

创伤性脑损伤中的肠脑轴机制研究进展

叶芮伶¹, 汪江红², 唐薇³, 万东¹

1. 重庆医科大学附属第一医院急诊 & 重症医学科, 重庆 400016;

2. 重庆市璧山区人民医院急诊 & 重症医学科, 重庆 402760; 3. 达州市中心医院健康医学科, 四川 达州 635000

摘要: 肠道与大脑是肠和脑之间的信息交流系统,由免疫、迷走神经和神经内分泌途径构成。创伤性脑损伤常合并严重的胃肠道功能障碍,二者通过脑-肠轴相互作用。基于肠脑轴改善创伤性脑损伤神经功能障碍和预后具有重要意义。但是,目前创伤性脑损伤中的肠脑轴机制尚不明确,故对该领域最新进展进行综述,以期对创伤性脑损伤的诊疗找到更多的临床思路。

关键词: 肠-脑轴; 创伤性脑损伤; 胃肠道; 炎症反应; 高血糖; 迷走神经; 肠道产物

中图分类号: R651.1⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1125-04

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)在全球的发生率约为每年349/10万,我国为13.23/10万,具有发生率高、致死率高和死亡率高的特点^[1]。其医疗费用昂贵,仅轻度TBI患者的医疗花费即为非TBI患者的2~3倍^[2],给患者家庭和社会带来沉重的经济负担,其主要原因为发病机制尚不明确。TBI常合并胃肠道损伤。轻度胃肠道损伤患者主要表现为恶心、呕吐、腹泻和消化道出血。重度胃肠道损伤则导致营养不良、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍等,加重继发性脑损伤,增加TBI患者死亡率^[3]。TBI患者早期肠内营养相对于晚期肠内营养和肠外营养,神经功能预后更好,多器官功能障碍和感染率也有下降^[4-8]。益生菌和益生元可减少TBI大脑炎症反应^[9-10]。上述研究逐渐表明胃肠道是改善TBI神经功能障碍和预后的新窗口。但目前TBI中的肠脑轴机制尚不明确,故笔者对该领域最新进展进行综述,以期对TBI的治疗找到更多的临床思路。

1 脑-肠轴概述

在胚胎发育的过程中,颅脑与肠都发源于早期胚胎的神经嵴。随着胚胎发育,一部分进入中枢神经系统,另一部分变成肠神经系统。肠神经系统包含数亿个神经细胞,被称为人体的“第二大脑”。1910年,George Porter Phillips等发现服用活的有益的细菌(益生菌)能帮助治疗忧郁症,揭开了脑-肠轴学说的序幕。研究表明,肠道不仅参与消化、代谢和免疫等生理活动,还通过神经系统、肠神经系统、内分泌系统、免疫系统以及肠道微生物实现脑-肠双向交流。TBI后存在胃肠结构和功能损害^[9],针对胃肠道的治疗能改善TBI神经预后^[10],提示肠-脑轴异常可能是TBI的发病机制之一。

2 肠源性炎症反应

胃肠道损伤通常在TBI后数小时发生,可以持续至1个月^[11]。TBI后的胃肠道功能障碍在病理生理上主要表现为肠道扩张充血水肿、绒毛腺体减少、肠屏障破坏、肠道通透性升高^[9,12-13]。损伤的肠道释放炎症因子如白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、核因子 κ B(NF- κ B)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等^[14]。炎症因子从损伤的肠屏障通过血液和淋巴循环进入到血脑屏障,导致血脑屏障毛细血管内皮细胞间隙扩张,血脑屏障受损^[15]。炎症因子通过受损的血脑屏障进入大脑后,激活小胶质细胞和星形胶质细胞^[16]。小胶质细胞和星形胶质细胞主要作用是激活免疫反应、吞噬坏死组织、介导大脑炎症,促进伤口修复^[17-18]。小胶质细胞分为M1和M2型。M1型发挥促炎反应,M2型发挥抗炎反应。在TBI发生后的短时间内,M2型小胶质细胞起主导地位。TBI后,神经保护修复过程M2会随着时间的推移而减少,而促炎过程M1则会增加并持续存在。最终,大脑呈过度炎症状态。小胶质细胞和星形胶质细胞吞噬坏死组织后逐渐增生形成瘢痕,导致脑组织发展为不可逆的损伤^[18-19]。

肠道菌群是肠道的重要屏障之一,在TBI的发生发展过程中也备受关注。在正常情况下,肠道微生物在肠道内产生低水平的炎症反应,同时刺激免疫调节性T细胞产生IL-10,发挥抗炎作用,该抗炎效果既能保护宿主免受侵犯又能保证肠道微生物存活。TBI后,肠道菌群失调^[20]。研究表明,轻度TBI大鼠肠道内厚壁菌门减少,变形菌门增加^[21]。柠檬酸杆菌(*Citrobacter*, Cr)引起的肠道感染会增加大脑小胶质细胞介导的炎症反应,并增大脑外伤的病灶^[22],表明肠道微生物失衡能加重TBI神经损伤。肠道菌群失调后,肠道炎症反应加

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.08.029

基金项目: 重庆市基础研究与前沿探索项目(cstc2018jcyjAX0158); 重庆市卫生健康委员会医学科研面上项目(2015MSXM014)

通信作者: 万东, E-mail: wd13996012837@163.com

剧, T 细胞增多并通过派尔集合淋巴结 (Peyer's patch) 迁移到大脑, 诱导大脑的免疫反应^[16]。

实验表明, TBI 小鼠喂养嗜酸杆菌后, 可以促进肠道的绒毛和隐窝恢复, 增加紧密连接蛋白 Occludin 表达, 降低肠屏障通透性。同时发现能降低血清中的炎症因子脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 TNF- α 的表达, 减少大脑损伤神经元的数量, 改善感觉运动功能^[10]。急性重型 TBI 患者通过使用添加谷氨酰胺的肠内营养制剂后, 其肠粘膜屏障损伤指标血清二胺氧化酶 (DAO) 下降, 患者 GCS 评分和血清炎症指标均有好转^[23]。TBI 老鼠经过嗜酸杆菌治疗后, 大脑皮层的小胶质细胞、星形胶质细胞、TNF- α 、IL-1 α 和血清中的内毒素、TNF- α 、D-乳酸减少^[6], 提示恢复肠道微生物稳态是改善 TBI 后大脑炎症反应的一个重要途径。

3 肠源性高血糖

高血糖在 TBI 危重患者中为常见的并发症, TBI 后持续性高血糖可加重神经损伤, 提高死亡率^[24], 这和 TBI 后胰岛素受体减少、胰岛素抵抗密切相关^[13]。一方面, 胰岛素可以通过血脑屏障, 与位于海马等大脑区域的神经细胞的一系列受体相结合, 这些区域与突触可塑性和认知功能尤其有关。另一方面, 大脑的主要能量供应是葡萄糖, TBI 后大脑的葡萄糖供应通路受损, 磷酸戊糖途径和无氧代谢在脑组织中增加, 导致 ATP 供应不足, 大脑乳酸堆积, 大脑炎症增加^[13, 25]。所以, 严格的控制血糖可以减少 TBI 患者死亡率, 改善预后^[26]。TBI 后高血糖的原因除了应激反应, 肠道功能障碍也同样发挥着巨大作用。TBI 后肠道功能障碍使血糖升高的主要原因是肠屏障损坏以及肠道炎症。当 TBI 后肠道发生炎症反应时, 炎症因子通过降低脂肪细胞特异性基因水平, 导致胰岛素抵抗和高血糖^[27]。同时, 肠道微生物失衡也使系统性炎症加剧, 从而加重高血糖^[28]。

另外, 肠源性的高血糖会反作用于肠道, 形成恶性循环。研究表明, 高血糖症通过减少多配体蛋白聚糖-1 (syndecan-1, SDC1) 和增加乙酰肝素酶 (heparanase, HPSE), 损伤肠道的紧密连接蛋白 (occludin, ZO-1)^[13, 29]。葡萄糖与肠壁紧密连接的 Na-葡萄糖共转运体结合增加了细胞旁通透性, 导致肠屏障通透性升高^[30]。

研究表明, 将瘦小鼠的结肠微生物移植到胖小鼠结肠中, 胖小鼠的肥胖和高血糖较前改善^[31]。谷氨酰胺是肠道屏障营养的主要来源之一。最近一项 Meta 分析表明谷氨酰胺可以降低重型 TBI 患者高血糖水平, 表明肠屏障的修复对血糖控制有一定影响^[32], 同时患者的 GCS 评分也有改善, 提示可以通过修复肠道屏障, 控制血糖, 改善 TBI 的神经功能。

4 肠迷走神经

肠道神经的外来神经系统的主要组成之一是迷走神经^[33]。90% 的迷走神经从肠道延伸至大脑^[33], 在脑干的孤束核聚集, 然后与迷走神经背侧复合体、下丘脑、丘脑、海马体、杏仁核、内侧前额叶等部位相联系。它们之间相互连接, 形成

迷走神经胆碱能通道^[17]。脑胆碱能通路与学习、记忆、注意力、意识、睡眠、运动控制、内脏功能密切相关。人体消化道内存在大量多巴胺神经元。脑外伤后, 多巴胺神经元被激活释放多巴胺, 从而导致交感神经兴奋, 迷走神经抑制^[3], 严重影响大脑意识、运动等功能。

肠道迷走神经不仅能直接通过神经和大脑相互联系, 还可以间接通过维持肠道屏障和平衡炎症反应, 来发挥 TBI 后神经保护作用。研究表明, 颈部迷走神经切除可加重炎症反应^[17]。相反, 通过刺激迷走神经可以降低血清内毒素、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18, 减少肠道渗透性, 起到抗炎作用^[34]。另外有研究表明, 使用 $\alpha 1$ 受体阻滞剂拉贝洛尔抑制交感神经活动后, 可以增加肠道 ZO-1 表达, 降低肠道 TNF- α 水平^[3, 35]。在 TBI 小鼠肠道营养中添加益生菌或谷氨酰胺可以减少肠道 DA 释放, 同时也恢复受损的肠道通透性^[36]。但是肠道迷走神经作用于 TBI 中枢的病理生理机制仍需进一步深入探究。

5 肠道产物

肠道可产生 5-羟色胺 (5-HT)、胃促生长素、神经肽 Y、胰高血糖素样肽 1、肽能生长因子 bpc157 等物质^[13]。人体 90% 的 5-HT 由肠道的肠嗜铬细胞产生^[37]。5-HT 受体在学习和记忆的大脑关键区域如皮质和海马体中大量表达, 对大脑认知、学习和记忆中起着至关重要的作用。研究表明, 5-HT 激动剂如 8-羟基-2-(二丙基氨基)-四氢化萘-丁螺环酮等能降低 TBI 大鼠海马神经元的损失, 减少损伤皮质的体积^[38]。胃促生长素由胃肠道分泌, 被称为“脑肠肽”, 对 TBI 有神经保护作用。实验表明, 胃促生长素可以降低肠道通透性和血清 TNF- α 和全身炎症反应^[13, 39]。提示胃促生长素可能通过恢复肠道屏障保护大脑神经。内源性神经肽 Y 在大脑中起抗应激的作用。TBI 后, 肠神经肽 Y DNA 甲基化导致肠神经合成神经肽 Y 下降。TBI 小鼠使用 DNA 甲基转移酶抑制剂 5-氮杂胞嘧啶核苷 (5-azacytidine) 可抑制肠道神经肽 Y DNA 甲基化, 恢复肠道神经肽 Y 水平, 从而提高脑神经肽 Y 水平, 发挥对大脑的抗应激作用^[11]。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 由肠道 L 细胞分泌, 它穿过血脑屏障, 与存在于中枢神经系统的 GLP-1 受体结合, 通过多重激酶信号的级联发挥神经保护作用, 减少认知损害。肠道微生物与肠道 GLP-1 的调节有关。动物实验表明, 丁酸梭菌 (*Clostridium butyricum*, Cb) 通过促进 TBI 后肠道 GLP-1 的产生, 可改善脑水肿, 保护脑神经, 修复血脑屏障, 减少全身炎症介质^[40]。胃肠道产生的肽能生长因子 bpc157, 不仅可以保护胃肠道粘膜, 还可以调节大脑黑质纹状体区域 5-羟色胺和多巴胺能系统, 对中枢神经递质失衡起治疗作用。实验表明, bpc157 可以减轻 TBI 程度, 防止脑外伤进一步进展, 改善不良结局, 发挥神经保护作用^[41]。总之, 肠道产物在 TBI 后的神经功能恢复中发挥重要作用。

综上所述, 脑-肠轴通过肠源性炎症反应、肠源性高血糖、肠迷走神经、肠道产物等途径, 参与了 TBI 的病理生理作用机制。从肠脑轴角度深入探讨 TBI 发病机制和探寻 TBI 的治疗方法可能是 TBI 的研究方向。

参考文献

- [1] 赵成之.急性颅脑损伤的流行病学研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2005,32(5):427-430.
- [2] Taylor BC, Hagel Campbell E, Nugent S, et al. Three year trends in veterans health administration utilization and costs after traumatic brain injury screening among veterans with mild traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(17):2567-2574.
- [3] Pan P, Song Y, Du X, et al. Intestinal barrier dysfunction following traumatic brain injury[J]. *Neurosci*, 2019, 40(6):1105-1110.
- [4] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):380-398.
- [5] 刘列.早期肠内营养在预防重型外伤性脑损伤(TBI)患者并发多器官功能衰竭中的作用[J].中国医药指南,2017,15(1):67-68.
- [6] Ma Y, Liu T, Fu J, et al. *Lactobacillus acidophilus* exerts neuroprotective effects in mice with traumatic brain injury[J]. *J Nutr*, 2019, 149(9):1543-1552.
- [7] Rice MW, Pandya JD, Shear DA. Gut microbiota as a therapeutic target to ameliorate the biochemical, neuroanatomical, and behavioral effects of traumatic brain injuries[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:875.
- [8] 任燕华,黎海滨,梁景华,等.不同程度创伤性脑损伤后肠黏膜屏障功能的变化[J].中国现代药物应用,2017,11(13):87-88.
- [9] 钱春生,张斌,钱腾达,等.老年大鼠创伤性脑损伤后血管再生调节因子表达与肠黏膜、肠屏障功能的变化[J].华中科技大学学报(医学版),2016,45(4):380-384.
- [10] 麻媛媛.嗜酸乳杆菌通过肠-脑轴对重型创伤性脑损伤小鼠的神经保护作用及其对护理的启示[D].重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2019.
- [11] Sagarkar S, Mahajan S, Choudhary AG, et al. Traumatic stress-induced persistent changes in DNA methylation regulate neuropeptide Y expression in rat jejunum[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(9):e13074.
- [12] 邵雪非,程世翔,涂悦,等.Ghrelin对大鼠创伤性脑损伤后胃肠功能的影响[J].中华创伤杂志,2018,34(4):370-376.
- [13] Royes LFF, Gomez-Pinilla F. Making sense of gut feelings in the traumatic brain injury pathogenesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102:345-361.
- [14] Cheng Y, Zan J, Song Y, et al. Evaluation of intestinal injury, inflammatory response and oxidative stress following intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4):2120-2128.
- [15] Kharrazian D. Traumatic brain injury and the effect on the brain-gut axis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2015, 21(Suppl 3):28-32.
- [16] Patterson TT, Nicholson S, Wallace D, et al. Complex feed-forward and feedback mechanisms underlie the relationship between traumatic brain injury and the gut-microbiota-brain axis[J]. *Shock Augusta Ga*, 2019, 52(3):318-325.
- [17] Pavlov VA, Tracey KJ. Neural circuitry and immunity[J]. *Immunol Res*, 2015, 63(1/2/3):38-57.
- [18] Sundman MH, Chen NK, 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.
- [19] Witcher KG, Eiferman DS, Godbout JP. Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10):609-620.
- [20] Treangen TJ, Wagner J, Burns MP, et al. Traumatic brain injury in mice induces acute bacterial dysbiosis within the fecal microbiome[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2757.
- [21] Matharu D, Dhote D, Balasubramanian N, et al. Repeated mild traumatic brain injury affects microbial diversity in rat jejunum[J]. *J Biosci*, 2019, 44(5):1-12.
- [22] Ma EL, Smith AD, Desai N, et al. Bidirectional brain-gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66:56-69.
- [23] 杨墙凤,郑淑美,王翠娥,等.添加谷氨酰胺的肠内营养对急性期重型创伤性脑损伤患者胃肠功能和预后的影响[J].中华创伤杂志,2018,34(1):18-22.
- [24] Kobata H, Sugie A, Suehiro E, et al. Association between blood glucose levels the day after targeted temperature initiation and outcome in traumatic brain injury: a post-hoc analysis of the B-HYPO study[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(5):987-995.
- [25] Salberg S, Weerwardhena H, Collins R, et al. The behavioural and pathophysiological effects of the ketogenic diet on mild traumatic brain injury in adolescent rats [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376:112225.
- [26] 刘莉.两种鼻饲法在重型颅脑损伤急性期患者早期肠内营养中的效果比较及护理措施[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(12):188-190.
- [27] Shi J, Dong B, Mao Y, et al. Review: traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43):71052-71061.
- [28] Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1):42.
- [29] Qing Q, Zhang S, Chen Y, et al. High glucose-induced intestinal epithelial barrier damage is aggravated by syndecan-1 destruction and heparanase overexpression[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6):1366-1374.
- [30] Katzenberger RJ, Ganetzký B, Wassarman DA. The gut reaction to traumatic brain injury[J]. *Fly (Austin)*, 2015, 9(2):68-74.
- [31] Rasmussen TS, Mentzel CMJ, Kot W, et al. Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model[J]. *Gut*, 2020, 69(12):2122-2130.
- [32] 卢浩,谭华俊,冯若扬,等.谷氨酰胺强化肠内营养治疗重型创伤性脑损伤的meta分析[J].中华创伤杂志,2018,34(10):898-905.
- [33] Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(9):517-528.
- [34] Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, et al. A review of traumatic brain injury and the gut microbiome: insights into novel mechanisms of secondary brain injury and promising targets for neuroprotection [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(6):113.

- "real-life" experience [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25 (1): 77-82.
- [29] Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (17): 1613-1629.
- [30] Fernandez Romero GA, Beros J, Criner G. Mepolizumab for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13 (2): 125-132.
- [31] Condreay LD, Gao C, Bradford E, et al. No genetic associations with mepolizumab efficacy in COPD with peripheral blood eosinophilia [J]. *Respir Med*, 2019, 155: 26-28.
- [32] Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (11): 1023-1034.
- [33] Lan SH, Lai CC, Chang SP, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020.
- [34] Ma Y, Tong H, Zhang X, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2019, 20 (1): 144.
- [35] Matera MG, Page C, Rogliani P, et al. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Drugs*, 2016, 76 (13): 1257-1270.
- [36] Inci I. Lung transplantation for emphysema [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (21): 1473.
- [37] Li CL, Lin MH, Chen PS, et al. Using the BODE index and comorbidities to predict health utilization resources in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2020, 15: 389-395.
- [38] Hashimoto K, Hoetzenecker K, Yeung JC, et al. Intraoperative extracorporeal support during lung transplantation in patients bridged with venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37 (12): 1418-1424.
- [39] Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y, et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: an update [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (11): 6274-6284.
- [40] Whittaker HR, Connell O, Campbell J, et al. Eligibility for lung volume reduction surgery in patients with COPD identified in a UK primary care setting [J]. *Chest*, 2020, 157 (2): 276-285.
- [41] Emiralioğlu N, Dogru D, Yalcin S, et al. Impact of surgery on growth, pulmonary functions, and acute pulmonary exacerbations in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67 (1): 58-66.
- [42] 张建强, 党建桥, 赵建华, 等. COPD 患者家庭机械通气联合呼吸功能锻炼的效果分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2016, 34 (3): 320-322.
- [43] Liao H, Pei W, Li H, et al. Efficacy of long-term noninvasive positive pressure ventilation in stable hypercapnic COPD patients with respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2977-2985.

收稿日期: 2021-01-10 修回日期: 2021-02-06 编辑: 王宇

(上接第 1127 页)

- [35] Lang Y, Fu F, Sun D, et al. Labetalol prevents intestinal dysfunction induced by traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0133215.
- [36] Zhang X, Jiang X. Effects of enteral nutrition on the barrier function of the intestinal mucosa and dopamine receptor expression in rats with traumatic brain injury [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39 (1): 114-123.
- [37] 朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 等. 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27 (2): 117-124.
- [38] Cheng JP, Leary JB, Sembhi A, et al. 5-hydroxytryptamine1A (5-HT1A) receptor agonists: a decade of empirical evidence supports their use as an efficacious therapeutic strategy for brain trauma [J]. *Brain Res*, 2016, 1640 (Pt A): 5-14.
- [39] Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, et al. The gut in trauma [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (4): 339-346.
- [40] 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.
- [41] Sikiric P, Seiwerth S, Rucman R, et al. Brain-gut axis and pentadecapeptide BPC 157: theoretical and practical implications [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14 (8): 857-865.

收稿日期: 2021-01-19 修回日期: 2021-02-06 编辑: 王国品