



基于肠道微生物探讨从脾胃论治血管性痴呆*

陈业文¹, 陈 炜², 吴 林^{3Δ}, 李兴锋¹

1 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2 广西中医药大学第一附属医院;

3 广西中医药大学科学实验中心

[摘要] 肠道微生物紊乱是血管性痴呆及其危险因素的重要原因, 中医理论体系认为脾胃在本病的防治中起着至关重要的作用, 结合肠道微生物在血管性痴呆治疗中的重要作用及其与脾胃功能的相关性, 探讨从脾胃论治血管性痴呆的理论依据。

[关键词] 肠道微生物; 脾胃; 血管性痴呆; 综述

[中图分类号] R255.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2021)04-0145-05

Discussion on Treating Vascular Dementia from Spleen and Stomach Based on Intestinal Microorganism

CHEN Yewen¹, CHEN Wei², WU Lin^{3Δ}, LI Xingfeng¹

1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2 the First Affiliated Hospital of Guangxi

University of Chinese Medicine; 3 Scientific Experiment Center, Guangxi University of Chinese Medicine

Abstract Vascular dementia (VD) was mostly secondary to stroke. Intestinal microbiological disorder is an important cause and its risk factors of VD, according to theoretical system of traditional Chinese medicine, spleen and stomach play an important role in the prevention and treatment of this disease, the purpose of the paper is to explore the theoretical basis of treating VD from the spleen and stomach by combining the important role of intestinal microorganisms in VD and its correlation with the function of spleen and stomach.

Keywords intestinal microorganism; spleen and stomach; vascular dementia; review

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由出血性卒中和缺血性卒中等脑血管疾病所致, 以记忆和认知功能障碍为特征的综合征, 是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见痴呆类型。糖尿病、高血压、高脂血症及动脉粥样硬化等危险因素与VD密切相关^[1-2]。肠道微生物是血压异常升高、糖脂代谢异常及动脉粥样硬化等基础疾病的重要因素, 甚至与认知功能障碍及神经系统疾病密切相关^[3]。中医理论体系认为脾胃失调与VD发病有着至关重要的作用^[4]。本文基于肠道微生物与脾胃的相关性及其对VD发生发展的影响, 探讨中医学从脾胃论治VD的理论基础。

1 肠道微生物

健康成人肠道大约有1000多种细菌定植在内, 形成了一个种类繁多、数量庞大的微生物生态系统, 称为肠道微生物群^[5]。根据对宿主的作用, 这些微生物大致可分三大类, 包括益生菌、致病菌和条件致病菌。肠道微生物与宿主互依互存, 广泛参与了宿主的生理活动和疾病的发生发展。大

多数肠道微生物对宿主无害或有益, 甚至可以协助消化系统从饮食中摄取营养物质并产生能量。正常的肠道微生物群可以在肠道中产生不利于病原体定植的条件, 防止疾病发生发展。肠道微生物与宿主间维持着动态的平衡, 若肠道微生物群失衡, 许多疾病则因此而产生。肠道微生物失调所致的疾病涉及人体多个系统, 包括炎症性肠病^[6]、肠道肿瘤^[7]等消化系统疾病, 内分泌功能紊乱^[8], 免疫调节功能异常^[9]及心脑血管疾病^[10-11]。

2 肠道微生物与VD

2.1 肠道微生物与VD危险因素 糖尿病、动脉粥样硬化、血压及血脂异常升高等疾病是脑卒中与VD的共同高危患病因素, 可导致和加重VD的发生发展^[12-13]。研究^[14-15]发现, 肠道微生物与上述危险因素有重要的因果联系。

2.1.1 肠道微生物与高血压 越来越多的证据支持肠道微生物在原发性高血压的发生发展过程中发挥了作用。有研究^[16]对包括健康对照组、高血压前期(pre-hypertension, pHTN)组及高血压

病(hypertension, HTN)组在内的3组人群进行了宏基因组和代谢组学分析,结果显示HTN组及pHTN组肠道微生物多态性和丰富性显著下降;pHTN组患者肠道内的有益菌如丁酸梭菌、罗斯氏菌、肠球菌明显减少,而致病菌克雷伯氏菌和普雷沃菌过度生长;pHTN组患者也出现了克雷伯氏菌、普雷沃菌过度生长的情况,并且两者的肠道微生物组成特征非常相似,这暗示肠道微生物群失调在高血压病前就已出现。该研究还进行了一项动物实验,将从高血压患者粪便中提取的粪菌移植到血压正常的无菌小鼠胃肠道内,10周后受试小鼠的血压明显升高,并且出现了与高血压病患者类似的肠道菌群改变,进一步表明肠道微生物失调是导致高血压的重要原因。

2.1.2 肠道微生物与糖尿病 糖尿病合并血管病变,会导致VD的认知功能障碍进一步加重,糖尿病病程越长,VD患者认知功能障碍越严重^[17-18],糖尿病与卒中后认知功能障碍独立相关^[19]。一项研究^[20]对糖尿病小鼠进行了30 min双侧颈总动脉闭塞(bilateral common carotid arteries occlusion, BCCAO)诱导脑缺血/再灌注损伤(ischemia/Reperfusion, I/R),受试小鼠出现了认知障碍、神经元损伤和凋亡,补充益生菌*C. butyricum*可降低凋亡相关蛋白Caspase 3的表达并且上调p-Akt的表达,使神经元凋亡受到抑制,从而改善神经功能及认知障碍。胰岛素抵抗是II型糖尿病的主要特征之一,有研究^[21]表明,该病是一种低度炎症引起的代谢性疾病,肠道内革兰氏阴性菌的成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)则诱导该病的致炎因子,并且LPS引起的代谢性内毒素血症会加重炎症反应。

2.1.3 肠道微生物与血脂异常 蔡志友等^[22]检测发现高脂血症合并血管性痴呆患者血清中的炎症因子白介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)浓度显著升高,推测高脂血症可能通过炎症途径参与了VD的发病过程。Kim等^[23]研究发现,饮食导致的高脂血症通过诱导脂肪酸转位酶和单核细胞趋化蛋白的表达,从而加剧了小鼠脑缺血性损伤的梗塞面积和脑肿胀程度,影响了脑缺血损伤的预后。一项研究^[24]表明增加肠道益生菌可以有效降低甘油三酯、胆固醇等血脂的水平。LONG等^[25]证实了通过补充丁酸梭菌Sx-01和唾液乳杆菌C-1-3调节肠道菌群结构,可促进脂质分解及提高小鼠的抗氧化能力,从而降低小鼠血清中的

脂质含量,同时还可抑制病原菌的产生。此外,肠道益生菌可通过诱导肝脏合成胆汁酸来降低胆固醇的水平^[26]。

2.1.4 肠道微生物与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是脑卒中及VD的高危因素。现代医学研究结果证明,该病变是以大中动脉血管壁受累为主的一种慢性炎症,受多种细胞因子的调节^[27],肠道微生物失调及其代谢产物通过炎症途径对动脉粥样硬化的形成产生重要影响^[28]。一项研究^[29]将促炎性Casp1^{-/-}微生物群移植到Ldlr^{-/-}小鼠,结果增强了受移植小鼠的全身炎症反应,并进一步促进了动脉粥样硬化的形成,表明肠道促炎微生物可通过调节炎症反应参与宿主动脉粥样硬化的形成。膳食纤维在结肠经肠道微生物无氧发酵成具有抗炎作用的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs),SCFAs能抑制NF- κ B信号通路的激活,减少IL- 1β 、IL-2及干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)等促炎因子的产生,减轻炎症反应从而改善动脉粥样硬化;氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)是肠道微生物的主要代谢产物之一,可诱导巨噬细胞摄取更多低密度脂质胆固醇,加速动脉粥样硬化的形成^[30]。

2.1.5 肠道微生物与脑卒中 肠道微生物失调可能是缺血性脑血管疾病的潜在致病因素^[31]。朱冬辰等^[32]研究了脑梗死和短暂性脑缺血患者肠道菌群的变化,结果发现两者均存在肠道菌群多样性减少的情况,但脑梗死患者表现的更为明显,脑梗死患者的粪便中具有调节脂质代谢作用的拟杆菌比例明显降低,拟杆菌的丰度与脑缺血程度相关,表明肠道微生物失调可能诱导或者加重了脑梗塞的发生发展。有研究^[33]表明,SCFAs在保持肠道屏障的完整性和抗炎方面有重要作用,而缺血性脑卒中患者肠道中产SCFAs的*Odoribacter*和*Akkermansia*两种菌丰度降低,暗示肠道微生物失调与缺血性脑卒中密切相关。有动物实验^[34]发现,酪酸梭菌可使小鼠对脑I/R损伤诱导的氧化反应产生抵抗性,抑制神经细胞凋亡,从而发挥神经保护作用。

2.2 肠道微生物与脑肠轴 胃肠道和大脑之间的双向信号传导受到神经、激素和免疫的调节,这种结构被称为脑-肠轴,对维持体内平衡至关重要。肠道微生物群可通过脑-肠轴的神经内分泌、神经免疫及自主神经系统等途径对大脑功能和行为产生重要影响,形成脑-肠-肠道微生物群轴^[35]。血管性认知障碍(vascular cognitive impair-

ment, VCI) 是 VD 的早期阶段, LPS 及 TMAO 可增加肠道上皮细胞的通透性, 诱导系统性免疫反应、低度炎症及改变与 VCI 有关的信号通路^[36], 引起神经炎症, 导致和加重认知功能障碍; 此外, SCFAs 可以调节交感神经系统的活性及刺激肠道黏膜释放 5-羟色胺^[37-38], 影响认知功能。脑源性神经营养因子主要在海马和大脑皮层进行表达, 是记忆和学习中涉及的关键分子, 具有调节大脑活动和认知功能的作用^[39]。研究^[40]发现丁酸梭菌可减轻 VD 小鼠模型的认知功能障碍和脑内的病理变化, 增加脑源性神经营养因子的水平, 减少海马神经细胞的凋亡, 从而提高 VD 小鼠的记忆和学习能力, 其机制可能是丁酸梭菌通过肠-脑轴调节神经内分泌功能从而发挥了作用。CHUNCHAI 等^[41]给大鼠饲喂高脂饮食诱导大鼠形成痴呆, 然后给大鼠补充益生菌副干酪乳杆菌来调节肠道菌群组成, 发现大鼠脑内小胶质细胞激活减少, 海马可塑性得到部分恢复, 氧化应激和细胞凋亡减少, 痴呆大鼠的记忆及学习功能得到改善。

3 从脾胃论治血管性痴呆

VD 可归属传统医学“痴呆”“呆病”“善忘”等范畴。记忆力进行性减退、认知功能障碍是本病主要的临床症状。本病病位在脑, 病机为本虚标实, 脏腑亏虚为本, 以肾精亏虚为要, 瘀血、痰浊为标^[42]。脾胃生化功能正常可滋养五脏、化生气血、祛痰除瘀, 在防治 VD 的过程中起主导作用^[4]。

3.1 脾胃与脑 脑为精髓汇聚之处, 元神之府, 思维、记忆、意识等都归属于脑的功能。明代金正希提出“人之记性皆在脑中”。说明古代医家已经认识到脑有记忆的功能。清代王清任《医林改错》云:“小儿无记性者, 髓海未满; 高年无记性者, 脑髓渐空。”明确了痴呆病位在脑, 病机为髓海亏虚。因此, 脑的机能正常则记忆力强, 思维灵敏。然脾胃与脑联系密切, 《灵枢·动输》篇中云:“胃气上注于肺……入络脑”。足阳明胃经走行至头面部, 胃脾相互属络互为表里, 以膜相连, 故脾胃循经络脑。《医林改错》中述:“灵机记忆在脑者, 因饮食生气血, 长肌肉, 精汁之清者, 化而为髓, 由脊骨上行入脑, 名曰脑髓。”脾胃腐熟、运化水谷, 输布精微, 将水谷之精微上输于脑, 转化和滋养脑髓, 为脑的正常生理活动提供物质保障。因此, 脾胃亏虚则气血化生乏源, 脑髓失养, 发为本病。

3.2 脾胃与五脏 五脏各司相应的精神情感活动, 《素问》有云:“心藏神、肺藏魄、肝藏魂、脾藏意、肾藏志, 是为五脏所藏”。痴呆患者大多年岁

已高, 元气渐衰, 五脏气虚, 五脏功能失调。肾藏精, 为先天之本, 生命之源, 五脏六腑赖以滋养、温煦的源泉。《素问·五脏生成篇》中说:“肾藏精, 精生髓, 髓养骨, 骨生髓, 聚髓为脑。”肾精化髓通脑, 肾精充盈, 则髓海得养, 脑的机能正常发挥。明代张介宾在《景岳全书》中云:“故人之自生至老, 凡先天之有不足者, 但得后天培养之力, 则补先天之功, 亦可居其强半”。脾胃化生水谷为气血精微, 可资肾精, 补肾精之不足。古今医家^[43]皆有提出“调五脏以安脾胃”的观点, 意即调理脾胃可使五脏得以安养。脾气为全身气机升降之枢纽, 脾胃之气升降协调, 则气机调畅, 故五脏之气安和。脾胃运化而来的水谷精微经肺的宣发肃降布散全身, 可充养五脏, 使五脏功能正常发挥。

3.3 脾胃与痰浊瘀血 痰浊和瘀血均与脾胃功能失常有关。脾运化水湿, 为胃行其津液, 脾虚则水湿内停, 聚湿生痰, 明代李中梓在《医宗必读》中云:“故先哲云:‘脾为生痰之源’……脾复健运之常, 而痰自化矣。”痰饮致病, 随处可到, 痰随气逆, 尤易蒙蔽清窍, 扰乱神明, 发为呆病, 故清代陈士铎提出“治痰即治呆也”。《古今名医汇粹》云:“治痰无他法, 健其脾而已矣”。故临床常以理气健脾化痰为法治痰, 从而达到治呆的目的。明代唐容川在《血证论》中指出:“凡失血家猝得健忘者, 每有瘀血”。瘀血是导致本病的重要病理产物, 瘀血上犯, 瘀阻脑络, 神机失用, 发为痴呆。宗气贯心脉而行气血, 脾胃为气血化生之源, 对宗气的生成和强弱有直接影响, 脾胃亏虚, 气血化生乏源, 则气虚行血无力而致血瘀。脾主统血, 可统摄血液在脉中运行而不逸出脉外, 若脾虚摄血无力, 血逸脉外而致出血, 离经之血瘀积体内则成为瘀血, 如《血证论》云:“其离经而未吐出者, 是为瘀血。”因此, 脾胃功能失调可致瘀血, 瘀血令人喜忘, 发为痴呆。

4 脾胃与肠道微生物

《脾胃论》有云:“内伤脾胃, 百病由生”。脾胃失调可致各种疾病, 调理脾胃可促使疾病向好转方向发展。以现代医学的角度来看, 肠道微生物失衡及其代谢产物紊乱可引起涉及多个系统的疾病, 维持肠道微生物群的动态平衡对防治多系统疾病有重要作用。李东垣认为:“脾胃之气既伤, 元气亦不能充, 而诸病之由生, 扶正必先补脾土”, 元气为人体健康的重要元素, 其产生与充盛与脾胃功能的正常发挥密不可分, 脾胃健旺则元气(正气)充足, 可使机体抗邪能力增强; 现代医学研究

表明肠道微生物可调节肠道免疫系统,正常的肠道微生物群能使宿主的免疫系统维持稳态平衡,增强宿主对疾病的抵抗力。现代医学的消化系统具有消化吸收食物的功能,定植在胃肠道中的微生物群已成为消化系统的一部分,包括拟杆菌、双歧杆菌在内的一些益生菌,对胃肠道消化吸收食物有推动作用,可为宿主提供能量,传统医学的脾胃有着相类似的作用,脾胃运化水谷,化生营养物质,可以充养全身及诸脏腑。因此两者在病理及生理功能上十分相近。张文军等^[44]研究认为肾为先天之本的实质为遗传物质DNA,脾为后天之本或与饮食结构及营养状况引起表观遗传修饰有关。而肠道微生物长期寄生在人体肠道内,对宿主的基因组产生了深远影响,被称为“第二基因组”,因此,中医的脾和肠道微生物在遗传学上或许有本质联系。现代研究证明,某些益气健脾、调补脾胃的中药复方可调节肠道微生物群,吴秀等^[45]研究四君子汤对脾虚小鼠的影响,结果显示四君子汤可恢复小鼠肠道菌群的平衡及免疫功能;张广玉等^[46]研究表明参苓白术散加减治可调节抗生素相关性腹泻患者的肠道菌群,提高机体免疫力。

5 结语

综上所述,肠道微生物可影响VD的危险因素,调节脑肠轴,在VD的发病过程中起着直接或间接的影响,维持肠道微生物群的动态平衡对VD的防治极其重要。脾胃功能在VD的防治中起了关键作用,与肠道微生物在生理病理上十分相似,运用调理脾胃的中药可调节肠道微生物。脾胃可在防治VD中发挥重要作用,可能是中药通过调节肠道微生物而起作用的,这为中医学从脾胃理论防治VD提供了现代医学的理论依据,研究通过中医药调节肠道微生物防治VD或可成为VD防治的新探索。

参考文献

[1] 陈奕奕,唐龙冲,方海波. 血管性痴呆的特征及相关危险因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(16): 71-72.
 [2] 张艳. 初次缺血性卒中患者出现血管性痴呆的影响因素[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2018, 19(5): 638-641.
 [3] LEUNG K, THURET S. Gut microbiota: a modulator of brain plasticity and cognitive function in ageing[J]. Healthcare (Basel), 2015, 3(4): 898-916.
 [4] 胡玉萍,李瑞,袁德培,等. 从脾胃探讨血管性痴呆病因病机[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(12): 2545-2547.
 [5] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.

[6] FRANK D N, ROBERTSON C E, HAMM C M, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2015, 17(1): 179-184.
 [7] RIQUELME E, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes[J]. Cell, 2019, 178(4): 795-806.
 [8] LIU R, ZHANG C, SHI Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. Front Microbiol, 2017(8): 324.
 [9] IVANOV II, HONDA K. Intestinal commensal microbes as immune modulators[J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(4): 496-508.
 [10] KELLY T N, BAZZANO L A, AJAMI N J, et al. Gut Microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants[J]. Circ Res, 2016, 119(8): 956-964.
 [11] YAMASHIRO K, TANAKA R, URABE T, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171521.
 [12] 赵红艳. 缺血性脑卒中后血管性痴呆的危险因素分析[J]. 实用临床医学, 2018, 19(7): 16-17, 26.
 [13] 俞德彩,张艳艳,刘巧玲. 血管性痴呆与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2005, 8(2): 118-119.
 [14] 南燕,李哲,郭钢花,等. 缺血性脑卒中患者不同时期肠道菌群的多样性分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(9): 1587-1589, 1593.
 [15] MANDERINO L, CARROLL I, AZCARATE-PERIL MA, et al. Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2017, 23(8): 700-705.
 [16] LI J, ZHAO F, WANG Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 14.
 [17] KWON K J, LEE E J, KIM M K, et al. Diabetes augments cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion by increasing neuronal cell death: Implication of cilostazol for diabetes mellitus-induced dementia[J]. Neurobiol Dis, 2015, 73: 12-23.
 [18] 包世华. 糖尿病患者病程与血管性痴呆程度分析[J]. 中国生物医学工程学报, 2018, 37(5): 636-639.
 [19] ASSAYAG EBEN, ELDOR R, KORCZYAN AD, et al. Type 2 diabetes mellitus and impaired renal function are associated with brain alterations and poststroke cognitive decline[J]. Stroke, 2017, 48(9): 2368-2374.
 [20] SUN J, WANG F, LING Z, et al. Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota[J]. Brain Res, 2016, 1642: 180-188.

- [21] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- [22] 蔡志友, 晏勇, 晏宁, 等. 血管性痴呆高脂血症患者血清HCY与hs-CRP临床研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(10):1231-1233.
- [23] KIM E, TOLHURST A T, QIN L Y, et al. CD36/fatty acid translocase, an inflammatory mediator, is involved in hyperlipidemia-induced exacerbation in ischemic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(18):4661-4670.
- [24] KARAMALI M, MADKHAH F, SADRKHANLOU M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(4):234-241.
- [25] LONG M, YANG S, LI P, et al. Combined use of *C. butyricum* Sx-01 and *L. salivarius* C-1-3 improves intestinal health and reduces the amount of lipids in serum via modulation of gut microbiota in mice[J]. *Nutrients*, 2018, 10(7):810.
- [26] KASAHARA K, TANOUE T, YAMASHITA T, et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(3):519-528.
- [27] MOSS J W, RAMJI D P. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets[J]. *Future Med Chem*, 2016, 8(11):1317-1330.
- [28] Gregory J C, Buffa J A, Org E, et al. Transmission of atherosclerosis susceptibility with gut microbial transplantation[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(9):5647-5660.
- [29] BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS N J, Koster M, et al. A pro-inflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(1):94-100.
- [30] WANG Z, KLIPFELL E, Bennett B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):57-63.
- [31] XIA G H, YOU C, GAO X X, et al. Stroke dysbiosis index (SDI) in gut microbiome are associated with brain injury and prognosis of stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:397.
- [32] 朱冬辰, 朱戎, 牛文彦. 脑梗死和短暂性脑缺血患者肠道菌群、血清载脂蛋白E水平变化及其相关性[J]. *山东医药*, 2018, 58(35):42-45.
- [33] LI N, WANG X, SUN C, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1):191.
- [34] SUN J, LING Z, WANG F, et al. *Clostridium butyricum* pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 613:30-35.
- [35] GRENHAM S, CLARKE G, CRYAN JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease [J]. *Front Physiol*, 2011, 2:94.
- [36] LI S, SHAO Y, LI K, et al. Vascular cognitive impairment and the gut microbiota[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4):1209-1222.
- [37] KIMURA I, INOUE D, MAEDA T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(19):8030-8035.
- [38] GRIDER J R, PILAND B E. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1):429-437.
- [39] MIRANDA M, MORICI JF, ZANONI MB, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:363.
- [40] LIU J, SUN J, WANG F, et al. Neuroprotective effects of *Clostridium butyricum* against vascular dementia in mice via metabolic butyrate[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:412946.
- [41] CHUNCHAI T, THUNAPONG W, YASOM S, et al. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):11.
- [42] 周文泉, 于向东. 关于血管性痴呆研究的思考[J]. *中医杂志*, 2002, 43(4):299-301.
- [43] 马天驰, 王彩霞. “治脾以安五脏”学术思想探析[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(1):39-41.
- [44] 张文军, 孙升云. 从表观遗传学探讨中医“肾为先天之本, 脾为后天之本”理论[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(3):559-561, 565.
- [45] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2):12-14.
- [46] 张广玉, 张勤生, 孙晓娜, 等. 参苓白术散加减治疗抗生素相关性腹泻脾胃虚寒证的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(19):74-79.

收稿日期:2019-09-17

*基金项目:国家自然科学基金(81760847);广西科技计划项目重点研发计划(桂科AB16380324-02);广西中医基础研究重点实验室系统课题(17-259-49-01);广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目资助(2018003);广西中医药大学校级一般硕士研究生科研创新项目(YCSY20190053)。

作者简介:陈业文(1993—),男,在读硕士研究生。研究方向:脑血管病的中医药防治。

△通讯作者:吴林(1970—),男,博士学位,教授。研究方向:脑血管病的中医药防治。