

基于肠-脑轴刍议针刺治疗急性缺血性脑卒中的价值

刘博涵^{1,2} 王舒^{2,3} 郭扬¹ 沈燕¹ 李桂平¹ 李柠岑⁴ 巴特¹ 张润琛¹

¹天津中医药大学第一附属医院, 天津 300073; ²国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300073;

³天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120; ⁴天津中医药大学, 天津 301617

通信作者: 王舒, Email: wangs2008@163.com

【摘要】 缺血性脑卒中 (IS) 是我国最大疾病负担, 急性期的治疗至关重要。针刺治疗急性缺血性脑卒中 (AIS) 疗效肯定, 在急性期及时介入针刺治疗有益于 AIS 患者预后。针刺治疗 AIS 的潜在机制包括调节自主神经、促进信号传递、激活抗炎通路。现基于肠-脑轴总结 AIS 与肠道菌群的双向关系, 旨在提供相关研究思路 and 临床治疗依据。

【关键词】 针刺; 缺血性脑卒中; 肠-脑轴; 迷走神经; 促生长激素释放素

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (82004464); 天津市自然科学基金面上项目 (18JCYBJC92300); 天津市科技计划项目 (20ZYJDSY00020, 18PTLCSY00040)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.028

Value of acupuncture in treatment of acute ischemic stroke based on gut-brain axis Liu Bohan^{1,2}, Wang Shu^{2,3}, Guo Yang¹, Shen Yan¹, Li Guiping¹, Li Ningcen⁴, Ba Te¹, Zhang Runchen¹

¹First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China; ²National Clinical Medical Research Center of Traditional Chinese Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300073, China; ³Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China; ⁴Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Corresponding author: Wang Shu, Email: wangs2008@163.com

【Abstract】 Ischemic stroke (IS) is the biggest burden of a disease in our country, and its treatment during acute period is very important. Acupuncture has definite efficacy on treating the patients with acute ischemic stroke (AIS), and the timely intervention of acupuncture during this stage is beneficial to the prognosis of the AIS patients. From the medicine point of view, the potential mechanisms of using acupuncture for treatment of AIS include regulating autonomic nerves, promoting signal transmission, and activating anti-inflammatory pathways. The bidirectional interaction between acute ischemic stroke and intestinal bacterial flora based on the gut-brain axis were summarized, aiming at providing related acupuncture research ideas and clinical therapeutic basis.

【Key words】 Acupuncture; Ischemic stroke; Gut-brain axis; Vagus nerve; Ghrelin

Fund program: Young Scientists Fund of National Natural Science Foundation of China (82004464); Tianjin Natural Science Fund Project (18JCYBJC92300); Tianjin Major Science and Technology Planning Projects (20ZYJDSY00020, 18PTLCSY00040)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.028

2017 年, 脑卒中成为我国首位致残及死亡原因, 其中缺血性脑卒中 (IS) 占 64.9%, 是我国最大疾病负担, 而急性期的治疗至关重要^[1-2]。针刺治疗 IS 具有肯定疗效, 但急性期介入率不高, 其原因在于缺少高质量证据且机制尚未明确^[3-4]。近年来, 肠道菌群与 IS 的联系逐渐受到重视^[5]。急性缺血性脑卒中 (AIS) 时肠道菌群会发生改变, 并伴随 AIS 发展, 影响 IS 患者预后^[6-7]。现基于肠-脑轴, 探讨针刺治疗 AIS 的潜在机制, 旨在提供相关针刺研究思路 and 临床治疗依据。

1 AIS 与肠道菌群的进行性双向关系

1.1 “由上至下”

1.1.1 AIS 病理生理改变和自主神经功能失衡: AIS 的主要特征是脑血流量减少导致血管支配区的脑组织缺血坏死, 神经功能缺陷^[8]。AIS 后数分钟至数日内中枢免疫炎症反应加重, 缺血半暗带脑组织损伤, 炎性介质释放, 血脑屏障通透性增加。神经元细胞损伤使各种危险信号从坏死细胞中释放, 并作用于 Toll 样受体 (TLRs), 激活下游信号通路, 小

胶质细胞是脑内最早接收信号的细胞之一, 激活后其发生形态改变, 分泌多种炎症因子, 如白细胞介素 (IL), 外周免疫细胞可以在 IS 发生后数小时被募集至病灶, 首先是中性粒细胞浸润, 其释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 促进病灶炎症发展, 随后是淋巴细胞, 包括自然杀伤细胞 (NK 细胞)、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞等^[9]。

多种细胞和炎性介质不仅导致脑卒中后急性期脑内炎症的发展, 还使外周免疫细胞减少, 后者与交感神经 (SN) 和下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的兴奋性增加有关^[10-11]。而副交感神经 (PN) 因拮抗作用功能明显低下, 即自主神经功能失衡。IS 后最常见的非神经源性死亡病因是心脏病和肺炎, 二者均与自主神经失衡有关^[11], 尤其是肺炎, 与免疫抑制和肠道菌群失衡导致的致病菌移位及内毒素进入血液循环相关^[6, 12]。鉴于心脏病和肺炎是 IS 患者死亡的第二和第三原因的事实, IS 导致的自主神经功能失衡是非常重要的病理现象^[11-13]。

1.1.2 肠道菌群失衡, 肠动力下降及肠黏膜通透性增高: 肠

神经系统是由约 5 亿个神经元组成的具有独立性的“第二大脑”。由于肠黏膜具有高度神经支配性,生理条件下,肠神经元通过肠胶质细胞的传递作用,使肠道各项功能相关联系。

AIS 使交感-肾上腺髓质系统兴奋,外周去甲肾上腺素 (NE) 水平增高^[14]。肠道在 AIS 早期即发生缺血缺氧,肠神经元坏死,肠上皮细胞和杯状细胞数量减少,再生和修复能力低下^[6]。缺血/再灌注后大量自由基反应进一步损害细胞,且应激状态下 HPA 轴强烈兴奋,皮质醇增加,杯状细胞合成黏蛋白能力下降而蛋白分解增加,黏液不足以保护上皮细胞,最终导致肠绒毛顶端细胞坏死,广泛的上皮与绒毛分离,固有层破坏^[14]。

坏死的肠道组织被分解后产生的物质为机会菌群繁殖提供底物。同时,自由基反应产生过量硝酸盐,部分兼性厌氧菌通过硝酸盐呼吸过度生长成为绝对优势菌群,但多为机会菌和致病菌^[7]。特定细菌还产生类 NE 物质,对肠道异常状态起额外作用。而相对丰度降低的有益菌多可产生丁酸盐,丁酸盐是短链脂肪酸 (SCFAs) 的主要化学成分,对维持肠黏膜屏障的完整性起关键作用^[15]。

肠道菌群失衡导致大量细菌裂解,正常存在于菌体细胞壁组分的脂多糖 (LPS) 得以大量释放。此外,PN 抑制导致肠动力下降,失衡的菌群无法随粪便及时排出体外,大量致病菌和 LPS 滞留于肠道内。LPS 是革兰阴性 (G⁻) 菌产生的内毒素的化学成分,通过与内皮细胞中的 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合,激活单核细胞、巨噬细胞和核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号级联触发免疫反应,产生促炎因子 (如 TNF- α) 进而导致紧密连接蛋白破坏,肠黏膜屏障破坏,肠道通透性增加,甚至引发重症 IS 患者急性肠损伤和急性肠窘迫综合征^[16]。

1.2 “由下及上”

1.2.1 致病菌及 LPS 移位,活化外周免疫,级联中枢免疫,加重神经炎症: 肠道菌群失衡会增加肠树突状细胞 (DC) 的功能,促进效应 T 细胞分泌促炎因子^[16]。肠动力下降及肠黏膜通透性增高为致病菌、LPS 移位创造了环境, LPS 进入血液循环会破坏血脑屏障,加重脑水肿,也会引发外周免疫活化状态,抗炎因子下调,促炎因子上调^[6, 15]。而 AIS 时大脑内发生的募集效应使外周免疫细胞从小肠向大脑迁移并直接释放促炎因子,外周促炎因子同样被募集至脑损伤部位,刺激缺血半暗带区域 TLRs 产生级联效应,使更多小胶质细胞转为 M1 形态,导致恶性循环,免疫细胞最大化浸润脑组织,加重中枢神经炎症^[7, 17-18]。

Spychala 等^[15]将年轻和老年宿主大鼠的粪便通过灌胃移植到对方消化道,发现来自年轻宿主大鼠的菌群可改善老年大鼠中动脉闭塞 (MCAO) 模型大鼠的结局,而老年宿主的肠道菌群可恶化年轻 MCAO 模型大鼠的结局,原因在于老年宿主的肠道群落代谢产物中缺少 SCFAs。SCFAs 可抑制促炎因子产生,减轻氧化应激和炎症反应,促进神经递质和脑源性神经营养因子表达^[19]。Benakis 等^[5]将被抗菌药物干预的小鼠粪便移植到 MCAO 模型 (无抗菌药物耐受性) 小鼠体内,增加小肠调节性 T 细胞的数量。调节性 T 细胞不仅通过分泌 IL-10 减轻神经炎症,还抑制效应 T 细胞产生,

后者通过分泌 IL-17 加重炎症反应。而 T 细胞和中性粒细胞等外周免疫细胞不仅会被募集到脑内,还会从小肠向脾脏和淋巴系统转运,这可能会导致免疫抑制的发生^[18]。

1.2.2 促进免疫抑制,易化机会感染,影响 IS 预后: 在亚急性期,脑损伤可重塑机体免疫系统,使免疫系统功能从活化转为抑制,而随着时间推移,免疫抑制在 IS 后占主导地位^[11]。最主要的特征表现为淋巴细胞的减少甚至凋亡,单核细胞活性下降,抗炎因子上调,脾萎缩^[9]。中枢系统通过神经源性信号下调外周免疫功能,外周免疫抑制会易化感染^[10]。

细菌性肺炎是 IS 后最常见且最早出现的并发症。Stanley 等^[6]证明,致病菌和 LPS 传播到肺脏的时间早于经口进入或吸入性细菌到达肺脏。Xu 等^[7]证明, MCAO 小鼠致病菌丰度极度增加并导致外周炎症,而外周炎症反馈回大脑使血管通透性增加,血脑屏障破坏而加重脑损伤^[7, 20],其后果是导致全脑炎症、全身炎症反应综合征 (SIRS) 和多器官功能障碍综合征 (MODS),加重患者症状,增加病死率^[2, 7, 9]。

作为传统抗感染药物,抗菌药物在 IS 后控制感染的效果未被高质量临床研究证实^[21]。不仅如此,将 MCAO 小鼠的粪便移植到无菌小鼠或 IS 前接受广谱抗菌药物治疗的小鼠均致 IS 结局恶化,抗菌药物导致耐药菌增加,加剧肠道菌群失衡^[5, 22]。因此,对肠道菌群完全性消除并不利于 IS 预后,而维持其内部平衡并与宿主和谐共生才是对改善 IS 预后最有益的选择,而通过特定方式上调 SCFAs 可能是肠道菌群平衡有益于 IS 预后的原因之一。

Lee 等^[23]将可产生 SCFAs 的菌群移植进老年 MCAO 小鼠体内,提高了其肠道、血浆和大脑的 SCFAs 浓度,以改善肠道炎症、脑神经炎症和行为学障碍。Pang 等^[19]给予 MCAO 模型小鼠山药粥使其有益菌相对含量增加,进而使肠道和大脑皮层中 SCFAs 增加,氧化应激和炎症反应减轻,促进神经递质和脑源性神经营养因子的表达。此外,生理性肠道菌群导致一定淋巴细胞的产生,具有驱动免疫反应的作用^[24]。Guo 等^[25]用中药汤剂配合标准治疗使 AIS 患者肠道菌群相较于对照组更接近健康人群,证明了更平衡和多样的菌群有益于改善 IS 患者预后。

2 针刺及时介入 AIS 治疗的价值

2.1 针刺治疗 AIS 有效: 经过检索 PubMed 数据库近 5 年与针刺和 IS 相关文章,我们从 538 篇文章中筛选出了 223 篇临床研究和 106 篇无其他合并疗法的基础研究。临床研究以随机对照研究和队列研究为主,针刺疗法主要以治疗 IS 恢复期和后遗症期为主,同时具有安全、简便、价格低廉的优势;急性期针刺的及时介入有益于 IS 预后,但缺乏高质量循证医学证据^[3-4, 26-27]。基础研究切入点主要包括抗神经炎症、促神经干细胞增殖及神经再生、抗凋亡、调节脑血流量、修复血脑屏障、促血管生成、抗氧化应激及抗细胞毒性等,结果提示,电针可缩小 MCAO 梗死面积,提升行为学表现^[28]。

2.2 针刺治疗 AIS 与调控肠-脑轴相关通路有关

2.2.1 针刺刺激迷走神经 (VN) 调控肠-脑轴: VN 由 80% 的传入神经和 20% 的传出神经组成,是行程最长、分布最广的脑神经^[29]。VN 传入纤维止于孤束核 (NTS),其一般内脏

感觉纤维将内脏感觉冲动经过各器官的 VN 分支传入 NTS。VN 传出纤维起于 VN 背核(DMV),有 75% 的 PN 纤维依附于 VN 传出纤维并控制着颈、胸、腹部的多种器官活动。

VN 刺激(VNS)极具潜在治疗价值,临床前研究证明,MCAO 时给予 VNS 可保护脑屏障完整性,增强神经元对缺血的耐受性^[30-31];Giuliani 等^[29]使用黑皮质素 4 受体激动剂增加 VN 兴奋性,使海马齿状回 IL-10、抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达上调, TNF- α 、IL-6 和相关通路蛋白表达下调,在 AIS 早期发挥外周神经保护作用。临床正在进行 VNS 治疗 AIS 的安全性评价和对缺血半暗带恢复影响的研究^[32]。此前,VNS 与康复相结合的方式被用于治疗 IS 后长期中重度上肢功能障碍^[33]。但植入 VNS 装置需要全麻行颈动脉 VN 分离术,其劣势正是针刺疗法的优势,针刺通过“体表-内脏”可将兴奋传递至 VN 而替代 VNS^[31,34]。

2.2.2 针刺调节自主神经,增强肠动力,减少致病菌和 LPS 滞留:针刺纠正 AIS 后自主神经失衡是其潜在治疗作用之一,这有赖于针刺的双向调节和品质调节,在 AIS 后这种调节表现为针刺增强 PN 兴奋性,减弱 SN 兴奋性,如针刺调节自主神经改善 IS 后心率和血压变异性就与降低 NE 有关^[35]。此外, AIS 后便秘也与自主神经失衡有关^[36]。肖蕾等^[37]通过针药结合同时改善了便秘和神经功能障碍,说明针刺的整体调节效应和异病同治之理。张娜等^[38]认为,四肢部位腧穴通过调节自主神经对小肠动力的效应以兴奋为主,针刺四肢部位的腧穴,可调节自主神经而促进小肠动力,这与临床治疗 AIS 的针刺选穴相符。因此,针刺通过兴奋 VN,调节自主神经并增强肠动力,从而平衡肠道菌群,减少致病菌和 LPS 滞留,进而改善 IS 患者预后^[7]。

2.2.3 针刺促进肠源性信号传入,直接降低脑损害:促生长激素释放素(Ghrelin)是一种脑肠肽,99% 的 Ghrelin 来自胃肠道,外周循环中包括 10%~20% 的乙酰化 Ghrelin 和 80%~90% 的非乙酰化 Ghrelin^[39]。未乙酰化的 Ghrelin 需要通过 VN 传入 NTS,并在下丘脑经 Ghrelin-O- 酰基转移酶修饰为乙酰化 Ghrelin,与促生长激素释放素受体 1a(GHS-R1a)结合而发挥生物活性作用。乙酰化 Ghrelin 从 DMV 下传信号,促进胃肠道蠕动。此外,乙酰化 Ghrelin 可在中枢神经直接发挥抗凋亡、抗炎和抗氧化应激的作用^[39]。

AIS 患者尿乙酰化 Ghrelin 水平显著低于健康人群,并与肠黏膜屏障破坏有关^[40-41]。通过体内注射乙酰化 Ghrelin 可显著缩小 MCAO 模型梗死体积^[42]。Baek 等^[43]应用电针使血浆单胺类神经递质(如 NE)下调,脑组织、血浆及十二指肠组织乙酰化 Ghrelin 明显上调,说明针刺可以促进 Ghrelin 乙酰化并发挥其生物活性,在 AIS 后一方面改善肠道环境,另一方面直接减轻脑损害。

2.2.4 针刺激活胆碱能抗炎通路(CAP)调控免疫反应:Tracey 在 2002 年用 LPS 建立感染模型,通过给予侧脑室少量抗炎药物显著下调血浆 TNF- α 水平,使用 VNS 可产生同样效果,而切断 VN 则消除了这种效果,由此 CAP 被第一次证实^[44]。CAP 是一条神经免疫通路,主要依靠 VN 传递乙酰胆碱(ACh)与小胶质细胞、DC 等表面上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙

酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)相结合以抑制促炎因子的合成和释放。VN 兴奋性增加可抑制 LPS 诱导的炎症反应,有研究显示, $\alpha 7$ nAChR 拮抗剂可消除抑制作用^[45-46]。

针对 AIS 患者和 MCAO 模型大鼠的相关研究结果显示,SN 和 HPA 轴激活导致脾萎缩和外周 NK 细胞减少,而 VN 介导的 CAP 抑制了中枢 NK 细胞反应^[10]。说明 CAP 可在不促进免疫抑制的同时发挥中枢抗炎作用^[47]。Chi 等^[31]用电针增强了 MCAO 模型 DMV 活性,并在切断单侧 VN 联合外周阿托品注射后发现以上效果减弱。电针激活 CAP 可下调 NF- κ B、IL-1 β 和 TNF- α 水平,上调 IL-4 和 IL-10 水平,使小胶质细胞向 M1 型活化,说明电针通过 CAP 可达到神经保护的作用^[17]。

此外,肠道固有层的 DC 也存在 $\alpha 7$ nAChR 表达,并与 VN 传出纤维突触紧密接触,说明 CAP 与肠道免疫状态有密切联系^[20],而后者是有益菌存活和维持正常功能的先决条件^[15,48]。因此,针刺可激活 CAP 调控中枢和外周免疫反应。

3 总结与展望

针刺通过刺激体表穴位,并通过体表-内脏联系来矫正失常状态。本文基于的中医理论包括:① 中风病的病机:窍闭神逆,神不导气,脾虚失运,清浊不分,腑气不通,浊气上攻;② 针刺治则:醒脑开窍,调神导气,健脾通腑,升清排浊。针刺通过调节、促进和激活自身调节机能,使 AIS 患者转归为稳定、平衡的状态。

肠-脑轴的理论并不能解释传统针刺疗法改善 IS 的真正原因,而是以中西医结合的思路解释针刺效应机制的方法之一。本文总结了 AIS 与肠道菌群的进行性双向关系,并在针刺治疗 AIS 有效的基础上,探讨了可能与针刺治疗 AIS 有关的肠-脑轴通路,包括但不限于调节自主神经、促进信号传递、激活抗炎通路。

期望本文浅见能为中医针刺研究提供线索,进而为针刺及时介入 AIS 治疗提供依据。在设计阶段,临床研究应注意他汀类药物^[49]、益生菌^[19,50]和抗菌药物^[5,22]对于患者肠道菌群的干扰,基础研究应注意制模手术本身对肠道菌群的影响。在实施阶段,应确保规范采样、及时冻存和基础研究中饲养及操作的环境质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王拥军,熊云云,杨佳蕾,等.卒中:回眸 2020 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16 (2): 101-118. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.02.001.
- [2] Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling [J]. Lancet Neurol, 2019, 18 (5): 417-418. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30030-4.
- [3] Yang A, Wu HM, Tang JL, et al. Acupuncture for stroke rehabilitation [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016 (8): CD004131. DOI: 10.1002/14651858.CD004131.pub3.
- [4] Xu MM, Li D, Zhang SH. Acupuncture for acute stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3 (3): CD003317. DOI: 10.1002/14651858.CD003317.pub3.
- [5] 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. DOI: 10.1038/nm.4068.
- [6] Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection [J]. Nat Med, 2016, 22 (11): 1277-1284. DOI: 10.1038/nm.4194.
- [7] Xu KY, Gao XX, Xia GH, et al. Rapid gut dysbiosis induced by

- stroke exacerbates brain infarction in turn [J]. Gut, 2021, 70 (8): gutjnl-2020-323263. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323263.
- [8] Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders [J]. Lancet Neurol, 2020, 19 (2): 179-194. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30356-4.
 - [9] 胡昊天, 施福东. 卒中与免疫 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15 (1): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.01.002.
 - [10] Liu Q, Jin WN, Liu YU, et al. Brain ischemia suppresses immunity in the periphery and brain via different neurogenic innervations [J]. Immunity, 2017, 46 (3): 474-487. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.015.
 - [11] Dorrance AM, Fink G. Effects of stroke on the autonomic nervous system [J]. Compr Physiol, 2015, 5 (3): 1241-1263. DOI: 10.1002/cphy.c140016.
 - [12] 方芳, 舒怡, 肖志杰. 卒中相关性肺炎的临床研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (11): 1429-1434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.023.
 - [13] Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 391. DOI: 10.1186/s13054-016-1573-1.
 - [14] 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. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.003.
 - [15] Spyrala MS, Venna VR, Jandzinski M, et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome [J]. Ann Neurol, 2018, 84 (1): 23-36. DOI: 10.1002/ana.25250.
 - [16] Jeon J, Lourenco J, Kaiser EE, et al. Dynamic changes in the gut microbiome at the acute stage of ischemic stroke in a pig model [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 587986. DOI: 10.3389/fnins.2020.587986.
 - [17] Ma Z, Zhang ZL, Bai FH, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviates cerebral ischemic injury through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated phenotypic conversion of microglia [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 537. DOI: 10.3389/fncel.2019.00537.
 - [18] Brea D, Poon C, Benakis C, et al. Stroke affects intestinal immune cell trafficking to the central nervous system [J]. Brain Behav Immun, 2021, 96: 295-302. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.05.008.
 - [19] Pang SQ, Luo ZT, Wang CC, et al. Effects of *Dioscorea polystachya* 'yam gruel' on the cognitive function of diabetic rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury via the gut-brain axis [J]. J Integr Neurosci, 2020, 19 (2): 273-283. DOI: 10.31083/j.jin.2020.02.69.
 - [20] Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney [J]. Kidney Int, 2020, 97 (3): 466-476. DOI: 10.1016/j.kint.2019.10.032.
 - [21] Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial [J]. Lancet, 2015, 386 (10006): 1835-1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00126-9.
 - [22] Winek K, Engel O, Koduah P, et al. Depletion of cultivatable gut microbiota by broad-spectrum antibiotic pretreatment worsens outcome after murine stroke [J]. Stroke, 2016, 47 (5): 1354-1363. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011800.
 - [23] Lee J, d'Aigle J, Atadja L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice [J]. Circ Res, 2020, 127 (4): 453-465. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316448.
 - [24] Cirillo C, Brihmat N, Castel-Lacanal E, et al. Post-stroke remodeling processes in animal models and humans [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40 (1): 3-22. DOI: 10.1177/0271678X19882788.
 - [25] Guo Q, Jiang XQ, Ni C, et al. Gut microbiota-related effects of tanhuo decoction in acute ischemic stroke [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5596924. DOI: 10.1155/2021/5596924.
 - [26] Chen F, Qi ZF, Luo YM, et al. Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications [J]. Prog Neurobiol, 2014, 115: 246-269. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.12.007.
 - [27] 王凌飞, 李唯漆. 醒脑开窍针刺法对脑卒中后轻度认知功能障碍患者临床疗效的影响及其作用机制 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (3): 260-263. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.010.
 - [28] Chavez LM, Huang SS, MacDonald I, et al. Mechanisms of acupuncture therapy in ischemic stroke rehabilitation: a literature review of basic studies [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (11): 2270. DOI: 10.3390/ijms18112270.
 - [29] Giuliani D, Ottani A, Neri L, et al. Multiple beneficial effects of melanocortin MC₄ receptor agonists in experimental neurodegenerative disorders: therapeutic perspectives [J]. Prog Neurobiol, 2017, 148: 40-56. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.11.004.
 - [30] Yang YR, Yang LY, Orban L, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke [J]. Brain Stimul, 2018, 11 (4): 689-698. DOI: 10.1016/j.brs.2018.01.034.
 - [31] Chi LT, Du KR, Liu DD, et al. Electroacupuncture brain protection during ischemic stroke: a role for the parasympathetic nervous system [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38 (3): 479-491. DOI: 10.1177/0271678X17697988.
 - [32] van der Meij A, Wermer MJH. Vagus nerve stimulation: a potential new treatment for ischaemic stroke [J]. Lancet, 2021, 397 (10284): 1520-1521. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00667-X.
 - [33] Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial [J]. Lancet, 2021, 397 (10284): 1545-1553. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00475-X.
 - [34] Slomski A. Vagus Nerve stimulation restores arm function years after stroke [J]. JAMA, 2021, 325 (24): 2427. DOI: 10.1001/jama.2021.9693.
 - [35] 张亚君, 林楠, 陈茜茜, 等. 针刺对急性缺血性卒中继发脑心综合征患者心脏自主神经功能失衡和儿茶酚胺的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39 (2): 131-136. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.02.0131.
 - [36] 高雁鸿, 李建梅, 栗茂, 等. 疏肝调气配穴针刺治疗卒中后慢传输型便秘及对患者胃肠激素水平的影响 [J]. 中国针灸, 2017, 37 (2): 125-129. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2017.02.005.
 - [37] 肖蕾, 王立新, 崔祺, 等. 针药结合治疗急性脑梗死痰热腑实型便秘临床观察 [J]. 中国针灸, 2011, 31 (5): 400-404. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2011.01.007.
 - [38] 张娜, 余芝, 徐斌. 针灸调节小肠动力及与自主神经关系的研究进展 [J]. 针刺研究, 2014, 39 (6): 508-511. DOI: 10.13702/j.1000-0607.2014.06.016.
 - [39] Jiao Q, Du XX, Li Y, et al. The neurological effects of ghrelin in brain diseases: beyond metabolic functions [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 73: 98-111. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.010.
 - [40] Seyhanli ES, Lok U, Gulacti U, et al. Assessment of serum and urine ghrelin levels in patients with acute stroke [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (1): 722-729.
 - [41] Tascilar N, Irkorucu O, Tascilar O, et al. Bacterial translocation in experimental stroke: what happens to the gut barrier? [J]. Bratisl Lek Listy, 2010, 111 (4): 194-199.
 - [42] Chung H, Kim E, Lee DH, et al. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation [J]. Endocrinology, 2007, 148 (1): 148-159. DOI: 10.1210/en.2006-0991.
 - [43] Baek JY, Trinh TA, Huh W, et al. Electro-acupuncture alleviates cisplatin-induced anorexia in rats by modulating ghrelin and monoamine neurotransmitters [J]. Biomolecules, 2019, 9 (10): 624. DOI: 10.3390/biom9100624.
 - [44] Bernik TR, Friedman SG, Ochan M, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. J Exp Med, 2002, 195 (6): 781-788. DOI: 10.1084/jem.20011714.
 - [45] Komegae EN, Farmer DGS, Brooks VL, et al. Vagal afferent activation suppresses systemic inflammation via the splanchnic anti-inflammatory pathway [J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 441-449. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.06.005.
 - [46] Wasilczuk KM, Bayer KC, Somann JP, et al. Modulating the inflammatory reflex in rats using low-intensity focused ultrasound stimulation of the vagus nerve [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45 (2): 481-489. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.005.
 - [47] Duris K, Lipkova J, Jurajda M. Cholinergic anti-inflammatory pathway and stroke [J]. Curr Drug Deliv, 2017, 14 (4): 449-457. DOI: 10.2174/1567201814666170201150015.
 - [48] 古丽菲热·塔依尔, 杨春波, 李祥, 等. 脓毒症肠道损伤模型中 NLRP3 炎症小体活化介导炎症反应及细胞凋亡 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (7): 855-860. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210323-00725.
 - [49] Zhang PP, Zhang XJ, Huang YX, et al. Atorvastatin alleviates microglia-mediated neuroinflammation via modulating the microbial composition and the intestinal barrier function in ischemic stroke mice [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 162: 104-117. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.032.
 - [50] 陈金莹, 罗云英, 朱珍萍, 等. 早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (3): 329-333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.019.