

肠-脑轴双通路调控心搏骤停后 脑神经炎症的研究进展

孙群¹ 黄一凡² 张思森^{1,2,3}

¹ 河南中医药大学第五临床医学院, 河南郑州 450002; ² 河南中医药大学人民医院 / 郑州人民医院急诊医学部, 河南郑州 450003; ³ 河南省心肺脑复苏工程技术研究中心, 河南郑州 450002

通信作者: 张思森, Email: zhangsisen@hactcm.edu.cn

【摘要】 心搏骤停导致的脑损伤是患者神经功能障碍乃至死亡的最常见、最严重的原因, 心搏骤停后脑损伤的根本机制可明确归结于缺血 / 再灌注损伤, 且目前自主循环恢复 (ROSC) 后各种脑保护措施的治疗效果尚不理想。近年来, 已有证据表明, 肠道菌群及代谢产物可通过微生物-肠-脑轴 (MGBA) 调节心搏骤停后脑损伤的神经炎症。心搏骤停后髓样细胞触发受体 1 (TREM1)、Toll 样受体 4 / 髓样分化因子 88 / 核转录因子- κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) 及 G 蛋白耦联受体 41/43 (GPR41/43) 在脑损伤中的关键作用。心搏骤停后肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 (SCFA) 的减少可导致对 TREM1 的抑制作用减弱, 致使肠源性巨噬细胞经 MGBA 迁移至脑, 促使炎症风暴加剧; 继而脑内 TREM1 阳性巨噬细胞的活化进一步反向抑制产 SCFA 菌群定植, 形成炎症自我放大的恶性循环。现以肠源性巨噬细胞介导的神经炎症及肠道菌群代谢产物 SCFA 调控神经炎症为核心, 首次系统论述肠源性巨噬细胞及 SCFA 在心搏骤停后脑损伤中的协同 / 拮抗机制, 并基于 MGBA 理论为心搏骤停后脑保护策略提供新的理论依据与潜在干预靶点。

【关键词】 肠-脑轴; 心搏骤停; 髓样细胞触发受体 1; 脑神经炎症; 肠源性巨噬细胞; 短链脂肪酸

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目 (232300420059); 河南省心肺脑复苏工程技术研究中心科研专项 (202201281); 河南省科技攻关项目 (242102310260)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.019

Research progress on gut-brain axis dual pathways regulating post-cardiac arrest brain neuroinflammation

Sun Qun¹, Huang Yifan², Zhang Sisen^{1,2,3}

¹Fifth Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China; ²Department of Emergency Medicine, Henan University of Chinese Medicine People's Hospital/Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China; ³The Heart-Lung-Brain Resuscitation Engineering Technology Research Center of Henan Province, Zhengzhou 450002, Henan, China

Corresponding author: Zhang Sisen, Email: zhangsisen@hactcm.edu.cn

【Abstract】 Brain injury following cardiac arrest is the most common and severe cause of neurological dysfunction and mortality. The fundamental mechanism of post-cardiac arrest brain injury is unequivocally attributed to ischemia / reperfusion injury, and the therapeutic efficacy of current neuroprotective strategies after the return of spontaneous circulation remains unsatisfactory. Recent evidence has indicated that gut microbiota and their metabolites can modulate neuroinflammation in post-cardiac arrest brain injury via the microbiota-gut-brain axis (MGBA). This study provides the detailed mechanisms underlying the critical roles of triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (TREM1), the Toll-like receptor 4 / myeloid differentiation factor 88 / nuclear factor- κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) pathway, and G protein-coupled receptor 41/43 (GPR41/43) in brain injury following cardiac arrest. A reduction in short-chain fatty acid (SCFA): metabolites produced by the gut microbiota after cardiac arrest: weakens the inhibition of TREM1, leading to the migration of enteric macrophages into the brain via MGBA, which exacerbates neuroinflammation. Subsequently, the activation of TREM1 macrophages in the brain further suppresses the colonization of SCFA-producing bacteria, creating a self-amplifying vicious cycle of inflammation. This review focuses on gut-derived macrophage-mediated neuroinflammation and the regulation of neuroinflammation by the microbial metabolite SCFA, systematically elucidating for the first time the synergistic/antagonistic mechanisms of gut-derived macrophages and SCFA in post-cardiac arrest brain injury, and provides a new theoretical basis and potential interventional targets for post-cardiac arrest brain protection strategies based on the MGBA theory.

【Key words】 Gut-brain axis; Cardiac arrest; Triggering receptor expressed on myeloid cell 1; Brain neuroinflammation; Enteric macrophage; Short-chain fatty acid

Fund program: Natural Science Foundation of Henan Project (232300420059); Key Laboratory of Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation in Henan Province (Engineering Technology Research Center) Research Special Project (202201281); Science and Technology Project of Henan Province (242102310260)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.03.019

我国院外心搏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)的年发病率约为 95.7/10 万人,出院生存率为 1.2%^[1]。尽管心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)技术不断提升,患者自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后脑复苏的成功率逐渐提高,但脑损伤的预后较差^[2]。

既往研究显示,复苏后脑损伤机制主要为缺血/再灌注损伤、能量代谢障碍、氧化应激和细胞内钙超载等,但靶向干预效果有限。随着对微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)的不断深入研究发现,其与心搏骤停后脑损伤关联的机制也逐渐被认识。人类肠道菌群包含约 100 万亿个细菌,形成了复杂的生态系统。肠道内菌群通过 MGBA,经免疫、内分泌和迷走神经介导等方式构成了肠脑之间双向通信联系,调节大脑功能,免疫系统在通信过程中发挥着重要作用^[3]。其中,肠源性巨噬细胞迁移与短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)调控是目前最具前景的两大核心机制。

动物实验表明,CPR 后导致的缺血/再灌注损伤可引起肠道内菌群的多样性及结构性改变。心搏骤停后全身血流主要供应大脑及心脏等重要器官,引起肠道继发性缺血,ROSC 后再灌注损伤使肠道屏障功能破坏加重,肠道内异常增殖的菌群及代谢产物通过 MGBA 向大脑传递损伤信号,激活脑内小胶质细胞产生炎症效应^[4]。已有研究证实,肠源性巨噬细胞迁移介导的神经炎症^[5]和肠道菌群代谢产物 SCFA 调控^[6]为 MGBA 调控心搏骤停后脑损伤的两大核心机制,现对肠源性巨噬细胞与 SCFA 在心搏骤停后脑损伤中的协同/拮抗机制进行阐述。

1 MGBA 的核心构成与心搏骤停后的功能紊乱

1.1 MGBA 的核心构成:正常生理状态时,MGBA 是由肠道上皮细胞紧密连接形成的肠道物理屏障,消化液、抗菌肽等形成的肠道化学屏障,免疫细胞、肠道相关淋巴组织等形成的免疫屏障,乳酸杆菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属等形成的肠道微生物菌群以及迷走神经、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肠神经系统等形成的神经内分泌通路共同构成^[7],经双向通信联络保持肠道稳态与中枢神经功能的协同作用。

1.2 心搏骤停及 ROSC 过程中,肠道稳态及中枢神经功能紊乱

1.2.1 肠道稳态失衡:在心搏骤停引发的全身器官缺血缺氧和 ROSC 后的再灌注损伤中,肠道是最早

受累的靶器官之一,可引起机体最大免疫器官及微生态系统功能紊乱^[8]。

生理状态下肠道共生菌群维持革兰阴/阳性菌比例平衡及物种多样性。当心搏骤停时肠道血供优先代偿心脑等重要器官,低氧环境可促进肠杆菌科等耐缺氧致病性革兰阴性菌过度增殖,也可抑制乳杆菌、双歧杆菌等益生革兰阳性菌的生长,导致菌群结构失衡,革兰阴性菌占比升高、菌群多样性显著下降^[9]。

心搏骤停后肠道黏膜屏障出现缺血缺氧期,导致肠上皮细胞有氧代谢障碍,合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少,引发细胞水肿、坏死及凋亡;紧密连接蛋白(tight-junction protein, TJ)合成减少,导致紧密连接部位松解、肠壁通透性增加^[10]。ROSC 后再灌注损伤可形成“二次打击”,黄嘌呤氧化酶系统激活可产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),损伤肠上皮细胞结构和功能,并激活黏膜下免疫细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-1 β)等促炎因子,使局部炎症反应加强,肠黏膜完整性进一步破坏^[11]。

肠道菌群失衡与黏膜屏障破坏,过度增殖的革兰阴性菌及代谢产物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)经损伤的肠黏膜屏障进入血液,激发全身炎症反应,成为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的重要发病机制^[12]。

1.2.2 肠-脑轴通信异常:心搏骤停后应激反应会引发神经-菌群调控紊乱,是肠-脑轴功能失衡的主要原因。生理状态下,肠-脑轴通过迷走神经抗炎通路、交感神经调控及菌群代谢产物双向通信维持稳态;心搏骤停后肠-脑轴从“稳态调控通路”转为“损伤传导通路”^[13]。

心搏骤停后应激首先抑制迷走神经胆碱能抗炎功能,其释放的乙酰胆碱通过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)抑制促炎因子的作用减弱;同时激活交感神经,释放去甲肾上腺素促进 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放,加重肠黏膜屏障损伤,形成脑神经-肠道促炎传导^[14]。

心搏骤停后肠道菌群失衡,致病菌过度增殖释放 LPS, LPS 则经受损肠黏膜进入血液,通

过 Toll 样受体 4/ 髓样细胞触发受体 1 (Toll-like receptor/triggering receptor expressed on myeloid cell 1, TLR4/TREM1) 炎症通路激发全身炎症反应, 经血脑屏障 (brain blood barrier, BBB) 导致脑损伤, 同时有益菌代谢产物 (如丁酸) 减少, 对 TREM1 炎症抑制减弱, 形成肠-脑神经损伤传导^[5]。

肠源性免疫细胞的异常活化与迁移、菌群代谢产物的稳态失衡是肠道损伤信号向中枢传递的两条核心路径。

2 核心机制

2.1 肠源性巨噬细胞迁移介导的神经炎症放大效应: 心搏骤停后脑损伤的主要影响因素是持续性脑内神经炎症。脑内小胶质细胞活化引起的神经炎症是早期脑损伤主要机制, 但难以解释延迟性恶化的原因^[15]。目前已有研究显示, 心搏骤停后来源于肠道的巨噬细胞浸润至脑实质介导的炎症反应有更强的持续性和破坏性, 构成“肠源性神经炎症”核心机制^[5]。

2.1.1 肠源性巨噬细胞的活化与迁移路径

2.1.1.1 肠道内激活阶段: 心搏骤停后肠杆菌科细菌过度增殖, 释放 LPS 经破损肠道屏障进入血液, 结合肠道固有层巨噬细胞表面的 TLR4, 招募髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 适配蛋白, 激活核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 使巨噬细胞高表达 TREM1, 促进巨噬细胞向促炎 M1 型转化, 大量分泌促炎因子 (IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等)^[16]。同时上调 CD11b、CD44 黏附分子表达, 是巨噬细胞进入血液、脑内迁移及通路持续激活的基础^[17]。

2.1.1.2 进入血液阶段: 肠源性巨噬细胞被 LPS/TLR4/NF- κ B/TREM1 通路激活, 在 IL-6、TNF- α 引导下, 经肠道淋巴管和肠系膜淋巴结进入血液循环, 是介导 SIRS 的主要效应细胞^[18]。心搏骤停患者外周血 TREM1 阳性肠源性巨噬细胞比例在 ROSC 后 6 h 即显著升高, 24~72 h 达到高峰, 其水平与急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、SIRS 严重程度呈正相关, 与神经功能评分呈负相关, 可作为评估炎症激活、病情预后的潜在生物标志物^[5]。此外, 激活的巨噬细胞高表达 CD11b/CD18 整合素, 通过结合细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 增强黏附, 为穿越 BBB 奠定基础^[19]。

2.1.1.3 脑内浸润阶段: 心搏骤停后脑缺血/再灌注损伤造成 BBB 通透性增加, TREM1 阳性巨噬细胞易穿过 BBB, 与小胶质细胞形成炎症正反馈: 被缺血缺氧信号及促炎因子激活的小胶质细胞分泌 CC 型趋化因子配体 2 (C-C chemokine ligand 2, CCL2)、CXC 趋化因子配体 10 (C-X-C chemokine ligand 10, CXCL10) 等趋化因子, 通过浓度梯度招募外周肠源性巨噬细胞; 后者分泌 IL-1 β 、TNF- α 并表达 TREM1 配体, 反向激活小胶质细胞表面 TREM1, 强化其促炎 M1 型表达, 放大中枢炎症^[20]。此类 TREM1 阳性巨噬细胞聚集于海马、前额叶皮层等缺血敏感区。此区域神经元代谢活动增强、耗氧量高, 易发生不可逆损伤, 巨噬细胞持续浸润可诱导神经元凋亡、突触损伤及神经环路破坏, 导致神经功能远期预后较差^[21]。

2.1.2 肠源性巨噬细胞介导脑损伤的核心效应: 进入脑实质的肠源性 TREM1 阳性巨噬细胞持续激活脑内小胶质细胞, 过度激活的小胶质细胞不断释放 IL-1 β 、IL-6 等炎症细胞因子, 引发神经细胞程序性死亡, 造成不可逆转的脑损伤^[22]。此外, 活化的小胶质细胞还可分泌 TNF- α 、IL-1 α 等炎症介质, 不断诱导星形胶质细胞向促炎 A1 型分化, 通过分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 破坏 BBB, 进一步加重炎症因子穿透 BBB 后造成的神经损伤^[23]。阻断 TREM1、NF- κ B 等通路可抑制小胶质细胞活化, 减轻神经细胞损伤及凋亡, 改善 BBB 及脑功能。进入脑实质的肠源性巨噬细胞还可通过吞噬受损神经细胞碎片, 进一步释放炎症介质, 延长炎症反应持续时间, 加重脑损伤^[24]。

2.2 肠源性 SCFA 脑迁移的肠-脑轴联系及级联调控机制

2.2.1 肠源性 SCFA 的主要来源及种类: 肠源性 SCFA 是主要在盲肠和结肠中肠道菌群发酵不易消化的膳食纤维生成的碳原子数 ≤ 6 的脂肪酸, 乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐为其主要组分, 约占肠道 SCFA 总量的 95% 以上。三者的合成菌株、代谢途径及肠道分布存在显著特异性, 具体机制如下^[25]。

乙酸盐在 SCFA 中占 60%~70%, 主要由嗜黏蛋白阿克曼菌、拟杆菌属等厌氧菌发酵产生。合成以糖酵解途径生成乙酰辅酶 A 前体, 经乙酰辅酶 A 转移酶或乙酸激酶催化生成乙酸盐。近端结肠菌群密度较高、膳食纤维底物充足, 是乙酸盐在肠道内的主要富集区域^[26]。

丙酸盐占肠道 SCFA 总量的 20% ~ 30%, 合成菌株以革兰阴性菌及拟杆菌为主。其代谢和合成主要依赖糖酵解生产物的琥珀酸途径, 即葡萄糖经糖酵解生成丙酮酸, 继续转化为琥珀酸, 再经琥珀酸脱氢酶、甲基丙二酰辅酶 A 变位酶等酶促反应最终生成丙酸盐, 该途径具有高度保守性^[27]。

丁酸盐含量约占 10%, 主要由梭状芽孢杆菌属 IV 簇、XIVa 簇菌株及普拉梭菌等厌氧菌合成。其合成以糖酵解生成的乙酰辅酶 A 为底物, 经多步酶促反应生成丁酰辅酶 A, 最终转化为丁酸盐的过程主要通过两条特异性通路: 丁酸激酶介导的丁酸磷酸化通路和丁酰辅酶 A: 乙酰辅酶 A 转移酶通路, 前者在梭状芽孢杆菌中更为常见, 后者则广泛存在于普拉梭菌等菌株中, 在远端结肠中丁酸盐浓度最高, 与结肠上皮细胞的能量代谢密切相关^[28]。

2.2.2 肠源性 SCFA 的活化与迁移路径

2.2.2.1 肠道内激活阶段: 由于肠道内激活阶段肠源性 SCFA 能激活肠道内多种 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 故而有明确的抗炎及调控稳态的生理效应。目前已有充分的证据表明, G 蛋白耦联受体 43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43) 和 GPR41 是 SCFA 主要的生物学效应介导者^[29]。

GPR41 是耦联 Gi/o 蛋白的 GPCR, 其配体包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等, 对 SCFA 具有良好的亲和力。SCFA 可与 GPR41 发生特异性结合, 激活下游通路, 促进合成 CD4⁺ T 淋巴细胞及固有淋巴细胞 (innate lymphoid cell, ILC) 并分泌 IL-22。IL-22 可增强肠道上皮细胞紧密连接及抗菌肽表达, 维持肠道黏膜屏障及菌群稳态功能^[30]。

GPR43 则具有双重耦联特性, 可同时耦联 Gi/o 和 Gq 蛋白, 其表达具有组织特异性, 在肠道内分泌细胞中的表达水平最高。与 GPR41 类似, GPR43 也可被乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐激活, 尤其对丙酸盐的亲和力更高。在野生型小鼠口服 SCFA 的动物实验中, 通过特异性激活肠道 GPR43 信号通路, 发挥调控肠道菌群组成、抑制促炎因子释放, 维持肠道菌群稳态及黏膜屏障功能^[31]。

2.2.2.2 进入血液阶段: SCFA 进入血液时依靠单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 和钠耦联 MCT1 (sodium-coupled MCT1, SMCT1) 两种转运蛋白, 而 SCFA 在生理 pH 值条件下大多以阴离子形式存在, 故 MCT1 介导质子耦联转运, SMCT1

依靠钠离子梯度驱动转运, 两者彼此补充、互相协调, 精密调控细胞摄取^[32]。乙酸盐被肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 直接利用, 未被利用的乙酸盐经肝门静脉转运至肝脏。特别值得注意的是, 血液中的乙酸盐可参与肝脏、大脑及脂肪组织中的能量代谢及多种信号调控过程^[33]。丙酸盐在肝脏经酶促反应代谢, 参与糖异生或脂肪酸合成。丁酸盐是结肠上皮细胞首选的能量底物, 故 IEC 主动吸收丁酸盐后经 β -氧化直接供能, 较好地维持了结肠细胞的能量需求^[34]。

2.2.2.3 脑内浸润阶段: SCFA 穿透 BBB 后下调小胶质细胞活性, 从而抑制炎症反应, 保护大脑功能。乙酸盐可调节小胶质细胞的能量代谢, 有利于维持中枢稳态^[35]。丙酸盐可抑制多巴胺能神经元损伤, 有直接的神经保护作用^[36]。丁酸盐能阻断 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路, 促使小胶质细胞从促炎的 M1 型快速、可靠地转向抗炎的 M2 型, 因此有较强的抗炎效应^[6]。综上所述, SCFA 通过多层级调控, 构成 MGBA 中抗炎通路的核心。

3 两条核心机制的交互作用与临床干预潜力

3.1 两条核心机制的交互作用: 两大机制并非孤立存在, 而是在多个分子层面形成交互调控网络。肠道菌群紊乱可同时触发两大机制: 诱导肠源性巨噬细胞活化, 经肠系膜淋巴结进入血液, 经 BBB 浸润脑实质, 激发小胶质细胞活化产生炎症反应^[5]; 同时导致 SCFA 合成不足, 对肠屏障的保护及对中枢小胶质细胞的抗炎调控效应减弱, 导致炎症加剧^[37]。两条核心机制通过分子靶点纵向交叉, 共同构成 MGBA 的炎症网络。

3.1.1 SCFA 对 TREM1 表达及巨噬细胞活化的负向调控: 肠道菌群紊乱可造成 SCFA 丁酸盐组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 合成障碍, 对 TREM1 的炎症抑制作用减弱。研究表明, 丁酸盐是 HDAC 的天然抑制剂, 能提高 TREM1 启动子区域组蛋白 H3 的乙酰化水平, 直接抑制 TREM1 转录基因的表达^[38]。当 SCFA 缺乏时, HDAC 活性增强, 导致肠源性巨噬细胞表面的 TREM1 过度表达, 放大 TLR4/NF- κ B 信号通路, 促进 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子释放。SCFA 也可激活巨噬细胞表面的 GPR43, 抑制环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA) 通路的同时激活细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2), 使巨噬细胞由

促炎的 M1 型向抗炎的 M2 型转化^[39]。SCFA 缺乏引起 GPR43 信号减弱,抗炎效应减弱,导致 TREM1 阳性巨噬细胞亚群在肠系膜淋巴结及外周血中异常扩增,增加其向脑实质迁移的数量。

3.1.2 SCFA 对肠源性巨噬细胞迁移的阻断作用: SCFA 不仅在中枢端调节小胶质细胞,在外周也发挥出阻断活化巨噬细胞入脑的作用。SCFA(特别是丁酸盐)是结肠上皮细胞的主要能量来源,能通过上调闭锁小带蛋白 1(zonula occludens 1, ZO-1)和闭合蛋白(occludin)的表达,修复心搏骤停后受损的肠黏膜屏障,减少细菌移位及 LPS 进入血液,降低了巨噬细胞的信号激活^[40]。充足的 SCFA 可通过 GPR43 信号下调 CC 型趋化因子受体 2(C-C chemokine receptor type 2, CCR2)表达,并维持 BBB TJ 的完整性,抵御外周炎症细胞的浸润。反之,SCFA 缺乏能引起外周血巨噬细胞表面趋化因子受体 CCR2 及整合素淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1)的表达上调,增强其对脑内 CCL2 的敏感性,促进其穿透 BBB^[41]。

3.1.3 TREM1 阳性巨噬细胞活化对产 SCFA 菌群的反向抑制: TREM1 阳性巨噬细胞过度活化引起炎症反应的同时也可导致肠道产 SCFA 菌群丰度下降。TREM1 信号通路激活导致巨噬细胞大量释放 ROS 及促炎细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α),破坏原有的厌氧微环境^[42]。高氧化状态可抑制产 SCFA 菌群生长代谢合成减慢。炎症引起兼性厌氧菌(如肠杆菌科)加速糖酵解,肠道内的碳水化合物被大量消耗,竞争性剥夺了产 SCFA 菌群生存的营养底物,阻碍了 SCFA 的生物合成。TREM1 激活可经旁分泌途径调节潘氏细胞功能,炎症状态下的抗菌肽分泌发生特异性偏移,对条件致病菌的清除减少,进一步压缩了产 SCFA 菌群的生存数量^[43]。

两条核心机制涉及的 TREM1、TLR4/MyD88/NF- κ B、GPR41/43 等多个关键分子靶点,提供了新的潜在临床干预治疗策略,开辟了治疗神经炎症导致的脑损伤的新方向。

3.2 潜在靶向机制的干预

3.2.1 维护肠道菌群平衡: 补充益生元(菊粉、低聚果糖等)有利于产 SCFA 益生菌(产丁酸菌、乳酸菌等)增殖,而直接补充益生菌制剂也利于菌群结构恢复。故二者都能加快 SCFA 生成并缓解肠道炎症^[44]。更重要的是,SCFA 穿透 BBB 后能直接、有

力地抑制小胶质细胞炎症。最近有关工程化产丙酸益生菌的研究为 SCFA 调控巨噬细胞分化提供了清楚、严谨的新证据:在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型中,EcNP3 通过 GPR43/HDAC1 信号轴促进巨噬细胞组蛋白乙酰化,从而上调 IL-10 表达,增加抗炎巨噬细胞的比例,同时下调 IL-1 β 、IL-6、CXCL1 等促炎因子水平,因此很好地恢复了肠道黏膜屏障功能^[45]。

由于健康供体肠道菌群移植(fecal microbiota transplant, FMT)能纠正肠道菌群紊乱,促进 SCFA 合成,故其入脑之后能抑制小胶质细胞炎症活性;同时有利于修复肠道屏障,减少肠源性巨噬细胞中枢浸润,因此可减轻 MGBA 途径介导的脑损伤^[46]。

3.2.2 修复损伤的肠道屏障: 谷氨酰胺首先能为肠上皮细胞提供能量营养,因此有利于修复受损上皮,其次它能诱导黏液蛋白分泌,促进肠黏膜微血管形成,从而加速肠上皮修复^[47]。因此肠道屏障的正常修复可以有效阻止炎症产物及肠源性巨噬细胞入脑造成的损伤。2024 年发表的一项系统评价及 Meta 分析对 10 项随机对照试验(共 352 例患者)中补充谷氨酰胺对肠道通透性影响的数据进行严谨分析,结果表明:给予大剂量谷氨酰胺(每日 ≥ 30 g)能显著降低肠道通透性[加权均数差(weighted mean difference, WMD)为 -0.01,95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 -0.10 ~ -0.08],而干预时间 <2 周时其降通透性的作用最突出(WMD 为 -0.03,95%CI 为 -0.04 ~ -0.02)^[48]。

3.2.3 MGBA 靶向阻断: 由于 TREM1 抑制剂 LP17 能抑制巨噬细胞及小胶质细胞中 TREM1 激活,因此能减轻炎症^[6]。而 TLR4 抑制剂瑞沙托维十分可靠、特异地阻断 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路^[49],故二者均直接针对肠源性巨噬细胞介导的中枢神经炎症,都属于 MGBA 靶向阻断策略的一部分。

3.2.4 外源性补充: 由于外源性补充的丁酸盐能纠正肠道菌群紊乱所致的内源性 SCFA 合成减少,因此有利于改善肠道屏障功能^[6],更重要的是它能透过 BBB 促进小胶质细胞从促炎型 M1 转向抗炎型 M2,因此有利于缓解中枢炎症^[50]。现将目前最有前景的干预策略及其机制予以系统总结(表 1)。

3.3 临床转化的挑战与方向: MGBA 通路研究已有两大十分清楚、明确的机制,但从动物实验向临床转化的过程中必然要克服若干困难:心搏骤停患者肠道菌群失衡的速率及黏膜损伤程度个体差

表 1 心搏骤停后脑损伤的潜在干预策略

干预策略分类	代表性药物	核心作用靶点	主要机制	预期疗效	研究阶段
维护菌群平衡	益生元(菊粉、低聚果糖等)	产丁酸菌、乳酸菌	促进有益菌增殖,提升 SCFA 合成效率	减轻肠道炎症	动物实验
	益生菌(产丁酸菌、乳酸菌制剂)	肠道菌群结构	直接补充有益菌,重构菌群结构	减轻肠道炎症	动物实验 / 早期临床试验
	FMT	整体肠道微生态系统	① 加速 SCFA 合成,入脑抑制小胶质细胞活性;② 修复肠屏障,减少肠源性巨噬细胞脑浸润	快速恢复菌群稳态	动物实验
修复肠道屏障	谷氨酰胺	肠上皮细胞、黏液蛋白	① 提供能量营养,修复受损上皮;② 诱导黏液蛋白分泌,加速微血管生成	阻止炎症产物入血,减少巨噬细胞中枢浸润	临床应用 / 心搏骤停特定适应证动物实验
靶向阻断通路	LP17	TREM1	抑制巨噬细胞与小胶质细胞的 TREM1 激活	阻断神经炎症级联反应,减轻脑损伤	动物实验
	TAK-242	TLR4	特异性阻断 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路	抑制促炎因子释放,实现脑功能保护	动物实验
外源性补充	外源性丁酸盐(及其他 SCFA)	BBB、小胶质细胞表型	① 穿透 BBB,促进 M1(促炎)向 M2(抗炎)转化;② 改善肠道屏障完整性	弥补内源性合成不足	动物实验

异较大;ROSC 后患者肠道吸收障碍,故益生元/益生菌早期服用难以获得理想效果;目前尚无可靠的 MGBA 通路特异性标志物来客观评价干预措施的疗效^[51]。

未来研究的方向:用宏基因组测序技术客观、定量评价心搏骤停患者肠道菌群失衡程度,能恰当、合理地设计靶向干预措施;开发静脉制剂避开肠道吸收障碍,真正实现药物早期干预;加快肠源性巨噬细胞相关特异性标志物的研究,为靶向治疗效果提供可靠的客观指标^[52]。理清 TREM1 阳性肠源性巨噬细胞能否作为心搏骤停后神经炎症的特异性标志物这个问题将完善 MGBA 通路理论框架,也更有利于促进基础研究向临床应用转化。

4 结 论

通过肠源性巨噬细胞迁移介导的神经炎症放大效应和肠道菌群及其代谢产物 SCFA 的抗炎调控效应,共同构成心搏骤停后脑损伤中神经炎症的 MGBA 病理生理及调控机制。TREM1、TLR4/MyD88/NF-κB、GPR41/43 是两大机制交互调控网络的核心靶点:SCFA 缺乏导致 TREM1 过度表达并促进巨噬细胞向脑内迁移,TREM1 阳性巨噬细胞活化进一步反向抑制产 SCFA 菌群生长,形成恶性循环。两者双向交互作用机制的阐明为心搏骤停后持续性神经炎症与延迟性脑损伤提供了新的视角。目前对此机制已有十分清楚、有层次的干预策略:补充益生元/益生菌及 FMT 有利于维持菌群平衡,促进 SCFA 合成、促进肠道修复;谷氨酰胺可直接为肠上皮代谢供应能量以修复肠道,抑制炎症产物进入血液;TREM1 抑制剂 LP17 和 TLR4 抑制剂瑞沙托维均特异性阻断肠源性巨噬细胞介导的中枢神经炎症;外源性补充丁酸盐能穿透 BBB,直接促使小胶

质细胞从 M1 型向 M2 型转化。因此诸种干预手段破了传统脑保护治疗的局限,也为心搏骤停后脑神经保护指明了新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zheng W, Zheng JQ, Wang CY, et al. The development history, current state, challenges, and future directions of the BASIC-OHCA registry in China: a narrative review [J]. Resusc Plus, 2024, 18: 100588. DOI: 10.1016/j.resplu.2024.100588.

[2] Ryu SJ, Lee BK, Lee DH, et al. The association between regional cerebral oxygen saturation and neurological outcomes in cardiac arrest survivors [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104 (25): e42992. DOI: 10.1097/MD.00000000000042992.

[3] Bao ZY, Zhang ZY, Zhou GY, et al. Novel mechanisms and therapeutic targets for ischemic stroke: a focus on gut microbiota [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 871720. DOI: 10.3389/fncel.2022.871720.

[4] Merchak AR, Bolen ML, Tansey MG, et al. Thinking outside the brain: gut microbiome influence on innate immunity within neurodegenerative disease [J]. Neurotherapeutics, 2024, 21 (6): e00476. DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00476.

[5] Chang Y, Chen JC, Peng YQ, et al. Gut-derived macrophages link intestinal damage to brain injury after cardiac arrest through TREM1 signaling [J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22 (4): 437-455. DOI: 10.1038/s41423-025-01263-0.

[6] Sun JF, Lu LP, Lian YT, et al. Sodium butyrate attenuates microglia-mediated neuroinflammation by modulating the TLR4/MyD88/NF-κB pathway and microbiome-gut-brain axis in cardiac arrest mice [J]. Mol Brain, 2025, 18 (1): 13. DOI: 10.1186/s13041-025-01179-w.

[7] Pan I, Issac PK, Rahman MM, et al. Gut-brain axis a key player to control gut dysbiosis in neurological diseases [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61 (12): 9873-9891. DOI: 10.1007/s12035-023-03691-3.

[8] Hoftun Farbu B, Hagemo J, Rehn M. Abdominal organ injury in cardiac arrest: systematic literature review [J]. PLoS One, 2025, 20 (8): e0329164. DOI: 10.1371/journal.pone.0329164.

[9] Roessler J, Zimmermann F, Heidecker B, et al. Gut microbiota-related modulation of immune mechanisms in post-infarction remodelling and heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2025, 12 (2): 942-954. DOI: 10.1002/ehf2.14991.

[10] Li XX, Hou M, Lyu JP, et al. Gut microbiota-derived arginine metabolism mitigates intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. J Transl Med, 2025, 23 (1): 1215. DOI: 10.1186/s12967-025-07225-4.

[11] Lian YQ, Li PF, Guo Y, et al. Interaction between ischemia-reperfusion injury and intestinal microecology in organ transplantation and its therapeutic prospects [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1495394. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1495394.

[12] Chen JY, Wang Y, Shi YX, et al. Association of gut microbiota with intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 962782. DOI: 10.3389/fcimb.2022.962782.

[13] Wang ML, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-mediated

- neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083–3094. DOI: 10.2147/JIR.S350109.
- [14] Jacobson A, Yang D, Vella M, et al. The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14 (3): 555–565. DOI: 10.1038/s41385-020-00368-1.
 - [15] Tsukahara T, Haniu H, Uemura T, et al. Therapeutic potential of porcine liver decomposition product: new insights and perspectives for microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Biomedicines*, 2020, 8 (11): 446. DOI: 10.3390/biomedicines8110446.
 - [16] Trivedi N, Bhosale JD, Pant A, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in inflammation and disease: mechanisms, therapeutic potential, and future directions [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (21): 10386. DOI: 10.3390/ijms262110386.
 - [17] Kelly MD, Pawlak MR, Zhan KH, et al. Mutual antagonism between CD44 and integrins in glioblastoma cell traction and migration [J]. *APL Bioeng*, 2024, 8 (3): 036102. DOI: 10.1063/5.0203028.
 - [18] An LX, Wirth U, Koch D, et al. The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases [J]. *J Gastrointest Surg*, 2022, 26 (3): 671–683. DOI: 10.1007/s11605-021-05188-7.
 - [19] Li Y, Lei ZF, Ritzel RM, et al. Ablation of the integrin CD11b mac-1 limits deleterious responses to traumatic spinal cord injury and improves functional recovery in mice [J]. *Cells*, 2024, 13 (18): 1584. DOI: 10.3390/cells13181584.
 - [20] Li Q, Zhao YJ, Guo HY, et al. Impaired lipophagy induced-microglial lipid droplets accumulation contributes to the buildup of TREM1 in diabetes-associated cognitive impairment [J]. *Autophagy*, 2023, 19 (10): 2639–2656. DOI: 10.1080/15548627.2023.2213984.
 - [21] Ahremenko E, Andreev A, Apushkin D, et al. Glial cells in the early stages of neurodegeneration: pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (24): 11995. DOI: 10.3390/ijms262411995.
 - [22] Zhang YS, Zhang YL, Dang HH, et al. TREM-1 as a potential gatekeeper of neuroinflammatory responses: therapeutic validation and mechanistic insights in experimental traumatic brain injury [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1636917. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1636917.
 - [23] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. *Neuron*, 2020, 108 (4): 608–622. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.08.012.
 - [24] Kong FQ, Zhao SJ, Sun P, et al. Macrophage MSR1 promotes the formation of foamy macrophage and neuronal apoptosis after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 62. DOI: 10.1186/s12974-020-01735-2.
 - [25] Cao QY, Shen MM, Li RQ, et al. Elucidating the specific mechanisms of the gut-brain axis: the short-chain fatty acids-microglia pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22 (1): 133. DOI: 10.1186/s12974-025-03454-y.
 - [26] Huangfu WK, Cao SX, Li SR, et al. *In vitro* and *in vivo* fermentation models to study the function of dietary fiber in pig nutrition [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108 (1): 314. DOI: 10.1007/s00253-024-13148-9.
 - [27] Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1105. DOI: 10.3390/ijms23031105.
 - [28] Maiuolo J, Bulotta RM, Ruga S, et al. The postbiotic properties of butyrate in the modulation of the gut microbiota: the potential of its combination with polyphenols and dietary fibers [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (13): 6971. DOI: 10.3390/ijms25136971.
 - [29] Zhang D, Jian YP, Zhang YN, et al. Short-chain fatty acids in diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21 (1): 212. DOI: 10.1186/s12964-023-01219-9.
 - [30] Yang WJ, Yu TM, Huang XS, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4457. DOI: 10.1038/s41467-020-18262-6.
 - [31] Zhao Y, Chen FD, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3 [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11 (3): 752–762. DOI: 10.1038/mi.2017.118.
 - [32] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.
 - [33] Zhao S, Jang C, Liu J, et al. Dietary fructose feeds hepatic lipogenesis via microbiota-derived acetate [J]. *Nature*, 2020, 579 (7800): 586–591. DOI: 10.1038/s41586-020-2101-7.
 - [34] Frolova MS, Suvorova IA, Iablokov SN, et al. Genomic reconstruction of short-chain fatty acid production by the human gut microbiota [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 949563. DOI: 10.3389/fmolb.2022.949563.
 - [35] Colombo AV, Sadler RK, Llovera G, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition [J]. *Elife*, 2021, 10: e59826. DOI: 10.7554/eLife.59826.
 - [36] Hou YF, Shan C, Zhuang SY, et al. Gut microbiota-derived propionate mediates the neuroprotective effect of osteocalcin in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Microbiome*, 2021, 9 (1): 34. DOI: 10.1186/s40168-020-00988-6.
 - [37] Cheng JZ, Hu HK, Ju YM, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: deep insight into biological mechanisms and potential applications [J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37 (1): e101374. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101374.
 - [38] Wang J, Feng JW, Ni YM, et al. Histone modifications and their roles in macrophage-mediated inflammation: a new target for diabetic wound healing [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1450440. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1450440.
 - [39] Tang MY, Li HR, Tang F, et al. GPR43 deficiency aggravates sepsis by promoting gut microbiota-dependent barrier disruption and HIF-1 α -ENO1 axis-mediated M1 polarization of macrophages [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 31 (1): 12. DOI: 10.1186/s11658-025-00833-4.
 - [40] Xu Y, Wang N, Tan HY, et al. Gut-liver axis modulation of Panax notoginseng saponins in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15 (2): 350–365. DOI: 10.1007/s12072-021-10138-1.
 - [41] Xu JT, Ganguly A, Zhao J, et al. CCR2 signaling promotes brain infiltration of inflammatory monocytes and contributes to neuropathology during cryptococcal meningoencephalitis [J]. *mBio*, 2021, 12 (4): e0107621. DOI: 10.1128/mBio.01076-21.
 - [42] Trivedi N, Bhosale JD, Pant A, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in inflammation and disease: mechanisms, therapeutic potential, and future directions [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (21): 10386. DOI: 10.3390/ijms262110386.
 - [43] Bonazzi E, Hao F, Patterson AD, et al. Microbiota modulation by a human Paneth cell α -defensin fragment protects against DSS-induced colitis [J]. *iScience*, 2025, 29 (1): 114310. DOI: 10.1016/j.isci.2025.114310.
 - [44] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18 (9): 649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.
 - [45] Kang GB, Wang XL, Gao MX, et al. Propionate-producing engineered probiotics ameliorated murine ulcerative colitis by restoring anti-inflammatory macrophage via the GPR43/HDAC1/IL-10 axis [J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 9 (5): e10682. DOI: 10.1002/btm2.10682.
 - [46] Medel-Matus JS, Lagishetty V, Santana-Gomez C, et al. Susceptibility to epilepsy after traumatic brain injury is associated with preexistent gut microbiome profile [J]. *Epilepsia*, 2022, 63 (7): 1835–1848. DOI: 10.1111/epi.17248.
 - [47] Zhu M, Lai WM, Yao LW, et al. Glutamine regulates gene expression profiles to increase the proliferation of porcine intestinal epithelial cells and the expansion of intestinal stem cells [J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13 (18): 2917. DOI: 10.3390/ani13182917.
 - [48] Abbasi F, Haghighat Lari MM, Khosravi GR, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on the effects of glutamine supplementation on gut permeability in adults [J]. *Amino Acids*, 2024, 56 (1): 60. DOI: 10.1007/s00726-024-03420-7.
 - [49] Zhong X, Xiao Q, Liu ZZ, et al. TAK242 suppresses the TLR4 signaling pathway and ameliorates DCD liver IRI in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20 (3): 2101–2110. DOI: 10.3892/mmr.2019.10439.
 - [50] Li JY, Wan B, Zhou L, et al. Gut microbiota dysbiosis induces neuroinflammation in major depressive disorders: mechanisms targeting the gut-brain axis [J]. *Front Psychiatry*, 2025, 16: 1629182. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1629182.
 - [51] Qin RQ, Li CF, Yuan XX, et al. Microbiome-targeted Alzheimer's interventions via gut-brain axis [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1729708. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1729708.
 - [52] Chen JX, Zhang JL, Ning WJ. The TREM1-AQP4 axis mediates neuroinflammatory injury and brain edema after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30 (1): 1179. DOI: 10.1186/s40001-025-03462-x.

(收稿日期: 2026-03-25)

(责任编辑: 邸美仙)