



肠道菌群与缺血性脑卒中的相互作用机制* ——基于“菌-肠-脑轴”的16S rRNA测序联合粪菌移植研究

王 婷¹⁾ 张景皓²⁾ 姜 超^{3)**}⁽¹⁾ 西安医学院卫生管理学院, 西安 710021; ⁽²⁾ 陕西中医药大学第二临床医学院, 咸阳 712046;⁽³⁾ 西安医学院第二附属医院, 西安 710038)

摘要 **目的** 通过建立缺血性脑卒中大鼠模型并应用粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 技术, 探究肠道菌群失调与缺血性脑卒中之间的相互作用机制。**方法** 预实验通过抗生素处理建立抗生素 (antibiotics, ABX) 伪无菌大鼠模型, 大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 法制备脑缺血模型, 通过 FMT 技术移植卒中患者和健康人粪便菌群, 然后进行行为学测试, 采用 16S rRNA 测序技术对微生物群落进行分析, 通过苏木精-伊红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色观察组织病理状态, 透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 观察小肠紧密连接结构, 同时使用酶联免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 方法检测炎症因子及肠道屏障相关标志物的水平。**结果** 小鼠 16S rRNA 测序显示, 与空白对照组和甲硝唑组相比, 四联抗生素组粪便微生物丰度和种类明显减少, 表明 ABX 模型建立成功; 卒中患者粪便移植至 ABX 大鼠后, 肠道菌群发生了明显变化。行为学结果显示, MCAO 模型组水平运动和垂直探索能力均明显下降; ELISA 检测显示, 抗生素处理+卒中模型粪菌移植 (ABX+mFMT) 组白介素-17 (interleukin-17, IL-17) 浓度较抗生素处理+健康对照粪菌移植 (ABX+cFMT) 组下降, 提示 IL-17 可能成为评估卒中干预影响肠道菌群的关键炎症指标; 氯化三苯基四氮唑 (triphenyltetrazolium chloride, TTC) 染色结果显示, 通过干预肠道菌群可能会加重卒中风险。HE 染色显示, 除对照组外, 各组大鼠脑组织均呈现缺血性改变及炎症浸润; TEM 显示, ABX-mFMT 组小肠上皮细胞微绒毛较 ABX-cFMT 组稀疏, 表明菌群干预影响肠屏障功能。**结论** 广谱抗生素建立的 ABX 模型在生理特征上与正常大鼠无显著性差异, 其所得的研究结果与无菌大鼠模型的研究结果相吻合; 卒中预后可能受肠道紊乱影响, 促炎因子 IL-17 水平明显升高, 并可通过“菌-肠-脑轴”加重神经损伤; 行为学实验提示通过移植卒中大鼠肠道菌群会降低认知功能; 肠道菌群改变后, IL-17 对肠道菌群变化敏感, 或成为卒中干预的关键靶点。

关键词 急性缺血性脑卒中, 粪菌移植, 大脑中动脉闭塞, 白介素-17, 菌-肠-脑轴**中图分类号** R741, R378**DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0234**CSTR:** 32369.14.pibb.20250234

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一种极为严重的急性脑血管病, 其具有高致残率和死亡率。临床上常用静脉溶栓治疗 AIS, 因其可能导致颅内出血和再灌注损伤。由于现有治疗方案无法满足患者需求, 急需寻找新治疗靶点^[1]。近年来, 肠道微生物与 AIS 的关系成为研究热点, 众多研究表明两者密切相关。粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是指将肠道微生物群从健康供体移植到菌群失调受者肠道中, 以恢复受者肠道菌群的多样性和功能。有研究表明, FMT 可恢复中风引起的肠道菌群紊乱, 同

时可通过减轻神经炎症反应、改善血脑屏障完整性等, 对脑产生保护作用^[2]。肠道微生物失调影响卒中预后, FMT 可通过改变肠道菌群来减少小鼠

* 西安医学院博士科研启动专项(2025BS29), 陕西省脑疾病防治重点实验室开放基金 (20NBZD02), 西安市科技支撑项目 (22YXYJ0096), 吴阶平医学基金会科研专项资助基金 (320.6750.2024-01-14), 西安医学院第二附属医院国科金面上培育项目 (23KY0101), “步长杯”脑心同治科研基金重大科研项目 (NXTZ20221101) 和陕西省大学生创新创业训练计划项目 (S202410716106, S202411840081) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 18092772526, E-mail: 280165056@qq.com

收稿日期: 2025-05-16, 接受日期: 2025-12-30

的缺血性脑损伤,通过移植富含短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的粪便和补充丁酸,或可成为治疗AIS的新靶点^[3]。AIS会引发微生物群落失调,影响神经炎症从而影响预后。同时,免疫功能下降进一步加剧肠道菌群紊乱,菌群失衡也影响卒中免疫反应、严重程度等。虽然研究表明AIS与肠道微生物有关,但以微生物为靶点干预AIS的机制尚不明确。

Wills等^[4]提出“菌-肠-脑”轴的存在,他们发现胃的蠕动、分泌功能与情绪状态密切相关,进而推断出脑和胃存在相关性。“菌-肠-脑”轴实际上描述了肠道微生物和大脑之间通过神经、免疫及内分泌系统形成的一种复杂双向应答通路。肠道微生物可经过此轴影响中枢神经系统,调控情绪和精神变化,与大脑许多疾病相关联^[5]。菌群失调会干扰许多生理平衡,通过肠-脑轴影响大脑及神经系统疾病进程^[6]。结合16S rRNA测序分析微生物结构和特性。然而,目前大多数研究仍处于相关性分析阶段,关于肠道菌群如何通过FMT干预具体影响AIS病理进程的机制尚不明确,尤其是在FMT与AIS相互调控方面的实验验证较为缺乏。本实验通过构建卒中大鼠模型,运用FMT技术,对大鼠进行行为学测试,同时,通过组织病理学、生物化学方法评估脑与小肠状态,旨在揭示肠道菌群失调与缺血性脑卒中之间的相互调控机制,明确白介素(interleukin, IL)-17等关键因子在其中的作用,为通过调节菌群治疗AIS提供新的思路。

1 材料与仪器

1.1 动物

无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级健康C57BL/6JNifdc雄性小鼠12只,56~62日龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物许可证号SCXK(京)2021-0006;SPF级健康Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠20只,6周龄,体重180~200 g,购自西安交通大学医学部实验动物中心,实验动物许可证号SCXK(陕)2018-001。所有动物都饲养于陕西省脑疾病防治重点实验室动物房。动物实验程序经西安医学院附属第二医院实验动物管理和使用委员会审查批准,批准号:X2Y2025011。

1.2 试剂

甲硝唑(源叶生物公司,货号S17079-5g);万古霉素(源叶生物公司,货号Y25829-1g);氨苄

西林(源叶生物公司,货号S17019-5g);庆大霉素(Solarbio公司,货号145-41-0);大鼠IL-10酶联免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(酶免公司,货号MM-0195R2);大鼠胆固醇氧化酶(cholesterol oxidase, CHO) ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-71354R1);大鼠二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO) ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-21169R1);大鼠胆固醇(cholesterol, CH) ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-0674R1);大鼠IL-17 ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-0088R2);大鼠脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-0647R1);大鼠氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO) ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-71028R1);大鼠D-乳酸(D-lactate) ELISA试剂盒(酶免公司,货号MM-21239R1);2%氯化三苯基四氮唑(triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色液(Solarbio,货号G3005);自配梯度酒精;自配柠檬酸修复液(pH 6.0);自配洗涤缓冲液;牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)(VWR International, USA,货号0332-100G);二抗(Affinity公司,货号S0001);3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色液(中杉金桥公司,货号ZLI-9017);Foxp3(Affinity公司,货号AF6544);IL-17A(Affinity公司,货号DF6127);苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)试剂盒(Leagene公司,货号DH0006);三溴乙醇(南京爱贝生物科技有限公司,货号M2820);1.2%琼脂糖凝胶。

1.3 四联抗生素配制

甲硝唑1 g/L、万古霉素0.5 g/L、氨苄西林1 g/L、庆大霉素1 g/L。

1.4 仪器

移液器(德国艾斯本Thermofisher371);恒温培养箱(赛默飞);Thermofisher371酶标仪(BioTek Instruments, Inc);SW-CJ-1D超净工作台(北京中兴伟业);UPT-I-20T优普超纯水机(四川优普超纯科技);MIX-28+旋涡混合器(北京中兴伟业);DZKW-5恒温水浴锅(北京中兴伟业);100 cm×100 cm×40 cm旷场反应箱;50 cm×50 cm×40 cm试验箱;UPT-I-20T优普超纯水机(四川优普超纯科技);MIX-28+旋涡混合器(北京中兴伟业);RM2016切片机;轮转式切片机(德国莱卡

Leica RU2016); DZKW-5 恒温水浴锅 (北京中兴伟业); DXS-3 倒置显微镜 (缔伦光学); JEM1230 型透射电子显微镜 (日本 JEOL 公司); 12.5cm 直尖手术剪 (双鹿医疗器械有限公司); 14 cm 手术镊 (双鹿医疗器械有限公司); 2432-A4 线栓 (北京西浓科技有限公司)。

2 方 法

2.1 实验动物分组及造模

本实验首先采用 C57BL/6J 小鼠进行预实验, 验证四联抗生素建立抗生素 (antibiotics, ABX) 伪无菌模型。由于该品系具有对抗生素敏感、繁殖较快、成本低的优点, 可用于模型初筛。在确认 ABX 造模方法有效后, 后用大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 法造模、FMT 专用 SD 大鼠。大鼠的操作优势在于: 血管更粗、脑部更大、MCAO 手术成功率更高且稳定, 同时可获得更充足的血液和组织样本。适应性喂养 2 周后, 12 只小鼠随机分为生理盐水 (CK)、甲硝唑 (ZZ) 和四联抗生素 (SL) 3 组, 4 只/组。另外将 12 只大鼠随机分为 A、B、C、D 4 组, 3 只/组, ABX 无菌大鼠和 MCAO 模型大鼠分别接受健康人和卒中患者的粪便移植。A 组: 抗生素处理+健康对照粪菌移植组 (antibiotic-treated+control fecal

microbiota transplantation group, ABX+cFMT); B 组: 抗生素处理+卒中模型粪菌移植组 (antibiotic-treated+model fecal microbiota transplantation group, ABX+mFMT); C 组: 大脑中动脉闭塞+健康对照粪菌移植组 (middle cerebral artery occlusion+control fecal microbiota transplantation group, MCAO+cFMT); D 组: 大脑中动脉闭塞+卒中模型粪菌移植组 (middle cerebral artery occlusion+model fecal microbiota transplantation group, MCAO+mFMT)。为了构建 ABX 伪无菌模型, 连续 14 d 灌胃干预后, 用 16S rRNA 测序验证 ABX 伪无菌效果。采用 MCAO 法建立脑缺血再灌注模型, 实验动物使用 1.25% 三溴乙醇以 10 g/200 μ l 腹腔注射麻醉, 剂量为 35 mg/kg, 仰卧位固定后取颈部正中切口, 随后分离左颈总动脉 (common carotid artery, CCA)、颈外动脉 (external carotid artery, ECA) 和颈内动脉 (internal carotid artery, ICA), 于 CCA 远心端、近心端及 ECA 处预置结扎线, 微动脉夹暂时关闭 ICA。近心端结扎 CCA、ECA, 在距 CCA 分叉处 4 mm 剪口, 把线栓插入 ICA 中, 用预置于 CCA 远心端的细线系牢线栓, 并以眼科镊轻推线栓至合适位置后扎紧。缺血梗死 2 h 后取出线栓, 结扎 CCA 远心端。术后取 Zea Longa 神经行为学评分^[7] 1~2 分者 (表 1)。

Table 1 Zea Longa neurobehavioral score

Grading Criteria	Score
There is no neurological deficit in rats, and the limb changes are not significant	0
Injury to the wrist of the contralateral forelimb with bending and stretching disorders	1
Shoulder adduction with spinning phenomenon	2
Walking obstacles, tilting to one side, swaying unpredictably	3
Blurred consciousness, unable to walk	4

2.2 粪便微生物移植

粪便样本分别来源于一位就诊于西安医学院第二附属医院 77 岁的女性急性脑梗死患者 (该患者的美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分^[8] 为 11 分) 和一位 62 岁的健康志愿者 (其粪常规检查结果正常), 两位均无消化系统病史。实验采用了菌群移植 (2 ml/只) 与生理盐水对照 (1 mg/100 g), 对小鼠进行灌胃处理 3 次/周。

2.3 神经行为学评分

分别在 FMT 方法移植 1 周和 2 周后, 进行旷场实验评估神经行为动态变化。评估指标包括跨越网

格数 (水平运动) 和后肢站立次数 (垂直运动), 并记录排便次数。

2.4 HE 染色法检测脑组织和小肠病理学变化

用多聚甲醛固定脑组织, 并进行常规脱水、石蜡包埋、5 μ m 石蜡切片、HE 染色、再经乙醇脱水、二甲苯透明, 最后中性树脂封片并在光学显微镜下观测脑组织和小肠病理学变化。

2.5 氯化三苯基四氮唑 (TTC) 染色法测定脑梗死体积

组织模型切 2 mm 片, TTC 染色 15~30 min 后清洗固定, 观察拍照并用 Image J 计算梗死面积。

2.6 透射电镜观察小肠组织的紧密连接结构

前处理同HE染色, 取下1 mm小肠自主经4℃、2.5%戊二醛初固定后, 2%锇酸后固定1.5 h, 梯度乙醇脱水, 环氧树脂包埋, 制备醋酸铀酰和柠檬酸二乙酯染色后超薄切片, 在透射电镜下观察小肠组织紧密连接结构。

2.7 ELISA检测血浆中DAO、D-乳酸、LPS浓度

取上层血清, 使用ELISA检测血浆中DAO、D-乳酸、LPS浓度, 流程需严格参照试剂盒提供的说明书进行。

2.8 ELISA检测缺血侧脑组织中IL-10、IL-17的浓度

取上层血清, 使用ELISA检测血浆中IL-10、IL-17的浓度, 流程需严格参照试剂盒提供的说明书进行。

2.9 16S rRNA基因测序分析

大鼠粪便无菌收集后-80℃保存, 用于16S

rRNA基因测序分析, 包括DNA提取、PCR扩增、纯化回收、荧光定量、文库制备及高通量测序。

2.10 数据处理与统计学分析

使用SPSS17.0统计软件进行统计学处理, 正态分布数据以均值±标准差形式表示, 多组与共同对照组的比较采用Dunnett检验, 多组间比较用单因素方差分析, 两组间比较选用LSD-*t*检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结 果

3.1 成功构建伪无菌鼠模型

为验证四联抗生素构建ABX伪无菌模型的有效性, 预实验采用C57BL/6小鼠粪便样本进行16S rRNA测序。与生理盐水组(CK)和甲硝唑组(ZZ)相比, 四联抗生素处理组(SL)的微生物丰富度和种类显著降低。这表明ABX小鼠模型构建成功(图1)。

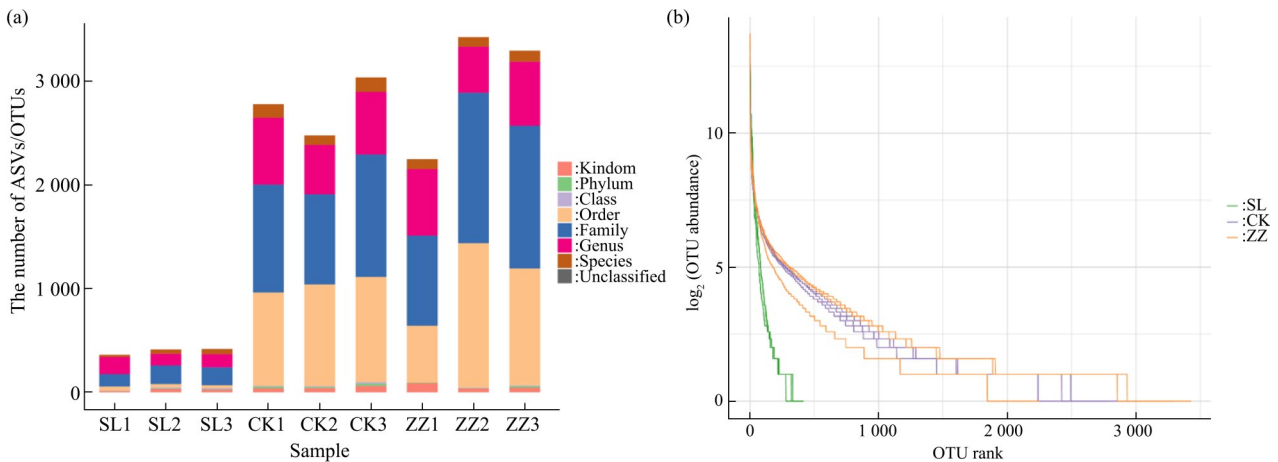


Fig. 1 Effects of quadruple antibiotic treatment on gut microbiota in mice

(a) Statistical chart of taxonomic annotation results. The horizontal axis represents sample grouping; the vertical axis represents relative abundance; colors are divided into different classification units. (b) Abundance rank curve. The horizontal axis represents the species level from low to high; the vertical axis represents the relative abundance of species. Species are typically represented by operational taxonomic units (OTUs) or amplicon sequence variants (ASVs). SL: quadruple antibiotic-treated group; CK: normal saline control group; ZZ: metronidazole single-drug control group.

3.2 卒中患者FMT损害大鼠运动和探索能力

在SD大鼠的行为学测试显示, 接受卒中患者粪便菌群移植(mFMT)的大鼠, 其水平运动得分及垂直探索次数均显著低于健康供体移植(cFMT)组。此外, 在MCAO模型大鼠中, 接受mFMT或cFMT干预后的评分也显著低于相应处理的ABX伪无菌大鼠, 表明脑缺血与菌群干预共同参与神经功能缺损(图2)。

3.3 卒中患者FMT改变肠道微生物结构与多样性

对SD大鼠肠道菌群进行16S rRNA测序, 观察了其在不同分类学水平上(门、纲、目、科、属、种等)肠道菌群的分布情况。经注释分析, 实验鼠的肠道菌群被划分为174个菌门、23个菌纲、337个菌目、2 706个菌科、8 110个菌属及811个菌种(表2, 图3)。

在门(Phylum)水平上, 各组实验鼠粪便中共检测到了174个菌门, 前20名中厚壁菌门和拟杆

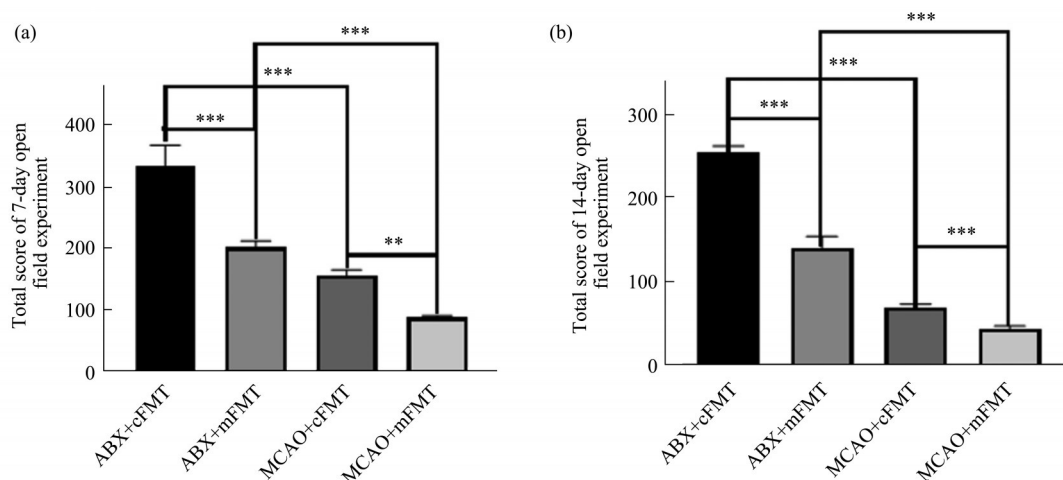


Fig. 2 Results of open field experiments at 7 and 14 days after transplantation

(a) Total score of 7-day open field experiment; (b) total score of 14-day open field experiment. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Table 2 Distribution of samples at the level of phylum, class, order, family, and species

Sample	Phylum	Class	Order	Family	Genus	Species
ABX_cFMT1	10	7	14	116	335	57
ABX_cFMT2	14	3	19	90	298	71
ABX_cFMT3	7	0	35	327	1 063	40
ABX_mFMT1	7	1	35	208	1 048	26
ABX_mFMT2	9	1	22	325	664	43
ABX_mFMT3	3	2	37	325	759	31
MCAO_cFMT1	12	2	55	306	692	58
MCAO_cFMT2	15	1	17	236	530	71
MCAO_cFMT3	14	3	21	166	518	61
MCAO_mFMT1	36	0	41	282	921	137
MCAO_mFMT2	24	1	14	173	668	105
MCAO_mFMT3	23	2	27	152	614	111

菌门占据主导地位，特别是厚壁菌门，其丰度高达93%，是肠道菌群中的绝对优势菌。其他稀有菌门如变形菌门（Proteobacteria）、髌骨细菌门（Patescibacteria）、柔壁菌门（Tenericutes）等丰度相对较小（图3b）。

在属（Genus）水平上，各组实验鼠粪便中共检测到了1 279个菌属，前20名中乳杆菌属（*Lactobacillus*）、罗姆布茨菌属（*Romboutsia*）、拟杆菌属（*Muribaculaceae*）相对丰度较高，是各组粪便样本中的主要细菌菌属（图3c）。为进一步比较样本菌群间的物种组成差异性，采用了热图分析法可视化展示了平均丰度前50的菌属的分布特征。通过层次聚类方法绘制热力图（图3d）。通过聚

类，可以将高丰度和低丰度的分类单元加以区分，并以颜色梯度反映样本之间的群落组成相似度。高丰度菌属（*Lactobacillus*、*Romboutsia*）在卒中模型组（MCAO+mFMT）形成了红色聚类，提示菌群特异性富集；ABX干预组呈现广泛蓝色聚类，反映了抗生素对菌群的清除效果；样本聚类表现了卒中相关菌群紊乱与移植粪便来源密切相关。结果显示，MCAO模型组与ABX伪无菌组相比，菌群丰度显著降低，ABX+mFMT组较ABX+cfMT组物种丰富度有所提高，表明卒中患者粪便秘植与直接脑缺血损伤均可对肠道菌群的物种丰度具有一定的调节作用。

Alpha多样性分析用于评估各组实验鼠肠道菌群的物种丰富度与多样性。肠道菌群丰度等级曲线显示（图3e），ABX-cFMT组具有最高的物种丰度和群落多样性。通过赵氏指数（Chao1 index）、香农指数（Shannon index）和观测物种数（Observed species index）分析发现：MCAO组及卒中患者粪便灌胃组较ABX组均呈现相对升高趋势（表3，图4）。这一结果表明，卒中患者粪便秘植能显著改变ABX大鼠肠道菌群的组成结构和丰度，且该变化与健康人粪便秘植组存在显著差异。其中ABX-cFMT组菌群丰富度与多样性最高，与图3e丰度等级曲线结果一致，证实健康人粪便秘植可提升ABX大鼠肠道菌群多样性。此外，接受相同粪便秘植的ABX组与MCAO组之间亦表现出菌群差异，其中MCAO组的菌群丰度显著高于ABX组。

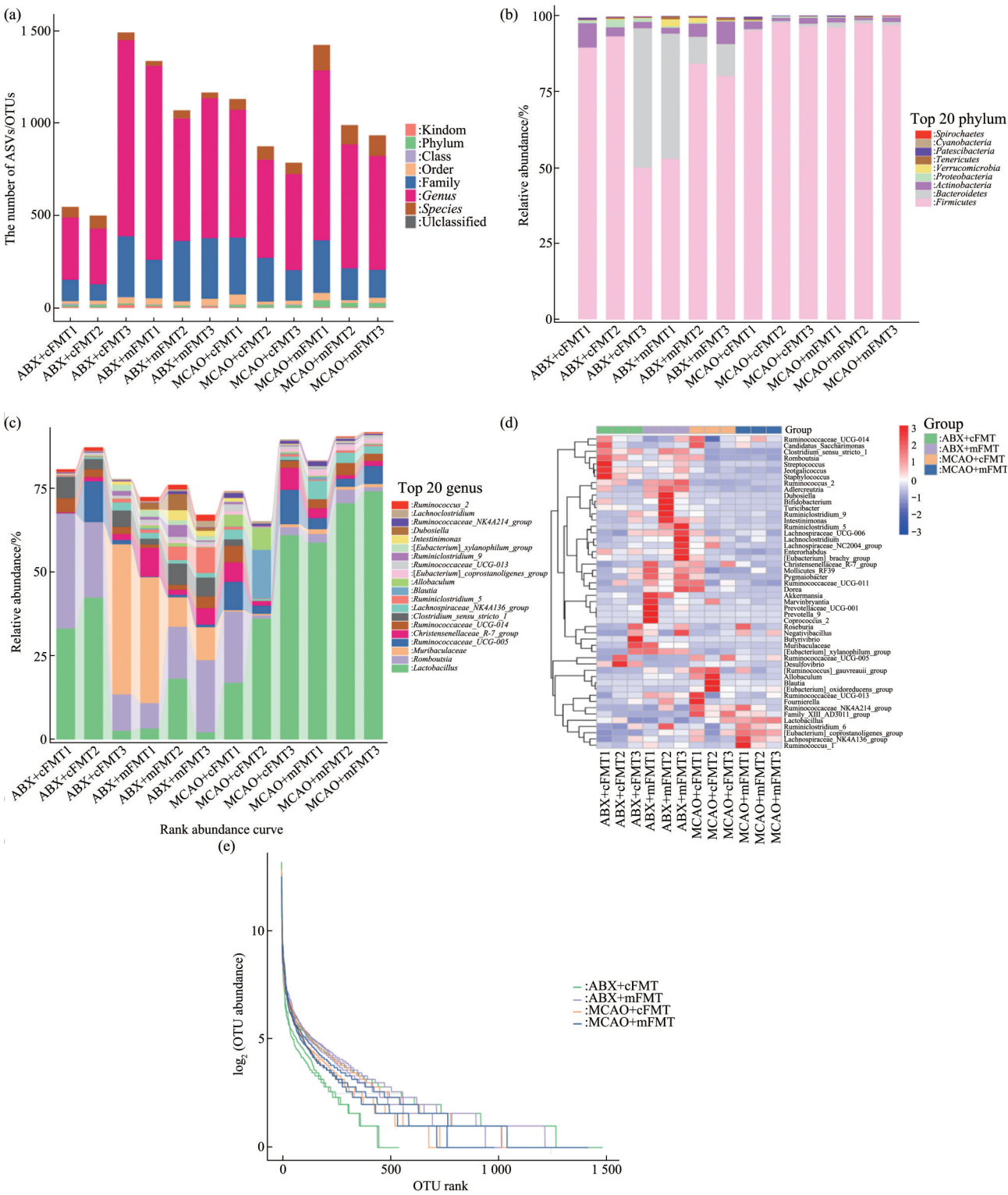


Fig. 3 Composition and diversity analysis of gut microbiota in SD rats

(a) Statistical chart of taxonomic annotation results. (b) Horizontal phylum composition bar chart. (c) Horizontal species composition bar chart. (d) Genus level species composition heatmap for species clustering. Left clustering tree:species clustering tree;upper clustering tree:sample clustering tree; the heatmap color ranges from blue to red: the relative proportion of a species in different samples increases from low to high. (e) Gut microbiota abundance grade curve.

Table 3 Alpha diversity index statistical results

Sample	Chao1	Shannon	Observed species	Goods coverage
ABX_cFMT1	583.184	0.844 503	4.359 8	0.480 383
ABX_cFMT2	517.37	0.847 608	4.615 88	0.515 15
ABX_cFMT3	1 567.36	0.963 495	7.581 46	0.719 567
ABX_mFMT1	1 351.69	0.987 674	8.070 91	0.777 583
ABX_mFMT2	1 095.52	0.967 34	7.127 28	0.708 609
ABX_mFMT3	1 216.28	0.971 13	7.438 59	0.729 825
MCAO_cFMT1	1 149.16	0.972 438	7.375 23	0.727 336
MCAO_cFMT2	936.971	0.965 377	6.648 21	0.680 093
MCAO_cFMT3	814.843	0.909 217	5.817 37	0.605 386
MCAO_mFMT1	1 645.68	0.943 63	6.949 06	0.663 724
MCAO_mFMT2	899.16	7.384 2	723.20	0.638 84
MCAO_mFMT3	909.29	7.461 1	730.68	0.651 41

Species diversity index (Shannon index) reflects both species richness and evenness; Observed species: the actual number of observed operational taxonomic units (OTUs); goods coverage: a measure of sequencing depth evaluation, the closer the value is to 1, the higher the sequencing saturation.

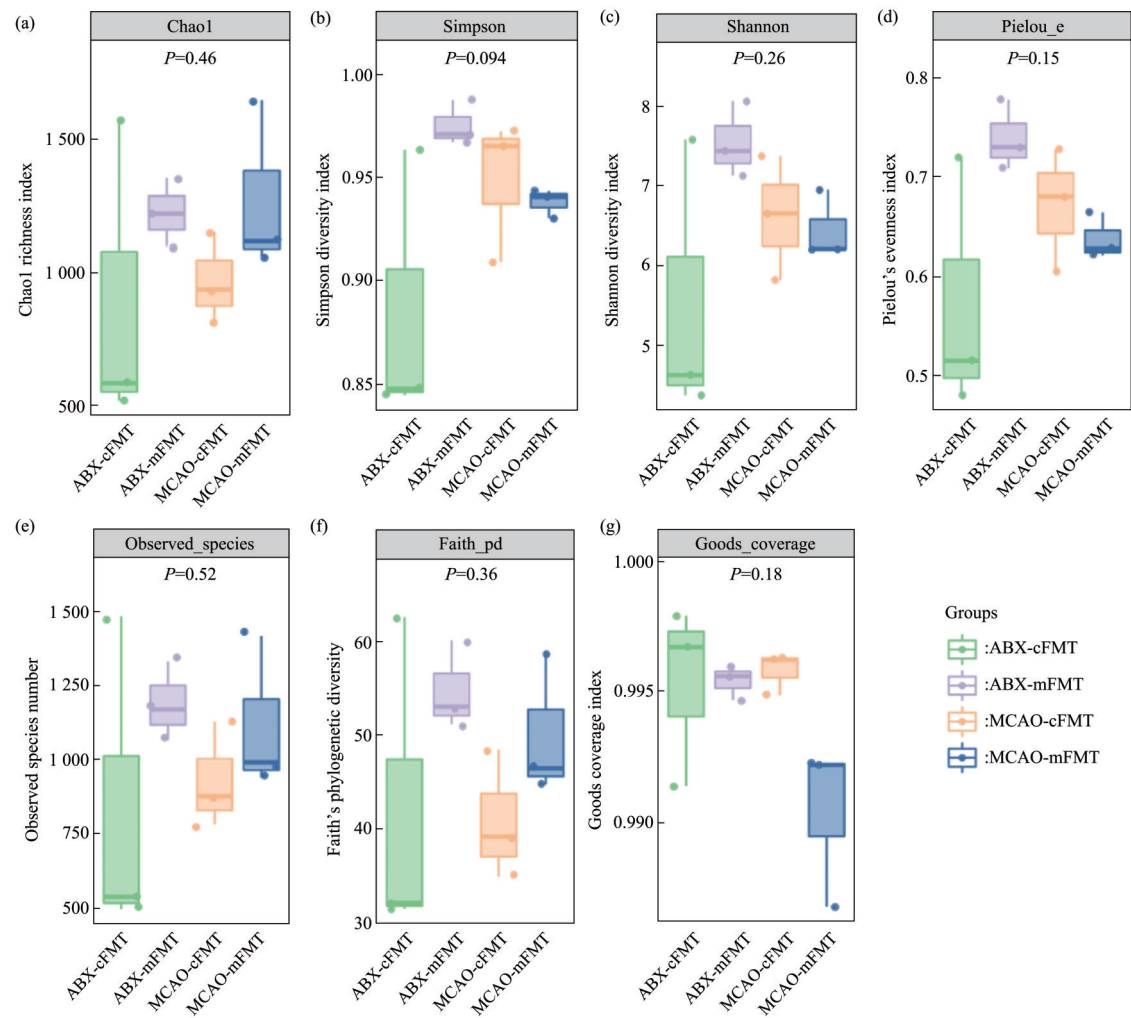


Fig. 4 Boxplot of alpha diversity index

(a) Chao1 index boxplot; (b) Simpson index boxplot; (c) Shannon index boxplot; (d) Pielou_e index boxplot; (e) Observed_species index boxplot; (f) Faith_pd index boxplot; (g) Good_coverage index boxplot. The y-axis represents the values of alpha-diversity indices, quantifying species richness and diversity within the gut microbial community. Higher values indicate greater richness or diversity.

3.4 脑缺血与菌群紊乱对脑组织与小肠组织的病理损伤

HE 染色显示, 脑组织和小肠组织呈现典型的染色特征: 细胞核被染成深蓝色, 胞质及纤维成分呈现梯度红色, 红细胞与角蛋白则特异性呈现橙红色。染色分层鲜明, 可清晰辨识不同组织结构的形态特征。

3.4.1 脑组织

在脑组织中, HE 染色显示, MCAO 模型大鼠缺血侧脑组织呈现典型缺血性损伤特征: 组织结构松散、神经元密度降低, 梗死区可见充血水肿及炎性细胞浸润。而接受卒中患者粪菌移植的 MCAO 大鼠较健康粪菌移植组炎症反应显著增强, 提示肠道菌群紊乱可能通过加剧神经炎症反应参与卒中病理过程 (图 5a)。

3.4.2 小肠组织

对于小肠组织, HE 染色显示, MCAO 模型 SD 大鼠小肠组织呈现绒毛稀疏、排列紊乱及炎性细胞浸润等病理特征 (图 5b), 且卒中患者粪菌移植组较健康移植组肠道炎症反应加剧, 提示肠道菌群紊乱可能通过激活促炎反应加重肠黏膜屏障损伤。

3.5 卒中患者移植FMT扩大脑梗死体积

TTC 染色显示, 梗死区域呈现苍白色, 非缺血区域呈现红色, 边界对比鲜明。TTC 染色定量分析, 4 组大鼠脑梗死面积存在显著差异: ABX 鼠移植卒中患者粪菌后出现 1.3% 微小梗死灶, 而健康粪菌移植组完全未检出梗死, 在 MCAO 模型中, 卒中粪菌移植组梗死面积较健康移植组显著增加 (22.1%~34.5%), 表明卒中相关肠道菌群可能通过“菌-肠-脑轴”加重脑缺血损伤, 而健康菌群则可能具有保护作用 (图 6)。

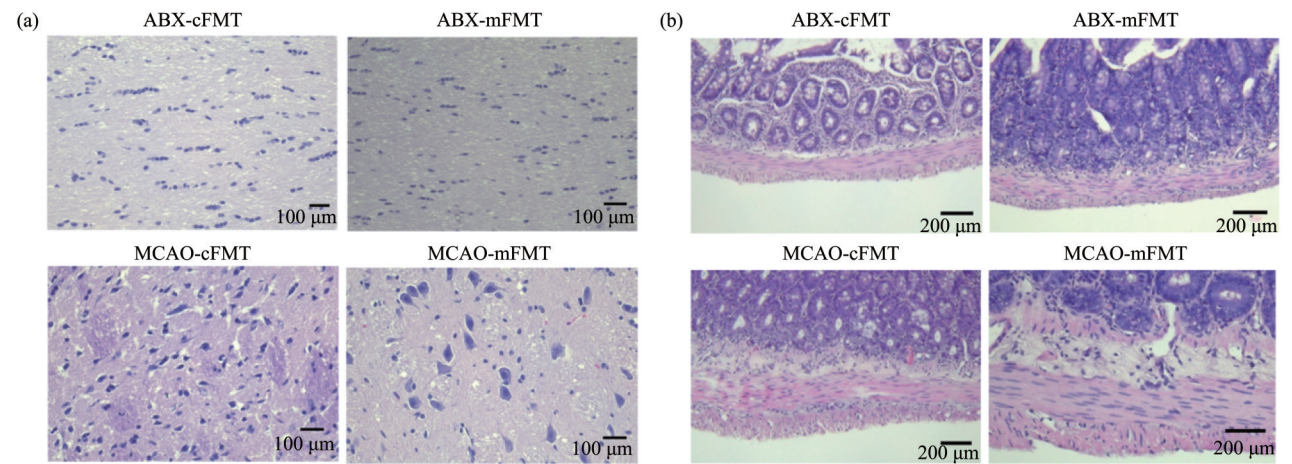


Fig. 5 Histopathological alterations in brain and small intestine tissues

(a) HE stained slices of experimental rat brain tissue; (b) HE stained sections of small intestine tissue from experimental rats.

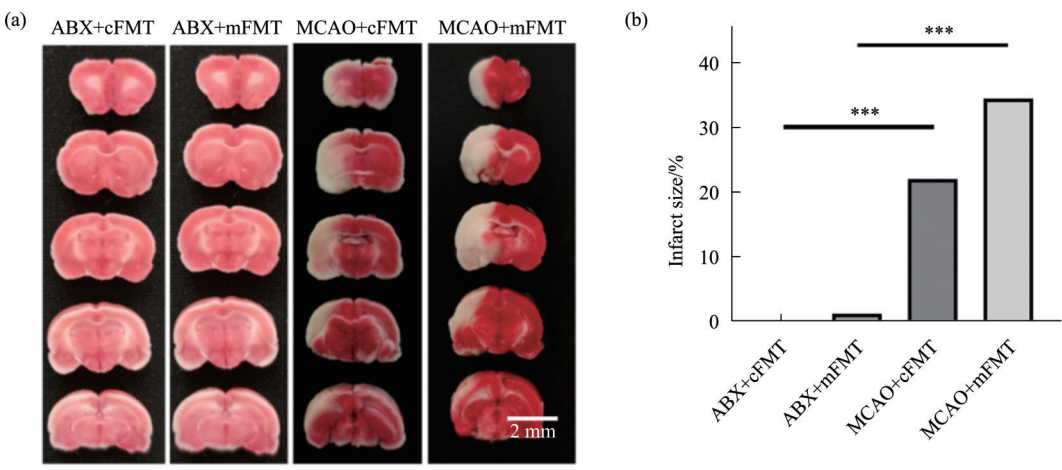


Fig. 6 Assessment of cerebral infarct volume

(a) TTC stained sections of brain tissue in experimental rats; (b) MCAO+mFMT infarct size calculation. *** $P<0.001$.

3.6 菌群干预破坏小肠上皮超微结构

透射电子显微术 (transmission electron microscopy, TEM) 观察显示 (图7): ABX-cFMT 组大鼠小肠上皮细胞微绒毛排列致密、线粒体结构完整, 而 ABX-mFMT 组微绒毛密度降低并伴随局

部脱落; MCAO 模型组则呈现更严重的超微结构损伤, 表现为微绒毛致密度下降、线粒体肿胀及内嵴断裂; 该病理改变程度与菌群干预方式密切相关, 提示相关的肠道菌群可能通过破坏线粒体稳态及抑制上皮再生等方式加剧肠道屏障损伤。

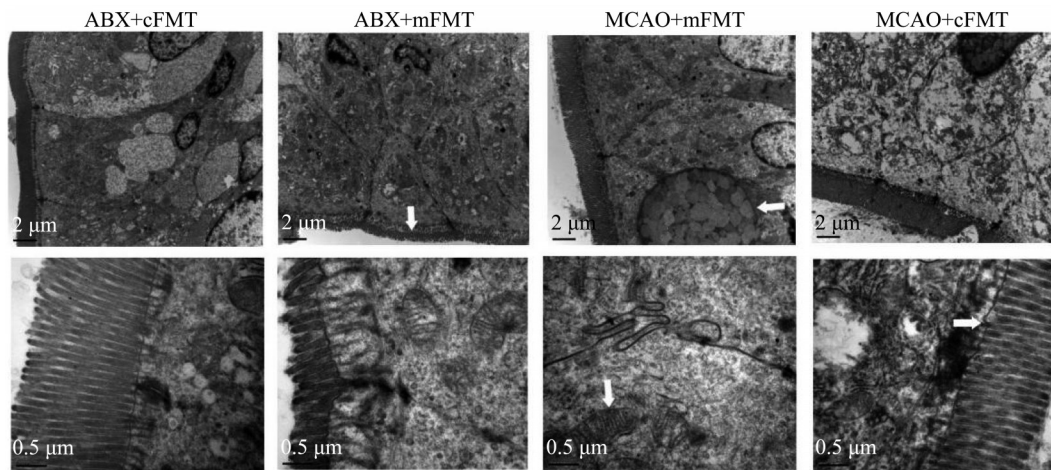


Fig. 7 Observation of the ultrastructure of small intestine tissue in each group of rats

The arrows indicate characteristic ultrastructural damage: ABX-mFMT group demonstrating sparse and shortened microvilli; MCAO group exhibiting disorganized microvilli along with swollen mitochondria and disrupted cristae.

3.7 IL-17是响应菌群变化的关键炎症指标

通过 ELISA 检测肠黏膜屏障相关代谢物和内毒素发现: 与 ABX+cFMT 组相比, ABX+mFMT 组血浆 IL-17 水平显著降低; 而 D-乳酸、TMAO、

CH 等代谢物浓度虽无统计学差异, 但呈现略微升高趋势; 卒中菌群干预组 (ABX+mFMT) 中 DAO 活性较对照组降低 (图8), 提示特定菌群可能影响肠屏障通透性。

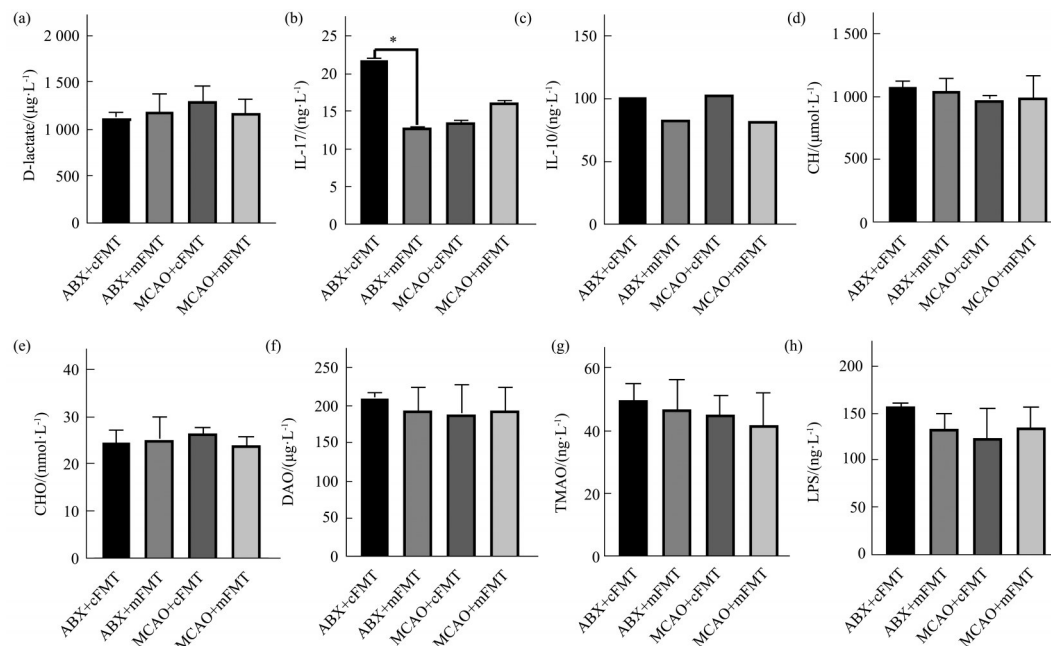


Fig. 8 The concentrations of D-lactate, IL-17, IL-10, CH, CHO, DAO, TMAO, and LPS in the plasma of each group of rats

(a) D-lactate; (b) IL-17; (c) IL-10; (d) CH; (e) CHO; (f) DAO; (g) TMAO; (h) LPS. * $P<0.05$. CH: cholesterol; CHO: cholesterol oxidase; DAO: diamine oxidase; TMAO: trimethylamine N-oxide; LPS: lipopolysaccharide.

4 讨 论

AIS是由于多因素介导的局部脑组织供血中断,从而使脑组织缺血缺氧坏死,造成了不可逆的神经元缺血性损伤,随之出现一系列神经功能缺失的疾病^[9]。AIS作为脑卒中的主要亚型(占比约70%),其发病率逐年上升,已经成为全球公共卫生最为严峻的神经血管病挑战之一^[10]。研究发现,50%以上的卒中患者会继发胃肠道反应,包括便秘、胃肠道出血等症状^[11]。有研究表明,肠道菌群失调可能作为脑卒中的危险因素,导致其预后不良,并在脑卒中发生发展中发挥重要作用^[12-13]。

肠道菌群是人体胃肠道中所有微生物,包含15 000~36 000种细菌,其主要有厚壁菌门和拟杆菌门等。

肠道菌群经由宿主代谢调控与肠免疫屏障稳态维持发挥关键作用^[14]。“菌-肠-脑轴”核心为肠道菌群通过代谢产物、神经递质及免疫介质,经过中枢神经系统、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺轴等结构相互作用,形成一个双向通路,构成神经-免疫-内分泌轴^[4]。肠道菌群还参与了中枢神经系统活动的调节,已有研究证实其与焦虑、抑郁和情绪障碍密切相关^[15]。菌群失衡可能扰乱免疫及神经内分泌调节,破坏肠脑互动平衡,进而影响大脑结构并诱发焦虑、情绪障碍等神经系统疾病。本研究通过研究肠道微生物对于小鼠行为的影响以及缺血性卒中伪无菌鼠模型的建立,从“菌-肠-脑轴”发现改善卒中预后的新视角。

AIS引发的肠道菌群失调,可能是大脑向肠道传递的异常信号。研究表明,肠道肥大细胞的增加可能是中风后连接大脑和肠道的一种先天免疫反应^[16]。此外,中风还会引发肠道功能障碍、肠道菌群失调、肠道出血甚至肠源性败血症,从而影响不良预后^[17]。AIS对肠道菌群的研究表明,若肠道菌群丰度与种类较健康对照组有显著性变化,则说明消化系统功能异常与微生物群落失衡密切相关。16S rRNA测序结果显示,AIS患者中双歧杆菌属、巨单胞菌属、布鲁氏菌属、霍尔德曼氏菌属和梭状芽孢杆菌属丰度增加,同时伴随同型半胱氨酸和甘油三酯代谢紊乱。此外,嗜黏蛋白阿克曼氏菌丰度增加可能是卒中后肠道屏障损伤的关键生物

标志物^[18]。食蟹猴脑梗死后肠道微生态失衡,呈现拟杆菌门丰度显著升高,普氏菌属增殖,而厚壁菌门及粪杆菌属、链球菌属、乳杆菌属、颤螺菌属等有益菌丰度下降,16S rRNA测序进一步验证脑梗死后会伴随着拟杆菌门的增加^[19]。AIS患者肠道菌群呈现矛盾现象:虽然肠道中SCFAs显著低于健康人,但产生SCFAs的特定菌群的丰度却异常增高,这提示肠道菌群与代谢产物的失衡可能参与中风相关肠道微生态紊乱^[3]。

Spychala等^[20]通过FMT研究发现,肠道菌群年龄影响AIS预后,移植年轻小鼠菌群至老年个体后,其神经功能恢复改善,相反,移植老年小鼠菌群至年轻个体则加重卒中损伤。老年菌群可能通过增强促炎因子(如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6)分泌并抑制抗炎因子(如IL-10),加剧中风后炎症反应。这提示了肠道微生物会随着不同年龄而发生改变,而卒中会进一步加剧菌群失调,调节肠道菌群使其趋于年轻化,可能对改善中风预后积极作用。16S rRNA测序显示,双歧杆菌和乳酸杆菌丰度与神经功能呈正相关,其可能通过分泌SCFAs增强肠屏障紧密连接蛋白的表达,同时抑制促炎因子IL-17释放。这与Spychala等发现的结果一致,年轻供体菌群中乳酸杆菌占比高,可改善卒中后神经再生。Wang等^[21]研究发现,性别差异也会影响FMT移植效果,接受雌性小鼠FMT的机体在AIS后存活率更高、脑损伤及全身炎症反应更轻,提示了性别在调控肠道微生物平衡系统中的重要性。

本实验建立ABX伪无菌大鼠模型,采用四联抗生素预处理后,其生理指标与正常大鼠无统计学差异,可作为宿主-菌群模型的作用平台;应用线栓法制作MCAO大鼠模型,结合Zea Longa神经评分筛选有效模型;将卒中患者粪便菌群经FMT技术移植于ABX大鼠,成功构建人源化模型,通过大鼠模型探究肠道菌群和缺血性脑卒中的联系。AIS中可因脑组织损伤引发神经功能障碍,主要表现为意识障碍、感觉缺失、认知功能下降及肢体活动受限^[22]。行为学旷场实验通过限制动物自发活动观察其兴奋性和探索能力,发现MCAO模型大鼠(尤其经卒中患者粪便混悬液灌胃组)的自主探索能力显著低于伪无菌鼠。经TTC染色定量分析,

ABX-cFMT 组脑组织未呈现白色缺血性坏死区域,提示脑血流正常,而MCAO-mFMT 组梗死体积达34.5%,显著高于其他组。此外,MCAO模型大鼠接受卒中患者粪便灌胃后,其脑梗死体积较正常人粪便灌胃组增加12.4%,提示肠道菌群失调可能加重卒中损伤。HE染色显示,除ABX-cFMT组外,各实验组均存在脑组织结构疏松、神经元丢失及梗死区炎症细胞浸润现象。其中MCAO-mFMT组观察到显著的神经元退行性改变,包括细胞质萎缩和细胞核形态异常。这些发现提示,卒中后肠道菌群紊乱可能通过介导神经炎症反应影响疾病预后。TEM观察结果显示,ABX-cFMT组肠上皮细胞微绒毛排列致密,线粒体保持完整椭圆形结构,ABX-mFMT组微绒毛密度降低,提示菌群改变可能引发微绒毛脱落损伤。此外,两组MCAO大鼠均出现线粒体肿胀、嵴断裂等超微结构损伤,同时伴随微绒毛结构破坏。肠道屏障是肠道微生物群和大脑之间的联系,AIS会导致肠道屏障通透性增加^[23]。AIS与肠道菌群失调相互影响,维持肠道屏障功能对卒中预后至关重要。肠道屏障的完整性依赖于紧密连接蛋白(如密封蛋白(claudin)-5、闭合蛋白(occludin)-1和ZO-1)的表达水平,其变化可反应肠道屏障损伤和修复状态^[24]。双歧杆菌具有抗炎和抗氧化作用,能够增加肠道屏障功能,并通过调节紧密连接蛋白和免疫反应发挥保护作用^[25]。若肠道屏障破坏后,肠黏膜通透性增加导致细菌代谢产物(如D-乳酸)和细胞损伤标志物(如DAO)进入血液循环。此外,致病菌增殖会释放内毒素(如LPS)和微生物代谢物(如TMAO)等毒性物质,进一步破坏屏障功能,AIS相关的肠道菌群失衡会引起致病菌增加和健康菌减少,导致SCFA水平降低,LPS和TMAO水平增高^[26]。图8显示不同粪便移植组的IL-17水平差异明显,提示IL-17可能是反映肠道菌群变化最敏感的炎症指标之一。促炎细胞(Th1/Th17)向脑部移动并抑制抗炎调节性T细胞(T-regulatory cell, Treg cell),同时会引起先天性样T淋巴细胞(gamma delta T cell, $\gamma\delta$ T)增多,进而加剧神经炎症和损伤^[27]。16S rRNA分析结果显示,MCAO组菌群丰度高于ABX组,其中优势菌乳杆菌通过构建菌膜屏障、促进黏液分泌和增强紧密连接蛋白的

表达来保护肠道功能。乳杆菌可加速Treg细胞的分化,提升抗炎因子IL-10的表达量,同时抑制Th17细胞,降低促炎因子IL-17的水平^[28]。研究发现,益生菌减少会导致致病菌定植增加肠道通透性^[22],其中双歧杆菌和乳杆菌可能改善卒中预后,而肠球菌、拟杆菌和肠杆菌等可能加重卒中病情,证实了菌肠脑轴对卒中结局的重要影响。大量研究证实,双歧杆菌和乳杆菌等特定益生菌可通过改善肠道功能、调节免疫反应等多种作用机制,促进中风患者代谢功能恢复^[29-31]。

本研究发现,MCAO-mFMT组大鼠虽呈现显著的行为学障碍和脑损伤,但其血清IL-17水平却低于ABX+cFMT组,该结果与IL-17通常促进神经炎症的认知存在差异。笔者推测造成该差异性的原因可能有:IL-17在脑卒中后表达具有一定的时间动态性,本研究检测时间点可能处于其分泌的高峰之后;其次,神经功能损伤涉及多种炎症因子的共同作用,IL-17水平降低的同时,可能伴有其他炎症因子(如IL-6、TNF- α)的变化或免疫微环境的失衡;此外,肠道屏障损伤(图8中D-乳酸、DAO趋势变化)可能导致内毒素进入血液循环,通过其他途径影响中枢神经系统。因此,IL-17在脑卒中后的具体作用机制应该受多种验证因子相互作用且与不同时间点的动态变化有关,其和神经功能损伤之间并非简单的线性关系,其可能在缺血性脑卒中的病理过程中存在更复杂的调控机制。本研究通过ABX联合MCAO模型,揭示了肠道菌群与缺血性脑卒中之间存在显著的相互作用,并确定了IL-17的关键作用。其局限性在于样本量有限,可能会影响统计,另外,仅观察了单一时间,未能监测IL-17的动态变化。

综上所述,卒中后肠道微生物失调与免疫炎症反应之间存在复杂的相互作用机制(图9),肠道菌群干预可能成为治疗AIS的潜在新思路^[32]。本研究通过建立ABX组、MCAO模型组及人源化卒中模型组等动物实验,证实了肠道菌群调控对卒中症状改善和预后转归的重要影响。研究结果显示,靶向干预“菌-肠-脑轴”不仅可能改善AIS患者预后,还可预防特定菌群介导的炎症反应对卒中症状的进一步加重。基于此,针对肠道菌群的调控治疗或将成为未来改善AIS的新方向。

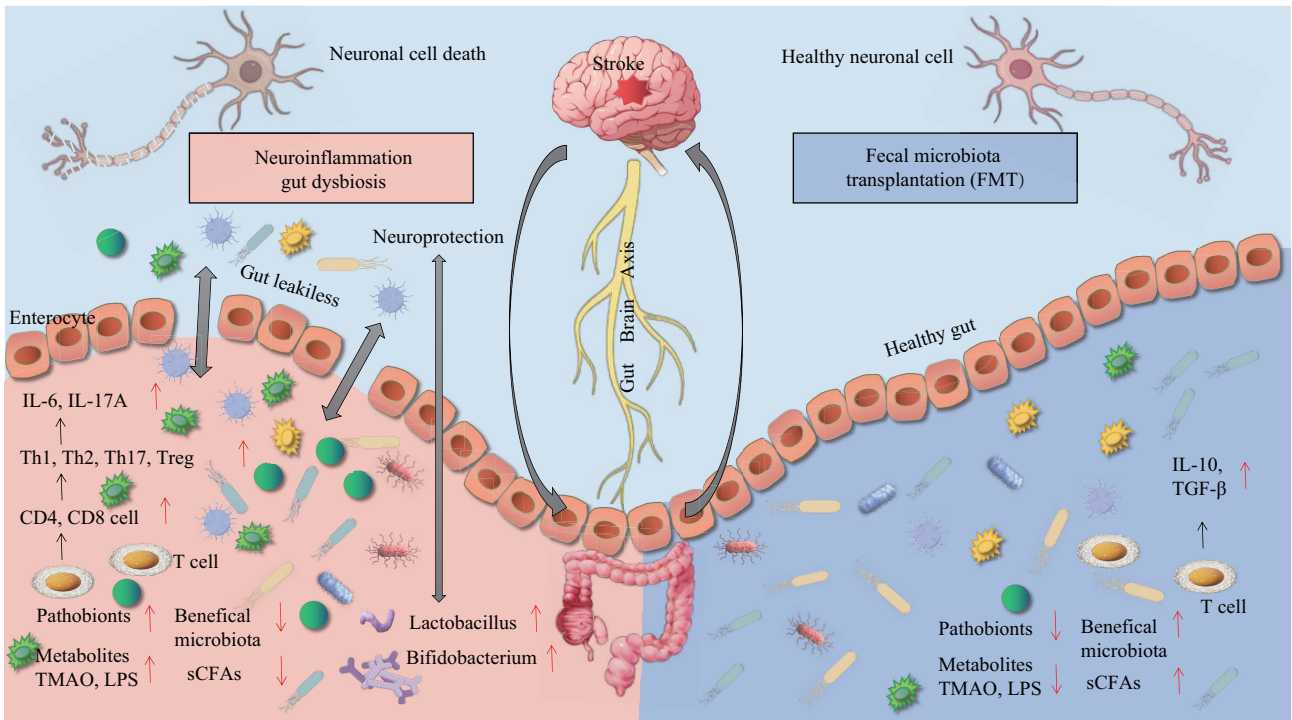


Fig. 9 Mechanism diagram of FMT regulating the neuroimmune axis
The red arrow indicates an increase or decrease; the black arrow indicates the steps.

5 结 论

本研究建立了ABX伪无菌大鼠模型及MCAO模型, 利用FMT技术, 阐述肠道菌群和AIS之间的相互调控作用。主要结论有以下几点。a. 采用广谱抗生素灌胃干预可成功构建生理状态稳定且肠道菌群被显著清除的ABX伪无菌大鼠模型, 该模型为宿主层面研究肠道菌群的功能提供了实验基础。b. 经研究证实了肠道菌群与AIS之间的确存在相互调控作用, 构成了一个恶性循环。脑缺血损伤会诱发肠道菌群紊乱, 而失衡的菌群又可通过菌-肠-脑轴加剧神经炎症和肠道屏障损伤。c. 促炎因子IL-17对肠道菌群变化有一定的影响, 其动态变化与卒中后神经损伤密切相关, 提示IL-17是介导菌-肠-脑轴卒中预后的一个潜在干预靶点。d. 本研究证实, 健康供体FMT可有效重塑肠道菌群结构发挥神经保护作用, 这为将肠道微生态调控作为AIS的一种新型治疗方式提供了实验基础依据。综上所述, 本研究验证了干预菌-肠-脑轴在改善缺血性脑卒中预后方面的应用潜力, 为临床治疗提供了新思路。

参 考 文 献

[1] Jolugbo P, Ariens R A S. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2021, **52**(3): 1131-1142

[2] Wei J, Wang G, Lai M, *et al.* Faecal microbiota transplantation alleviates ferroptosis after ischaemic stroke. *Neuroscience*, 2024, **541**: 91-100

[3] Fang Z, Chen M, Qian J, *et al.* The bridge between ischemic stroke and gut microbes: short-chain fatty acids. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, **43**(2): 543-559

[4] Wills J S. Medical classics. The movements of the stomach studied by means of the roentgen rays. *Del Med J*, 1987, **59**(6): 393-394

[5] Matheson J T, Holsinger R M D. The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of neurodegenerative diseases: a review. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(2): 1001

[6] He H, He H, Mo L, *et al.* Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice. *Brain Behav Immun*, 2024, **115**: 280-294

[7] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, *et al.* Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989, **20**(1): 84-91

[8] Rajashekar D, Wilms M, MacDonald M E, *et al.* Lesion-symptom mapping with NIHSS sub-scores in ischemic stroke patients. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, **7**(2): 124-131

- [9] Walter K. What is acute ischemic stroke?. JAMA, 2022, **327**(9): 885
- [10] Fan J, Li X, Yu X, *et al.* Global burden, risk factor analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990-2030. Neurology, 2023, **101**(2): e137-e150
- [11] Tuz A A, Hasenberg A, Hermann D M, *et al.* Ischemic stroke and concomitant gastrointestinal complications- a fatal combination for patient recovery. Front Immunol, 2022, **13**: 1037330
- [12] Wang J, Zhang H, He J, *et al.* The role of the gut microbiota in the development of ischemic stroke. Front Immunol, 2022, **13**: 845243
- [13] Nam H S. Gut microbiota and ischemic stroke: the role of trimethylamine N-oxide. J Stroke, 2019, **21**(2): 151-159
- [14] Nakai H, Murosaki S, Yamamoto Y, *et al.* Safety and efficacy of using heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137: high-dose and long-term use effects on immune-related safety and intestinal bacterial flora. J Immunotoxicol, 2021, **18**(1): 127-135
- [15] Evrensel A, Ünsalver B Ö, Ceylan M E. Psychobiotics//Yong K K. Frontiers in Psychiatry. Singapore: Springer Singapore, 2019: 565-581
- [16] Conesa M P B, Blixt F W, Peesh P, *et al.* Stabilizing histamine release in gut mast cells mitigates peripheral and central inflammation after stroke. J Neuroinflammation, 2023, **20**(1): 230
- [17] Li N, Wang X, Sun C, *et al.* Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients. BMC Microbiol, 2019, **19**(1): 191
- [18] Li K, Ding W, Li X, *et al.* Intestinal akkermansia muciniphila is beneficial to functional recovery following ischemic stroke. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, **19**(1): 43
- [19] Chen Y, Liang J, Ouyang F, *et al.* Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys. Front Neurol, 2019, **10**: 661
- [20] Szychala M S, Venna V R, Jandzinski M, *et al.* Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. Ann Neurol, 2018, **84**(1): 23-36
- [21] Wang J, Zhong Y, Zhu H, *et al.* Different gender-derived gut microbiota influence stroke outcomes by mitigating inflammation. J Neuroinflammation, 2022, **19**(1): 245
- [22] Einstad M S, Saltvedt I, Lydersen S, *et al.* Associations between post-stroke motor and cognitive function: a cross-sectional study. BMC Geriatr, 2021, **21**(1): 103
- [23] Trzeciak P, Herbert M. Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression. Nutrients, 2021, **13**(3): 927
- [24] Wang R, Liu M, Ren G, *et al.* Zhilong Huoxue Tongyu capsules' effects on ischemic stroke: an assessment using fecal 16S rRNA gene sequencing and untargeted serum metabolomics. Front Pharmacol, 2022, **13**: 1052110
- [25] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, *et al.* Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. Intern Emerg Med, 2024, **19**(2): 275-293
- [26] Hediye T A, Vichitra C, Anand N, *et al.* Protective effects of fecal microbiota transplantation against ischemic stroke and other neurological disorders: an update. Front Immunol, 2024, **15**: 1324018
- [27] Jiang Y, Dai Y, Liu Z, *et al.* The role of IL-23/IL-17 axis in ischemic stroke from the perspective of gut-brain axis. Neuropharmacology, 2023, **231**: 109505
- [28] Wang Y H, Liao J M, Jan M S, *et al.* Prophylactic use of probiotics as an adjunctive treatment for ischemic stroke *via* the gut-spleen-brain axis. Brain Behav Immun, 2025, **123**: 784-798
- [29] Talib N, Mohamad N E, Ho C L, *et al.* Modulatory effects of isolated lactobacillus paracasei from Malaysian water kefir grains on the intestinal barrier and gut microbiota in diabetic mice. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025, **17**(6): 4224-4236
- [30] Savigamin C, Samuthpongton C, Mahakit N, *et al.* Probiotic as a potential gut microbiome modifier for stroke treatment: a systematic scoping review of *in vitro* and *in vivo* studies. Nutrients, 2022, **14**(17): 3661
- [31] Eroğlu F E, Sanlier N. Effect of fermented foods on some neurological diseases, microbiota, behaviors: mini review. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, **63**(26): 8066-8082
- [32] Zhao L, Xiao J, Li S, *et al.* The interaction between intestinal microenvironment and stroke. CNS Neurosci Ther, 2023, **29**(S1): 185-199

Interaction Mechnisms Between Gut Microbiota and Ischemic Stroke*
——A Study Based on the “Microbiota–Gut–Brain Axis” Integrating 16S rRNA Sequencing
with Fecal Microbiota Transplantation

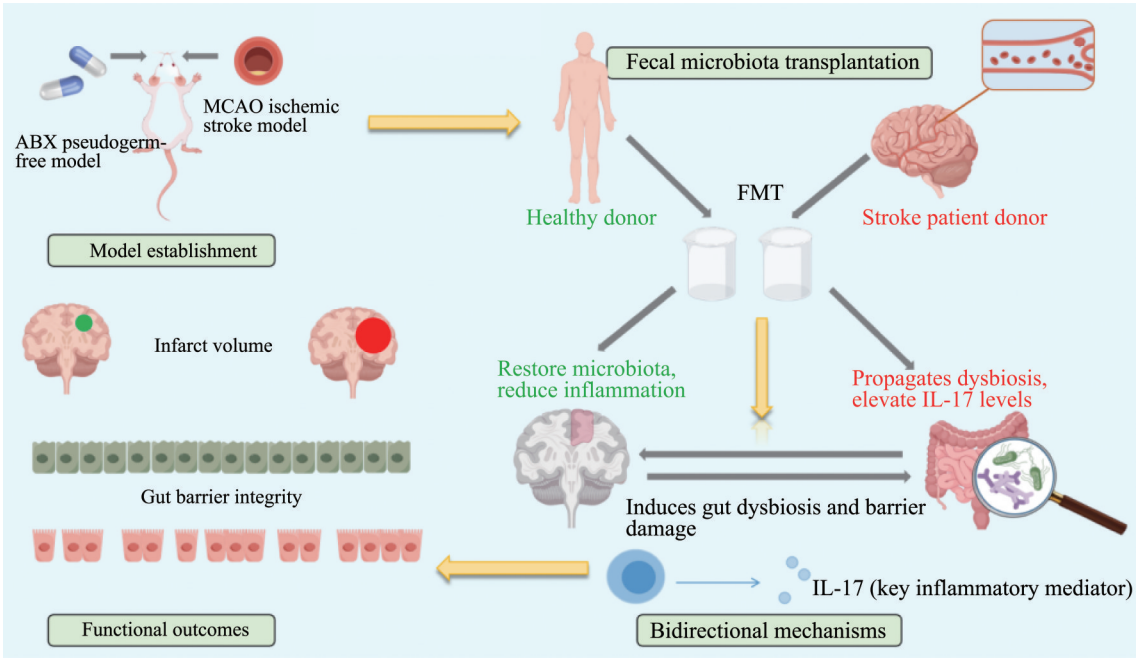
WANG Ting¹⁾, ZHANG Jing-Hao²⁾, JIANG Chao^{3)**}

¹⁾School of Health Services Management, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China;

²⁾The Second School of Clinical Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

³⁾The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from Xi'an Medical University Doctoral Research Startup Special Program (2025BS29), the Open Fund Project of Shaanxi Key Laboratory of Brain Disease Prevention and Control (20NBZD02), Xi'an Science and Technology Support Project (22YXYJ0096), Wu Jieping Medical Foundation Research Special Fund (320.6750.2024-01-14), National Science Foundation Incubation Program of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University (23KY0101), the Major Scientific Research Project of the “Buchang Cup” Brain-Heart Collaborative Research Fund (NXTZ20221101), and Shaanxi Province College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (S202410716106, S202411840081).

** Corresponding author.

Tel: 86-18092772526, E-mail: 280165056@qq.com

Received: May 16, 2025 Accepted: December 30, 2025

Abstract Objective This Study was conducted to investigate the interaction mechanisms between gut microbiota dysregulation and ischemic stroke by establishing a rat model of ischemic stroke and employing fecal microbiota transplantation (FMT). **Methods** A preliminary experiment was conducted to establish an antibiotic-induced pseudo-sterile (ABX) rat model through antibiotic treatment, and a cerebral ischemia model was prepared using the middle cerebral artery occlusion (MCAO) method. Fecal microbiota from stroke patients and healthy individuals were transplanted *via* FMT, followed by behavioral testing. 16S rRNA sequencing was used to analyze the microbial community, hematoxylin and eosin (HE) staining to observe histopathological status, transmission electron microscopy (TEM) to examine the tight junction structure of the small intestine, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect levels of inflammatory factors and intestinal barrier-related markers. **Results** 16S rRNA sequencing of fecal samples showed that compared with the normal control group and the metronidazole group, the abundance and diversity of fecal microorganisms in the quadruple antibiotic group were significantly reduced, indicating successful establishment of the ABX model. After transplanting fecal microbiota from stroke patients into ABX rats, significant changes in gut microbiota composition were observed. Behavioral tests revealed that the MCAO model group showed significant decreases in both horizontal movement and vertical exploration abilities. ELISA results indicated that IL-17 concentration in the ABX+mFMT (antibiotic-treated+model fecal microbiota transplantation) group was lower than in the ABX+cFMT (antibiotic-treated+control fecal microbiota transplantation) group, suggesting that IL-17 may serve as a key inflammatory indicator for evaluating the impact of stroke intervention on gut microbiota. Triphenyltetrazolium chloride staining (TTC) staining suggested that gut microbiota intervention may increase the risk of stroke. HE staining showed that, except for the control group, all groups exhibited ischemic changes and inflammatory infiltration in brain tissues. TEM revealed that microvilli of small intestinal epithelial cells in the ABX+mFMT group were sparser than those in the ABX+cFMT group, indicating that microbial intervention affects intestinal barrier function. **Conclusion** The ABX model established using broad-spectrum antibiotics showed no significant differences in physiological characteristics compared to normal rats, and the findings were consistent with those from germ-free rat models. Stroke prognosis appears to be influenced by intestinal dysbiosis, accompanied by significantly elevated levels of the pro-inflammatory cytokine IL-17, which may exacerbate neural injury *via* the gut-brain axis. Behavioral experiments indicated that transplantation of gut microbiota from stroke rats impaired cognitive function. Furthermore, IL-17 demonstrated sensitivity to alterations in the gut microbiota, suggesting its potential as a key therapeutic target for stroke intervention.

Key words acute ischemic stroke, fecal microbiota transplantation, MCAO, IL-17, bacterial gut brain axis

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0234

CSTR: 32369.14.pibb.20250234