

·综述·

基于肠-脑轴探讨针康法调控SCFAs改善缺血性脑卒中预后的新思路

唐 强¹, 刘 冲², 柴芳蕾², 张金朋¹, 李宏玉¹, 朱路文^{1*}

1 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

* 通信作者: 朱路文, E-mail: zhuluwen1983@126.com

收稿日期: 2022-08-17; 接受日期: 2022-10-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(82174477); 黑龙江省自然科学基金重点项目(ZD2019H007)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.01011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 缺血性脑卒中是由于各种原因导致脑动脉血流中断, 局部脑组织缺血、缺氧进而坏死, 最终出现相应神经功能缺损的脑血管疾病。炎症在脑卒中的病程进展中发挥着重要作用。缺血性脑卒中的炎症反应是一个动态过程, 缺血发生后短时间内即发生炎症反应, 进而影响中枢神经系统。炎症反应具有级联放大效应, 炎症因子会使继发性脑损伤加重, 从而影响中枢神经系统的自我修复, 炎症标志物水平升高导致患者预后差, 产生多种并发症。在针灸镇痛机制的相关研究中, 针刺抗炎作用是不容忽视的一个重要方面, 主要通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)和自身调节来实现。研究发现针灸刺激不同穴位可激活各自的神经通路, 再由神经-内分泌网络发挥效应, 如针康法可以通过炎症通路纠正辅助性T细胞/调节性T细胞失衡, 并通过维甲酸相关孤儿受体激活编码部分白细胞介素, 有效发挥抗炎作用。近年来国内外研究团队发现肠道菌群与脑血管疾病存在紧密联系, 其可通过代谢产物或免疫机制影响缺血性脑卒中的发病和预后。胃肠道与大脑具有双向调节作用, 抽象概括为肠-脑轴, 二者通过多种途径交流联系, 如炎症介质、自主神经、内分泌系统以及肠道菌群代谢产物等。短链脂肪酸(SCFAs)是结肠中膳食纤维经细菌发酵的一类代谢物, 在维持肠道弱酸性环境和抗炎方面具有关键性作用, 能通过多种途径调控大脑功能。急性缺血性脑卒中患者的SCFAs水平降低, 卒中后功能障碍的风险也会大大提高。研究发现, 针刺可改善脑卒中后患者便秘症状及粪便性状, 使肠道菌群中丁酸及总短链脂肪酸浓度升高, α 多样性指数升高。适宜浓度的混合SCFAs可通过调控相应炎症通路抑制LPS诱导的小胶质细胞炎症反应, 而起到抗炎的保护作用。于临床实验中发现针康法治疗可显著恢复脑卒中患者的运动功能, 发挥拮抗脑缺血后炎症反应的作用, 主要表现为提高肠内有益菌如乳酸杆菌和双歧杆菌含量, 降低部分机会致病菌如梭状芽孢杆菌含量, 优化肠道菌群结构, 减少参与中枢神经系统和自身免疫性疾病的关键炎症因子和肿瘤坏死因子的表达。综上, 从肠脑相通的角度看, 针康法调节患者肠道功能从而改善卒中后遗症的机制很有可能与机体SCFAs的代谢有关。

关键词 缺血性脑卒中; 神经炎症; 肠-脑轴; 针康法; 短链脂肪酸

缺血性脑卒中(ischemic stroke)是一种严重的脑血管疾病, 脑组织对缺血缺氧尤为敏感, 一旦供血不足就会导致区域脑组织死亡, 引发缺血性脑卒中。卒中幸存者多数留有运动障碍、感觉障碍、血

管性认知障碍、吞咽障碍、失眠及负性情绪等后遗症。多数卒中后遗症并非由初始损伤导致, 而是与免疫激活等因素相关^[1]。

人体是一个庞大的共生体, 大量的微生物汇集

引用格式: 唐强, 刘冲, 柴芳蕾, 等. 基于肠-脑轴探讨针康法调控SCFAs改善缺血性脑卒中预后的新思路[J]. 康复学报, 2023, 33(1): 90-96.

TANG Q, LIU C, CHAI F L, et al. New approach to improving the prognosis of ischemic stroke by regulating SCFAs with acupuncture-rehabilitation therapy based on gut-brain axis [J]. Rehabil Med, 2023, 33(1): 90-96.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.01011

在体表和体内,包括细菌、真菌和病毒等,其中最主要的是细菌。胃肠道是人体微生物分布最多的部位,包含数量巨大的淋巴细胞,不仅是消化吸收外界营养物质的场所,还要抵御从口腔侵袭的细菌,因此胃肠道被认为是人体内最大的免疫细胞池,占整个免疫系统70%以上^[2]。肠道炎症与免疫应答在脑卒中发病中产生重要作用,因此免疫系统的调节可能成为改善卒中预后的重要靶点^[3]。

针灸具有良好的调节胃肠道效应,包括提高肠道免疫、双向调节胃肠道运动及调控肠道菌群和肠肽。针灸刺激信号通路以治疗引起过度炎症的疾病。

随着全球医疗水平的提高,急性脑卒中的病死率明显下降,但在幸存者中约有半数以上的患者存在不同程度的功能障碍。根据患者功能障碍的不同,选择相应的头穴刺激区,进行丛刺、长留针结合手法治疗,留针期间同时采用现代康复技术,即“针康法”^[4]。要求医师为患者个性化制定动态的康复方案,力求心理康复与生理康复并重^[5]。高频率捻转可使头穴针刺效应透过颅骨,刺激对应的大脑皮质病灶;反复对四肢进行康复训练可以非侵入性地刺激中枢系统,利用脑的可塑性改善其功能,共同促进脑的恢复。

如今,脑卒中后康复研究已成为全球重大慢病防控的热点,将中医康复方法与现代技术结合改善卒中后各种功能障碍是有效途径之一,从其免疫炎症角度入手探究其作用机制不失为一种新思路。

1 缺血性脑卒中与炎症

缺血性脑卒中的炎症反应是一个动态过程,由小胶质细胞和白细胞诱导初始炎症。脑组织损伤后,其病理变化不仅停留在局部,其余器官也会发生一连串病理变化。这种病理变化所生成的病理产物会使炎症标志物水平升高,导致预后不良。同时不良的预后也会加重炎症反应,诱发炎症标志物的升高。

具有“第二大脑”之称的肠道在脑组织缺血缺氧后会出现内环境紊乱,包括肠道血流减少、渗透性失常、炎症反应以及菌群改变。内环境动态平衡被打破后,肠道内毒素等其他有害物质可通过肠道管壁进入毛细血管,进而透过损伤的血脑屏障加剧小胶质细胞激活,诱导免疫细胞和炎症因子聚集到脑损伤灶,触发大脑氧化应激反应,发生神经细胞坏死和凋亡,抑制轴突再生,进而加重继发性脑损

伤,形成恶性循环。这种体系重新阐释了众多疾病尤其是代谢性疾病的发生机制,为治疗提供了科学有力的新靶点。

2 缺血性脑卒中与肠-脑轴

现代医学证明存在着一条大脑与胃肠道相互作用的双向调节轴,即肠-脑轴。通常把机体通过脑肠轴的神经内分泌网络系统的双向环路进行胃肠功能调节的这种相互作用、互相影响的关系称为“脑肠互动”^[6]。

脑组织缺血后,免疫系统可以通过多种途径控制人体对自身抗体的主动应答,防止超过正常范畴。其中调节T细胞(Treg细胞)通过分泌白细胞介素IL-10、转化生长因子- β 1等调节免疫功能,进而维持免疫平衡,降低脑组织继发损伤程度。研究表明,在肠道菌群影响宿主免疫系统的同时,免疫系统也可能在保护肠道益生菌,白细胞可在肠道和全身淋巴小结等外周免疫器官之间进行双向输送^[7]。德国神经生物学家使用抗生素改变脑缺血小鼠的肠道菌群后,发现脑梗死体积明显减少,由此提出了一种新的微生物群-肠道-大脑轴,它基于细菌激活肠道树突细胞重组影响T细胞分化,导致小肠局部Treg细胞增加和效应分子IL-17+ $\gamma\delta$ T细胞减少,数据表明效应T细胞从肠道运输到大脑并积聚于脑膜,通过分泌IL-17导致脑实质中趋化因子增加,包括中性粒细胞在内的细胞毒性免疫细胞浸润,加重缺血性神经炎症^[8]。

卒中后人体免疫功能会遭到严重破坏,积极预防压疮、细菌性肺炎等并发症与康复治疗同等重要。令人意外的是,大多实验都不支持使用预防性抗生素来限制卒中后感染,卒中诱导前使用广谱抗生素清除小鼠肠道菌群会导致小鼠死亡率升高,与之相反的是肠菌种类丰富的小鼠具有极高的存活率。从宿主肠道微生物群到周围组织的选择性细菌移位,在卒中后感染发展中起着关键作用。脑卒中后遗症患者常出现胃肠道功能紊乱,如便秘、肠道出血等,这主要是由于细菌移位激发肠道炎症,免疫细胞进入损伤部位。缺血性脑卒中发病后,小胶质细胞激活,外周固有免疫细胞(如单核-巨噬细胞)和适应性免疫细胞(如B细胞、T细胞)被大量募集至缺血半球,不利于缺血性脑卒中预后。研究证实被募集至缺血半球的免疫细胞中部分起源于肠道,且受肠道菌群影响;肠道菌群是人体内的庞大生物群体,与免疫系统显著相关;缺血性脑卒中这

一急性应激改变了肠道菌群的构成、丰度、代谢产物水平;调控肠道菌群及其代谢产物水平可影响缺血性脑卒中后的免疫状态,影响缺血性脑卒中预后^[9]。

总之,缺血性脑损伤会使肠道黏膜微生物群发生深远而强烈的变化。

3 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸

肠道菌群通过分解机体摄入的营养物质,包括但不限于5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、儿茶酚胺和乙酰胆碱等神经活性物质,在中枢神经系统与胃肠道信息沟通中发挥独特的作用。一些代谢产物与血栓性疾病发病相关,如氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)水平升高会激活血小板和炎症,使颈动脉内膜-中膜厚度增加,促进动脉粥样硬化;苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine, PAGln)能够提高胶原蛋白依赖性血小板黏附和扩散的速度,促进血小板凝块形成,增加血栓形成概率^[10-11]。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是结肠中膳食纤维经细菌发酵的一类代谢物统称,包括丁酸、乙酸及丙酸等,通过免疫、内分泌、迷走神经和其他体液途径调控大脑功能。肠道微生物发挥的大多数有益功能由短链脂肪酸介导,作为机体能量的主要来源,影响血糖、血脂及肠道内环境稳态。SCFAs可被动扩散渗透细胞膜,其限制肠道炎症的主要作用机制如下:① SCFAs可保护肠上皮屏障和防止肠道缺氧,通过诱导小肠上皮细胞分泌IL-18、抗菌肽、黏蛋白等来维护小肠屏障的完整性。研究表明用抗生素治疗的小鼠,细胞的氧气感受器HIF-1 α 的表达和丁酸水平均降低,但补充丁酸后,HIF-1 α 的表达得以恢复^[12]。作为肠道有益菌群的重要成员,嗜黏蛋白阿克曼菌可能通过提高丁酸水平在创伤修复中发挥作用,巩固卒中后小鼠血管上皮完整性^[3]。② SCFAs除了被转运蛋白吸收促进细胞代谢外,还可以作为信号分子影响肠道免疫系统,主要通过激活细胞表面G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)以及抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)来调控免疫功能^[13]。在发炎过程中,SCFAs通过激活GPR43刺激中性粒细胞迁移并调节活性氧产生和吞噬作用,刺激K⁺流出和超极化,导致NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性体活化,从而诱导IL-18释放^[14]。③ SCFAs诱导Treg细胞增殖,防止

蛋白酶体降解以及增强Foxp3的稳定性和活性,也可以通过抑制HDACs增加Foxp3基因表达,从而抑制炎症反应^[15]。研究发现,给GF小鼠提供乙酸盐和丙酸盐后,可激活GPR43上调Foxp3表达从而刺激结肠Treg的扩增,并且丁酸可通过GPR109A诱导巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)调节Treg扩增,二者都会提高IL-10的表达,而乙酸可以诱导DC上GPR41促进肠道产生IgA^[16]。④ SCFAs可能通过抑制HDACs作用于单核血细胞和中性粒细胞,从而减少这些细胞产生促炎性肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),导致NF- κ B失活,下调IL-2、IL-6、IL-8等促炎细胞因子的表达^[17]。

短链脂肪酸具有供能、维持肠道弱酸性环境、抗炎和调节免疫等作用,从而影响人类肠道健康^[18]。急性缺血性脑卒中患者的肠道菌群缺乏产生SCFAs的细菌,意味着他们的肠道生态失调。SCFAs水平的异常降低,会提高脑卒中后功能障碍的风险^[19]。血管性认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是缺血性脑卒中常见后遗症之一,有实验分析65例卒中患者的肠道微生物及其代谢产物,发现PSCI患者肠菌丰富度降低,微生物结构紊乱,其中梭杆菌增多和SCFAs缺乏与认知障碍显著相关^[20]。卒中后认知障碍和抑郁(post-stroke comorbid cognitive impairment and depression, PSCCID)是常见的精神性并发症。研究团队检测了175例脑卒中患者的肠道菌群,其中PSCCID患者的变形菌门(包括 γ -变形菌门、肠杆菌门和肠杆菌科)的丰度增加,而几种产生短链脂肪酸的细菌丰度减少, γ -变形菌纲和肠杆菌科丰度与MoCA评分呈负相关^[21]。秦环龙等收集79例CI患者和98例健康对照者的粪便样本,探讨脑梗死患者肠道微生物菌群失调的特征及临床意义,结果显示CI组丁酸盐产生菌(butyrate-producing bacteria, BPB)明显减少,乳酸菌(lactic acid bacteria, LAB)增加,BPB和LAB在CI的评估和诊断中表现一定潜力^[22]。

4 针灸调控肠道菌群及SCFAs相关研究进展

肠道菌群与宿主在病理生理上的相互作用和“脑肠相通”理论与中医学阴阳自和、整体观念的理论保持高度一致。《医宗必读》认为大肠经“多气多血”,气为血之帅,气弱无力推动血行,故中风病多见气虚血瘀证。缺血性中风发生后,脑窍血脉痹阻,气机升降失调,脾胃失于通降,而肠腑以通降为

顺,腑气不通则冲逆犯上,上焦气血逆乱又进一步加重脑损伤。古代医家云:“治痿独取阳明”,脾胃为气机升降之枢纽,其病变可致生痰化风,采用健脾和胃、通调肠腑、和气血等治法可改善血管弹性,丰富脑血流量,促使损伤脑组织修复。针灸能够改变肠道菌群种类数量,恢复菌群的多样性,降低致病菌的定殖能力,进而优化肠道内环境,调整整体机能。从现代医学角度开展对针灸调节肠道菌群及代谢产物的研究,可为缺血性脑卒中的治疗提供有效途径。

二十世纪,脑肠肽的发现是生物医学领域突破之一,有大量的胃肠激素存在于脑组织中。脊椎动物早期胚胎神经外胚层是胃肠道肽类分泌细胞和脑内肽类神经元分化的共同起源。针灸通过调节胃肠道及神经内分泌系统来治疗疾病,关键是对脑肠肽有较好的激活和释放作用。菌群失调所致短链脂肪酸代谢异常与脑卒中神经功能缺损关系密切。据代谢组学研究显示肠道菌群调节宿主系统的代谢途径主要包括短链脂肪酸、色氨酸和酪氨酸代谢。缺血性中风患者肠道菌群紊乱,相关益生菌种类和丰度减少。这些益生菌对肥胖症、2型糖尿病、血脂代谢异常等中风病独立危险因素均有积极的调控。据报道,静脉或腹腔注射丁酸盐和抑制组蛋白去乙酰化,可保护血脑屏障,促进血管和神经恢复。多形拟杆菌和丁酸梭菌可以利用多糖发酵产生多种短链脂肪酸,提高GPR43的蛋白表达水平,恢复Treg细胞功能,改善神经行为异常和神经炎症,其中SCFAs起关键重要作用^[23]。韩晓霞^[24]研究表明电针可影响溃疡性结肠炎模型(UC)大鼠肠菌群的多样性,提高乳酸菌等肠道益生菌的含量,降低梭状芽胞杆菌等致病菌的含量,进而发挥保护溃疡性结肠炎肠道微生态的作用。张新鹭^[25]应用电针“天枢”“足三里”穴刺激UC大鼠,发现电针干预后菌群失调大鼠粪便中拟杆菌门物种相对丰度升高,菌落物种的整体组成明显变化,提示电针能够提高UC大鼠肠道菌群多样性及丰富度。安婧^[26]研究发现糖尿病小鼠粪便中SCFAs含量明显降低,电针“足三里”穴可显著增加粪便中乙酸含量,抑制结肠组织中促炎因子IL-1 β ,IL-6及TNF- α 的表达,促进抗炎因子IL-10的表达,提示电针可能通过调节肠道菌群来促进肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达,维持肠道屏障的完整性,从而减少炎症。艾克曼菌属约占疣微菌门中83%,具有黏蛋白降解、产生SCFAs、提供能量的作用。袁伟渠^[27]研究表明“调任通

督”针刺法可显著上调缺血性中风病人粪便中疣微菌门及艾克曼菌属水平,提示针刺可能刺激SCFAs等物质产生,调节病人肠道菌群 α 多样性,促进功能康复,增强机体抵抗有害微生物侵袭,提高肠道屏障能力,从而发挥改善神经运动功能障碍的作用。张忠平等^[28]发现针刺可提高缺血性中风大鼠粪便中SCFAs的含量,降低TMAO的含量,从而减轻神经功能损伤,促进脑组织功能恢复,缩短脑缺血后期康复时间窗。李桂平等^[29]观察针刺“水道”“归来”等穴位对脑卒中后患者便秘临床症状和肠道微生物的影响,结果显示治疗后患者便秘较治疗前好转,粪便性状得到改善,肠道中丁酸及总短链脂肪酸浓度升高, α 多样性指数升高。

据报道,运动康复干预同样可能对脑缺血后肠道代谢物产生影响。张钰^[30]研究表明运动预处理可以调控Keap-Nrf2/ARE通路的蛋白表达,减轻脑缺血/再灌注后氧化应激损伤的程度,调节肠道菌群多样性,进而改善小鼠神经缺损及调控肠道代谢物。

针康法为针灸技术与现代运动康复的结合成果,目前研究对针康法改善卒中预后机制包含如下:①与抑制海马神经元凋亡、促进损伤血管新生、调控内源性神经干细胞、促进神经元修复相关^[31-33];②应用针康法可显著恢复脑卒中患者的运动功能,增加肠内乳酸杆菌与双歧杆菌等有益菌含量,降低梭状芽胞杆菌等部分机会致病菌含量,优化肠道菌群结构,下调血清中IL-6、IL-10促炎因子水平^[34-36];③通过抑制缺血半暗区脑组织及肠道组织中IL-23/IL-17/IL-6/TNF- α 蛋白的表达,发挥拮抗脑缺血后炎性反应的作用^[37]。

另外,针灸对机体肠菌种类及粪便SCFAs含量的影响很有可能是双向调控。陈璐等^[38]运用“调神健脾”针法治疗腹泻型肠易激综合征患者,结果提示针刺可减少厚壁菌门的相对丰度,增加拟杆菌门、变形菌门的相对丰度,提高Shannon指数,降低Simpson指数,减少代谢产物短链脂肪酸的含量。即不同疾病引起肠道菌群紊乱导致的菌群代谢产物含量是有差异的,例如腹泻患者肠道内发酵异常、SCFAs浓度提高,而脑卒中恢复期患者消化功能障碍,有益菌群减少,SCFAs生成不足使菌群紊乱加重炎症反应。针灸疗法具有双向调节的优势,可针对紊乱的内环境进行调节,使其恢复稳态,达到平衡,应对其进行继续探索。

5 小结与展望

综上所述,肠道菌群与缺血性脑卒中的发病及转归存在密切的联系,二者通过肠-脑轴的互动途径传递信息。针康法为改善缺血性脑卒中后预后有效方法之一,其促进损伤周围皮质突触可塑,降低神经元损伤等机制已得到证实。研究表明针灸和运动疗法均可调节机体肠道菌群种类及相关有益菌数目,而肠道菌群大多数有益功能是由肠菌代谢物 SCFAs 介导的,SCFAs 参与调节宿主多个系统功能,并因其具有抗炎作用而与肠道炎症密切相关。另一方面,“肠-脑轴”理论的提出使肠道炎症与脑卒中预后水平有着不可分割的关系。针康法作为针灸疗法与运动康复运动相结合的方法,从脑肠相通的角度看,针康法调节患者肠道功能从而改善卒中后遗症的机制很有可能与机体短链脂肪酸的代谢有关。我们拟设计实验证明针康法通过肠道菌群拮抗脑缺血大鼠脑-肠炎症损伤,检测缺血侧皮层及粪便中 SCFAs 含量与相关因子的蛋白基因表达,继续探索针康法作用机制,为临床推广针康法提供有力支持。

参考文献

[1] CUARTERO M I, DE LA PARRA J, GARCÍA-CULEBRASA, et al. The kynurenine pathway in the acute and chronic phases of cerebral ischemia [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(8): 1060-1073.

[2] LI N, WANG X C, SUN C C, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients [J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 191.

[3] STANLEY D, MOORE R J, WONG C H Y. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 568.

[4] 杨玥, 张丹华, 陈媛, 等. 脑肠互动与针刺治疗功能性胃肠病的相关性[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(6): 491-496.

YANG Y, ZHANG D H, CHEN Y, et al. Correlation between the brain-gut interaction and acupuncture treatment of functional gastrointestinal disorders [J]. *World Chin J Dig*, 2012, 20(6): 491-496.

[5] 唐强, 朱路文. 脑卒中康复新策略: 针康法[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(10): 1071-1073.

TANG Q, ZHU L W. New strategies for stroke rehabilitation: acupuncture-rehabilitation therapy [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2015, 30(10): 1071-1073.

[6] 郑婷婷, 朱路文, 李宏玉. 唐强教授治疗中风病康复经验总结[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(8): 1062-1064, 1098.

ZHENG T T, ZHU L W, LI H Y. Prof. Tang Qiang's experiences in the rehabilitation of stroke [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2018, 13(8): 1062-1064, 1098.

[7] MORTON A M, et al. Endoscopic photoconversion reveals unex-

pectedly broad leukocyte trafficking to and from the gut [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(18): 6696-6701.

[8] 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.

[9] 谢佳慧, 任悦冉, 尹愨. 肠道菌群影响缺血性脑卒中后免疫状态研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(3): 162-166.

XIE J H, REN Y R, YIN J. Gut microbiota affects immune status after ischemic stroke [J]. *Chin J Nervous Mental Dis*, 2022, 48(3): 162-166.

[10] SUN T P, ZHANG Y W, YIN J W, et al. Association of gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide with first ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4): 320-328.

[11] NEMET I, SAHA PP, GUPTA N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors [J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862-877. e22.

[12] KELLY C J, ZHENG L, CAMPBELL E L, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 662-671.

[13] VAN DER BEEK C M, DEJONG C H C, TROOST F J, et al. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing [J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(4): 286-305.

[14] VINOLO M A R, FERGUSON G J, KULKARNI S, et al. SCFAs induce mouse neutrophil chemotaxis through the GPR43 receptor [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21205.

[15] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN X Y, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455.

[16] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.

[17] HAYASHI A, SATO T, KAMADA N, et al. A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13(6): 711-722.

[18] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.

[19] TAN C H, WU Q H, WANG H D, et al. Dysbiosis of gut microbiota and short-chain fatty acids in acute ischemic stroke and the subsequent risk for poor functional outcomes [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45(3): 518-529.

[20] LIU Y Q, KONG C, GONG L, et al. The association of post-stroke cognitive impairment and gut microbiota and its corresponding metabolites [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4): 1455-1466.

[21] LING Y, GU Q, ZHANG J, et al. Structural change of gut microbiota in patients with post-stroke comorbid cognitive impairment and depression and its correlation with clinical features [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1595-1608.

[22] LI H, ZHANG X H, PAN D D, et al. Dysbiosis characteristics of gut microbiota in cerebral infarction patients [J]. *Transl Neuro-*

- sci, 2020, 11(1):124-133.
- [23] 朱皓. 肠道菌群调控 SCFAs 在锰对高脂饮食小鼠神经损伤中的作用研究[D]. 唐山:华北理工大学, 2020:73-74.
ZHU H. The role of gut microbiota regulating SCFAs in nerve injury of high-fat diet mice following manganese exposure [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2020: 73-74.
- [24] 韩晓霞. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2012:15-20.
HAN X X. A study of the protective effect of electro-acupuncture on gut microflora in rats with ulcerative colitis [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2012:15-20.
- [25] 张新鹭. 电针“天枢”“足三里”对 DSS 诱导的 UC 大鼠肠道菌群失调干预作用的研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2021:30-36.
ZHANG X L. A study of the intervention effect of electroacupuncture (EA) at "Tianshu" and "Zusanli" on DSS-induced intestinal flora imbalance in UC rats [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021:30-36.
- [26] 安婧. 电针刺激通过调节肠道菌群改善 2 型糖尿病小鼠糖代谢的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2020:30-52.
AN J. Effect and mechanism of electroacupuncture on glucose metabolism in type 2 diabetic mice by regulating gut microbiota [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2020: 30-52.
- [27] 袁伟渠. 针刺对缺血性中风临床疗效及肠道菌群影响的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2021:41-79.
YUAN W Q. Study on the clinical effect of acupuncture on ischemic stroke and the influence of gut microbiota [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021:41-79.
- [28] 张忠平, 张海月. 针刺调节缺血性中风大鼠肠道中短链脂肪酸、氧化三甲胺的研究[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(3):87-89.
ZHANG Z P, ZHANG H Y. Study on the regulation of short-chain fatty acid and trimethylamine oxide in intestinal tract of ischemic stroke rats by acupuncture [J]. China's Naturopathy, 2022, 30(3):87-89.
- [29] 李桂平, 张杰, 刘佳琳, 等. 针刺对卒中后便秘患者临床症状及肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2):416-418.
LI G P, ZHANG J, LIU J L, et al. Effect of acupuncture on clinical symptoms and intestinal flora of patients with constipation after stroke [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(2): 416-418.
- [30] 张钰. 运动预处理对脑缺血/再灌注大鼠肠道菌群及氧化应激的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2021:19-42.
ZHANG Y. Effects of exercise preconditioning on intestinal flora and oxidative stress in rats with cerebral ischemia/reperfusion [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2021: 19-42.
- [31] 孔妍. 针康法对脑缺血大鼠 Caspase-3 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2013, 29(5):63-65.
KONG Y. Effects of cluster needling of scalp acupuncture combined with rehabilitation on the expression of P-selectin-mRNA and protein in rats after focal cerebral ischemia [J]. J Clin Acupunct Moxibustion, 2013, 29(5):63-65.
- [32] 赵振峰, 王芳, 刘宏光, 等. 针康法对局灶性脑缺血大鼠学习记忆能力及海马基质细胞衍生因子-1 α mRNA 的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(4):307-309.
ZHAO Z F, WANG F, LIU H G, et al. Effect of cluster needling of scalp acupuncture combined with rehabilitation on learning and memory and hippocampus stromal cell-derived factor-1 α mRNA in rats after focal cerebral ischemia [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2011, 17(4):307-309.
- [33] 周海纯. 针康法对大鼠脑梗死后内源性神经干细胞增殖迁移分化影响的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2008:19-29.
ZHOU H C. The research on the therapy of CNSP and rehabilitation affect proliferation migration and differentiation of endogenous neural stem cells of rats after cerebral infarction [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2008:19-29.
- [34] 赵一点. 针康法对缺血性脑卒中患者肠道菌群及炎症因子的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2019:21-39.
ZHAO Y D. Effects of acupuncture combined with rehabilitation training on intestinal microflora and inflammatory factors in patients with ischemic stroke [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2019:21-39.
- [35] 冯琳. 针康法对脑缺血大鼠肠道菌群结构及内毒素、二胺氧化酶、5-羟色胺表达的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2020:21-42.
FENG L. To investigate the effect of acupuncture-rehabilitation therapy on rat gut microbiota, endotoxin, diamine oxidase and 5-HT after cerebral ischemia [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2020:21-42.
- [36] 杨赫, 唐强. 针康法对脑缺血小鼠血清中白细胞介素-6、白细胞介素-10 含量的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(6):706-709.
YANG H, TANG Q. To investigate the effect of acupuncture-rehabilitation therapy on serum interleukin-6 and interleukin-10 in mice with cerebral ischemia [J]. Chin J Rehabil Med, 2021, 36(6):706-709.
- [37] 吴孝军. 针康法对脑缺血大鼠肠道菌群及 IL-23/IL-17 通路相关蛋白的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2019:44-55.
WU X J. To investigate the effect of acupuncture-rehabilitation therapy on rat intestinal flora and IL-23/IL-17 pathway related protein after cerebral ischemia [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2019:44-55.
- [38] 陈璐, 徐万里, 裴丽霞. “调神健脾”针法对腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群及粪便短链脂肪酸含量的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(2):137-141.
CHEN L, XU W L, PEI L X. Effect of Tiaoshen Jianpi acupuncture therapy on gut microbiota and fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea type irritable bowel syndrome [J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2021, 41(2):137-141.

New Approach to Improving the Prognosis of Ischemic Stroke by Regulating SCFAs with Acupuncture–Rehabilitation Therapy Based on Gut–Brain Axis

TANG Qiang¹, LIU Chong², CHAI Fanglei², ZHANG Jinpeng¹, LI Hongyu¹, ZHU Luwen^{1*}

¹ The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China;

² Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China

*Correspondence: ZHU Luwen, E-mail: zhuluwen1983@126.com

ABSTRACT Ischemic stroke is a cerebrovascular disease caused by interruption of cerebral artery blood flow due to various reasons, which would lead to ischemia and hypoxia of local brain tissues and necrosis, and finally corresponding neurological functional defects. Inflammation plays an important role in the progression of stroke. The inflammatory response of ischemic stroke is a dynamic process, which occurs within a short time after ischemia and then affects the central nervous system. The inflammatory reaction has cascade amplification effect, and inflammatory factors can aggravate secondary brain damage, thereby affecting the self-repair of the central nervous system. The elevated levels of inflammatory indicators lead to poor prognosis and a variety of complications. In the study of analgesic mechanism of acupuncture and moxibustion, anti-inflammatory effect of acupuncture is an important aspect that cannot be ignored, which is mainly achieved by hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and autoregulation. Studies have found that acupuncture stimulated different acupoints to activate their own neural pathways, and then the neuroendocrine network took effect. For example, acupuncture-rehabilitation therapy can correct the imbalance of helper T cells/regulatory T cells through the inflammatory pathway, and activate the coding part of interleukin through retinoic acid-related orphan receptor, effectively playing an anti-inflammatory role. In recent years, research teams worldwide have found that there was a close relationship between intestinal flora and cerebrovascular diseases, which can affect the onset and prognosis of ischemic stroke through metabolites or immune mechanisms. Gastrointestinal tract and the brain have a two-way regulatory role, which is abstractly summarized as the gut-brain axis. The two communicate through various channels, such as inflammatory mediators, autonomic nervous system, endocrine system and metabolites of intestinal flora. Short-chain fatty acids (SCFAs) are a kind of metabolites of dietary fiber fermented by bacteria in the colon. They play a key role in maintaining the weak acidic environment of the intestine and anti-inflammatory effect, which can regulate brain function through a variety of pathways. Reduced SCFAs levels in patients with acute ischemic stroke are associated with a significantly higher risk of post-stroke dysfunction. It is found that acupuncture can improve constipation symptoms and fecal characteristics of patients with stroke and increase the concentration of butyric acid and total short chain fatty acid in intestinal flora, and thereby increased the α -diversity index. Mixed SCFAs at appropriate concentration can inhibit lipopolysaccharide (LPS) induced inflammatory response of microglia by regulating the corresponding inflammatory pathway, thus playing an anti-inflammatory protective role. In clinical trials, it has been found that acupuncture rehabilitation therapy can significantly restore the motor function of stroke patients and play the role of antagonizing the inflammatory response after cerebral ischemia, mainly manifested by increasing the amount of beneficial bacteria such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the intestine. It can reduce the amount of some opportunistic pathogens such as *Clostridium*, optimize the structure of intestinal flora, and reduce the expression of key inflammatory factors and tumor necrosis factors involved in central nervous system and autoimmune diseases. In conclusion, from the perspective of gut-brain communication, the mechanism of acupuncture rehabilitation therapy in regulating the intestinal function of patients to reduce the sequelae of stroke is probably related to the metabolism of short-chain fatty acids.

KEY WORDS ischemic stroke; neuroinflammation; gut-brain axis; acupuncture-rehabilitation therapy; short chain fatty acids

DOI:10.3724/SP.J.1329.2023.01011