

·综述·

创伤性脑损伤中“脑-肠轴”调节机制的研究进展

胡博玄, 刘子华, 赵小云, 刘红朝

摘要 创伤性脑损伤(TBI)具有高发病率、高致残率、高致死率的特点。其治疗除处理颅脑损伤外,还需要关注损伤后出现的一系列继发性损伤和并发症。肠道微生物群和中枢神经系统之间的双向信号通路,称为脑-肠轴。研究证实,在TBI的继发性损伤中,存在具有双向调节作用的脑-肠轴,影响着TBI的进展与预后,但目前关于脑-肠轴在TBI后的功能和机制尚未完全明确。本综述将对TBI后脑-肠轴的双向调节机理研究进展进行总结分析。

关键词 脑-肠轴; 创伤性颅脑损伤; 肠道微生物群

中图分类号 R741;R741.02;R651.1 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221136

本文引用格式:胡博玄, 刘子华, 赵小云, 刘红朝. 创伤性脑损伤中“脑-肠轴”调节机制的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(10): 601-603, 617.

Progress in Research on the “Brain–Gut Axis” Regulation Mechanism in Traumatic Brain Injury

HU Boxuan, LIU Zihua, ZHAO Xiaoyun, LIU Hongchao. Department of Neurosurgery, Xinhua Hospital Affiliated with Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430015, China

Abstract Traumatic brain injury (TBI) is characterized by high morbidity, high disability rate, and high mortality. In addition to treating intracranial injuries, treatment of TBI also requires attention to a series of secondary injuries and complications that occur after injury. The bidirectional signaling pathway between the intestinal microbiome and the central nervous system is known as the brain-gut axis. Research has confirmed that in the secondary injury of TBI, there exists a brain-gut axis with bidirectional regulation affecting the progression and prognosis of TBI, but the functional and mechanistic aspects of the brain-gut axis after TBI have not yet been fully clarified. This review will summarize and analyze the progress in research on the bidirectional regulation mechanism of the brain-gut axis after TBI.

Keywords brain-gut axis; traumatic brain injury; gut microbiota

创伤性脑损伤(traumatic brainin jury, TBI)具有高发病率、高致残率、高致死率的特点。其治疗除处理颅脑损伤外,还需要关注损伤后出现的一系列继发性损伤和并发症。大量的动物实验和临床研究证实,在TBI的继发性损伤中,存在具有双向调节作用的“脑-肠轴”,影响着TBI的进展与预后。但目前关于脑-肠轴的机制尚未完全明确,本综述将对脑-肠轴的双向调节机理研究进展进行总结分析。

1 脑-肠轴

TBI初始的物理冲击对大脑造成直接损伤,被称为原发性损伤。在原发性损伤后的几小时乃至几天内会继发出现线粒体功能障碍、神经元变性、脑血流受阻、炎症、血脑屏障功能障碍和水肿形成^[1],直接影响患者的预后,积极寻找治疗TBI及其继发性损伤与其他并发症的有效手段有重要的临床意义。

有研究发现颅脑的病理生理变化与肠道内的一系列改变相关联,对病情的恶化或好转有一定的影响。一方面,TBI后肠道的功能与状态随之发生改变,包括肠道通透性、肠道运动、炎症反应和肠道菌群等方面变化;另一方面,肠道的变化也会反馈给大脑,来自肠道的信号,包括营养素、机械刺激、微生物

群及其代谢产物(如短链脂肪酸等),通过神经、免疫和内分泌(肠内分泌细胞释放的激素)等机制调节大脑功能。这种肠道微生物群(gut microbiota, GM)和中枢神经系统之间的双向信号通路,称为脑-肠轴(brain-gut axis),亦称微生物群-肠-脑轴^[2]。

中枢神经系统和肠道微生物群之间的信号通路是双向的。中枢神经系统自上而下影响肠道微生物群的信号通路包括:自主神经系统、肠神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴和免疫通路。自下而上信号传导的有神经元和非神经元2种不同途径,迷走神经在肠道和大脑之间双向传递重要信息方面起着关键作用,微生物代谢产物和肠道分泌的脑肠肽刺激传入纤维传递到下丘脑神经元,影响垂体的分泌^[3]。最近研究表明,脑-肠轴参与了许多神经疾病尤其是TBI和脊髓损伤的发病机制^[3],本文将对此机制进行综述。

2 TBI对肠道的影响

2.1 形态学改变

TBI会导致肠道形态学发生改变,但在不同实验中,其变化不尽相同。有研究发现小鼠在遭受TBI后会出现肠道水肿、黏膜萎缩、绒毛变短和溃疡形成^[4]。而中度TBI小鼠模型中,出现了肠道黏膜加

作者单位

湖北中医药大学
附属新华医院/
湖北省中西医结合医院神经外科

武汉 430015

基金项目

湖北省卫生厅科技攻关项目(No.
jx4b42)

收稿日期

2022-12-11

通讯作者

刘红朝
liuhongchao838
@163.com

深、平滑肌增厚等形态学改变^[5]。也有研究显示TBI导致了肠粘膜层炎症、胃肠道溃疡和穿孔，并认为这些形态学的变化是胃肠粘膜保护性(粘膜血流、粘液-碳酸氢盐屏障、前列腺素等)和破坏性(胃酸、胃蛋白酶和胆汁酸)机制之间的失衡^[6]。

2.2 TBI后肠道的通透性变化

TBI对肠道的一个重要影响是导致肠道通透性显著升高。有学者利用依文思蓝渗漏实验发现果蝇在TBI后其肠道的渗透性会增加，并出现上述形态学的改变^[4]。而肠道通透性增加，使肠内容物异常渗出，也导致肠道微生物的改变和移位^[7]，从而影响正常生理功能。有研究发现TBI动物的胞质紧密连接蛋白1(ZO-1)和闭合蛋白(occludin)的表达显著减少，这可能是TBI后胃肠功能障碍的一个重要原因^[8]。而肠道通透性的缺陷通常会导致一种先天性的免疫反应，使慢性炎症水平升高，并进一步加重已有疾病^[9]。

TBI导致肠道通透性变化的原因很大程度上与TBI后的自主神经系统功能障碍有关。首先，创伤的应激反应可导致肾上腺髓质和交感神经末梢释放大量儿茶酚胺，引起全身交感神经兴奋性增加，出现内脏血管痉挛，胃肠道的血流灌注减少，肠粘膜因缺血缺氧而损伤，进而出现肠道屏障功能障碍。再灌注后释放出的氧自由基也同样进一步加重黏膜损伤^[10-12]。此外，过量的儿茶酚胺还可导致胃肠道运动障碍，包括胃轻瘫和食物不耐受^[11]。免疫反应也是造成肠道损伤的因素之一。TBI激活免疫系统，导致炎症介质如核因子κB、肿瘤坏死因子-α与白细胞介素1β(IL-1β)等的释放，加剧了肠黏膜损伤^[10]。TBI重症患者也可表现出免疫反应的抑制，此时通常非致病性的大肠杆菌菌株可以引发感染^[11]。

2.3 TBI后肠道微生物群的变化

肠道微生物群是近来许多医学学科研究的热点，指的是定植于消化道的细菌、古细菌(archaea)、病毒和真核微生物的集合。肠道微生物群包含数以万亿计的微生物、1000多种已知细菌，其基因比人类基因组多约100150倍。在门的水平上，肠道微生物群主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形杆菌门和疣微菌门^[13]，其中，厚壁菌和拟杆菌约占所有细菌的90%^[14]。肠道微生物群功能多样，除参与碳水化合物代谢、纤维降解和免疫维持等以外，还参与调节神经生理支配的行为。肠道微生物群在宿主的健康和疾病过程中，尤其是在中枢神经系统中起着关键作用，通过多种途径参与病理生理活动^[15]。TBI可导致肠道微生物群发生变化是被证实的事实。有研究发现，与对照组相比，TBI患者肠道菌群的相对丰度与多样性在属和种的级别上存在显著差异^[16]。MahajanC等^[17]研究了TBI患者的肠道微生物群特征，发现入院后第0、3和7天的直肠拭子中的检出的微生物属于变形杆菌门，这证明了TBI与变形杆菌的广泛定植有关。Hou等^[18]发现TBI患者中肠球菌、拟副杆菌、阿克曼氏菌和拉克罗斯特菌的丰度显著增加，而双歧杆菌和粪杆菌的丰度降低。在控制性脑皮质撞击小鼠模型中，在伤后24 h的小鼠肠道微生物群中，格氏乳杆菌、黄瘤胃球菌和凸腹真杆菌显著减少，而沟壁真杆菌(Eubacteriumsulci)和甲酸马文布莱恩菌显著增加^[19]。

动物实验证实TBI损伤的严重程度与多种细菌丰度的变化相关^[2]。Nicholson等^[1]发现TBI后2 h大鼠肠道微生物就发生了变化，厚壁菌/拟杆菌比率降低，微生物组成的改变与MRI显示的损伤体积峰值和行为功能缺陷显著相关，都几乎发生在相同的时间内，即伤后2~3天^[1]。Anastasiia等^[20]发现TBI引起了大鼠26个细菌属丰度的变化，同时TBI还改变了几种代谢产物的浓度，特别是瓜氨酸和色氨酸。有趣的是，Angoa-Perez等^[21]发现，反复的轻度TBI并不会引起肠道微生物群组成的改变。

尽管在TBI患者与动物模型中都观察到TBI后肠道微生物群构成的差异，但其具体的调节机制依然不清楚。肠道是人体内最大的免疫器官，肠道中的免疫系统在维持宿主和共生菌之间的共生关系方面起着重要作用，TBI后肠道微生物群的变化或许与TBI引起的全身免疫反应综合征有关^[11]。Houlden等^[22]认为TBI后肠道微生物群的改变与从自主神经系统释放到肠道的去甲肾上腺素增加有关。有研究认为，可能是TBI诱导的胆囊收缩素水平升高，通过迷走神经传入的改变激活迷走神经抑制通路，导致肠道功能障碍；抑或是肠道通过上调糖蛋白的表达动员免疫细胞，并激活炎症信号，从而导致黏膜完整性的改变^[3]。还有研究发现肠道即细菌微生物的结构成分的变化可以被下丘脑神经元直接感受到^[23]。

3 肠道变化对TBI的影响

3.1 肠道菌群对TBI预后的影响

肠道微生物群和大脑通过各种途径相互交流，包括免疫系统、色氨酸代谢、迷走神经和肠神经系统^[24]。另一方面肠道细菌定植在内分泌系统的发育和成熟中起主要作用，而内分泌系统是中枢神经系统功能的基础^[25]。

益生菌治疗可缓解TBI患者全身炎症反应，降低医院感染率，提高TBI患者的恢复能力，这可能是益生菌通过影响色氨酸相关通路减轻炎症性肠道损伤实现的^[3]。许多动物实验也证实了肠道细菌对颅脑有保护作用。研究发现接受保加利亚乳杆菌专有裂解制剂IAB处理过的果蝇的负趋地性反应随年龄增长而衰减得更少，IAB治疗具有高度的保护性，并有助于维持TBI后果蝇的攀爬行为^[26]。酪酸梭状芽孢杆菌被证实可以通过提高TBI小鼠肠胰高血糖素样肽1的分泌来减轻其血脑屏障损伤，缓解脑水肿，改善神经退行性变和神经功能缺损^[27]。而嗜酸乳杆菌可降低血脑屏障通透性，增加小鼠TBI后损伤区域存活神经元数量，减少变形神经元数量，从而改善TBI小鼠预后^[28]。

粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗神经损伤也表现出一定潜力。FMT可以恢复TBI后肠道微生物群的失调，保护TBI小鼠的神经认知功能，改善神经功能缺损^[29,30]。FMT治疗脊髓损伤小鼠通过增加血管灌注和周细胞覆盖来保护血脊髓屏障的完整性，可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的活化，并增强神经营养因子的分泌^[31]。炎症抑制和营养因子上调，二者共同重新平衡损伤部位的生态位(niche)内环境稳态，有利于神经修复和再生过程，显著保护脊髓组织，最终促进神经功能恢复。

TBI患者普遍出现低氨基酸血症,包括苯丙氨酸及酪氨酸在内的多种必需氨基酸和非必需氨基酸浓度均有所降低,而苯丙氨酸和酪氨酸是多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素的前体,这些变化可能会对TBI患者的大脑结构、注意力、认知功能和情绪等方面产生负面影响^[30]。

3.2 肠道菌群失调加重颅内的炎症

实验证明肠道菌群失调会改变肠道的免疫稳态,通过改变树突状细胞活性,导致调节性T细胞增加和生产白细胞介17(IL-17)的γδT细胞减少,从而影响身体的炎症反应^[32]。虽然微生物群对免疫细胞的调节发生在肠道,但外周免疫细胞也可以向脑膜迁移来调控大脑功能^[33]。随着脑膜淋巴管的发现,大脑不再是免疫特权部位。颅内的功能性脑膜淋巴管可排出脑脊液,引流免疫细胞,并与宿主的其他器官传递信号^[34]。由肠道细菌合成的短链脂肪酸是肠道菌群与免疫系统之间沟通的重要载体之一,短链脂肪酸在TBI的病理过程中主要发挥着增强肠道屏障功能和调控免疫、减轻神经炎症两方面的作用^[35],而在TBI导致免疫系统激活后,相当数量的T细胞从肠道迁移到损伤的大脑,加剧了颅内的炎症反应^[36]。

小胶质细胞也是调控大脑炎症的重要一环,微生物通过其代谢产物如短链脂肪酸等调控着小胶质细胞^[25]。实验证实,在TBI后,渗漏的肠道允许毒性细菌成分如脂多糖进入循环,通过激活小胶质细胞来介导神经炎症^[37]。TBI后6 h内血脑屏障的通透性可增加至正常值的4倍,这加剧了脂多糖暴露等引起的肠道菌群失调诱导的神经炎症^[3]。TBI小鼠感染鼠柠檬酸杆菌后加重胶质细胞介导的炎症的程度,并使TBI程度恶化^[5],而在给予益生菌治疗后,小鼠的小胶质细胞过度激活得到抑制,全身炎症、病态行为减少^[38]。

3.3 肠道通透性改变对血脑屏障的影响及调节

肠道屏障功能障碍尤其是通透性增加时,内源性脂多糖通过有缺陷的肠道紧密连接“泄漏”到循环系统中,激活免疫细胞应对肠道刺激时释放的促炎因子,导致血脑屏障透性升高,使循环中的免疫细胞和介质进入大脑,从而激活小胶质细胞并触发神经炎症反应^[9,11]。侧向液压冲击伤小鼠模型证实TBI后早期肠道屏障功能障碍、内毒素血症与神经运动障碍的严重程度的相关性,而远期的内毒素血症与TBI后癫痫相关^[39]。

有研究表明因TBI而升高的肠道通透性可以通过补充益生菌而显著降低,从而减轻TBI引起的内毒素血症,抑制全身性免疫系统失调,避免在外周过度激活大脑的小胶质细胞^[12]。有学者认为使用益生菌降低肠道的通透性治疗TBI是通过调节下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴来实现的,因为服用益生菌与血浆促肾上腺皮质激素和皮质酮浓度降低以及下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子表达减少有关^[40]。

4 展望

TBI对胃肠道有着深远的影响,值得注意的是,TBI的存活者比同龄健康人群更容易死于消化系统疾病。脑-肠轴在维持胃肠道稳态中的重要性突出地表明其可能是一个TBI的可行治

疗靶点,为临床治疗TBI提供了新的治疗思路,特别是那些有胃肠道合并症的患者。目前,针对自主神经功能障碍(减少交感神经激活或恢复迷走神经张力)、微生物菌群失调(益生菌或FMT)和/或全身炎症(新兴的纳米疗法)的治疗可能是最有前景的。但该领域研究结果依然不太完善,还需要多中心、大规模、高质量的研究数据来帮助制定更为明确的治疗指南。进一步认识脑-肠轴在TBI中作用的机制,或许能够发现新的具有临床意义的治疗靶点与治疗方式,改善TBI患者的预后。

参考文献

- [1] Nicholson SE, Watts LT, Burmeister DM, et al. Moderate Traumatic Brain Injury Alters the Gastrointestinal Microbiome in a Time-Dependent Manner[J]. Shock, 2019, 52(2): 240-248.
- [2] Weaver JL. The Brain-Gut Axis: A Prime Therapeutic Target in Traumatic Brain Injury[J]. Brain Res, 2020, 1753: 147225.
- [3] Yuan B, Lu XJ, Wu Q. Gut Microbiota and Acute Central Nervous System Injury: A New Target for Therapeutic Intervention[J]. Front Immunol, 2021, 12: 800796.
- [4] 李亚丹, 周子伟, 吴迪, 等. 脑创伤治疗的新靶点: 脑-肠轴[J]. 天津医药, 2021, 49(8): 887-891.
- [5] Ma EL, Smith AD, Desai N, et al. Bidirectional brain-gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 56-69..
- [6] Iftikhar PM, Anwar A, Saleem S, et al. Traumatic brain injury causing intestinal dysfunction: A review[J]. J Clin Neurosci, 2020, 79: 237-240.
- [7] 吴依凡, 杜东霖, 孙晓川. 微生物-肠道-脑轴在神经系统疾病中的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(1): 143-146.
- [8] Bansal V, Costantini T, Kroll L, et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis[J]. J Neurotrauma, 2009, 26(8): 1353-1359.
- [9] Sundman MH, Chen NK, Subbian V, et al. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 31-44.
- [10] Pengfei Pan, Yunlin Song, Xinxin Du, et al. Intestinal barrier dysfunction following traumatic brain injury[J]. Neurol Sci, 2019, 40(6): 1105-1110.
- [11] Hanscom M, Loane DJ, Shea-Donohue T. Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury[J]. J Clin Invest, 2021, 131(12): e143777.
- [12] Zhang X, Jiang X. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(1): 114-123.
- [13] Tyler Patterson T, Grandhi R. Gut Microbiota and Neurologic Diseases and Injuries[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1238: 73-91.
- [14] 马漠, 刘煜. 肠道菌群与肥胖症的关系及其在肥胖症治疗中的应用[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(11): 726-728.
- [15] Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut microbiota: the brain peacekeeper[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 345.
- [16] Urban RJ, Pyles RB, Stewart CJ, et al. Altered Fecal Microbiome Years after Traumatic Brain Injury[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(8): 1037-1051.
- [17] Mahajan C, Khurana S, Kapoor I, et al. Characteristics of Gut Microbiome After Traumatic Brain Injury[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2021, 35(1): 86-90.
- [18] Hou Y, Xu L, Song S, et al. Oral Administration of Brain Protein Combined With Probiotics Induces Immune Tolerance Through the Tryptophan Pathway[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 634-631.
- [19] Treangen TJ, Wagner J, Burns MP, et al. Traumatic Brain Injury in Mice Induces Acute Bacterial Dysbiosis Within the Fecal Microbiome[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2757.
- [20] Taraskina A, Ignatyeva O, Lisovaya D, et al. Effects of Traumatic

方案。今后尚需进一步研究确定CIE的危险因素和作用机制。

参考文献

- [1] Spina R, Simon N, Markus R, et al. Recurrent contrast-induced encephalopathy following coronary angiography[J]. Intern Med J, 2017, 47: 221-224.
- [2] Zevallos CB, Dandapat S, Ansari S, et al. Clinical and imaging features of contrast-induced neurotoxicity after neurointerventional surgery[J]. World Neurosurg, 2020, 142: e316-e324.
- [3] Romano DG, Frauenfelder G, Locatelli G, et al. Arterial spin labeling magnetic resonance imaging to diagnose contrast-induced vasospasm after intracranial stent embolization[J]. World Neurosurg, 2019, 126: 341-345.
- [4] Zhao W, Zhang J, Song Y, et al. Irreversible fatal contrast-induced encephalopathy: a case report[J]. BMC Neurol, 2019, 19: 46.
- [5] Fernando TG, Nandasiri S, Mendis S, et al. Contrast-induced encephalopathy: a complication of coronary angiography[J]. Pract Neurol, 2020, 20: 482-485.
- [6] Leong S, Fanning NF. Persistent neurological deficit from iodinated
- contrast encephalopathy following intracranial aneurysm coiling. A case report and review of the literature[J]. Interv Neuroradiol, 2012, 18: 33-41.
- [7] 江泓, 杨文洁, 胡锦清, 等. 脑血管介入术后皮质盲的临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 8-11.
- [8] Zhang G, Wang H, Zhao L, et al. Contrast-induced encephalopathy resulting from use of ioversol and iopromide[J]. Clin Neuropharmacol, 2020, 43: 15-19.
- [9] Nagamine Y, Hayashi T, Kakehi Y, et al. Contrast-induced encephalopathy after coil embolization of an unruptured internal carotid artery aneurysm[J]. Intern Med, 2014, 53: 2133-2138.
- [10] Dattani A, Au L, Tay KH, et al. Contrast-induced encephalopathy following coronary angiography with no radiological features: a case report and literature review[J]. Cardiology, 2018, 139: 197-201.
- [11] Pokersnik JA, Liu L, Simon EL. Contrast-induced encephalopathy presenting as acute subarachnoid hemorrhage[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36: 1122.e3-1122.e4.
- [12] 高健, 李军, 张振鹏. 从痰邪论治造影剂脑病二则[J]. 环球中医药, 2020, 13: 442-444.

(本文编辑:雷琪)

(上接第603页)

- Brain Injury on the Gut Microbiota Composition and Serum Amino Acid Profile in Rats[J]. Cells, 2022, 11(9): 1409-1409.
- [21] Angoa-Pérez M, Zagorac B, Anneken JH, et al. Repetitive, mild traumatic brain injury results in a progressive white matter pathology, cognitive deterioration, and a transient gut microbiota dysbiosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1-11.
- [22] Houlden A, Goldrick M, Brough D, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production[J]. Brain Behav Immun 2016, 57: 10-20.
- [23] Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature[J]. Science, 2022, 376(6590): eabj3986.
- [24] Cryan JF, O’ Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [25] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7): 965-977.
- [26] Molina B, Mastrianni J, Suarez E, et al. Treatment with Bacterial Biologics Promotes Healthy Aging and Traumatic Brain Injury Responses in Adult Drosophila, Modeling the Gut – Brain Axis and Inflammation Responses[J]. Cells, 2021, 10(4): 900.
- [27] Li H, Sun J, Du J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(5): e13260.
- [28] 麻媛媛.嗜酸乳杆菌通过肠—脑轴对重型创伤性脑损伤小鼠的神经保护作用及其对护理的启示[D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [29] Davis BT, Chen Z, Islam MBAR, et al. Fecal Microbiota Transfer Attenuates Gut Dysbiosis and Functional Deficits After Traumatic Brain Injury[J]. Shock, 2022, 57(6): 251-259.
- [30] Du D, Tang W, Zhou C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is a Promising Method to Restore Gut Microbiota Dysbiosis and Relieve Neurological Deficits after Traumatic Brain Injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5816837.
- [31] Jing Y, Bai F, Wang L, et al. Fecal Microbiota Transplantation Exerts Neuroprotective Effects in a Mouse Spinal Cord Injury Model by Modulating the Microenvironment at the Lesion Site[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0017722.
- [32] 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.
- [33] Harms AS, Thome AD, Yan Z, et al. Peripheral monocyte entry is required for alpha-Synuclein induced inflammation and Neurodegeneration in a model of Parkinson disease[J]. Exp Neurol, 2018, 300: 179-187.
- [34] Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels[J]. J Exp Med, 2017, 214(12): 3645-3667.
- [35] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nat Rev Immunol. 2016, 16(6): 341-352.
- [36] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2017, 38(7): 1167-1186.
- [37] Wen L, You W, Wang H, et al. Polarization of Microglia to the M2 Phenotype in a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-Dependent Manner Attenuates Axonal Injury Induced by Traumatic Brain Injury in Mice[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(19): 2330-2340.
- [38] D’ Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, et al. Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain[J]. J Neurosci, 2015, 35(30): 10821-10830.
- [39] Mazarati A, Medel-Matus JS, Shin D, et al. Disruption of intestinal barrier and endotoxemia after traumatic brain injury: Implications for post-traumatic epilepsy[J]. Epilepsia, 2021, 62(6): 1472-1481.
- [40] Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, et al. A Review of Traumatic Brain Injury and the Gut Microbiome: Insights into Novel Mechanisms of Secondary Brain Injury and Promising Targets for Neuroprotection[J]. Brain Sci, 2018, 8(6): 113.

(本文编辑:唐颖馨)