

· 综述 ·

脑-肠轴对卒中后胃肠功能障碍作用机制的研究进展

董展辰 温定苛 尹瑶 朱伟 王聪 蒋艳

610041 成都, 四川大学华西医院循证护理研究室(董展辰、王聪、蒋艳), 神经外科(温定苛、尹瑶、朱伟); 610041 成都, 四川大学华西护理学院(董展辰、温定苛、尹瑶、朱伟、王聪、蒋艳)

通信作者: 蒋艳, Email: jiangyan9319@wchscu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.11.011

【摘要】 卒中后胃肠功能障碍是脑-肠轴失去平衡的结果, 其中覆盖了自主神经功能出现紊乱、神经炎症不断放大、肠道屏障遭受损害以及菌群代谢出现异常等情况。中枢神经系统与胃肠道之间的双向调控异常使胃肠功能障碍与卒中后神经损伤互相促进, 形成持续性病理循环。近年来, 针对脑-肠轴的研究揭示了自主神经调控、免疫炎症调节及肠道微生态修复在胃肠功能障碍中的潜在作用, 为优化干预策略提供了新思路。未来的研究应当关注脑-肠轴的动态调控机制, 探索多维干预手段的协同作用, 以期为卒中后脑-肠轴的修复及神经功能改善提供更精准的理论支持与治疗方向。

【关键词】 卒中; 胃肠功能障碍; 脑-肠轴; 肠道菌群; 综述

基金项目: 四川省科技计划项目(2023YFS0049)

Research progress on the mechanism of brain-gut axis in post-stroke gastrointestinal dysfunction

Dong Zhanchen, Wen Dingke, Yin Yao, Zhu Wei, Wang Cong, Jiang Yan

Evidence-based Nursing Research Laboratory, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Dong ZC, Wang C, Jiang Y); Department of Neurosurgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wen DK, Yin Y, Zhu W); West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Dong ZC, Wen DK, Yin Y, Zhu W, Wang C, Jiang Y)

Corresponding author: Jiang Yan, Email: jiangyan9319@wchscu.edu.cn

【Abstract】 Post-stroke gastrointestinal dysfunction is a consequence of an imbalance in the brain-gut axis involving autonomic dysfunction, amplified neuroinflammation, impaired intestinal barrier, and abnormal metabolism of flora. Abnormal bidirectional regulation between the central nervous system and the gastrointestinal tract allows gastrointestinal dysfunction and post-stroke neurologic damage to reinforce each other in a continuous pathological cycle. Recent studies targeting the brain-gut axis have revealed the potential roles of autonomic regulation, immune-inflammatory modulation and intestinal microecological repair in gastrointestinal dysfunction, providing new ideas for optimizing intervention strategies. Future research should further focus on the dynamic regulation mechanism of the brain-gut axis and explore the synergistic effects of multidimensional interventions, with the aim of providing precise theoretical support and therapeutic direction for the improvement of the brain-gut axis and the recovery of post-stroke neurological function.

【Key words】 Stroke; Gastrointestinal dysfunction; Brain-gut axis; Intestinal flora; Review

Fund program: Science and Technology Plan Project of Sichuan Province (2023YFS0049)

全球疾病负担研究(global burden of disease, GBD 2021)数据显示, 卒中已成为全球第二大致死因素。在我国, 卒中的终身风险高达 39.3%, 这一比例高于欧美国家的 20%~25%, 因此, 卒中防治工作面临着巨大的挑战^[1-3]。在卒中患者中, 胃肠功能

障碍(gastrointestinal dysfunction, GID)是一种较为常见的并发症, 其临床表现为便秘、腹胀、恶心、呕吐、排便异常以及呃逆等, 还会引发营养不良、免疫功能降低, 并且增加感染风险以及延长住院时间^[4]。尽管已经有相关研究针对卒中后 GID 的流行状况展

开了探讨,但其具体的发病机制尚未完全阐明,卒中借助神经-免疫-肠道菌群通路对胃肠功能产生影响这方面,仍然缺少系统性的研究^[5-6]。脑-肠轴是肠神经系统(enteric nervous system, ENS)与CNS之间的双向信号通路,近年来被认为在卒中后GID的发生、发展中起重要作用^[7]。研究表明,卒中可通过自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)调控、炎症介导的肠屏障损伤及肠道菌群失衡等多种机制影响胃肠功能^[8-9]。然而,目前针对脑-肠轴在卒中后GID中的作用仍缺乏系统总结,干预策略也未形成统一共识。现就脑-肠轴在卒中后GID中的作用机制进行综述,重点探讨ANS、炎症免疫及肠道菌群失衡的相互作用,并分析基于脑-肠轴的个体化干预策略,以期为卒中后GID的预测、诊断和治疗提供新思路。

一、卒中后GID现状

卒中后GID出现的比率相对较高,并且其临床表现会依据患者病情以及卒中类型的不同而呈现出差异,流行病学数据显示,卒中后GID的发生率可达30%~90%,其中便秘以及胃肠动力障碍是最常见的症状^[10-11]。近年来,有多项研究针对卒中后GID的流行状况展开了探讨。一项回顾性研究发现,卒中患者GID的发生率为30%~50%,其中便秘和消化不良较为常见^[12]。一项在2023年开展的多中心研究说明,卒中患者GID的总体发生率高达76.24%,其中脑出血患者为90%,脑梗死患者为72.3%,这显示出不同类型卒中患者的GID发生率存在差异^[13]。另外卒中后GID的发生率在重症卒中患者如基底动脉闭塞、脑干卒中患者中更高,可能与CNS调控功能障碍更为严重有关^[14]。目前卒中后GID的研究主要聚焦在流行病学数据以及临床观察方面,关于其发病机制的研究依旧处于探索时期。现有研究指出,卒中后GID的发生与多个因素相关联,覆盖神经损伤程度如NIHSS、ANS功能紊乱(即交感/副交感神经失衡)、炎症状态(如CRP升高)、肠屏障通透性增加、胃肠动力下降(例如胃排空延迟、肠蠕动功能减弱)^[11, 15]。然而,目前的研究大多基于临床观察,缺少针对脑-肠轴信号通路的分子机制研究,而且现有的干预策略如胃肠动力药物、肠内营养仍然缺乏精准的个体化治疗方案,卒中后GID的管理依旧面临着挑战^[10]。深入剖析脑-肠轴在卒中后GID中的作用机制,ANS、炎症免疫以及肠道菌群的相互作用制定更精准的干预策略,以降低GID的发生率,改善患者预后。

二、胃肠道与CNS的双向调控

关于脑-肠轴的研究可追溯到19世纪,当时学者发现到胃肠功能出现异常情况,如腹泻、腹胀,大多会随着情绪以及认知状态的改变而改变,这为胃肠道与CNS之间的相互作用提供了早期的线索。在20世纪初期,巴甫洛夫经过对消化系统反射的研究,证实了胃肠道功能是受到CNS调控的,并且首次提出了胃肠与大脑之间的相互作用模型^[16]。随着研究的推进,脑-肠轴的作用渐渐被扩展到神经病学、神经退行性疾病以及精神疾病等领域,这显示出CNS对胃肠功能进行调控,而且胃肠道及其微生物群也可依靠神经、免疫以及内分泌信号对大脑产生影响^[17]。脑-肠轴的紊乱已经被认定与多种疾病存在关联,其中包括肠易激综合征、炎症性肠病、PD、AD以及抑郁症等^[18]。近年来,研究重点逐渐向脑-肠轴的一个关键组成部分即肠道微生物群方向转变。肠道内存在数万亿种微生物,其通过代谢产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、神经递质及细菌毒素,能够影响CNS功能^[19]。研究表明,肠道菌群的组成、代谢产物及其调节的免疫反应均可显著影响宿主的神经生理状态,并可能通过菌群失衡介导疾病发生^[17, 20]。基于此,脑-肠轴的研究已进一步扩展为“微生物-脑-肠轴”(microbiota-gut-brain axis, MGBA),强调肠道微生物群在CNS-ENS互作中的核心作用^[18]。近年来,MGBA被认为可能在卒中后GID的发生、发展中起重要作用,其通过影响ANS、调节炎症反应及改变肠道屏障功能,可能在卒中后GID的病理过程中发挥关键作用^[20]。进一步探讨MGBA的作用机制有助于揭示卒中后GID的发生机制,并为精准干预提供新思路。

三、脑-肠轴导致卒中后GID的机制

脑-肠轴是连接CNS与胃肠道的关键调节网络,通过ANS、免疫系统及肠道菌群的相互作用维持胃肠道稳态^[7]。卒中后,脑-肠轴的正常调控被破坏,导致GID的发生和发展,主要表现为ANS失衡、神经炎症加剧及肠道菌群紊乱,三者之间相互影响,形成复杂的病理网络^[20]。卒中后,交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活动增强,副交感神经系统(parasympathetic nervous system, PNS)功能受损,直接影响胃肠动力、分泌及屏障功能。SNS兴奋性增强可减少胃肠血流、抑制蠕动并增加肠道通透性;而PNS功能下降则削弱迷走神经(vagus nerve, VN)对胃肠道的保护作用,导致消化液分泌

减少、胃肠排空延迟,加重GID^[21-22]。CNS损伤后,神经炎症反应增强,促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1b)通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和血-肠屏障(gut-blood barrier, GBB)影响胃肠道,诱发局部炎症并削弱肠道屏障^[23]。炎症介导的屏障破坏使内毒素更易进入循环,进一步激活CNS炎症,加重神经损伤,形成“卒中-肠道-神经炎症反馈环”^[24]。卒中可改变肠道菌群的组成以及代谢功能,如SCFAs减少、色氨酸代谢出现紊乱等情况,这些变化可借助菌群-神经递质轴对CNS功能进行调节,还可以凭借菌群-免疫互作来影响炎症水平^[25]。菌群失衡会使GID加重,还可能对卒中后的神经可塑性以及康复进程产生影响^[26]。卒中后脑-肠轴的紊乱涉及ANS、炎症以及肠道菌群之间复杂的交互作用,这些病理机制并非单独存在,而是形成了“卒中-神经炎症-GID-菌群失衡”这样的恶性循环,加重患者的临床症状。

1. ANS调节与GID:ANS在维持胃肠功能稳态方面发挥核心作用,通过调控胃肠蠕动、分泌、血流及屏障功能,确保正常消化与吸收过程。卒中后,ANS调节失衡,表现为SNS过度激活及PNS功能抑制,两者相互作用,最终导致GID的发生和加重^[8]。卒中后,SNS的兴奋性增强,主要通过去甲肾上腺素作用于肠道平滑肌及血管,抑制胃肠蠕动、减少消化液分泌,并通过a1受体介导血管收缩,使胃肠道供血减少,导致组织缺血缺氧^[27]。同时,SNS过度激活可增加肠道通透性,b2受体的刺激使紧密连接蛋白(如occludin、claudin)磷酸化并降解,削弱上皮屏障,使脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)及炎性因子易穿透肠道进入循环,进一步激活CNS炎症反应^[28]。此外,SNS对下丘脑-垂体-肾上腺(The hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的持续刺激可促使糖皮质激素释放,抑制局部免疫反应,导致抗炎能力下降,形成低度慢性炎症环境,加剧胃肠功能损害^[29]。与此同时,PNS功能受损,VN活性下降,进一步削弱了对胃肠功能的保护作用。卒中后,VN释放乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的能力下降,导致M2、M3受体介导的胆碱能信号减弱,使胃肠蠕动减慢、排空延迟,同时胃酸、胆汁及胰液分泌减少,影响食物消化和营养吸收^[30]。更重要的是,VN还通过胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)抑制促炎细胞因子的释放。卒中后该通路受损,使TNF- α 、IL-6、IL-1b等炎症因子持续升高,加重肠道屏障损伤,促进GID的发展^[21]。

此外,VN调节的5-HT水平异常也被认为是卒中后胃肠动力障碍的重要因素,低水平的5-HT减少了对肠道平滑肌及ENS的调控能力,进一步加重胃肠运动功能障碍^[27]。正常情况下,SNS与PNS在胃肠功能调节中维持动态平衡,但卒中后两者共同失衡,使GID的发病机制更为复杂。SNS抑制胃肠蠕动,而PNS的保护作用减弱,使胃肠动力障碍加剧;SNS破坏肠道屏障,PNS抗炎作用不足,使炎症持续加重,形成恶性循环;交感迷走轴的失衡还进一步影响HPA轴及免疫系统,使神经炎症、胃肠炎症及ANS功能障碍交互作用,进一步放大脑-肠轴的病理效应^[31-32]。因此,卒中后GID并非单一神经通路受损所致,而是多系统协同失衡的结果。针对ANS调节异常的干预,如VN刺激及ANS调控疗法,可能成为改善卒中后GID的重要策略。

2. 神经炎症与胃肠功能障碍:卒中不只是局灶性脑损伤事件还伴有神经炎症,该过程不限于CNS,还经BBB和GBB影响外周器官胃肠道。卒中后CNS炎症会直接影响ENS及ANS功能,致使胃肠动力降低、分泌功能失调、肠屏障受损,引发GID;胃肠道炎症状态也会反过来影响CNS,加重卒中后神经损伤,让脑-肠轴紊乱变得更加严重。神经炎症与GID的这种双向交互作用构成持续病理循环,对卒中患者临床结局影响较大^[24]。卒中后的神经炎症主要由小胶质细胞和星形胶质细胞激活介导,受损脑组织释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),如高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)和热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs),激活TLR4/NF- κ B信号通路,促使小胶质细胞释放TNF- α 、IL-1b和IL-6^[33]。这些促炎因子可通过BBB进入外周循环,影响ENS和ANS的功能,进而抑制胃肠蠕动、增加肠道通透性,并改变肠道免疫微环境^[34]。此外,卒中诱导的HPA轴激活可促进糖皮质激素分泌,长期高水平糖皮质激素状态会减弱肠道免疫屏障,加剧胃肠道的易损性,使肠道易受微生物代谢产物及炎性因子的攻击^[35]。另一方面,神经炎症也可影响交感迷走轴,进一步加重GID的发生。TNF- α 和IL-6的持续释放可促使SNS活性增强,释放大量去甲肾上腺素,导致胃肠道血管收缩、蠕动减弱,并通过b2-肾上腺素受体信号通路影响紧密连接蛋白的功能,削弱肠道屏障完整性,使肠道通透性增加^[36]。与此同时,IL-1b和IL-6可作用于迷走神经核团(dorsal motor nucleus of vagus, DMV),降低VN传出信号的强度,

削弱胃肠蠕动和分泌功能,使胃肠道的应激反应更加显著^[37]。这种SNS兴奋与VN抑制的协同作用,不仅影响胃肠动力,还可改变胃肠道的免疫环境,降低其对外界病原体的抵御能力,使炎症状态持续加重。除了ANS的调节外,卒中后神经炎症还可通过激活肠道固有免疫系统进一步放大胃肠道的炎症反应。卒中后,CNS释放的促炎因子可通过GBB作用于肠道固有淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT),促进树突状细胞活化,并诱导Th17细胞分泌IL-17,增强肠道促炎信号^[38]。CNS损伤之后,外周免疫系统会出现适应性改变,如Treg细胞数量减少、M1型巨噬细胞活化增多,导致抗炎机制受损,促炎环境占据主导地位^[38]。这种免疫失衡致使肠道屏障更容易受损,并加重了局部炎症反应,使GID的病理过程恶化。卒中后胃肠道的炎症状态不只是神经炎症的结果,还可以反向影响CNS,加重卒中后的神经损伤。这种反向作用的关键机制之一是肠屏障破坏致使肠源性炎症因子进入全身循环,激活CNS炎症。卒中后,肠道屏障功能受损,肠道菌群代谢产物可通过GBB进入外周血液,激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路,使单核细胞和巨噬细胞分泌大量TNF- α 和IL-1 β 。这些炎性介质可通过BBB进入CNS,增强小胶质细胞活性,使神经炎症反应进一步升级^[24]。此外,肠道炎症可导致NLRP3炎性小体活化,促使IL-1b和IL-18释放,使炎症信号跨屏障扩散,加剧卒中后神经损伤^[39]。因此,卒中后神经炎症不仅直接影响胃肠功能,还可通过多种机制放大胃肠道炎症反应;而肠道炎症反过来也可影响CNS,加重神经损伤。这种双向交互作用构成了卒中后脑-肠轴紊乱的重要病理基础。

3. 肠道菌群-脑轴调控: 肠道菌群作为脑-肠轴的关键构成部分,借助调节神经、免疫以及内分泌信号,于卒中后GID的发生与进展进程中发挥着关键作用。相关研究显示,卒中会致使肠道菌群的组成以及代谢功能产生改变,这些改变对胃肠道稳态造成直接影响,还可借助菌群代谢产物以及免疫介质对CNS产生作用,形成卒中-菌群失衡-神经炎症-GID这样的病理循环^[7]。卒中发生后,肠道菌群的多样性与稳定性遭到破坏,体现为有益菌数量减少,潜在致病菌出现增殖现象。研究显示,卒中患者肠道内厚壁菌门/拟杆菌门(*Firmicutes/Bacteroidetes*, F/B比值)比例显著升高,双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、乳杆菌(*Lactobacillus*)的数量有

所减少^[6]。菌群平衡的改变还能通过代谢产物(SCFAs)、神经递质前体(如色氨酸代谢物)及免疫调节因子影响CNS功能^[40]。SCFAs作为肠道菌群代谢碳水化合物所产生的关键产物,包括乙酸、丙酸、丁酸等多种成分,在维系肠屏障功能以及免疫稳态等方面发挥着关键的作用。SCFAs可借助G蛋白偶联受体(GPR41/GPR43)对ENS的兴奋性给予调节,并且推动调节性T细胞的分化进程,减少炎症因子的释放量,提高肠道的抗炎能力^[41]。然而,卒中后SCFAs水平下降,使抗炎保护作用减弱,加剧肠道炎症,并可能通过GBB影响CNS神经炎症,形成跨屏障的免疫紊乱^[17]。此外,SCFAs还可通过组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)抑制调节小胶质细胞活性,减少神经炎症,这一机制在卒中后可能因SCFAs减少而失效^[17]。除了SCFAs外,肠道菌群还通过色氨酸-吲哚代谢途径影响CNS功能。色氨酸是5-HT合成的前体,而5-HT在调节胃肠蠕动和CNS信号传导方面至关重要。卒中后,色氨酸代谢途径发生改变,吲哚衍生物(如吲哚-3-乙酸, IAA)水平降低,而促进神经炎症的犬尿酸(kynurenic acid, KYNA)及喹啉酸(quinolinic acid, QUIN)水平升高^[27]。KYNA被认为具有神经保护作用;而QUIN则可过度激活NMDA受体,导致兴奋性神经毒性增加,加剧神经炎症,并可能通过VN影响胃肠功能^[42]。因此,卒中后色氨酸代谢失衡可能是连接菌群紊乱与神经炎症的重要桥梁,这一机制在GID的发展过程中值得进一步研究。此外,特定肠道菌群的变化可直接影响神经递质水平。卒中后,产GABA和多巴胺的菌群减少,而促炎菌群(如大肠杆菌属*Escherichia*)增多。GABA是CNS的主要抑制性神经递质,能通过GABA_A受体影响ENS功能,调节胃肠道运动和分泌^[28]。当GABA合成菌减少时,ENS的兴奋性受到的影响,可能加剧GID;同时,多巴胺合成菌(如某些拟杆菌属)减少,使CNS的神经调控功能下降,可能进一步影响ANS对胃肠道的调节能力^[27]。菌群的变化会影响肠道功能,还可以经由TLR4/NF- κ B信号通路诱导神经炎症,卒中发生后特定菌群(如变形菌门*Proteobacteria*)数量增多,会产生大量LPS,这些LPS可凭借GBB进入循环系统,引发系统性炎症,同时激活CNS的小胶质细胞,促使TNF- α 、IL-6和IL-1b释放,加重神经炎症^[43]。LPS作用于VN,会削弱胆碱能抗炎通路,致使ANS的调节能力降低,加剧GID的病理进程^[44]。卒中后肠道菌群紊乱,改变了胃肠道的生态稳态,还借助

SCFAs 代谢、色氨酸-吲哚通路、神经递质调节以及 TLR4/NF- κ B 炎症信号对 CNS 功能产生影响, 加重神经炎症, 让 GID 的病理机制变得更加复杂。这一系列变化呈现了菌群-神经-免疫的交互作用, 成为卒中后脑-肠轴紊乱的关键病理环节^[45]。

4. 卒中后脑-肠轴紊乱的双向作用: 脑-肠轴的核心特征是 CNS 与胃肠道之间的双向信息交流, 卒中后, 这一动态调控系统的稳态被破坏, 导致 CNS 损伤与 GID 互相促进, 加重病理过程。这一双向作用主要涉及 CNS 炎症信号向外周传播(“自上而下”调控失衡)和胃肠道功能障碍反向影响 CNS(“自下而上”反馈失衡), 最终形成卒中-神经炎症-GID-菌群失衡^[46]。卒中后, CNS 的神经炎症和 ANS 调节异常可通过 BBB 和交感迷走轴影响胃肠功能。在“自上而下”通路中, 卒中诱导的神经炎症释放大量 TNF- α 、IL-1b、IL-6, 这些促炎因子可通过 BBB 进入外周循环, 直接作用于 ENS 和肠道免疫细胞, 引发肠道炎症和屏障损伤^[24]。此外, SNS 兴奋增强, 使去甲肾上腺素释放增加, 导致胃肠道供血不足、蠕动减弱、屏障通透性增加, 加重 GID 的发生^[43]。另一方面, GID 可通过 GBB 和菌群代谢产物反向影响 CNS, 构成“自下而上”反馈失衡。在卒中后 GID 的发生过程中, 肠道屏障功能下降, 使肠道细菌代谢产物更容易穿透上皮屏障, 进入循环后可通过 TLR4/NF- κ B 信号通路激活全身免疫反应, 并最终影响 CNS 中的小胶质细胞活性^[24]。此外, 卒中后 SCFAs 水平下降, 导致其对炎症调节的保护作用减弱, 进一步促进神经炎症的持续发展^[29]。与此同时, 色氨酸代谢异常可通过影响 5-HT 和 KYNA/QUIN 平衡, 调控 CNS 神经递质水平, 影响卒中后的神经可塑性和康复进程^[35]。这一病理循环并非短时间内发生的事件, 而是一个持续存在的动态过程, 有可能引发卒中后长期出现的消化道症状、认知障碍以及神经功能恢复欠佳等, 研究显示, 卒中后 GID 的严重程度同患者的神经康复进程、认知能力降低以及抑郁发生率紧密关联, 脑-肠轴紊乱或许不只是卒中的并发症, 更有可能成为影响长期预后的关键要素^[34]。卒中后脑-肠轴的双向作用致使 CNS 炎症与 GID 相互促进, 形成恶性循环, 此机制说明卒中后脑-肠轴的调控如要直接改善胃肠功能, 还需要结合神经炎症干预、菌群平衡恢复以及代谢优化等多层面调节策略, 针对这一病理循环的干预也许会成为改善卒中后预后的关键目标。

四、卒中相关 GID 的干预策略及进展

卒中诱发脑-肠轴出现紊乱的情况, 其中涉及 ANS 失衡、神经炎症加剧、肠道屏障功能出现障碍以及菌群失调等问题, 这一病理过程呈现出高度的系统性以及各因素间的相互作用特性, 仅仅依靠单一的治疗方式, 很难有效逆转肠道菌群失调及其给 CNS 带来的负面影响。面对这样复杂的病理网络, 多维联合干预策略渐渐成为研究的热门方向。在这些策略中, 神经调控、免疫炎症调节、肠道微生态重塑以及新型精准药物递送技术相结合, 为卒中后肠道菌群失调的干预指引了新的思路^[47-49]。

神经调控疗法在脑-肠轴的恢复中起关键作用, 交感-副交感神经系统失衡, 使胃肠动力降低、屏障功能受到损害以及局部炎症反应加重, 恢复 ANS 的动态平衡可改善 GID, 并减轻神经炎症对肠道的损伤^[50]。VN 刺激已被证明能提高胆碱能抗炎通路的活性, 减少促炎细胞因子的释放, 同时调控 ENS 对胃肠蠕动和分泌的控制^[21]。经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 可借助耳迷走神经或腹部神经节的调节抑制 SNS 过度激活, 提高胃肠道自主调控能力^[51]。生物反馈训练可依靠 ANS 调节技术提升患者对胃肠功能的自我调控能力, 使其逐渐恢复正常神经调节模式^[52]。这些神经调控手段可直接改善 GID 症状, 还可以在更深层面影响 CNS 的恢复, 让神经-胃肠功能的相互作用趋于稳定状态。

在神经调控的前提下, 炎症调节是卒中后脑-肠轴干预的关键要点。卒中发生后, CNS 炎症会借助 BBB 对外周免疫系统产生影响, 而肠道免疫应答出现异常同样会反过来加剧神经炎症, 形成炎症级联反应^[53]。针对 CNS- 胃肠轴炎症通路实施精准调控成为改善 GID 的关键办法。NLRP3 炎性小体抑制剂(如 MCC950) 已被证明可减少 IL-1b 以及 IL-18 的释放, 抑制炎症放大效果, 以此降低神经炎症以及肠道屏障的损伤^[54]。LR4/NF- κ B 信号通路抑制剂(如 TAK-242) 可凭借减少 LPS 介导的促炎信号, 降低小胶质细胞和肠道免疫细胞的过度激活, 缓解炎症反应^[55]。炎症调节的策略不应只局限于抑制促炎信号, 还需要提高内源性抗炎机制, 比如胆碱酯酶抑制剂(加兰他敏) 可凭借提高 VN 活性提升胆碱能抗炎信号, 让炎症调节更具长期稳定性^[55]。

肠道微生态的干预是优化脑-肠轴稳态的关键方法, 卒中之后菌群构成以及代谢产物的改变, 会对胃肠功能产生影响, 又可借助代谢通路调控 CNS 的

神经递质平衡^[56]。由此可见,重塑健康的菌群生态对于卒中后胃肠功能障碍的恢复十分关键。益生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)可凭借增加SCFAs的合成来改善肠道屏障功能,还可以减少神经炎症反应^[57]。肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种更直接的干预手段,可有效恢复菌群结构,并且提升肠道微生物的代谢功能^[57]。另外膳食干预(如富含膳食纤维及色氨酸的饮食)可优化菌群代谢途径,提高SCFAs以及5-HT的合成水平,在微生物-神经-免疫轴层面改善脑-肠轴的稳态^[27]。

随着精准医学的不断发展,纳米技术于卒中以及与之相关并发症的治疗领域展现出广阔的应用前景。纳米材料有高生物相容性、靶向递送以及缓释控制等特性,可用于卒中后脑-肠轴的精准干预^[58-59]。如聚合物纳米载体可以搭载NLRP3抑制剂,达成CNS与胃肠道的双向抗炎调控^[60];金属纳米颗粒(如银纳米颗粒)可用于调节肠道菌群生态,降低促炎菌的增殖,提高有益菌的稳态作用^[61];仿生纳米囊泡可依靠模拟神经递质的信号传递,实现对ANS的精准调控,优化胃肠功能的神经调节能力^[60]。智能响应型纳米系统可依据炎症环境的变化,动态释放抗炎或免疫调节药物,让脑-肠轴的恢复更为精准可控,这些新型技术可提升现有药物的治疗效果,还可减少传统药物系统性作用引发的不良反应,使脑-肠轴调控更具临床转化价值。

综上,考虑脑-肠轴紊乱的复杂性,多维干预策略需要协同运用,以此来优化卒中后GID的恢复情况。神经调控、炎症调节以及菌群重塑可从不同层面让脑-肠轴恢复到稳态,而纳米技术可提供更为精准的靶向治疗方式,这些方式可以形成协同效应,如迷走神经刺激与NLRP3抑制剂联合在一起可提高抗炎效果,粪菌移植与纳米递送系统相结合可提升益生菌的存活率以及定植能力。另外,纳米材料搭载SCFAs前体以及色氨酸代谢调节剂,可优化CNS和胃肠道的功能,为脑-肠轴的长期稳态给予支持^[62]。多维联合干预关注卒中后GID的症状改善,还重视脑-肠轴的整体稳态调节,借助神经、免疫、微生态以及精准医学的多层次结合构建全面的卒中后GID管理体系。未来的研究应探索不同治疗策略的最优组合模式,并且借助临床试验对其有效性和安全性加以验证,期望实现更精准、高效的卒中后脑-肠轴干预,改善患者的长期预后。

五、总结与展望

卒中后出现的GID,并非仅仅是胃肠道功能出现障碍的一种表现,实际上是脑-肠轴整体处于稳

态被破坏之后所产生的结果,其涉及ANS功能失去平衡、神经炎症加剧、肠道屏障受到损伤以及菌群代谢发生紊乱等多个方面。目前研究显示,CNS与胃肠道之间存在的双向调控失去平衡,这种失衡加重了卒中所引发的全身炎症状况,致使胃肠道功能障碍与神经损伤之间形成了一种持续不断的恶性循环。传统的对症治疗方式难以从根本上对胃肠道功能障碍起到改善作用,迫切需要更为精准的全局稳态调控策略。

多维联合干预策略融合了ANS调控、炎症免疫调节、肠道菌群修复以及新型药物递送等多方面内容,有希望打破卒中后GID的病理循环,如VNS、TENS等ANS调控方式,可恢复SNS和PNS之间的平衡,提高ENS调节能力,改善胃肠动力以及屏障功能。炎症干预可以精准调控CNS-胃肠轴的免疫稳态,减少促炎信号的不断放大。菌群修复可借助代谢通路对脑-肠轴信号传导产生影响,促进神经递质达到平衡状态。纳米技术的应用提升了脑-肠轴干预的精准性与可控性,智能纳米载体可实现靶向抗炎、微生态调节以及神经功能修复,让脑-肠轴稳态调控更具临床转化价值。

多维联合干预于卒中后GID管理中虽呈现出较大潜力,然而却面临着很多挑战:首先,不同患者的脑-肠轴紊乱模式存有个体差异,怎样精准识别病理亚型并制定个性化干预策略,仍有待深入研究,其次,诸多新型干预措施如VNS、FMT、纳米药物递送等在卒中后GID里的临床证据依旧较为有限,需要更多随机对照试验来验证其安全性与有效性。不同干预手段之间的协同作用以及最优组合模式尚未明晰,如何优化干预时机、剂量以及联合方案将是未来研究的关键方向。随着精准医学持续发展,卒中后GID的管理有望从单一靶点干预朝着全局稳态调控转变,最终改善患者的长期预后,提升患者生活质量。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思与设计、论文撰写为董展辰,资料收集与整理、论文修订为温定苛、尹瑶、朱伟、王聪,蒋艳审核校

参 考 文 献

- [1] Collaborators G2S. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2] Yao M, Ren Y, Jia Y, et al. Projected burden of stroke in China through 2050 [J]. Chin Med J(Engl), 2023, 136(13): 1598-1605. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002060.

- [3] Liu Y, Wang H, Bai B, et al. Trends in unhealthy lifestyle factors among adults with stroke in the united states between 1999 and 2018 [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1223. DOI: 10.3390/jcm12031223.
- [4] Bao W, Sun Y, Wang J, et al. Relationship between the gut microbiota and neurological deficits in patients with cerebral ischemic stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2024, 38(7): 527-538. DOI: 10.1177/15459683241252608.
- [5] Ciancarelli I, Morone G, Iosa M, et al. Neuronutrition and its impact on post-stroke neurorehabilitation: Modulating plasticity through diet [J]. *Nutrients*, 2024, 16(21): 3705. DOI: 10.3390/nu16213705.
- [6] Raghani N, Postwala H, Shah Y, et al. From gut to brain: unraveling the intricate link between microbiome and stroke [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2024, 16(6): 2039-2053. DOI: 10.1007/S12602-024-10295-3.
- [7] Wei YH, Bi RT, Qiu YM, et al. The gastrointestinal-brain-microbiota axis: a promising therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1141387. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1141387.
- [8] Xie X, Wang L, Dong S, et al. Immune regulation of the gut-brain axis and lung-brain axis involved in ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(3): 519-528. DOI: 10.4103/1673-5374.380869.
- [9] Hu W, Kong X, Wang H, et al. Ischemic stroke and intestinal flora: an insight into brain-gut axis [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 73. DOI: 10.1186/s40001-022-00691-2.
- [10] Yong H, Ganesh A, Camara-Lemarroy C. Gastrointestinal dysfunction in stroke [J]. *Semin Neurol*, 2023, 43(4): 609-625. DOI: 10.1055/s-0043-1771470.
- [11] Macom RV, Brown CM. Gastrointestinal dysfunction and dysbiosis in ischemic stroke: opportunities for therapeutic intervention [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(3): 320. DOI: 10.3390/ph18030320.
- [12] Han IJ, Lee JE, Song HN, et al. Imaging and clinical predictors of acute constipation in patients with acute ischemic stroke [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1263693. DOI: 10.3389/fnins.2023.1263693.
- [13] Labeit B, Michou E, Trapl-Grundschober M, et al. Dysphagia after stroke: research advances in treatment interventions [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4): 418-428. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00053-X.
- [14] Labeit B, Michou E, Hamdy S, et al. The assessment of dysphagia after stroke: state of the art and future directions [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(9): 858-870. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00153-9.
- [15] Song J, Chen W, Ye W. Stroke and the risk of gastrointestinal disorders: a mendelian randomization study [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1131250. DOI: 10.3389/fneur.2023.1131250.
- [16] Gyires K. Brain-gut axis: from the conditioned reflex to the microbiota-gut-brain communication system [J]. *Integrative Physiology*, 2020, 1(4): 266-276. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-266-276.
- [17] Guo B, Zhang J, Zhang W, et al. Gut microbiota-derived short chain fatty acids act as mediators of the gut-brain axis targeting age-related neurodegenerative disorders: a narrative review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025, 65(2): 265-286. DOI: 10.1080/10408398.2023.2272769.
- [18] Muhammad M, Muchimapura S, Wattanathorn J. Microbiota-gut-brain axis impairment in the pathogenesis of stroke: implication as a potent therapeutic target [J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2023, 42(3): 143-151. DOI: 10.12938/bmfh.2022-067.
- [19] Fang Z, Chen M, Qian J, et al. The bridge between ischemic stroke and gut microbes: short-chain fatty acids [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(2): 543-559. DOI: 10.1007/s10571-022-01209-4.
- [20] Zhou SY, Guo ZN, Yang Y, et al. Gut-brain axis: mechanisms and potential therapeutic strategies for ischemic stroke through immune functions [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1081347. DOI: 10.3389/fnins.2023.1081347.
- [21] Bonaz B. Enteric neuropathy and the vagus nerve: therapeutic implications [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2024, 14: e14842. DOI: 10.1111/nmo.14842.
- [22] Li YW, Li W, Wang ST, et al. The autonomic nervous system: a potential link to the efficacy of acupuncture [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1038945. DOI: 10.3389/fnins.2022.1038945.
- [23] Park G, Kadyan S, Hochuli N, et al. A modified Mediterranean-style diet enhances brain function via specific gut-microbiome-brain mechanisms [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2323752. DOI: 10.1080/19490976.2024.2323752.
- [24] Deng W, Yi P, Xiong Y, et al. Gut metabolites acting on the Gut-Brain Axis: regulating the functional state of microglia [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2): 480-502. DOI: 10.14336/AD.2023.0727.
- [25] Qiao L, Yang G, Wang P, et al. The potential role of mitochondria in the microbiota-gut-brain axis: implications for brain health [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 209: 107434. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107434.
- [26] Hochuli N, Kadyan S, Park G, et al. Pathways linking microbiota-gut-brain axis with neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's pathophysiology [J]. *Microbiome Res Rep*, 2024, 3(1): 9. DOI: 10.20517/mrr.2023.39.
- [27] Shen X, Mu X. Systematic insights into the relationship between the microbiota-gut-brain axis and stroke with the focus on tryptophan metabolism [J]. *Metabolites*, 2024, 14(8): 399. DOI: 10.3390/metabo14080399.
- [28] Jiang J, Xie H, Cao S, et al. Post-stroke depression: exploring gut microbiota-mediated barrier dysfunction through immune regulation [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1547365. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1547365.
- [29] Zhang Y, Huang K, Duan J, et al. Gut microbiota connects the brain and the heart: potential mechanisms and clinical implications [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2024, 241(4): 637-651. DOI: 10.1007/s00213-024-06552-6.
- [30] Wang X, Wen X, Yuan S, et al. Gut-brain axis in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 195: 106499. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106499.
- [31] Farmer AD, Strzelczyk A, Finisguerra A, et al. International consensus based review and recommendations for minimum reporting standards in research on transcutaneous vagus nerve stimulation (Version 2020) [J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 568051. DOI: 10.3389/fnhum.2020.568051.
- [32] Benarroch EE. Autonomic nervous system and neuroimmune interactions: new insights and clinical implications [J]. *Neurology*, 2019, 92(8): 377-385. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006942.
- [33] Dong X, Hao X, Wen J, et al. Study on the mechanism of acupuncture to improve mild cognitive impairment in hypertension by regulating intestinal microbiome [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1495384. DOI: 10.3389/fnins.2024.1495384.

- [34] Dicks L. Gut bacteria provide genetic and molecular reporter systems to identify specific diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (8): 4431. DOI: 10.3390/ijms25084431.
- [35] Vashishth S, Ambasta RK, Kumar P. Deciphering the microbial map and its implications in the therapeutics of neurodegenerative disorder[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102466. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102466.
- [36] Daniela M, Catalina L, Ilie O, et al. Effects of exercise training on the autonomic nervous system with a focus on anti-inflammatory and antioxidants effects[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 350. DOI: 10.3390/antiox11020350.
- [37] Mikami Y, Tsunoda J, Kiyohara H, et al. Vagus nerve-mediated intestinal immune regulation: therapeutic implications of inflammatory bowel diseases[J]. *Int Immunol*, 2022, 34(2): 97-106. DOI: 10.1093/intimm/dxab039.
- [38] You XY, Zhang HY, Han X, et al. Intestinal mucosal barrier is regulated by intestinal tract neuro-immune interplay[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659716. DOI: 10.3389/fphar.2021.659716.
- [39] Liu SY, Dai HC, Wang R, et al. Dietary flavonoids: role in preventing neurodegenerative diseases caused by brain aging by modulating the gut microbiota[J]. *Food Bioscience*, 2024, 61: 104965. DOI: 10.1016/j.fbio.2024.104965.
- [40] Saadh MJ, Dhiaa SM, Bansal P, et al. The role of gut microbiota-derived short chain fatty acids in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2025, 12(1): 3. DOI: 10.1007/S40473-024-00292-9.
- [41] Mathias K, Machado RS, Stork S, et al. Short-chain fatty acid on blood-brain barrier and glial function in ischemic stroke[J]. *Life Sci*, 2024, 354: 122979. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122979.
- [42] Xie L, Wu Q, Li K, et al. Tryptophan metabolism in Alzheimer's disease with the involvement of microglia and astrocyte crosstalk and gut-brain axis[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(5): 2168-2190. DOI: 10.14336/AD.2024.0134.
- [43] Caldarelli M, Rio P, Marrone A, et al. Gut-brain axis: focus on sex differences in neuroinflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5377. DOI: 10.3390/ijms25105377.
- [44] Zhang W, Dong XY, Huang R. Gut microbiota in ischemic stroke: role of gut bacteria-derived metabolites[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 811-828. DOI: 10.1007/s12975-022-01096-3.
- [45] Ye HM, Li ZY, Zhang P, et al. Exploring mechanism of electroacupuncture in modulating neuroinflammation based on intestinal flora and its metabolites[J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(2): 183-192. DOI: 10.1007/s11655-024-3766-9.
- [46] Nguyen HH, Swain MG. Avenues within the gut-liver-brain axis linking chronic liver disease and symptoms[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1171253. DOI: 10.3389/fnins.2023.1171253.
- [47] Yan L, Li H, Qian Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: a new strategy for Alzheimer's disease intervention through the brain-gut-microbiota axis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1334887. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1334887.
- [48] Krsek A, Baticic L. Neutrophils in the focus: impact on neuroimmune dynamics and the Gut-Brain Axis[J]. *Gastrointest Disord*, 2024, 6(3): 557-606. DOI: 10.3390/gidisord6030039.
- [49] Li M, Wang L, Lin D, et al. Advanced bioinspired multifunctional platforms focusing on gut microbiota regulation[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(32): 20886-20933. DOI: 10.1021/acsnano.4c05013.
- [50] Fan S, Yan L, Zhang J, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: a bibliometric study on current research hotspots and status[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1406135. DOI: 10.3389/fnins.2024.1406135.
- [51] Chen Z, Liu K. Mechanism and applications of vagus nerve stimulation[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(2): 122. DOI: 10.3390/cimb47020122.
- [52] Song G, Selocco R, Sharma A, et al. Electroceuticals and magnetoceuticals in gastroenterology[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7): 760. DOI: 10.3390/biom14070760.
- [53] Lee E, Chang Y. Modulating neuroinflammation as a prospective therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2025, 14(3): 168. DOI: 10.3390/cells14030168.
- [54] Corcoran S, Hafner-Bratkovic I, Halai R, et al. The NLRP3 inhibitor MCC950 inhibits IL-1 β production in PBMC from 19 patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome and in 2 patients with Schnitzler's Syndrome[J]. *Wellcome Open Res*, 2020, 5: 247. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.16107.1.
- [55] Cha KH, Kang NY, Huh S, et al. The effects of autonomic dysfunction on functional outcomes in patients with acute stroke[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(12): 1694. DOI: 10.3390/brainsci13121694.
- [56] Battaglini D, Pimentel-Coelho PM, Robba C, et al. Gut microbiota in acute ischemic stroke: from pathophysiology to therapeutic implications[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 598. DOI: 10.3389/fnur.2020.00598.
- [57] Marsiglia R, Marangolo C, Vernocchi P, et al. Gut microbiota ecological and functional modulation in post-stroke recovery patients: an Italian study[J]. *Microorganisms*, 2023, 12(1): 37. DOI: 10.3390/microorganisms12010037.
- [58] Yin W, Ma H, Qu Y, et al. Exosomes: the next-generation therapeutic platform for ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(5): 1221-1235. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-02051.
- [59] Adamu A, Li S, Gao F, et al. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1347987. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1347987.
- [60] Hou Z, Brenner JS. Developing targeted antioxidant nanomedicines for ischemic penumbra: novel strategies in treating brain ischemia-reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103185. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103185.
- [61] Lin B, Ye Z, Ye Z, et al. Gut microbiota in brain tumors: an emerging crucial player[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29 Suppl 1(Suppl 1): 84-97. DOI: 10.1111/cns.14081.
- [62] Jia H, Gong J, Hu Z, et al. Antioxidant carbon dots nanzymes alleviate stress-induced depression by modulating gut microbiota[J]. *Langmuir*, 2024, 40(37): 19739-19750. DOI: 10.1021/acs.langmuir.4c02481.

(收稿日期: 2024-10-08)

(本文编辑: 王影)