytosis Modulates Macrophages Towards Recovery after Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 607-624. <https://doi.org/10.1172/jci95612>
- [4] Zhu, H., Wang, Z., Yu, J., Yang, X., He, F., Liu, Z., *et al.* (2019) Role and Mechanisms of Cytokines in the Secondary Brain Injury after Intracerebral Hemorrhage. *Progress in Neurobiology*, **178**, Article 101610. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.03.003>
- [5] Wilkinson, D.A., Keep, R.F., Hua, Y. and Xi, G. (2018) Hematoma Clearance as a Therapeutic Target in Intracerebral Hemorrhage: From Macro to Micro. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 741-745. <https://doi.org/10.1177/0271678x17753590>
- [6] Sattur, M.G. and Spiotta, A.M. (2020) Commentary: Efficacy and Safety of Minimally Invasive Surgery with Thrombolysis in Intracerebral Haemorrhage Evacuation (MISTIE III): A Randomized, Controlled, Open-Label, Blinded Endpoint Phase 3 Trial. *Neurosurgery*, **86**, E444-E446. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz551>
- [7] Sommer, F. and Bäckhed, F. (2013) The Gut Microbiota—Masters of Host Development and Physiology. *Nature Reviews Microbiology*, **11**, 227-238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- [8] Gershon, M.D. (1999) The Enteric Nervous System: A Second Brain. *Hospital Practice*, **34**, 31-52. <https://doi.org/10.3810/hp.1999.07.153>
- [9] Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X., *et al.* (2004) Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System for Stress Response in Mice. *The Journal of Physiology*, **558**, 263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- [10] Bercik, P. (2011) The Microbiota-Gut-Brain Axis: Learning from Intestinal Bacteria? *Gut*, **60**, 288-289. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.226779>
- [11] 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**, e0117824. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01178-24>
- [12] Chen, L., Wang, S., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, X., Ma, J., *et al.* (2022) Multi-Omics Reveals Specific Host Metabolism-Microbiome Associations in Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 999627. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.999627>
- [13] Wang, M., Liu, Y., Zhong, L., Wu, F. and Wang, J. (2025) Advancements in the Investigation of Gut Microbiota-Based Strategies for Stroke Prevention and Treatment. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1533343. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1533343>
- [14] 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>
- [15] Cai, X., Cai, X., Xie, Q., Xiao, X., Li, T., Zhou, T., *et al.* (2026) NLRP3 Inflammasome and Gut Microbiota-Brain Axis: A New Perspective on White Matter Injury after Intracerebral Hemorrhage. *Neural Regeneration Research*, **21**, 62-80. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-00917>
 - [16] Xiong, Z., Peng, K., Song, S., Zhu, Y., Gu, J., Huang, C., *et al.* (2022) Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage Changes Patients' Gut Bacteria Composition and Function. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 829491. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.829491>
 - [17] Jiang, H., Zeng, W., Zhu, F., Zhang, X., Cao, D., Peng, A., *et al.* (2025) Exploring the Associations of Gut Microbiota with Inflammatory and the Early Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: From Change to Potential Therapeutic Objectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article ID: 1462562. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1462562>
 - [18] Houlden, A., Goldrick, M., Brough, D., Vizi, E.S., Lénárt, N., Martinecz, B., *et al.* (2016) Brain Injury Induces Specific Changes in the Caecal Microbiota of Mice via Altered Autonomic Activity and Mucoprotein Production. *Brain, Behavior, and Immunity*, **57**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.04.003>
 - [19] Zhou, K., Cui, S., Duan, W., Zhang, J., Huang, J., Wang, L., *et al.* (2020) Cold-Inducible RNA-Binding Protein Contributes to Intracerebral Hemorrhage-Induced Brain Injury via TLR4 Signaling. *Brain and Behavior*, **10**, e01618. <https://doi.org/10.1002/brb3.1618>
 - [20] Wei, C., Jiang, W., Wang, R., Zhong, H., He, H., Gao, X., *et al.* (2024) Brain Endothelial GSDMD Activation Mediates Inflammatory BBB Breakdown. *Nature*, **629**, 893-900. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07314-2>
 - [21] Wen, X., Dong, H. and Zou, W. (2024) The Role of Gut Microorganisms and Metabolites in Intracerebral Hemorrhagic Stroke: A Comprehensive Review. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article ID: 1346184. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1346184>
 - [22] Fock, E. and Parnova, R. (2023) Mechanisms of Blood-Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids. *Cells*, **12**, Article 657. <https://doi.org/10.3390/cells12040657>
 - [23] Zhang, W., Lin, H., He, X., Gu, Q., Ma, Y., Fu, X., *et al.* (2025) Gut Microbiota-Derived Phenylacetylglutamine Mitigates Neuroinflammation Induced by Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **34**, Article 108357. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108357>
 - [24] Longo, S., Rizza, S. and Federici, M. (2023) Microbiota-Gut-Brain Axis: Relationships among the Vagus Nerve, Gut Microbiota, Obesity, and Diabetes. *Acta Diabetologica*, **60**, 1007-1017. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02088-x>
 - [25] Zheng, Y., Li, Y., He, X., Zhu, Y., Xu, S., Feng, Y., *et al.* (2025) Gut Microbiota Depletion Accelerates Hematoma Resolution and Neurological Recovery after Intracerebral Hemorrhage via P-Coumaric Acid-Promoted Treg Differentiation. *Theranostics*, **15**, 6628-6650. <https://doi.org/10.7150/thno.113764>
 - [26] Bostick, J.W., Schonhoff, A.M. and Mazmanian, S.K. (2022) Gut Microbiome-Mediated Regulation of Neuroinflammation. *Current Opinion in Immunology*, **76**, Article 102177. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102177>
 - [27] Ye, F., Li, H., Li, H. and Mu, X. (2025) Identification of Novel Gut Microbiota-Related Biomarkers in Cerebral Hemorrhagic Stroke. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1636860. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1636860>
 - [28] Yuan, B., Qi, Q., Li, X., *et al.* (2025) Improvement of Neurological Function, Immune Function and Inflammatory Response in Patients with Severe Cerebral Hemorrhage by Probiotic Low-Fat Enteral Nutrition. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **38**, 2401-2408.
 - [29] Huang, P., Sun, H., Wang, Y. and Wang, N. (2025) Tong-Qiao-Huo-Xue Decoction Mitigates Post-Stroke Inflammatory Response via Suppression of the FIB-NLRP3 Signaling Pathway. *Metabolic Brain Disease*, **40**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01633-7>
 - [30] Liu, J., Chen, H., Yu, T., Fu, X., Qian, C. and Feng, X. (2023) Berberine Mitigates Intracerebral Hemorrhage-Induced Neuroinflammation in a Gut Microbiota-Dependent Manner in Mice. *Aging*, **15**, 2705-2720. <https://doi.org/10.18632/aging.204642>
 - [31] Ge, S., Zhang, S., She, L., Gu, T., Wang, S., Huang, X., *et al.* (2025) Synergistic Therapy of Chinese Herbal Medicine and Gut Microbiota Modulation for Post-Stroke Cognitive Recovery: Focus on Microbial Metabolite and Immunoinflammation. *Frontiers in Microbiology*, **16**, Article ID: 1623843. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1623843>