

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.07.011
文章编号: 1005-8982 (2025) 07-0065-06

综述

创伤性脑损伤中脑-肠轴调节机制的研究进展*

谢叶丽, 余文婷, 夏明月, 戴幸平

(中南大学湘雅医院江西医院 中西医结合科, 江西 南昌 330038)

摘要: 创伤性脑损伤是一种高致病率、高致残率、高致死率的疾病。创伤性脑损伤可引起胃肠道症状, 并与肠道微生物相互作用。肠道微生物群通过脑-肠轴影响TBI的进展和预后, 涉及神经、内分泌、免疫多个途径。目前关于脑-肠轴的机制尚未完全明确, 该文对脑-肠轴的双向调节机制研究进展进行综述。

关键词: 创伤性脑损伤; 脑-肠轴; 肠道菌群

中图分类号: R651.15

文献标识码: A

Research progress on the regulatory mechanism of the brain-gut axis in traumatic brain injury*

Xie Ye-li, Yu Wen-ting, Xia Ming-yue, Dai Xing-ping

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jiangxi Hospital Xiangya Hospital, Central South University, Nanchang, Jiangxi 330038, China)

Abstract: Traumatic brain injury is a disease with high incidence, disability, and mortality rates. More and more studies have found that traumatic brain injury can cause gastrointestinal symptoms and interact with gut microbiota. The gut microbiota affects the progression and prognosis of TBI through the brain gut axis, involving multiple pathways such as neurology, endocrinology, and immunity. However, the mechanism of the brain gut axis has not been thoroughly studied. This review will summarize and analyze the research progress on the bidirectional regulation mechanism of the brain gut axis.

Keywords: traumatic brain injury; brain-gut axis; gastrointestinal microbiome

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是一种严重的神经系统损伤, 常导致长期的功能障碍。近年来, 脑-肠轴在神经疾病中的重要性逐渐受到关注。脑-肠轴包括大脑与肠道之间的双向交流, 涉及神经、内分泌和免疫系统的相互作用。研究表明, TBI会破坏脑-肠轴的正常功能, 导致肠道微生物群组成的变化、肠道通透性的增加及免疫反应的变化, 这些变化进一步促进了各类免疫细胞和中枢神经系统中小胶质细胞的激活, 导致机体炎症和神经元损伤^[1]。因此, 探索脑-肠轴在TBI中的作用, 既

有助于理解其发病机制, 也可能为临床治疗提供新的靶点。通过调节肠道微生物群, 采用益生菌或粪便微生物移植等干预措施, 可能有助于减轻TBI引起的神经炎症, 改善神经认知功能^[2]。因此, 针对脑-肠轴的干预措施, 如恢复肠道微生物的平衡, 可能对TBI患者神经元保护和功能改善具有重要意义。

1 创伤性脑损伤

创伤性脑损伤是与伤害相关的死亡和残疾的主要原因, 全球每年有超过5千万人患有创伤性脑

收稿日期: 2024-11-09

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 82474283)

[通信作者] 戴幸平, E-mail: Daixp2024@163.com; Tel: 13574879661

损伤^[3]。其中,中国 TBI 患者的数量超过了其他大多数国家,重型 TBI 的 5 年内病死率>25%^[4],给社会和家庭造成了巨大的负担,其高发生率、高致残率及高病死率引起了人们的广泛关注。TBI 分为原发性损伤和继发性损伤,原发性损伤与脑部受到的外部打击直接有关;继发性脑损伤是指在伤后几小时、几天或更长时间引起的脑损伤,是 TBI 的主要死亡原因,并且与神经认知功能的损害密切相关。继发性脑损伤的发展涉及多种病理过程,包括由于机械力或灌注不足导致的脑组织缺氧、氧化应激、兴奋性毒性、脑水肿,以及与免疫反应相关的神经炎症等,最终可导致神经元的死亡。其中神经炎症和免疫反应是这一过程发生的关键,释放的炎性介质可以放大和扩散炎症,进一步损伤脑组织^[5]。大量的动物实验和临床研究证实,在 TBI 的继发性损伤中,存在具有双向调节作用的脑-肠轴影响 TBI 的进展与预后。

2 脑-肠轴

人类的胃肠道内存在数以万亿计的微生物,这一复杂生态系统被统称为肠道菌群。这些微生物在生理状态下调节宿主免疫系统成熟与功能。在数百万年的演变中,人体与肠道微生物形成了一种密切而又相互依存的共生关系。从出生开始,人体就接触到复杂多样的微生物群落,其中,乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌种可能经由母婴垂直传播的方式传递给新生儿。大脑与肠道在生命早期的发育过程相似,提示两者间可能存在密切的联系^[6]。目前,虽然对肠道微生物群与大脑交互作用的认识主要集中在中枢神经系统生理学层面,但是,越来越多的研究结果揭示了肠道菌群对大脑的成熟、功能及行为的重要影响。脑-肠轴作为两者间重要的双向通信桥梁,涉及免疫、激素及神经等多种信号交流途径。随着研究的深入,肠道微生物群在调控大脑功能的各种特性上的作用也日益凸显。一方面,肠道微生物群为宿主提供了各种有利的功能,包括营养吸收、代谢物合成、对病原体抵御能力的增强,以及对自身抗原的免疫反应调节^[7]。最近研究表明,嗜酸乳杆菌可以通过调整 TBI 小鼠肠道微生物组成来发挥神经保护作用^[8]。TBI 模型小鼠经丁酸梭菌灌胃处理后,通过升高胰高血糖素样肽-1 水

平,小鼠的神经功能障碍、神经变性、脑水肿和血脑屏障损伤得到明显改善^[9]。另一方面,一些肠道微生物也给宿主带来不利的影响,动物研究表明,在 TBI 小鼠中,使用多种抗生素消耗微生物群的抗炎和神经保护作用^[10]。微生物群与大脑之间的确切相互作用并不确定。

近年来的研究开始评估脑-肠轴对中枢神经系统损伤的影响,免疫系统成为这些相互作用的重要调节因子。目前,该领域仍处于起步阶段,鉴于肠道微生物的组成受饮食、锻炼等因素的影响,解释这些数据通常很困难。先天免疫和适应性免疫(如小胶质细胞、T 细胞和相关炎症反应)在创伤性脑损伤中的确切作用尚不清楚。需要进一步的临床随机对照试验来确定通过调节肠道微生物影响外周免疫是否可以作为一种新的治疗策略^[11]。

3 TBI 对肠道的影响

3.1 TBI 后胃肠道功能障碍

与健康人相比,TBI 患者更容易发生胃肠道疾病,影响发病率和病死率。一种假说认为,创伤性脑损伤引发应激反应,激活全身免疫系统,通过自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)失调导致胃肠道功能障碍^[12]。此外,创伤性脑损伤的影响可能会因应激而增强,从而加剧胃肠道症状^[13],特别是食物不耐受和胃肠道运动障碍,这阻碍了关键的恢复过程,如营养和药物吸收。研究报道,创伤性脑损伤小鼠模型在损伤后 1~7 d 表现出肠道平滑肌收缩能力降低和胃肠道转运延迟^[14]。胃肠道运动的多层神经调控,特别是在上消化道,涉及 ANS 和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的调节。这 2 个系统都受到创伤性脑损伤的不利影响,可能导致创伤性脑损伤患者早期胃肠道运动障碍。

3.2 TBI 后肠道菌群组成的变化

肠道菌群在维持脑-肠轴稳态及其随后参与 TBI 预后方面的关键作用是一个新兴的研究重点。值得注意的是,HOULDEN 等^[15]证明,TBI 小鼠肠道中,特定细菌种群(如拟杆菌门、卟啉单胞菌属、水苏菌属和 α 变形菌)减少,且肠道微生物群组成变化与 TBI 严重程度相关。这些改变可能源于组织损伤和脑功能继发性变化引起的应激反应。在 TBI 进展过程中,肠道菌群组成呈现动态变化,在 TBI 之前和

之后的多个时间间隔收集的粪便样本肠道菌群组成随时间变化^[16]。NICHOLSON等^[16]检测TBI大鼠模型复制前后多个时间点的肠道微生物组成发现,与未受伤和假手术组大鼠相比,早在TBI后2 h,胃肠道微生物组就发生了变化,其特征是厚壁菌门中典型有益细菌群的相对丰度下降,而潜在病原体变形菌门增加,这些变化在TBI后3 d尤为明显,与正常大鼠相比,TBI大鼠第3天肠道菌群的Chao1指数和总物种数显著减少, α 多样性显著降低,并且病灶体积峰值、功能缺陷、微生物组成改变和 α 多样性的最大减少发生在相似的时间段,表明TBI病变的演变与胃肠道微生物组的变化直接相关。

对TBI患者粪便标本分析显示,其肠道菌群组成显著改变,以肠杆菌科为主,损伤后48 h变形杆菌便广泛定植^[17]。一项小型队列研究发现,重度或中度TBI患者与健康志愿者的肠道菌群组成相比存在差异,肠球菌属、副杆菌属、阿克曼氏菌属和拉氏梭菌属增加,双歧杆菌属和粪杆菌属减少^[18]。TBI后肠道菌群的变化可持续1年,甚至数年^[19]。这些变化表明,TBI对肠道微生物群存在持续影响,在急性期和慢性期具有明显的生态失调特征。

总之,肠道菌群失调及其与TBI后神经功能改变的潜在相互关系需要进一步探索。TBI诱导肠道菌群多样性减少,特定菌群丰度变化,有益共生微生物减少或消耗,以及机会致病菌过度生长。这些改变可能会显著影响宿主代谢,并可能在血清代谢物谱中表现出来。

3.3 TBI后代谢物的变化

肠道微生物群产生多种细菌代谢物,短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是TBI诱导肠道菌群失调的关键因素,来自厌氧发酵的外源性未完全消化的食物成分。醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐是最丰富的短链脂肪酸,在人类结肠中的浓度很高^[20]。这些细菌代谢物已被证明影响局部和全身免疫反应,调节肠道和血脑屏障的完整性,并调节小胶质细胞的成熟和功能^[21]。SCFAs已被证明可以穿过血脑屏障并增强血脑屏障的完整性,这与分子和营养物质从循环到大脑的受控运输密切相关,在大脑发育和体内平衡中起着核心作用^[22]。动物实验发现,TBI小鼠粪便中SCFAs水平降低,损伤后补充SCFAs可改善空间记忆学习^[23]。

3.4 TBI治疗措施对肠道及肠道微环境的影响

抗生素治疗是TBI预防和控制感染的常用手段,但也会导致肠道菌群的失调,尤其是广谱抗生素,其不仅抑制病原体的生长,也会影响正常肠道菌群的多样性和丰度。有研究显示,TBI的广谱抗生素治疗影响微生物多样性和属的丰度,导致微生物组成发生显著变化,同时抗生素的使用也改变了肠道微结构,使绒毛宽度减小,杯状细胞数量减少,对肠道完整性产生潜在的负面影响^[24]。抗生素的广泛使用,也会增加耐药菌的出现率,耐药菌感染不仅增加了治疗的复杂性,还可能导致治疗失败、住院时间延长和医疗费用增加^[25]。此外,耐药菌的存在还可能影响肠道微生物平衡,进一步加重患者的病情,影响康复效果。因此,针对耐药菌的监测和控制措施在TBI患者的治疗和康复过程中显得尤为重要,以降低耐药菌感染的风险,确保患者的健康和安

全。手术过程中使用的麻醉剂对身体的生理过程有重大影响。全身麻醉剂可能导致肠道蠕动改变、血流量减少和免疫反应变化,进而影响肠道微生物群的组成和功能^[26]。围手术期常用的其他药物,如用于止痛的阿片类药物,可因减少肠道蠕动而引起便秘,从而导致某些细菌种群过度生长和微生物多样性减少^[27]。手术和相关的应激反应会增加肠道通透性,使细菌及其代谢物(包括炎性介质)更容易进入循环,从而刺激先天免疫系统并促进炎症。这种全身性炎症反应可以穿过血脑屏障,加剧神经炎症并导致认知能力下降。

益生菌的给予有助于维持肠道微生物组的健康平衡,乳酸菌和双歧杆菌是益生菌中的常见成分,已被证明可以分泌支持肠道屏障并具有抗炎作用的代谢物^[28]。益生元作为有益细菌分解和利用的有机物,有助于增加有益细菌的数量和具有神经保护作用的SCFAs的产生^[29]。

4 肠道微环境变化对TBI的影响

4.1 肠道微生物

肠道微生物与宿主的相互作用有助于宿主免疫系统的成熟和调节。通过与肠道菌群的持续接触,肠道内的免疫细胞和上皮细胞达到了稳态,促进了对宿主共生微生物的耐受性反应。在生理条

件下,各种类型的免疫细胞,如T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞等,相互平衡以维持宿主的稳态。调节性T细胞和辅助性T细胞是宿主免疫系统的必要组成部分,特别是在肠道相关的免疫反应中。与无菌小鼠相比,常规无特异性病原体小鼠的CD4⁺T细胞比例更显著^[30]。肠道微生物可通过促进T细胞和细胞因子的分化和分泌诱导机体免疫炎症或免疫耐受。此外,肠道黏膜B细胞的发育也受共生微生物的调控,共生微生物通过增强脂肪酸合成、糖酵解和氧化磷酸化来促进抗体的产生并控制分化相关基因的表达^[31]。肠道菌群稳态被打破,有益菌减少致病菌过度增殖,导致炎性介质过度产生,加剧机体炎症反应,可能引发继发性全身炎症反应综合征^[32]。口服溶菌酶可通过重塑肠道微生物群恢复潘氏细胞的功能,维持胃肠道屏障功能,减轻肠道损伤和细菌移位^[33]。

肠道菌群也与小胶质细胞的长期激活和慢性神经炎症有关。小胶质细胞是神经胶质细胞的一种,是中枢神经系统中的第一道也是最主要的一道免疫防线,持续地清除中枢神经系统中损坏的神经,斑块及感染性物质,在创伤后神经炎症中起关键作用。然而,失调的小胶质细胞可产生促炎介质,抑制中枢神经系统修复,导致神经元功能障碍,这取决于其在TBI后的功能反应和极化状态^[34]。越来越多的证据表明,无论是在稳态条件下还是在应激状态下,肠道微生物群均可以向大脑发出信号,调节神经传递、神经发生和小胶质细胞激活等中枢神经系统过程^[35]。

4.2 微生物成分和代谢物

肠道菌群衍生的小分子和肠道菌群与宿主之间的相互作用有着千丝万缕的联系。有相当多的实验证据表明,肠道微生物群的一些代谢物可以参与调节炎症细胞因子的产生和免疫细胞分化。由普拉梭菌,罗斯拜瑞氏菌和丁酸厌氧杆菌等肠道微生物产生的SCFAs通过激活G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCRs)(如GPR41、GPR43和GPR109A)及抑制组蛋白去乙酰化酶来调节免疫细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞和T细胞)的激活和分化^[36]。氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TAMO)是另一种肠道微生物代谢物,由肝脏含黄素单加氧酶(flavin monooxygenase, FMOs)从膳食营养

物质如胆碱和左肉碱中产生的三甲胺氧化而成。TAMO通过激活nod样受体家族、Pyrin结构域样受体蛋白3炎症小体、丝裂原活化蛋白激酶和核因子 κ B信号通路来调节促炎反应^[37]。色氨酸可通过激活芳烃受体参与肠上皮内淋巴细胞和先天淋巴细胞的功能调节^[38]。脆弱拟杆菌产生的荚膜多糖A可激活DC和Treg细胞上表达的Toll样受体2,从而触发抗炎细胞因子白细胞介素-10^[37]。此外,Treg细胞的迁移也与荚膜多糖A对Treg细胞的驱动作用有关^[39]。

4.3 肠道微环境变化影响TBI预后

益生菌的补充可减轻炎症反应,促进TBI患者恢复。轻度创伤性脑损伤和创伤性应激患者早期及时补充益生菌罗伊氏乳杆菌可显著减轻炎症反应,降低血液中C反应蛋白水平^[40]。预先给予小鼠冻干瑞士乳杆菌和长双歧杆菌,可以逆转TBI导致的肠道微生物群失调和肝脏脂质谱的改变,改善认知功能和代谢状态^[41]。

通过粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可抑制小胶质细胞的活化,减少肿瘤坏死因子- α 的产生,增加Treg细胞群,减轻TBI小鼠的炎症反应,改善TBI小鼠的肠道组织病理学状态和肠道微生物群失调。FMT治疗通过调节肠道微生物群-肠-脑轴有效抑制TBI诱导的神经炎症,其机制与外周免疫细胞的调节有关,提示了一种新的抗TBI策略^[2]。FMT作为一种新技术,开始在神经损伤恢复领域受到关注。其增加动物模型中的功能和行为恢复,主要归因于SCFAs产生的增加和TMAO等代谢物的减少。但目前缺乏关于这种干预疗效的临床研究限制了其在临床环境中的适用性。

SCFAs可以通过调节免疫细胞的功能抑制炎症反应。动物实验显示,TBI小鼠粪便中的SCFAs水平降低,这可能与摄入发酵纤维减少和肠道微生物群失调有关,补充可溶性SCFAs后可显著改善其空间记忆学习能力^[42]。虽然仍需更多研究评估SCFAs对人类的疗效,但口服SCFAs作为神经损伤后安全易用的辅助手段,未来有望显著改善患者的预后。

5 总结与展望

肠道微生物群与机体稳态紧密相关,菌群失调与消化系统、神经系统等多种疾病的发生、发展相

关,尤其在TBI继发性损伤中扮演着重要的角色,脑-肠轴通过神经内分泌、免疫及迷走神经等多种机制在胃肠道与中枢神经系统之间发挥双向调节的作用。了解脑-肠轴在TBI中的作用及机制为疾病的诊断和治疗提供了新思路。当前的研究仍处于初级阶段,一方面,存在方法和结果上的差异。不同的试验设计、样本选择和菌群检测技术可能导致对肠道菌群作用的不同解读,尤其临床研究较少。调整肠道微环境可以改善TBI预后,肠菌移植、SCFAs、益生菌、益生元等干预措施对于减轻TBI后的炎症损伤、神经元保护和功能改善具有一定的疗效,可能成为一种新的治疗策略,但目前尚缺乏足够的临床试验验证,需要进行更多的多中心、大样本的随机对照试验来探究其对TBI患者的疗效及潜在的不良反应,以期TBI患者提供更为有效的治疗策略,改善患者生活质量。

展望未来,研究的重点和难点有以下几个方面:①机制阐明:TBI后脑-肠轴的功能和机制,尤其是肠道微生物群如何通过代谢产物、炎症因子等影响中枢神经系统的恢复。②治疗靶点:探索脑-肠轴作为治疗TBI的新靶点,包括利用益生菌、饮食调整等手段来改善肠道菌群,进而对TBI的预后产生积极影响。③生物标志物开发:研究肠道微生物群及代谢产物的变化作为监测TBI病情变化和预后的生物标志物,为临床提供更精准的诊断和治疗依据。④跨学科研究及临床转化:神经科学、微生物学、免疫学等多学科的交叉融合,以全面理解脑-肠轴在TBI中的作用机制,并开发新的治疗策略。将实验室的发现转化为临床上切实可行的治疗方法,以改善TBI患者的预后。

综上所述,脑-肠轴在TBI中的作用研究前景广阔,有望为TBI的治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] CELORRIO M, FRIESS S H. Gut-brain axis in traumatic brain injury: impact on neuroinflammation[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(5): 1007-1008.
- [2] HU X Z, JIN H Q, YUAN S S, et al. Fecal microbiota transplantation inhibited neuroinflammation of traumatic brain injury in mice via regulating the gut-brain axis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1254610.
- [3] MAAS A I R, MENON D K, MANLEY G T, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 1004-1060.
- [4] JIANG J Y, GAO G Y, FENG J F, et al. Traumatic brain injury in China[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3): 286-295.
- [5] ZHANG Y X, WANG Z Y, PENG J H, et al. Gut microbiota-brain interaction: an emerging immunotherapy for traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2021, 337: 113585.
- [6] WANG S G, HARVEY L, MARTIN R, et al. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 95: 191-201.
- [7] DOPKINS N, NAGARKATTI P S, NAGARKATTI M. The role of gut microbiome and associated metabolome in the regulation of neuroinflammation in multiple sclerosis and its implications in attenuating chronic inflammation in other inflammatory and autoimmune disorders[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 178-185.
- [8] MA Y Y, LIU T Y, FU J J, et al. *Lactobacillus acidophilus* exerts neuroprotective effects in mice with traumatic brain injury[J]. *J Nutr*, 2019, 149(9): 1543-1552.
- [9] LI H, SUN J, DU J, et al. *Clostridium butyricum* exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(5): e13260.
- [10] SIMON D W, ROGERS M B, GAO Y, et al. Depletion of gut microbiota is associated with improved neurologic outcome following traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2020, 1747: 147056.
- [11] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, SANDHU K, et al. The gut microbiome in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 179-194.
- [12] MAYER E A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease[J]. *Gut*, 2000, 47(6): 861-869.
- [13] GLYNN H, MÖLLER S P, WILDING H, et al. Prevalence and impact of post-traumatic stress disorder in gastrointestinal conditions: a systematic review[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(12): 4109-4119.
- [14] SUN B, HU C, FANG H, et al. The effects of *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal smooth muscle contraction through PKC/MLCK/MLC signaling pathway in TBI mouse model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128214.
- [15] 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.
- [16] NICHOLSON S E, WATTS L T, BURMEISTER D M, et al. Moderate traumatic brain injury alters the gastrointestinal microbiome in a time-dependent manner[J]. *Shock*, 2019, 52(2): 240-248.
- [17] MAHAJAN C, KHURANA S, KAPOOR I, et al. Characteristics of gut microbiome after traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2023, 35(1): 86-90.
- [18] HOU Y X, XU L X, SONG S R, et al. Oral administration of brain protein combined with probiotics induces immune tolerance through the tryptophan pathway[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 634631.

- [19] URBAN R J, PYLES R B, STEWART C J, et al. Altered fecal microbiome years after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(8): 1037-1051.
- [20] DALILE B, van OUDENHOVE L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota - gut - brain communication[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461-478.
- [21] MARROCCO F, DELLI CARPINI M, GAROFALO S, et al. Short-chain fatty acids promote the effect of environmental signals on the gut microbiome and metabolome in mice[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 517.
- [22] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 25.
- [23] OPEYEMI O M, ROGERS M B, FIREK B A, et al. Sustained Dysbiosis and Decreased Fecal Short-Chain Fatty Acids after Traumatic Brain Injury and Impact on Neurologic Outcome [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(18): 2610-2621.
- [24] FLINN H, MARSHALL A, HOLCOMB M, et al. Antibiotic treatment induces microbiome dysbiosis and reduction of neuroinflammation following traumatic brain injury in mice[J/OL]. *Res Sq.* (2024-06-11) [2024-10-20]. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4475195/v1>.
- [25] SONI J, SINHA S, PANDEY R. Understanding bacterial pathogenicity: a closer look at the journey of harmful microbes[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1370818.
- [26] MINERBI A, SHEN S Q. Gut microbiome in anesthesiology and pain medicine[J]. *Anesthesiology*, 2022, 137(1): 93-108.
- [27] BROWN R M, GUERRERO-HREINS E, BROWN W A, et al. Potential gut-brain mechanisms behind adverse mental health outcomes of bariatric surgery[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9): 549-559.
- [28] CAO F F, JIN L L, GAO Y, et al. Artificial-enzymes-armed *Bifidobacterium longum* probiotics for alleviating intestinal inflammation and microbiota dysbiosis[J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(6): 617-627.
- [29] HALL D A, VOIGT R M, CANTU-JUNGLES T M, et al. An open label, non-randomized study assessing a prebiotic fiber intervention in a small cohort of Parkinson's disease participants[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 926.
- [30] MAZMANIAN S K, LIU C H, TZIANABOS A O, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107-118.
- [31] WESEMANN D R, PORTUGUESE A J, MEYERS R M, et al. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria[J]. *Nature*, 2013, 501(7465): 112-115.
- [32] 董玉萍, 贺彬, 祁锁霞, 等. 急性颅脑外伤患者肠道菌群多样性差异对继发性全身炎症反应综合征的临床预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(20): 74-79.
- [33] YANG W J, XI C H, YAO H J, et al. Oral administration of lysozyme protects against injury of ileum via modulating gut microbiota dysbiosis after severe traumatic brain injury[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1304218.
- [34] LOANE D J, KUMAR A. Microglia in the TBI brain: the good, the bad, and the dysregulated[J]. *Exp Neurol*, 2016, 275, Part 3: 316-327.
- [35] SUNDMAN M H, CHEN N K, SUBBIAN V, et al. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 31-44.
- [36] PARADA VENEGAS D, de LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [37] SUN X L, JIAO X F, MA Y R, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 481(1/2): 63-70.
- [38] DASGUPTA S, ERTURK-HASDEMIR D, OCHOA-REPARAZ J, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate anti-inflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(4): 413-423.
- [39] WANG Y, BEGUM-HAQUE S, TELESFORD K M, et al. A commensal bacterial product elicits and modulates migratory capacity of CD39⁺ CD4 T regulatory subsets in the suppression of neuroinflammation[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(4): 552-561.
- [40] BRENNER L A, FORSTER J E, STEARNS-YODER K A, et al. Evaluation of an immunomodulatory probiotic intervention for veterans with co-occurring mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: a pilot study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 1015.
- [41] AMARAL W Z, KOKROKO N, TREANGEN T J, et al. Probiotic therapy modulates the brain-gut-liver microbiota axis in a mouse model of traumatic brain injury[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(8): 167483.
- [42] OPEYEMI O M, ROGERS M B, FIREK B A, et al. Sustained dysbiosis and decreased fecal short-chain fatty acids after traumatic brain injury and impact on neurologic outcome[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(18): 2610-2621.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 谢叶丽, 余文婷, 夏明月, 等. 创伤性脑损伤中脑-肠轴调节机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(7): 65-70.

Cite this article as: XIE Y L, YU W T, XIA M Y, et al. Research progress on the regulatory mechanism of the brain-gut axis in traumatic brain injury[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(7): 65-70.