

[文章编号] 1671-587X(2024)06-1751-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240630

脊髓损伤后肠道菌群变化及其对脊髓神经炎症影响的研究进展

陈海霞¹, 李泓儒¹, 刘婧怡¹, 徐枝芳^{1,2}, 刘淑文¹, 杨媛¹, 陈阳³, 骆雨¹, 崔银洁^{1,4}

(1. 天津中医药大学针灸推拿学院 实验针灸学研究中心, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193; 3. 天津中医药大学中医学院, 天津 301617; 4. 天津中医药大学医学技术学院, 天津 301617)

[摘要] 肠道菌群是一个巨大的微生物生态系统, 特异性地存在于机体, 并与其代谢产物共同对机体的健康或疾病状态起重要调节作用。脊髓损伤后, 创伤局部复杂的病理生理导致轴突再生困难, 脊髓损伤诱导的自主神经运动功能障碍破坏胃肠道功能并引起肠道菌群紊乱。既往脊髓损伤后神经修复策略的临床疗效并不理想。紊乱的肠道菌群和脊髓损伤后神经炎症与患者预后有关联。肠道菌群对脊髓损伤后神经炎症的潜在作用机制可能包括失衡菌群激活肠道相关淋巴组织并破坏肠道屏障, 肠道菌群及其代谢产物脂多糖(LPS)、短链脂肪酸(SCFAs)、5-羟色胺(5-HT)和色氨酸等及免疫细胞、炎症因子和神经递质通过循环系统影响脊髓局部炎症反应。现对脊髓损伤后肠道菌群变化及其对脊髓神经炎症影响的研究进行综述, 为探索脊髓损伤后神经炎症改善提供新靶点和新思路。

[关键词] 脊髓损伤; 神经炎症; 肠道菌群; 代谢

[中图分类号] R744 **[文献标志码]** A

Research progress in changes of intestinal flora after spinal cord injury and their effects on spinal neuroinflammation

CHEN Haixia¹, LI Hongru¹, LIU Jingyi¹, XU Zhifang^{1,2}, LIU Shuwen¹, YANG Yuan¹, CHEN Yang³, LUO Yu¹, CUI Yinjie^{1,4}

(1. Experimental Acupuncture Research Center, School of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. National Clinical Research Center for Acupuncture and Moxibustion of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 4. School of Medical Technology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT The gut microbiota is a vast microbial ecosystem, specifically present in the organism and plays an important regulatory role in the body's health or disease state together with its metabolites. After spinal cord injury, the complex pathophysiology at the site of trauma makes axonal regeneration difficult, and the autonomic motor dysfunction induced by spinal cord injury disrupts gastrointestinal function and causes gut microbiota imbalance. The previous clinical outcomes of neurorepair strategies after spinal cord injury have not been ideal. The dysregulated gut microbiota and neuroinflammation after spinal cord injury

[收稿日期] 2023-06-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82105019)

[作者简介] 陈海霞(1997—), 女, 甘肃省天水市人, 住院医师, 医学硕士, 主要从事神经系统疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 崔银洁, 讲师, 硕士研究生导师(E-mail: whylittlee@163.com)

are closely associated with the prognosis of the patients. The potential mechanisms by which the gut microbiota may influence the neuroinflammation after spinal cord injury may include the activation of gut-associated lymphoid tissue and disruption of the intestinal barrier by the imbalanced microbiota, and gut microbiota and its metabolites such as lipopolysaccharides (LPS), short chain fatty acids (SCFAs), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and tryptophan, as well as immune cells, inflammatory factors, and neurotransmitters the local inflammatory response in the spinal cord through the circulatory system. This paper reviews the studies on the changes in gut microbiota after spinal cord injury and their effects on the spinal cord neuroinflammation, providing new targets and new ideas for improving the neuroinflammation after spinal cord injury.

KEYWORDS Spinal cord injury; Spinal neuroinflammation; Gut microbiota; Metabolism

创伤性脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是一种具有高致残率的中枢神经损伤疾病, 严重影响患者的生存质量。现有研究^[1] 主要聚焦于SCI后神经保护和再生策略, 如类固醇、干细胞移植、生物材料和功能性电刺激和机械辅助装置等, 但部分治疗方法临床疗效并不理想。AGIRMAN等^[2] 系统总结了脑-肠-轴双向交流在神经系统疾病中的作用, 发现肠道菌群不仅参与机体新陈代谢, 也能够调节中枢神经炎症。研究^[3] 显示: SCI后伴随肠道菌群改变, 调节紊乱的肠道菌群能够改善SCI后神经炎症和运动功能障碍。与针对SCI后涉及细胞和分子水平的神经保护及神经再生技术比较, 重塑肠道菌群系统平衡具有维持胃肠道稳态并通过免疫和代谢等途径整体改善神经炎症及运动功能的潜在作用, 为脊髓损伤性疾病提供了新的治疗思路。

1 SCI的病理生理学

原发性损伤导致脊柱机械断裂和脱位及脊髓受压或横断, 这些严重的伤害引起神经元和少突胶质细胞周期性死亡、血管破裂和血脊髓屏障 (blood-spinal cord barrier, BSCB) 破坏^[4]。缺血、炎症和兴奋性毒性等多重因素持续传播, 加剧继发性损伤从而造成SCI瀑布式级联反应。囊腔空洞、胶质瘢痕、轴突受损和大量沉积的细胞外基质蛋白等障碍物进一步限制了轴突的再生。神经突起生长抑制因子A、少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白和髓鞘相关糖蛋白与抑制神经突起相关受体结合, 经过一系列激活路径, 最终导致生长锥塌陷、突起回缩和凋亡^[4-5]。同时, 髓鞘重新形成需要免疫细胞和神经细胞协同炎症反应, 过程复杂且被髓鞘碎片及胶质细胞瘢痕抑制^[5]。尽管损伤脊髓存在部分再生的内源性机制, 但由于内源性神经干细胞的数量稀少使得其临床疗效不佳。

2 SCI导致胃肠功能障碍和肠道菌群紊乱

肠道菌群是一类广泛定植于胃、空肠、回肠和结肠等消化器官的复杂微生物种群, 与病毒、原虫和噬菌体共同构成肠道微生态系统。肠道菌群通过消化食物中碳水化合物和蛋白质维持肠道生态系统的平衡。胃肠道功能障碍是SCI后常见的并发症, 包括便秘、肠易激综合征、神经源性肠功能障碍 (neurogenic bowel dysfunction, NBD)、胃排空延迟、腹痛和胃肠道运输减缓等。研究^[6] 显示: SCI患者中, 约70%的患者患有便秘, 约9.8%的患者患有NBD和胃溃疡。其中NBD是SCI患者最严重的并发症, 严重影响了患者的生理和心理健康^[7]。

研究^[2] 显示: SCI能够诱导肠道菌群紊乱, 肠道功能障碍与菌群紊乱密切相关。研究^[7] 显示: 与健康者比较, SCI患者肠道菌群多样性降低、肠道微生物群结构和群落组成改变, 拟杆菌科和拟杆菌属等对机体有益的菌群减少, 韦氏菌科和普氏菌科等有害菌群增加。SCI患者NBD症状与肠道微生物群落组成改变存在相关性, 如存在便秘症状的SCI患者粪便中含有更多的双歧杆菌属, 而患有腹胀症状者巨单胞菌属明显增加, 无腹胀患者另枝菌属明显增加^[7]。啮齿动物相关研究^[8] 发现: SCI后动物粪便中厚壁菌门和丁酸梭菌属相对丰度降低, 嗜胆菌属的相对丰度升高, 肠道菌群多样性和丰度降低, 随着SCI小鼠肠道菌群恢复平衡, 肠道转运功能和肠道通透性均被改善。

此外, 研究^[7] 发现: 肠道菌群与SCI程度和损伤节段呈现出一定的相关性, 与截瘫患者比较, 四肢瘫痪的SCI患者显示出更严重的肠道微生物群紊乱特征。随着SCI程度的增加, SCI患者肠道菌群 α 多样性逐渐降低^[9]。颈部SCI患者肠道菌群与胸部SCI患者肠道菌群存在显著差异^[7]。GUNGOR等^[10] 发现: SCI患者上运动神经元肠功

能障碍患者与下运动神经元肠功能障碍患者的肠道菌群组成也存在显著差异。因此, SCI扰乱了机体对自主神经系统的支配, 神经损伤直接或间接导致肠道功能障碍及肠道微生态系统失衡。提示SCI后, 紊乱的微生物布局可能会造成肠道通透性和机体炎症不同程度增加, 并诱发SCI患者出现一系列严重并发症。

3 SCI的神经修复策略

针对SCI后的神经保护和神经再生技术大部分涉及细胞和分子水平的治疗策略, 包括神经再生、细胞移植、抗神经轴突生长抑制剂、生物材料、功能性电刺激、类固醇、抗生素、钠通道阻滞剂和碱性成纤维细胞生长因子等。但由于SCI后脊髓神经细胞和髓鞘的生理病理改变, 神经再生障碍一直是无法解决的难题。由于损伤程度不同, 部分实验结果存在相互矛盾的结论, 部分治疗方法从动物模型转化到临床应用时效果并不理想^[11]。研究^[12]发现: 重塑肠道菌群对于SCI后患者运动功能恢复和神经病理损伤的预后有良好的效果。

4 SCI后紊乱的肠道菌群影响脊髓神经修复的途径

4.1 肠道失衡菌群及其代谢产物影响脊髓神经修复

研究^[3, 12]显示: SCI后肠道通透性明显增加。由于SCI造成了BSCB和肠屏障通透性被破坏, 为肠道菌群及其代谢产物进入中枢神经系统提供了可能。KIGERL等^[3]发现: SCI后小鼠肠道通透性增加20%, 从肠道泄漏的细菌不同程度地定植于肠外无菌组织, 证实肠道菌群紊乱加重了脊髓病变部位的病理改变和脊柱炎症, 表现为脊髓局部炎症细胞浸润和运动功能损害, 给予SCI小鼠商业级益生菌后发现, 肠道生态恢复平衡能够缩小脊髓组织病变体积并改善运动功能。JING等^[12]发现: SCI小鼠结肠组织中胞质紧密黏连蛋白1 (zonula occludens-1, ZO-1)、密封蛋白 (occludin, OCLN)、Claudin-3 蛋白 (CLDN3) 和 Claudin-5 蛋白 (CLDN5) 的基因表达水平降低, 肠道通透性增加。以调节肠道菌群为特征的褪黑素改善了SCI小鼠运动皮层到后肢运动神经元下降通路的恢复, 促进SCI后神经元的存活和轴突再生^[8]。因此, 肠道菌群可能透过破坏的屏障系统影响脊髓神经病理, 神经系统反过来又调节胃肠道功能, 对肠道菌群产生调节作用, 形成循环圈。了解脊髓损伤后肠道菌群对脊髓神经功能的影响及其可能的病理机制, 可

以进一步指导SCI临床治疗。一些肠道菌群及其代谢产物也可以通过破坏的屏障系统直接到达中枢, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFAs) 和以5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 为代表的肠神经递质可能是调控CNS免疫反应的重要物质。

4.1.1 LPS LPS是革兰阴性菌细胞壁的主要成分, LPS水平升高与小胶质细胞活化、星形胶质细胞增生、神经元死亡、认知障碍及细胞因子介导的疾病行为有关^[13]。研究^[14]发现: 在神经变性疾病的发展过程中, LPS主要与胶质细胞中Toll样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4结合促进神经炎症。TLR家族成员在星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞和施万细胞等不同神经胶质细胞及神经元中表达, 发挥模式识别受体的作用, 能够识别包括LPS在内的微生物特定分子模式^[15-16]。MYERS等^[17]发现: SCI后, 由革兰阴性菌组成的变形杆菌门增多, 同时伴随全身内毒素血症及损伤脊髓区域内质网应激反应, 表明肠道菌群产生的内毒素能够影响SCI后外周和脊髓局部的炎症反应。ZHAO等^[13]发现: LPS通过特异性结合小胶质细胞膜表面的TLR4进一步激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路, 诱导神经炎症和神经元凋亡, 最终导致SCI后患者病理反应加重。研究^[18]显示: LPS促进小胶质细胞中TLR4/髓样分化因子88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 信号通路的激活, 可能与SCI后肠道菌群失调导致的脊髓神经炎症加重有关。除SCI外, 阿尔茨海默病患者肠道和血脑屏障通透性改变, 紊乱的肠道菌群可能会产生更多的LPS进入循环, 从而激活小胶质细胞并加速神经炎症的进程。

4.1.2 SCFAs SCFAs是肠道菌群的代谢产物, 主要由肠道菌群介导膳食纤维和复杂的植物多糖在结肠发酵产生, 包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等^[19]。生理浓度的SCFAs能调节肠屏障和血脑屏障的完整性及中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 发育^[20]。研究^[21]显示: SCFA水平降低能够加重肠道炎症及神经系统疾病进程。O'CONNOR等^[22]发现: SCI后, 参与丁酸盐产生的细菌分类群相对丰度降低, 同时致炎细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 水平升高。JING等^[8]发现: SCI后, 粪便厚壁菌门和丁酸梭菌相对丰度降低且与神经炎症有关, 这些菌群是SCFAs的主要来源。

将健康小鼠的粪便移植至SCI小鼠后,SCI小鼠SCFAs水平升高,SCFAs可能通过下调脊髓组织中IL-1 β /NF- κ B信号传导发挥神经保护功能^[8]。研究^[23]显示:丁酸钠能够以剂量依赖的方式抑制SCI患者脊髓组织NF- κ B信号通路表达,降低肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、诱导型一氧化氮合酶和前列环素2水平,其具体机制可能通过转录因子NF-E2相关因子2抗氧化途径发挥丁酸钠神经保护作用。SCFAs在其他CNS疾病中的神经保护作用亦被证实,CHEN等^[24]发现:随着帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者肠道促炎微生物丰度升高,粪便中SCFAs水平降低,血浆丙酸水平明显升高,与PD患者运动功能损害和认知功能降低有密切关联,提示SCFAs在调控神经功能及炎症方面具有积极作用,但目前对于SCFAs在神经保护方面的具体作用机制尚未完全阐明。

4.1.3 以5-HT为代表的其他神经递质 5-HT是胃肠道中一种重要的神经递质和旁分泌信使,其对CNS发育发挥关键性作用。人体90%以上的5-HT为在某些特定的肠道微生物群的调节下由肠嗜铬细胞通过色氨酸羟化酶1进一步代谢产生^[25]。尽管微生物调节5-HT产生的机制尚不明确,但有研究^[26]发现:肠道菌群代谢产物SCFAs和次级胆汁酸参与刺激5-HT合成。CHENG等^[27]将电针治疗后的粪便移植至SCI大鼠,发现粪便移植明显恢复SCI大鼠5-HT 3A型受体和5-HT受体4的表达,提示电针肠道菌群移植可能通过调节肠道菌群及其代谢产物与结肠5-HT系统的交流促进肠道功能的恢复和SCI的治疗。除色氨酸和5-HT外,儿茶素和 γ -氨基丁酸等也能够发挥神经保护作用^[28-29]。肠道菌群来源的神经递质也可能是肠道菌群与SCI产生联系的重要介质之一。因此,不同肠道菌群代谢产物可能通过调控CNS免疫反应参与SCI后一系列病理过程,因此调控相关代谢产物可能对SCI后的神经炎症发挥潜在的修复作用。

4.2 肠道菌群紊乱导致免疫细胞和炎症因子诱发或加重中枢炎症

人体中70%~80%的免疫细胞存在于肠相关的淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)中,受脊髓交感神经支配。GALT发挥肠道抗原检测和防止细菌及有害产物进入循环的“防火墙”作用^[30]。SCI破坏了交感神经对GALT的支配,

打乱了GALT的免疫稳态^[30]。KIGERL等^[3]发现:SCI诱导的肠道菌群紊乱能够激活GALT中的免疫细胞和炎症因子,如TNF- α 和IL-1 β 水平升高,加重SCI小鼠脊髓椎管内炎症反应。O'CONNOR等^[22]发现:SCI诱导特定类型的肠道菌群失衡与IL-1 β 和IL-12水平升高有关。由于SCI导致肠屏障和BSCB被破坏,肠道菌群激活的免疫细胞和炎症因子可能通过循环系统转移到外周组织,炎症因子如单核细胞趋化蛋白1,能够介导外周免疫细胞浸润至CNS,加剧外周和椎管内炎症^[3, 22]。SCI后常伴随焦虑和抑郁等精神异常行为。研究^[31-32]发现:与血清致炎因子水平密切相关的疾病能够通过调节SCI患者肠道菌群而改善,表明肠道菌群能够调节SCI后的外周及中枢炎症。研究^[2]显示:在多发侧索硬化症患者的大脑和脊髓区域发现了肠道来源的免疫球蛋白A及浆细胞,可抑制多发侧索硬化症患者CNS炎症。卒中后肠道微生物群失调诱导肠内辅助T淋巴细胞1型和辅助T淋巴细胞17型增殖,肠源性T淋巴细胞和单核细胞向脑缺血部位迁移,进一步加重了神经炎症^[33]。除免疫细胞和致炎因子迁移至CNS直接诱发或加重神经炎症外,肠道细菌还可能通过促进造血干细胞分化影响先天免疫细胞的发育,维持机体免疫稳态^[34]。因此,调节肠道菌群或许能够抑制外周和CNS炎症反应。

5 总结与展望

肠道菌群与SCI后脊髓神经炎症的发展有密切关联,肠道菌群紊乱对SCI预后有明显影响。重塑健康的肠道菌群内稳态或鉴定肠道菌群对SCI有保护作用的微生物及其代谢物可能有助于SCI患者神经和运动功能的恢复。利用微生物区系影响CNS修复和重塑的能力,基于胃肠菌群和(或)其代谢产物开发个性化的靶向微生物区系疗法和药物,以减少患者痛苦,并通过多种疗法联合应用以改善患者日常生活质量将是治疗SCI的未来发展方向之一。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

陈海霞、李泓儒和刘婧怡参与论文撰写,骆雨和陈阳参与论文大纲拟定,杨媛和刘淑文参与文献检索,崔银洁和徐枝芳参与论文审校。

[参考文献]

- [1] IZZY S. Traumatic spinal cord injury [J]. *Continuum*, 2024, 30(1): 53-72.
- [2] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [3] KIGERL K A, HALL J C E, WANG L L, et al. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(12): 2603-2620.
- [4] AHUJA C S, NORI S, TETREAULT L, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(3S): S9-S22.
- [5] FILBIN M T. Myelin-associated inhibitors of axonal regeneration in the adult mammalian CNS [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 703-713.
- [6] SQUAIR J W, DHALIWAL R, CRAGG J J, et al. National survey of bladder and gastrointestinal dysfunction in people with spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(12): 2011-2019.
- [7] ZHANG C, ZHANG W, ZHANG J, et al. Gut microbiota dysbiosis in male patients with chronic traumatic complete spinal cord injury [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 353.
- [8] JING Y L, YU Y, BAI F, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: involvement of brain-gut axis [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 59.
- [9] YU B B, QIU H D, CHENG S P, et al. Profile of gut microbiota in patients with traumatic thoracic spinal cord injury and its clinical implications: a case-control study in a rehabilitation setting [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4489-4499.
- [10] GUNGOR B, ADIGUZEL E, GURSEL I, et al. Intestinal microbiota in patients with spinal cord injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145878.
- [11] RICHARDSON P M, MCGUINNESS U M, AGUAYO A J. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts [J]. *Nature*, 1980, 284(5753): 264-265.
- [12] JING Y L, YANG D G, BAI F, et al. Melatonin treatment alleviates spinal cord injury-induced gut dysbiosis in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(18): 2646-2664.
- [13] ZHAO J Y, BI W, XIAO S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5790.
- [14] SINGH S, SAHU K, SINGH C, et al. Lipopolysaccharide induced altered signaling pathways in various neurological disorders [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395(3): 285-294.
- [15] LEITNER G R, WENZEL T J, MARSHALL N, et al. Targeting toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(10): 865-882.
- [16] MAZGAEEN L, GURUNG P. Recent advances in lipopolysaccharide recognition systems [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 379.
- [17] MYERS S A, GOBEJISHVILI L, SARASWAT OHRI S, et al. Following spinal cord injury, PDE4B drives an acute, local inflammatory response and a chronic, systemic response exacerbated by gut dysbiosis and endotoxemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 124: 353-363.
- [18] RONG Z J, HUANG Y L, CAI H H, et al. Gut microbiota disorders promote inflammation and aggravate spinal cord injury through the TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 702659.
- [19] REICHARDT N, DUNCAN S H, YOUNG P, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota [J]. *ISME J*, 2014, 8(6): 1323-1335.
- [20] HOLOTA Y, DOVBYNCHUK T, KAJI I, et al. The long-term consequences of antibiotic therapy: role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220642.
- [21] DONG Y, CUI C. The role of short-chain fatty acids in central nervous system diseases [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(11): 2595-2607.
- [22] O'CONNOR G, JEFFREY E, MADORMA D, et al. Investigation of microbiota alterations and intestinal inflammation post-spinal cord injury in rat model [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(18): 2159-2166.
- [23] LANZA M, CAMPOLO M, CASILI G, et al. Sodium butyrate exerts neuroprotective effects in spinal cord injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 3937-3947.
- [24] CHEN S J, CHEN C C, LIAO H Y, et al. Association of fecal and plasma levels of short-chain fatty acids with gut microbiota and clinical severity in patients with parkinson disease [J]. *Neurology*, 2022, 98(8): e848-e858.
- [25] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [26] REIGSTAD C S, SALMONSON C E, RAINEY J F,

- et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395-1403.
- [27] CHENG J, LI W M, WANG Y, et al. Electroacupuncture modulates the intestinal microecology to improve intestinal motility in spinal cord injury rats [J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15 (3): 862-873.
- [28] PARK D H, PARK J Y, KANG K S, et al. Neuroprotective effect of gallic acid on glutamate-induced oxidative stress in hippocampal HT22 cells[J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1387.
- [29] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt B): 128-133.
- [30] DIEHL G E, LONGMAN R S, ZHANG J X, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells[J]. *Nature*, 2013, 494(7435): 116-120.
- [31] ESPÍRITO SANTO C C D O, SILVA FIORIN F D A, ILHA J, et al. Spinal cord injury by clip-compression induces anxiety and depression-like behaviours in female rats; the role of the inflammatory response [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 78: 91-104.
- [32] JING Y L, BAI F, YU Y. Spinal cord injury and gut microbiota: a review[J]. *Life Sci*, 2021, 266: 118865.
- [33] SINGH V, ROTH S, LLOVERA G, et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [34] ESPINOSA-MEDINA I, SAHA O, BOISMOREAU F, et al. The sacral autonomic outflow is sympathetic [J]. *Science*, 2016, 354(6314): 893-897.