Hans Journal of Biomedicine 生物医学, 2025, 15(5), 906-919
Published Online September 2025 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjbm
https://doi.org/10.12677/hjbm.2025.155096

Hans汉斯

脑卒中的肠道菌群分析

王　琪[1]，章建清[1]，饶佳乐[1]，武巍峰[1]，雍雪彤[1]，舒建中[2*]

[1]重庆邮电大学生命健康信息学院大数据生物智能重庆市重点实验室，重庆
[2]重庆市中医院脑病科，重庆

收稿日期：2025年7月19日；录用日期：2025年8月27日；发布日期：2025年9月5日

摘　要

脑卒中(Stroke)是一种脑部血管循环障碍疾病，通常表现为脑血流的短暂或永久性停止，可能导致永久性的神经功能缺损、痴呆甚至死亡，是目前致死率最高的疾病之一。近年来的研究表明，肠道菌群与脑卒中的发生和发展密切相关。肠道微生物群被认为与脑卒中的发病机制存在潜在联系。本研究旨在通过对不同并发症的脑卒中患者进行16S rRNA扩增子测序分析，探讨肠道菌群与脑卒中发病之间的关系。通过多样性分析、菌群组成差异分析和代谢通路分析，研究结果表明，脑卒中患者的肠道菌群与健康对照组存在显著差异。尤其是在普雷沃氏菌属(Prevotella)和弯曲菌门(Campilobacterota)的相对丰度上，脑卒中患者表现出明显的变化。本文为脑卒中相关肠道菌群的潜在生物标志物提供了新的思路，并为后续的脑卒中治疗和预防提供了理论依据。

关键词

扩增子分析，肠道微生物，脑卒中，多样性分析，肠道菌群

Analysis of Gut Microbiota in Stroke

Qi Wang[1], Jianqing Zhang[1], Jiale Rao[1], Weifeng Wu[1], Xuetong Yong[1], Jianzhong Shu[2*]

[1]Key Laboratory of Big Data and Bio-Intelligence of Chongqing, School of Life and Health Information Science, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing
[2]Department of Cerebrovascular Diseases, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 27th, 2025; published: Sep. 5th, 2025

Abstract

Stroke is a cerebrovascular disorder characterized by the transient or permanent cessation of cerebral blood flow, often leading to irreversible neurological deficits, dementia, or even death; it remains one of the leading causes of mortality worldwide. Emerging evidence indicates a close

*通讯作者。

文章引用: 王琪, 章建清, 饶佳乐, 武巍峰, 雍雪彤, 舒建中. 脑卒中的肠道菌群分析[J]. 生物医学, 2025, 15(5): 906-919. DOI: 10.12677/hjbm.2025.155096

relationship between the gut microbiota and both the onset and progression of stroke. The gut microbiota community is thought to be mechanistically linked to stroke pathogenesis. This study uses 16S rRNA amplicon sequencing to profile the gut microbiota of stroke patients with different complications, aiming to clarify the relationship between microbial composition and stroke pathogenesis. Diversity metrics, differential taxonomic analyses, and metabolic pathway predictions revealed pronounced differences between patients and healthy controls. Notably, the relative abundances of Prevotella (genus) and the phylum Campylobacterota were markedly altered in the stroke cohort. These findings provide new insights into potential microbial biomarkers related to stroke and offer a theoretical basis for future strategies in stroke prevention and therapy.

Keywords

Amplicon, Gut Microbiota, Stroke, Diversity Analysis, Gut Microbiota

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

脑卒中是脑部血管短暂或长期停止供血所引发的脑部损伤，属于全球主要的致死和致残疾病之一。根据世界卫生组织的统计数据，脑卒中已经成为第二大死亡原因和第三大致残原因。随着医疗水平的提高，脑卒中存活率提高，但随之而来的是长期的神经功能缺损和其他并发症，这些都严重影响患者的生活质量。

近年来，肠道菌群在神经系统疾病中的角色逐渐得到关注。越来越多的研究揭示，肠道微生物群不仅仅影响胃肠道健康，其改变还可能通过免疫系统、代谢和神经系统影响全身健康。肠道微生物群的失调，尤其是在脑卒中患者中，可能通过调节免疫反应和神经内分泌影响脑卒中的发病和恢复。越来越多的文献表明，肠道菌群与脑卒中之间的关系逐渐成为医学研究的热点。研究发现肠道菌群的失调可能与脑卒中后期的神经炎症、血管重塑和代谢紊乱等过程密切相关，因此，研究肠道菌群在脑卒中的作用，不仅有助于理解脑卒中的病理机制，还可能为开发新的诊断和治疗方法提供新途径。

2. 材料与方法

2.1. 样本收集

本研究从公共数据库(如 NCBI 的 SRA 数据库)中收集了多组脑卒中患者的 16S rRNA 扩增子数据，这些数据包括脑卒中患者和健康对照样本。不同的脑卒中并发症类型被纳入研究，以便更全面地了解肠道菌群如何与脑卒中的不同临床表现相关。所用的样本信息如下表 1 所示。

Table 1. Sample information
表 1. 样本信息

Group	Source	Type	Number	Location
ais_1	PRJNA905676	MDD	30	China: Lishui
ais_2	PRJNA894951	Sleep	30	China: Lishui

续表

ais_3	PRJNA764274	Thrombectomy	29	China: Quzhou
ais_4	PRJNA683157	Phlegm Syndrome	48	China: Chongqing
ais_5	PRJEB38502	Stroke Acute	24	Israel
ais_6	PRJEB28221	Severe Ischemia	14	China: Quzhou
HC_1, HC_2, HC_3	Healthy	Control	30	Various

对各组中包含的序列数据进行物种组成分析，使用堆叠柱状图展示样本门水平组成，结果如图 1 所示。样本中的按门水平分类汇总的相对丰度的含量较高的有厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteriota)。样本中厚壁菌门、拟杆菌门为主要高表达物种组成。对比患者组和健康组，发现在脑卒中患者中厚壁菌门为优势菌种，而在健康人中拟杆菌门为优势菌种。在 ais_3 组和 ais_5 组中存在着相对丰度不低的弯曲菌门(Campilobacterota)，可见弯曲菌门与卒中的脑血管疾病具有一定的相关性。

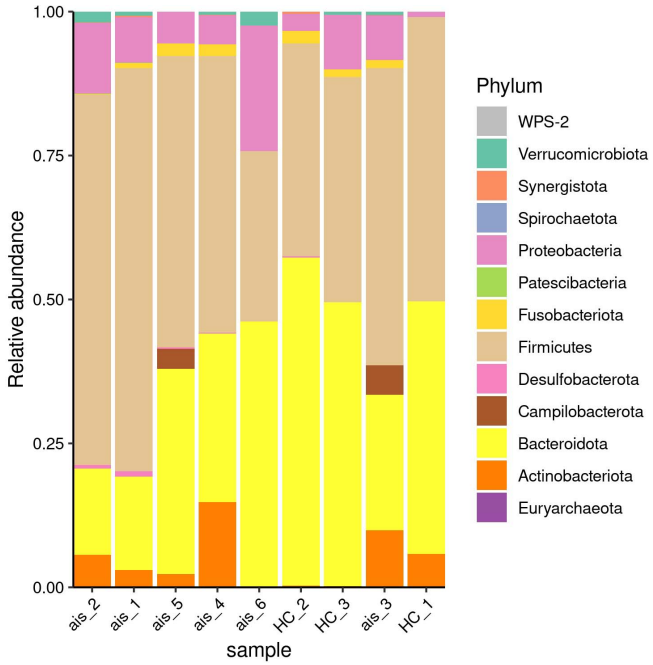


Figure 1. Phylum-level relative abundance of microbial taxa
图 1. 按门水平物种相对丰度展示

按照属水平进行丰度统计，展示其中所有样品 15 个最高丰度的物种相对丰度属水平的柱状图结果如图 2。其中，拟杆菌属(Bacteroides)、普雷沃氏菌属(Prevotella)、粪杆菌属(Faecalibacterium)、埃希氏菌-志贺氏菌属(Escherichia-Shigella)、双歧杆菌属(Bifidobacterium)、巨单胞菌属(Megamonas)、经黏液真杆菌属(Blautia)、琼脂杆菌属(Agathobacter)的相对丰度较高。对照各组物种组成，可以发现拟杆菌属、普雷沃氏菌属含量普遍较高，是人类肠道微生物群中的优势菌种，且相较于健康组，两者在患者组中的相对丰度水平有所降低。在 ais_1 和 ais_2 组中，普雷沃氏菌属含量明显降低，其在微生物群落中相对丰度水平呈较低水平，暗示普雷沃氏菌属与脑卒中诱发的神经炎症具有较为显著的相关性。

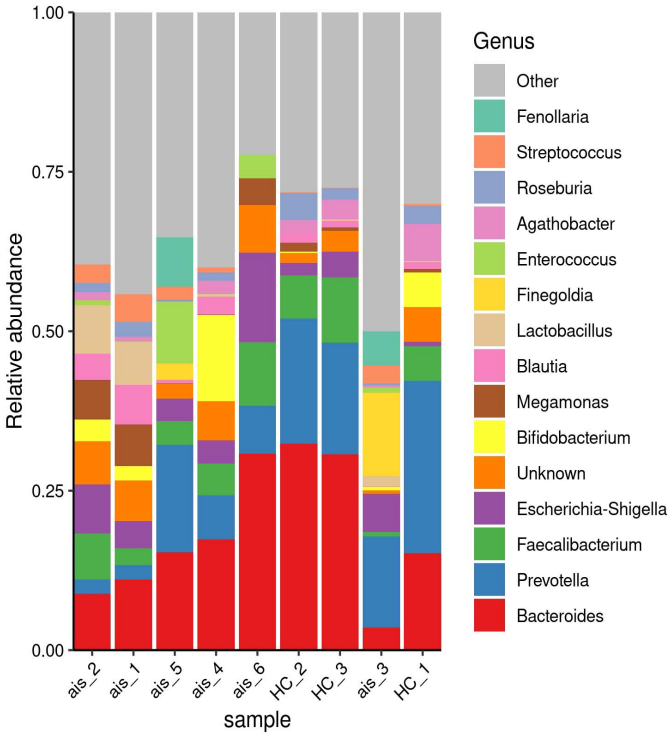


Figure 2. Genus-level relative abundance of microbial taxa
图 2. 按属水平相对丰度展示

2.2. 方法

2.2.1. 数据处理

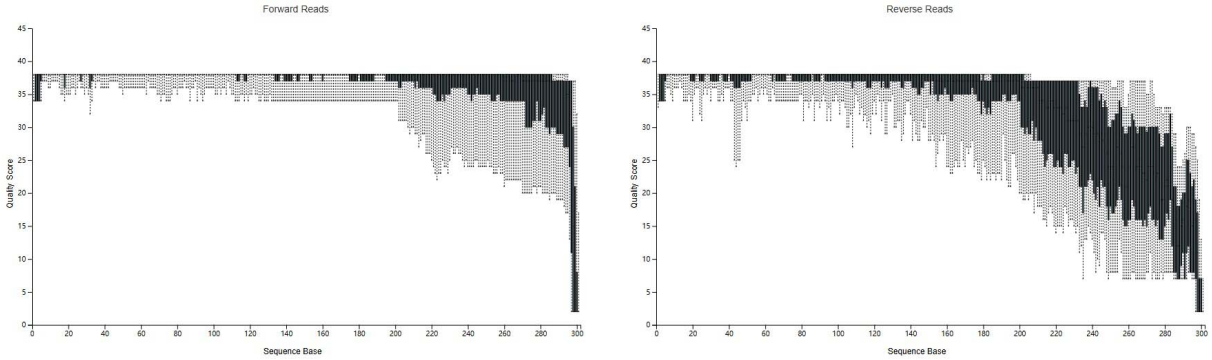
所有数据通过 QIIME2 平台进行预处理[1]，首先对原始数据进行质量控制和去噪，使用 DADA2 算法去除低质量序列，并生成特征表(OTU table) [2]。随后对数据进行物种分类注释，使用了 Silva 数据库进行物种分配[3]，得到了脑卒中患者和健康对照组之间的菌群差异数据。如图 3 所示，展示了不同组数据的质量分布。质量较好的样本为 HC_2、HC_3 和 ais_3 组，数据质量较差的样本为 ais_1 和 ais_2 组。

2.2.2. 统计分析

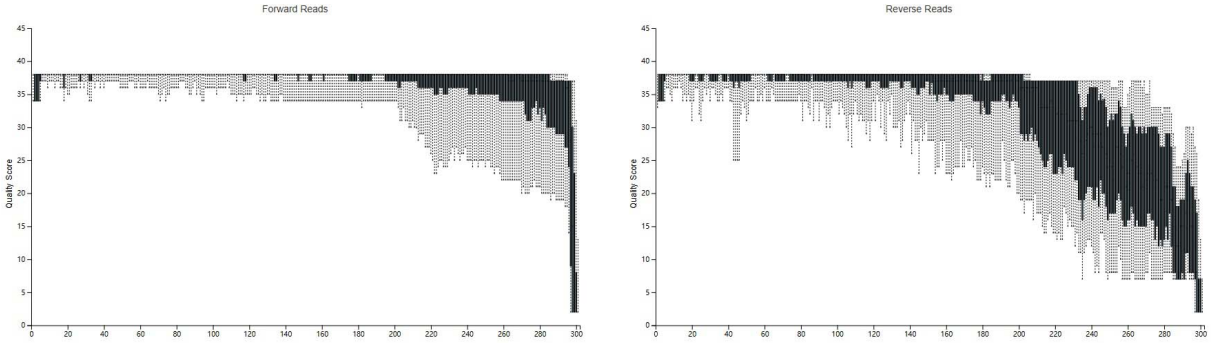
本研究在数据分析中应用了多种统计方法，以确保结果的准确性和可靠性。在进行肠道菌群的比较分析时，使用了 Alpha 多样性和 Beta 多样性分析方法。Alpha 多样性分析主要评估单一样本内部的物种丰富度和均匀度，常用的指标包括 Observed Species、Shannon 指数和 Faith PD。Beta 多样性分析则用于评估不同样本间微生物群落的异同，常用的指标包括 UniFrac 距离、Bray-Curtis 距离和 Jaccard 指数。

1) Alpha 多样性分析

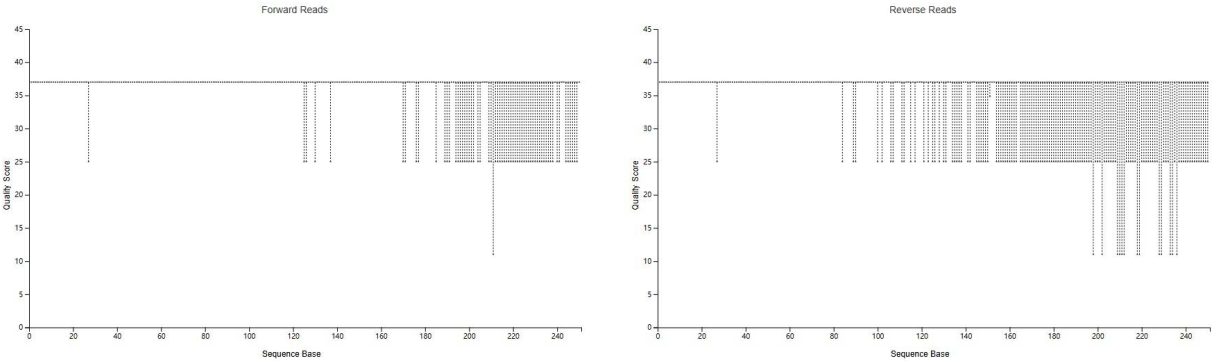
Alpha 多样性分析帮助我们衡量不同样本群体中物种的丰富度和均匀度。使用 Shannon 指数、Observed Species、Faith PD 等方法评估了脑卒中患者和健康对照组的肠道菌群多样性。在所有的多样性分析中，**MDD 组**(抑郁症患者组)和 **CON 组**(健康对照组)在 **Shannon 指数**上的差异是最显著的，这表明两组肠道菌群的丰富度和均匀度差异显著(p-value < 0.05)。然而，在 **Observed Species** 和 **Faith PD** 指数上的差异不如 Shannon 指数显著，提示尽管两组的物种数量有所不同，但在进化多样性上差异较小。如图 4~6 所示的 Alpha 多样性稀释曲线图，展示了 Shannon 指数、Observed Species、Faith PD 三种指标下的多样性分布。



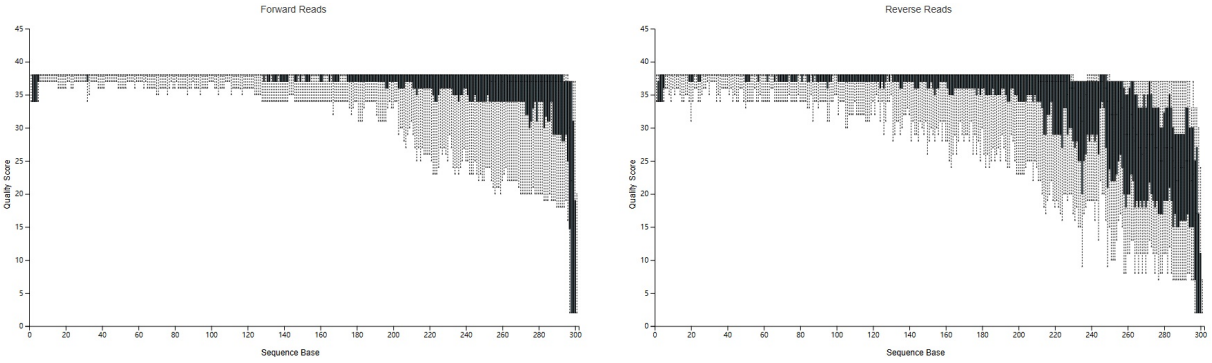
(a) asi_1 双端数据质量



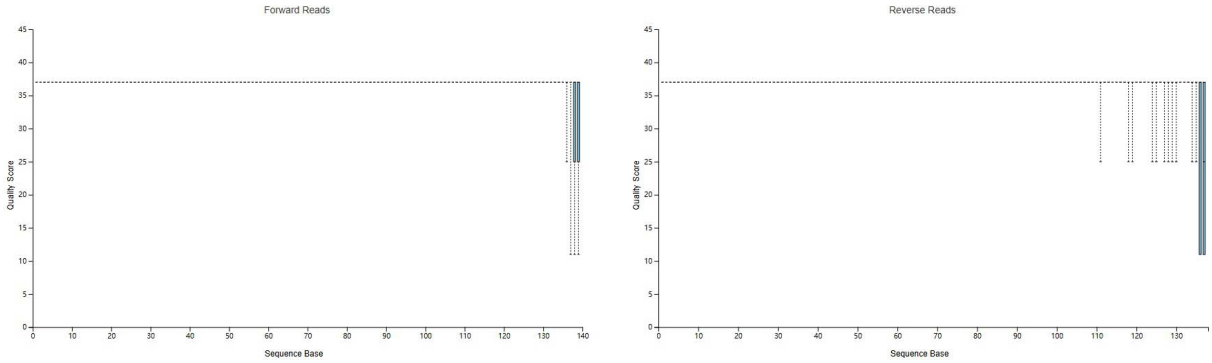
(b) ais_2 双端数据质量



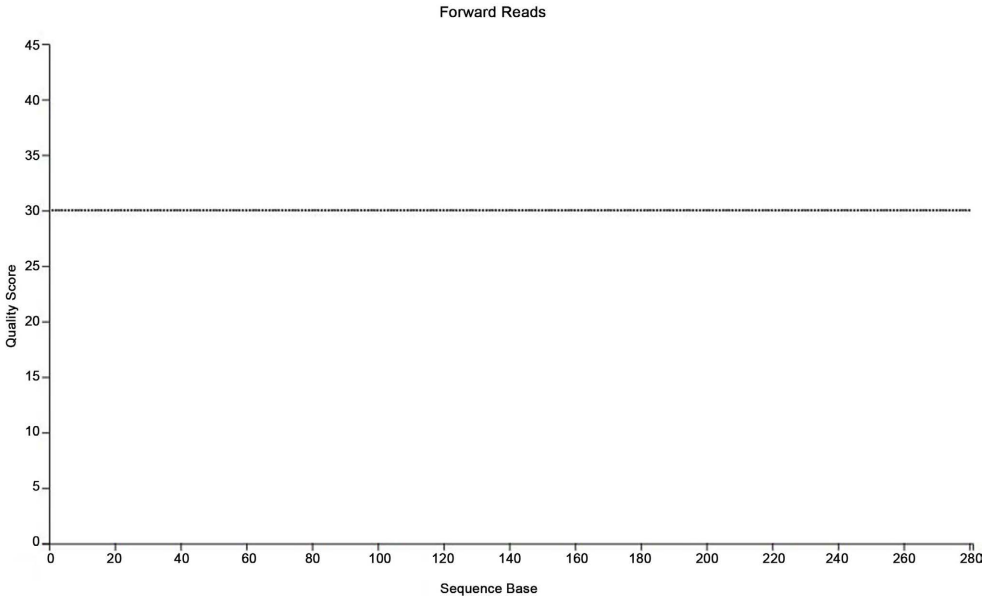
(c) ais_3 双端数据质量



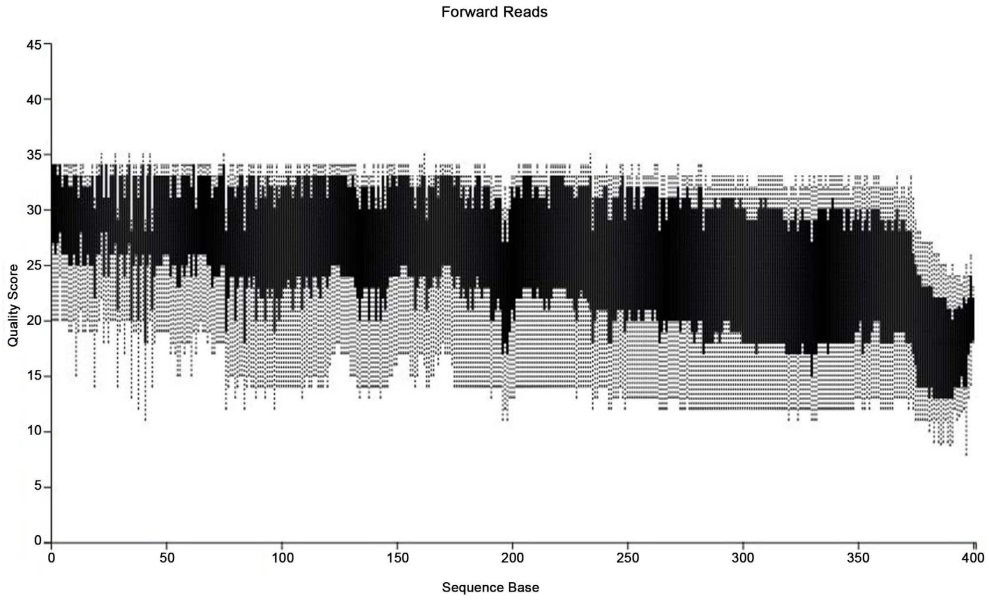
(d) ais_4 双端数据质量



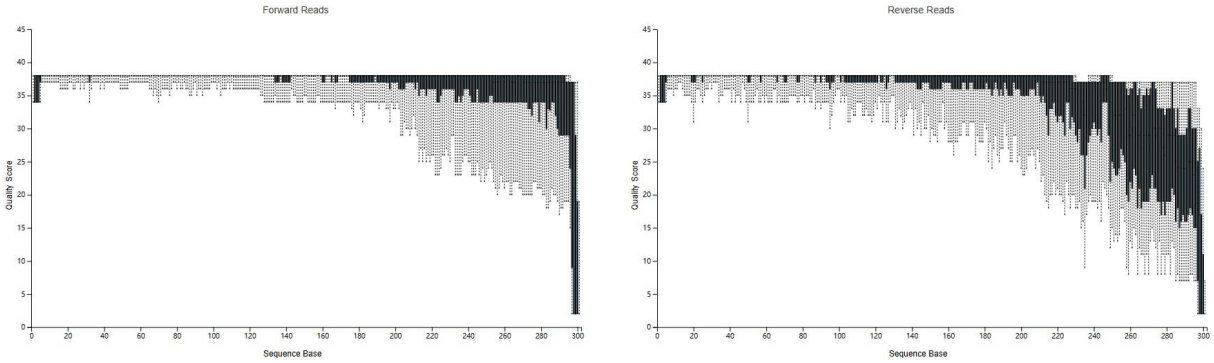
(e) ais_5 双端数据质量



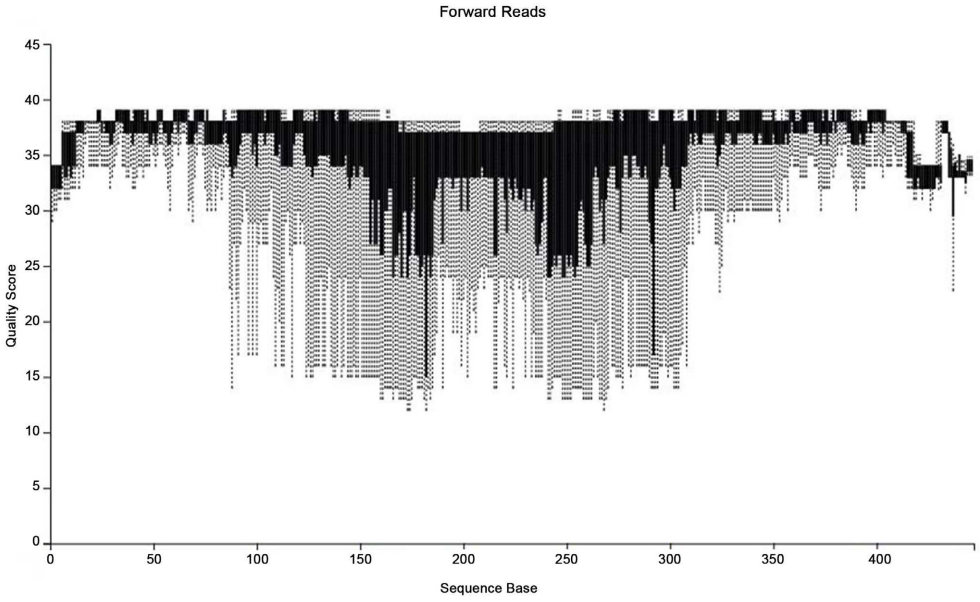
(f) ais_6 单端数据质量



(g) HC_2 单端数据质量



(h) HC_1 双端数据质量



(i) HC_3 单端数据质量

Figure 3. QIIME2 data quality overview
图 3. QIIME2 数据质量查看

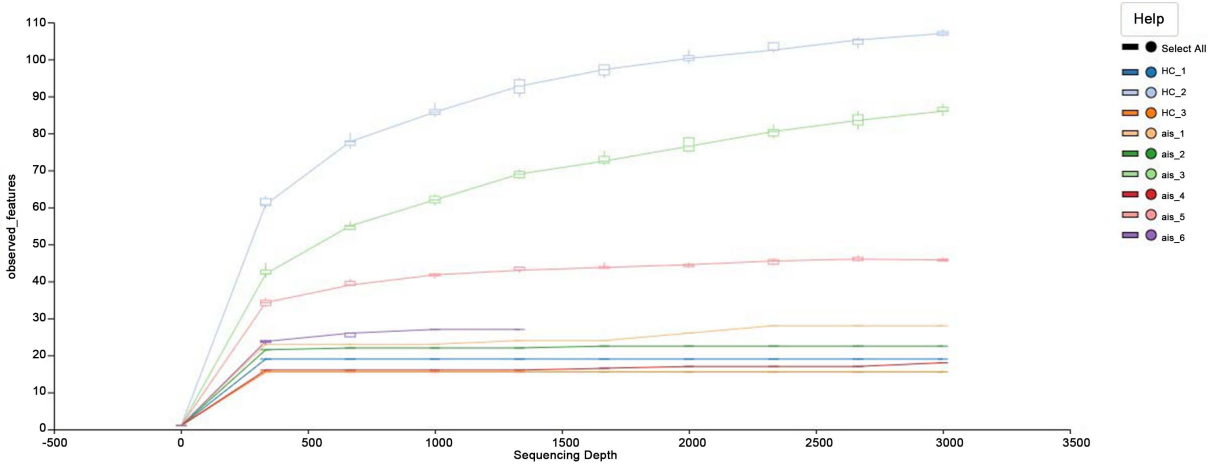


Figure 4. Rarefaction curves generated using the Observed Features metric
图 4. Observed Featrues 评估方法绘制稀释曲线

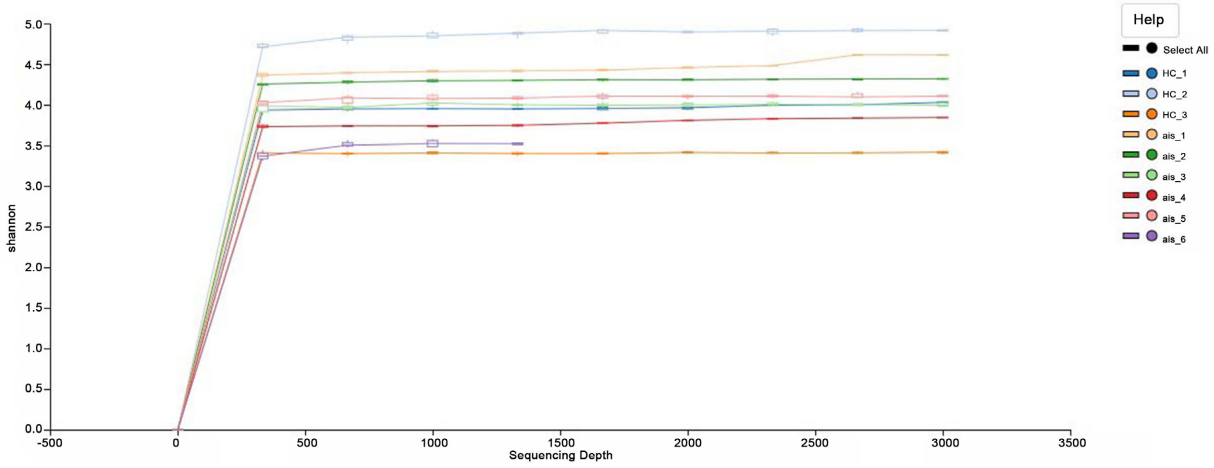


Figure 5. Rarefaction curves generated using the Shannon diversity index
图 5. Shannon 评估方法绘制稀释曲线

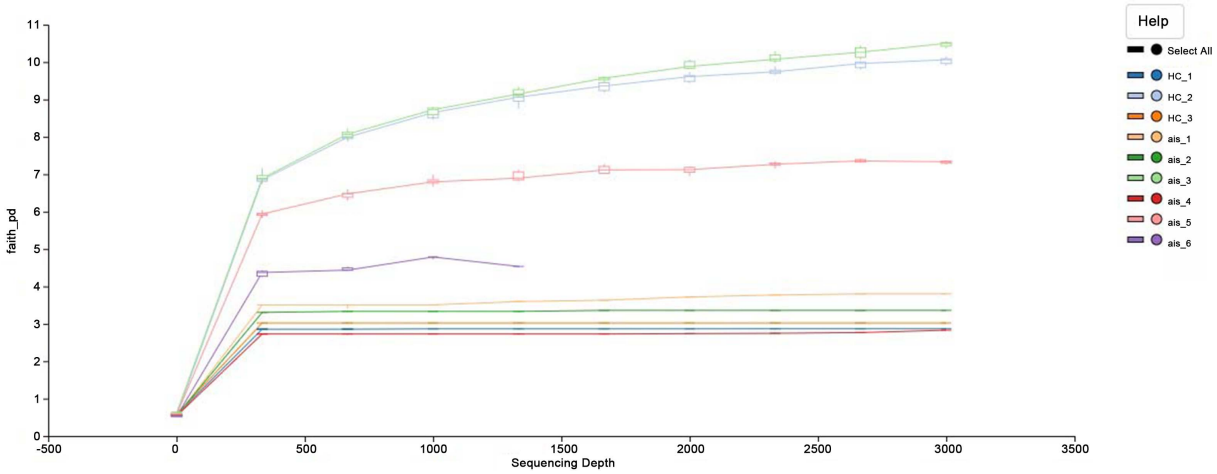


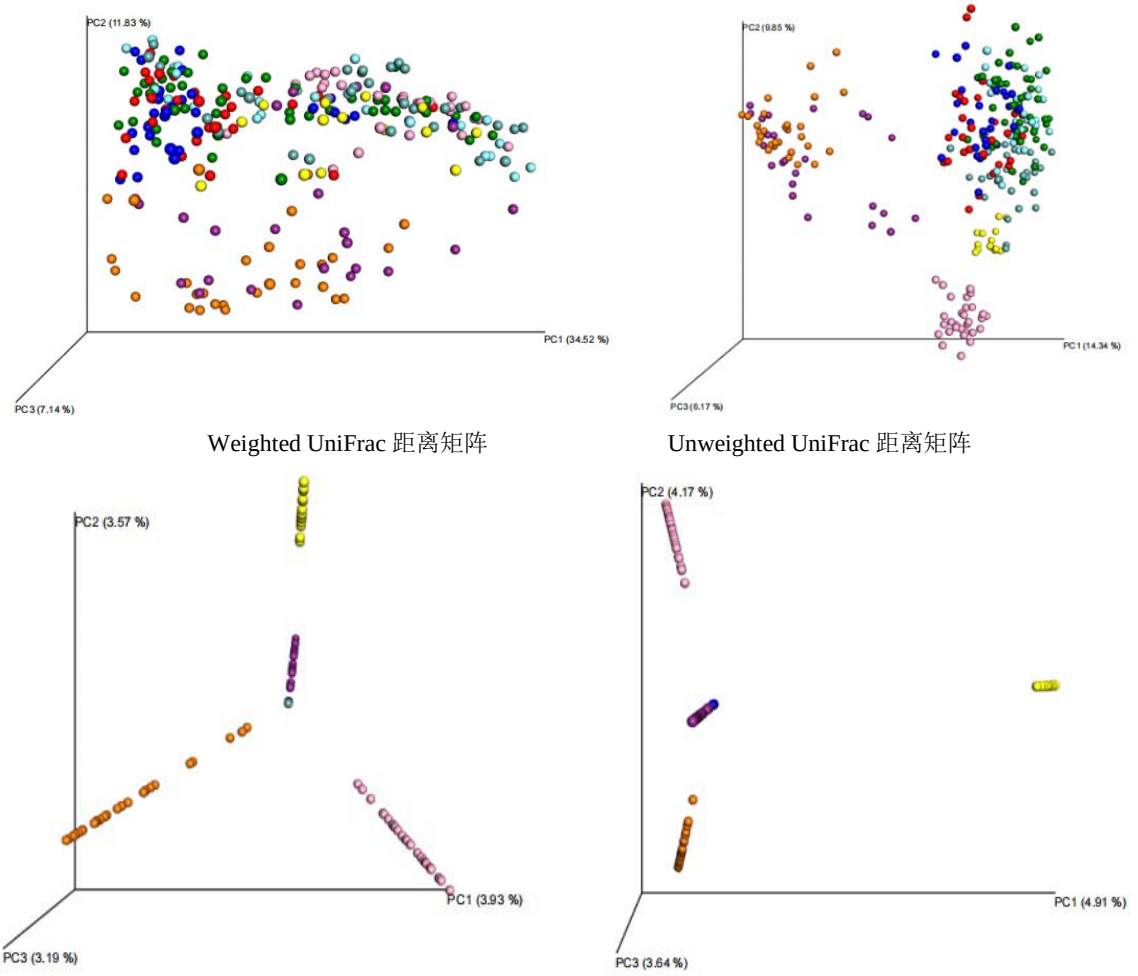
Figure 6. Rarefaction curves generated using the Faith's PD metric
图 6. Faith PD 评估方法绘制稀释曲线

2) Beta 多样性分析

在 Beta 多样性分析中，主要使用 Weighted UniFrac、Unweighted UniFrac、Bray-Curtis 和 Jaccard 等四种距离度量方法进行计算，并通过 PCoA (主坐标分析)进行可视化。PCoA 分析显示，MDD 组和 CON 组的样本在空间分布上有明显的分离，尤其在 Unweighted UniFrac 距离度量下，分离效果最为显著(p-value < 0.001)。这表明，脑卒中患者的肠道菌群结构与健康对照组存在显著差异。Bray-Curtis 和 Jaccard 指数的分析进一步验证了这一点。不同组别的菌群组成差异提示脑卒中可能通过改变肠道微生物群落的组成，间接影响脑卒中的发生和恢复过程。如图 7 所示的 Beta 多样性 PCoA 分析图，展示了不同状态组之间的群落结构差异。

3. 结果

通过 Alpha 多样性分析，结果显示脑卒中患者的肠道菌群多样性显著低于健康对照组，与 Yamashiro 等报道的日本卒中队列结果一致[4]。尤其在 Shannon 指数分析中，脑卒中患者组和健康对照组(CON 组)之间的差异最为显著(p-value < 0.01)，说明脑卒中可能导致肠道菌群的多样性减少。相较于健康人群，



Weighted UniFrac 距离矩阵　　Unweighted UniFrac 距离矩阵

Bray-Curtis 距离矩阵　　Jaccard 距离矩阵

Figure 7. Beta-diversity distance-matrix results
图 7. Beta 多样性计算距离矩阵结果

脑卒中患者的肠道菌群表现出较低的物种丰富度和均匀度。这与已有文献中的发现相一致，即肠道菌群的失调可能会导致免疫系统功能异常，从而增加脑卒中的发生风险[5]。同时，我们观察到 LPS 生物合成途径显著富集，这一功能失衡与 Karlsson 等在动脉粥样硬化患者中的宏基因组研究相呼应[6]。

3.1. Alpha 多样性组间显著性分析和可视化

在本研究中，我们使用 QIIME2 中的 alpha-group-significance 命令对计算得到的 Alpha 多样性指标进行了组间显著性分析，尤其是对 Faith PD 指数进行了深入探讨。Faith PD 指数是一种基于系统发育树的多样性度量方法，它通过累加样本中每个 OUT (操作性分类单元)的代表序列在系统发育树上的距离来计算，从而得出每个样本的 Faith PD 值。通过这种方式，我们能够评估样本内物种的进化多样性。

如图 8 所示，Faith PD 指数箱线图展示了不同组别间在 Faith PD 指数上的显著性差异。分析结果表明，部分组别之间没有表现出显著差异。例如，HC_1 组与 ais_4 组、HC_1 组与 HC_3 组之间的 Faith PD 值差异不显著。类似地，HC_2 组与 ais_3 组、ais_1 组与 ais_2 组之间也未表现出显著差异。这表明，尽管某些组之间的菌群表现出差异，但并非所有组之间都表现出显著的 Alpha 多样性差异。

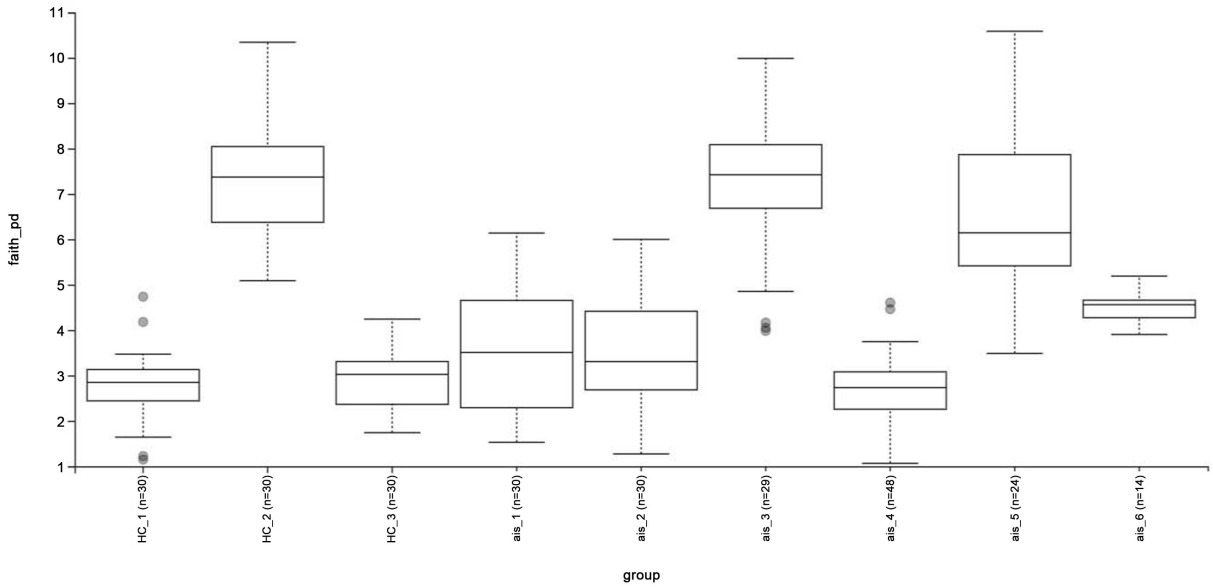


Figure 8. Boxplot of Faith's PD index
图 8. Faith PD 指数箱线图

此外，我们还进行了基于 Observed Features 指数的组间显著性统计，结果显示 HC_1 组和 ais_4 组、ais_1 组和 ais_2 组之间没有显著差异。如图 9 所示，Observed Features 指数箱线图，展示了不同组间物种丰富度的显著性差异。

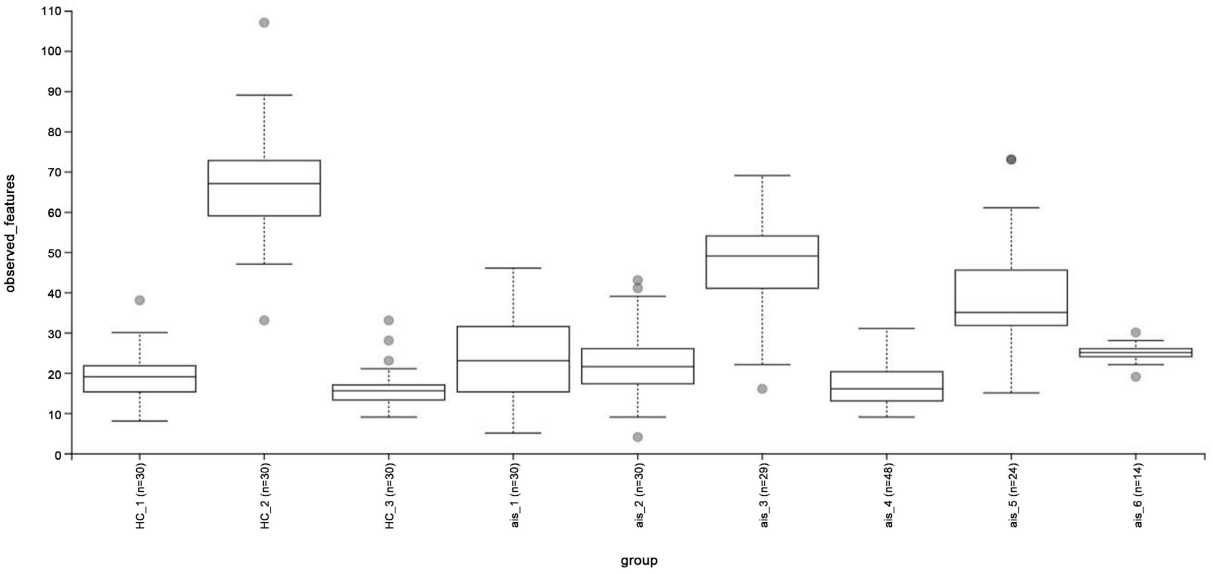


Figure 9. Boxplot of Observed Features index
图 9. Observed Feature 指数箱线图

接着，我们通过 Evenness 指数分析了不同组间物种分布的均匀性。Evenness 指数衡量了物种分布的均匀度。根据分析结果，HC_3 组与 ais_5 组、ais_2 组与 ais_4 组、ais_3 组与 ais_6 组之间的均匀度差异也未达到显著水平。如图 10 所示，Evenness 指数箱线图，展示了不同组间物种分布均匀性的显著性差异。

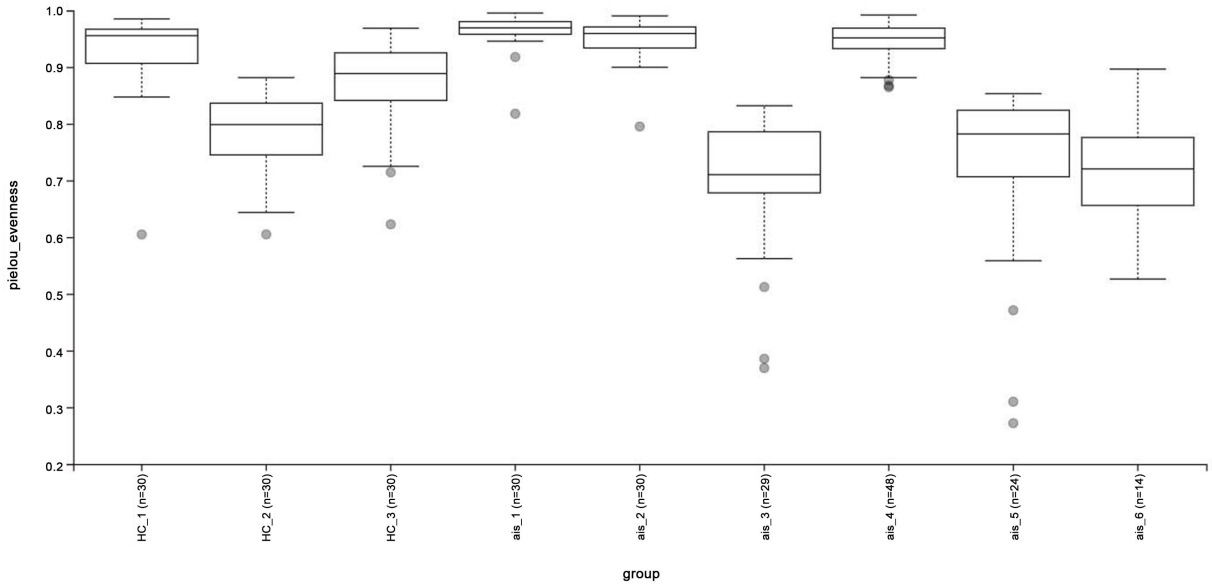


Figure 10. Boxplot of Evenness index
图 10. Evenness 指数箱线图

最后，我们还进行了基于 Shannon 指数的组间显著性统计分析，Shannon 指数综合考虑了物种的丰富度和均匀度，值越高，表示多样性越高。分析结果表明，HC_1 组与 ais_4 组、HC_3 组与 ais_6 组、ais_1 组与 ais_2 组、ais_3 组与 ais_5 组之间的 Shannon 指数差异并不显著。如图 11 所示，Shannon 指数箱线图，展示了不同组间在多样性方面的显著性差异。

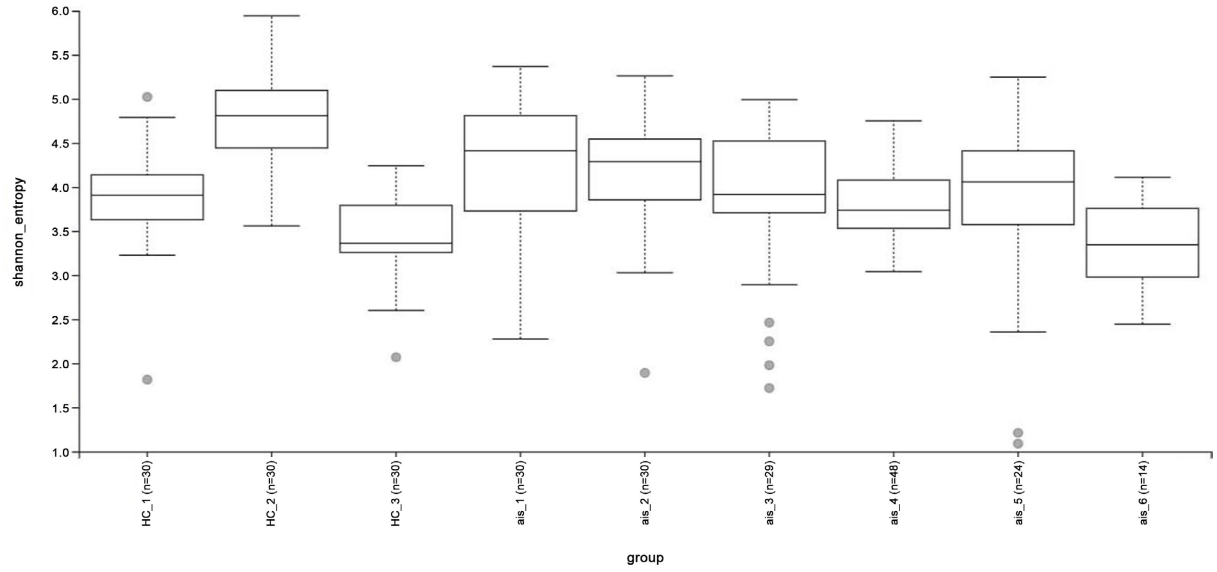


Figure 11. Boxplot of Shannon index
图 11. Shannon 指数箱线图

3.2. Beta 多样性指数的组间差异分析

在 Beta 多样性分析中，我们采用了 Unweighted UniFrac 距离来计算各组间微生物群落结构的差异。

结果表明，Unweighted UniFrac 距离的 p 值为 0.001，说明不同组别之间在微生物组成上存在显著的统计学差异。如图 12 所示，基于 Unweighted UniFrac 距离的组间差异性箱线图，展示了不同组别间微生物群落结构的显著性差异。分析结果表明，HC_2 组和 ais_6 组之间表现出较为明显的差异。

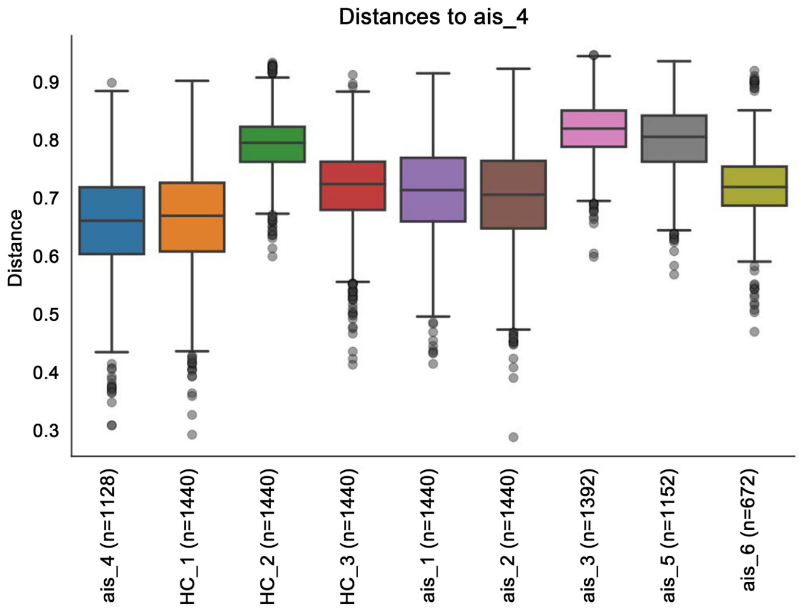


Figure 12. Inter-Group variability boxplots based on unweighted UniFrac distances
图 12. 基于 unweighted UniFrac 距离组间各分组差异性箱图

4. 讨论

本研究通过分析脑卒中患者的 16S 扩增子测序数据，揭示了脑卒中患者肠道菌群的多样性、组成和代谢功能与健康对照组之间的显著差异。我们首先发现脑卒中患者的肠道菌群多样性显著低于健康对照组。这一发现表明脑卒中可能通过影响肠道菌群的多样性，进而影响宿主的免疫系统、神经系统功能以及其他生理功能。

Shannon 指数和 Faith PD 指数的分析结果进一步证实了这一点，脑卒中患者在这些指标上的得分明显低于健康人群，说明卒中后肠道菌群的物种种类和丰富度受到影响，且菌群的分布也更加不均匀。这可能与卒中后神经炎症、免疫系统紊乱以及肠道屏障功能损伤等因素有关。研究表明，卒中后肠道微生物群的变化不仅是脑卒中的一个后果，动物实验更提示其可通过调节肠道 $\gamma\delta$ T 细胞-IL-17 通路反向影响脑梗死体积[7]，从而也可能在卒中的发生和进展过程中扮演着重要的角色[8]。

其次，分析结果还表明，某些菌属如 Prevotella 和 Campilobacterota 的丰度波动与卒中后并发症(如神经炎症)密切相关。普雷沃菌属(Prevotella)在卒中诱发的神经炎症中可能起着重要作用，而 Bacteroides 和 Bifidobacterium 等益生菌则有助于维持健康的肠道微生物群结构。Prevotella 的减少可能导致肠道免疫功能的失调，进而加剧卒中的病理过程。Campilobacterota 在卒中患者中的增加，尤其是在血管性疾病和神经疾病患者中，提示其可能与脑血管事件密切相关，尤其是它在卒中后期的动态变化，可能与血脑屏障的破坏及神经保护机制的改变有关。

此外，肠道菌群的变化可能是卒中后期发生感染的一个潜在因素。研究表明，肠道菌群失调会促使炎症反应的增强，这可能导致全身性免疫反应的失调，并加剧卒中的后遗症，如神经损伤和认知障碍[9]。卒中后的脑源性免疫抑制综合征可显著提高感染发生率[10]，而 Swidsinski 等对结肠活检的原位杂交分析

进一步揭示卒中患者黏液层变薄、菌体贴壁增加[11]，共同强调了肠屏障损伤在卒中后并发症中的核心地位。

然而，本研究也存在一些局限性。虽然本研究首次系统地比较了脑卒中患者与健康对照者的肠道微生物群组成，但其结论仍须建立在充分审视研究设计与方法学局限的基础上加以谨慎解读。由于采用横断面设计，所有样本仅在单一时间点采集，既难以判断菌群改变是卒中的诱因还是结果，也无法描摹从急性到慢性阶段的动态演变；公共数据库元数据的不完整又使饮食结构、抗生素或质子泵抑制剂使用、合并心血管危险因素等关键混杂变量可能残留，即便在 α/β 多样性比较中使用非参数检验，仍无法完全排除地区差异和批次效应造成的偏倚；此外，16S rRNA 扩增子测序在分辨率上受限，无法解析菌株－功能基因－代谢物层面的细微差异，基于推断算法的代谢通路预测亦亟需宏基因组、宏转录组或靶向代谢组学予以验证；六个病例亚组在卒中亚型、治疗方案及并发症方面存在显著差异，加大了组内方差并可能稀释真实效应。基于上述因素，本研究结果仅能揭示统计学层面的关联，而不具有因果推断力[12]。

在此基础上，我们提出两条值得进一步实验验证的机制性假说：第一，Prevotella 的显著减少或导致短链脂肪酸(SCFA)生成不足，削弱肠－血脑屏障功能，使外周炎症因子通过 Toll-like receptor 4 (TLR4)-NLRP3 炎症小体信号轴进入中枢并加重神经炎症；第二，Campylobacterota 的富集可能增加菌源性脂多糖(LPS)及环二鸟苷酸－腺苷酸(c-di-GMP)的负荷，进而激活髓样细胞 cGAS-STING 通路，上调I型干扰素水平，从而影响卒中急性期免疫抑制与慢性期组织重塑。这两条假说可通过卒中模型小鼠的粪菌移植联合受体敲除实验，以及溯源培养、宏转录组和靶向代谢组三位一体的策略进一步加以检验。

此外，虽然本研究展示了肠道菌群与脑卒中之间的关系，但无法确定肠道菌群的变化是否为脑卒中的直接原因。因此，未来的纵向研究将有助于阐明肠道菌群的变化与脑卒中发生之间的因果关系[13]。此外，干预实验如益生菌治疗和粪菌移植将有助于验证肠道菌群对卒中患者恢复的影响。

5. 结论

本研究系统比较了脑卒中患者与健康对照者的肠道菌群结构，观察到 Prevotella 与 Campylobacterota 等菌属在卒中患者中的相对丰度出现明显波动；此类丰度变化与脑卒中相关的神经炎症、代谢紊乱及免疫反应失衡呈显著关联[14]。尤其是，在卒中后期 Prevotella 丰度的持续下降与神经炎症指标呈负相关，而 Campylobacterota 的增加则与卒中相关的血管性病变和神经损伤指标呈正相关。

通过对两组肠道菌群的系统性比较，本研究进一步揭示了肠道微生态与脑卒中之间可能存在的复杂关联网络。Bacteroides 与 Bifidobacterium 等益生菌在健康人群中的丰度较高，而在卒中患者中显著降低，提示这些菌属与肠道屏障稳态及免疫调节功能之间具有潜在联系。Iadecola 等人指出 DAMPs-诱发的先天免疫激活和淋巴细胞浸润加剧缺血损伤；脑损伤还抑制骨髓－脾脏免疫，易致感染，建议靶向 TLR/NLRP3-IL-1β 轴，协调中枢－外周免疫以改善预后[15]。

未来研究亟需结合宏基因组学、代谢组学等多组学技术，深入解析上述特定菌属在神经炎症、免疫调节及卒中恢复过程中的具体功能，并利用动物模型和干预性试验验证其作用机制。进一步阐明肠道菌群－宿主互作的功能潜势，有望为开发益生菌补充或其他微生态调节策略提供科学依据，为脑卒中的预防与康复开辟新的研究方向与临床契机。

基金项目

国家级大学生创新创业项目(202310617015)。重庆市自然科学基金项目(cstc2021jcyj- msxmX0848)。

参考文献

[1] Bolyen, E., Rideout, J.R., Dillon, M.R., et al. (2019) Reproducible, Interactive, Scalable and Extensible Microbiome Data Science Using QIIME 2. *Nature Biotechnology*, **37**, 852-857.

[2] Callahan, B.J., McMurdie, P.J., Rosen, M.J., Han, A.W., Johnson, A.J.A. and Holmes, S.P. (2016) DADA2: High-Resolution Sample Inference from Illumina Amplicon Data. *Nature Methods*, **13**, 581-583. https://doi.org/10.1038/nmeth.3869

[3] Quast, C., Pruesse, E., Yilmaz, P., Gerken, J., Schweer, T., Yarza, P., *et al.* (2012) The SILVA Ribosomal RNA Gene Database Project: Improved Data Processing and Web-Based Tools. *Nucleic Acids Research*, **41**, D590-D596. https://doi.org/10.1093/nar/gks1219

[4] Yamashiro, K., Tanaka, R., Urabe, T., Ueno, Y., Yamashiro, Y., Nomoto, K., *et al.* (2017) Gut Dysbiosis Is Associated with Metabolism and Systemic Inflammation in Patients with Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **12**, e0171521. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171521

[5] 柴逢梅. 肠道微生物与动脉粥样硬化性脑卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10651-10655.

[6] Karlsson, F.H., Fåk, F., Nookaew, I., Tremaroli, V., Fagerberg, B., Petranovic, D., *et al.* (2012) Symptomatic Atherosclerosis Is Associated with an Altered Gut Metagenome. *Nature Communications*, **3**, Article No. 1245. https://doi.org/10.1038/ncomms2266

[7] Benakis, C., Brea, D., Caballero, S., Faraco, G., Moore, J., Murphy, M., *et al.* (2016) Commensal Microbiota Affects Ischemic Stroke Outcome by Regulating Intestinal $\gamma\delta$ T Cells. *Nature Medicine*, **22**, 516-523. https://doi.org/10.1038/nm.4068

[8] 赵玲, 杨玲, 郭勇, 等. 中风预防和治疗的新见解: 肠道微生物组[J]. 细胞分子神经生物学, 2022, 42(2): 455-472.

[9] Parr, E., Ferdinand, P. and Roffe, C. (2017) Management of Acute Stroke in the Older Person. *Geriatrics*, **2**, Article 27. https://doi.org/10.3390/geriatrics2030027

[10] Chamorro, A., Urra, X. and Planas, A.M. (2007) Infection after Acute Ischemic Stroke: A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression. *Stroke*, **38**, 1097-1103. https://doi.org/10.1161/01.str.0000258346.68966.9d

[11] Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Krüger, M. and Kirsch, S. (2012) Central Nervous System and the Colonic Bioreactor: Analysis of Colonic Microbiota in Patients with Stroke Unravels Unknown Mechanisms of the Host Defense after Brain Injury. *Intestinal Research*, **10**, 332-342. https://doi.org/10.5217/ir.2012.10.4.332

[12] Sekeljic, V., Bataveljic, D., Stamenkovic, S., Ułamek, M., Jabłoński, M., Radenovic, L., *et al.* (2011) Cellular Markers of Neuroinflammation and Neurogenesis after Ischemic Brain Injury in the Long-Term Survival Rat Model. *Brain Structure and Function*, **217**, 411-420. https://doi.org/10.1007/s00429-011-0336-7

[13] Radenovic, L., Nenadic, M., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., Czuczwar, S.J., Andjus, P.R., *et al.* (2020) Heterogeneity in Brain Distribution of Activated Microglia and Astrocytes in a Rat Ischemic Model of Alzheimer's Disease after 2 Years of Survival. *Aging*, **12**, 12251-12267. https://doi.org/10.18632/aging.103411

[14] Ułamek-Kozioł, M., Czuczwar, S.J., Januszewski, S. and Pluta, R. (2020) Proteomic and Genomic Changes in Tau Protein, Which Are Associated with Alzheimer's Disease after Ischemia-Reperfusion Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 892. https://doi.org/10.3390/ijms21030892

[15] Iadecola, C. and Anrather, J. (2011) The Immunology of Stroke: From Mechanisms to Translation. *Nature Medicine*, **17**, 796-808. https://doi.org/10.1038/nm.2399