

◆思路方法◆

基于玄府理论探讨脑卒中“微生物-肠-脑轴”的中医内涵

张馨月¹, 姜怡茁², 于文涛², 骆珊²

1. 浙江大学, 浙江 杭州 310058; 2. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050200

【摘要】脑卒中是一种常见的脑血管疾病, 具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点。近年来, “微生物-肠-脑轴”理论揭示了肠道与大脑之间的复杂交互作用, 为脑卒中的治疗提供了新的思路。玄府理论认为, 脑卒中肠道菌群紊乱, 是产生湿、热、痰、瘀的重要病因; 肠道屏障、血脑屏障, 是玄府的微观形态基础; 玄府郁闭、气液不得宣通、神机运转失调, 是中风后神经功能受损、神志异常的主要病机; 开通玄府、宣通气液、运转神机, 是治疗脑卒中的主要方法。基于玄府理论探讨脑卒中“微生物-肠-脑轴”的中医内涵, 可以传承发展玄府理论, 亦可为临床治疗脑卒中提供新的思路。

【关键词】脑卒中; 玄府理论; 微生物-肠-脑轴; 病因病机; 治则治法

【中图分类号】R228; R743.3 【文献标志码】A 【文章编号】0256-7415 (2025) 16-0146-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.16.028

Exploration on the Traditional Chinese Medicine Connotation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Based on Sweat Pore Theory

ZHANG Xinyue¹, JIANG Yizhuo², YU Wentao², LUO Shan²

1. Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang 310058, China; 2. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei 050200, China

Abstract: Stroke is a common cerebrovascular disease characterized by high incidence, disability, and mortality rates. Recent advancements in the microbiota-gut-brain axis theory have revealed complex interactions between the gut and the brain, thus providing a novel approach for stroke treatment. According to sweat pore theory, disorder of gut microbiota in stroke is a key pathogenic factor contributing to the accumulation of dampness, heat, phlegm, and blood stasis. The intestinal barrier and blood-brain barrier are considered the microscopic morphological foundations of sweat pores. The primary pathogenesis of post-stroke neurological dysfunction and cognitive impairment lies in stagnation and obstruction of sweat pores, which prevents qi-fluid from free flow and deactivation of the vital activity. The therapeutic strategies focus on opening the sweat pores, dredging qi-fluid, and activating the vital activity, thus providing a holistic approach for stroke. Exploration on the traditional Chinese medicine connotation of microbiota-gut-brain axis in stroke under the guidance of sweat pore theory not only advances the theoretical framework of sweat pores but also inspires innovative clinical interventions of stroke.

Keywords: Stroke; Sweat pore theory; Microbiota-gut-brain axis; Etiology and pathogenesis; Therapeutic principles and treatments

【收稿日期】2024-12-16

【修回日期】2025-04-21

【基金项目】河北省自然科学基金基础研究专项中医药联合基金重点项目 (H2022423327); 河北省中医药管理局科技计划项目 (2022090); 河北省大学生创新创业训练计划项目 (202414432015); 河北中医药大学省属高校基本科研业务费专项项目 (QNZR2024006); 河北省教育厅青年基金项目 (QN2025374); 河北中医药大学燕赵医学项目 (YZZQ2024005)

【作者简介】张馨月 (2003-), 女, 在读2021级本科生, E-mail: aishengfan@126.com。

【通信作者】骆珊 (1989-), 女, 讲师, E-mail: 821756725@qq.com。

脑卒中是一种常见的脑血管疾病,具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点。2019年全球疾病负担研究报告指出,脑卒中是我国首要的致死致残疾病^[1],且发病率、患病率与死亡率呈现逐年上升趋势^[2-3]。脑卒中属于中医学中风病范畴,发生与肝阳上亢、痰瘀阻络、气血亏虚等病机密切相关。近年来,“微生物-肠-脑轴”理论揭示了肠道与大脑之间的复杂交互作用,为脑卒中的治疗提供了新的思路。玄府理论为燕赵医学流派的重要理论之一,是独具河北省区域特色的中医学术思想。近现代医学进一步拓展其内涵,认为玄府是由遍布全身的微细孔窍及其间纵横交错的腔道共同构成物质能量代谢的立体网络。玄府贵开忌阖,开阖平衡,才能保证气血津液的流通交换、脏腑功能的正常发挥。玄府理论的创立,深化了对人体微观层次结构的认识,先后出现了骨玄府、肝玄府、脑玄府、肠玄府等针对玄府“形”与“器”的研究。本文基于玄府理论,探讨脑卒中“微生物-肠-脑轴”的中医内涵,旨在为中医药治疗脑卒中提供理论依据。

1 玄府理论源流及玄府病机特点

1.1 玄府概念 “玄府”之名首见于《黄帝内经》,又名“气门”或“鬼门”。如《素问·水热穴论》所述“所谓玄府者,汗空也”,句中“玄府”的定义为汗孔,是体内气血津液流通的门户^[4]。“玄”指幽深、微妙、难以把握^[5],体现了“玄府”结构和功能的复杂性;“府”指储藏文书或财务之所^[6],引申为气血津液的聚集之地。“玄府”之名较好地体现了汗孔结构精微性以及作为气血津液聚集地的独特性。

1.2 玄微府概念 金元时期的刘完素在《素问玄机原病式》中首次提出了“玄微府”的概念,其在《素问玄机原病式·六气为病》提到“皮肤之汗孔者,谓泄气液之孔窍也;一名气门,谓泄气之门也;一名腠理者,谓气液出行之腠道纹理也;一名鬼神门者,谓幽冥之门也;一名玄府者,谓玄微府也”,从功能和性质角度解释了多个与玄府相关的名称。玄府的形态结构具备以下特点:一是细微性。玄府是人体中最微细的结构,故名“玄微府”。二是孔窍属性。《素问玄机原病式·六气为病》提到“泄气液之孔窍”,指出玄府具有孔窍属性。三是广泛性。《素问玄机原病式·六气为病》提到“然玄府

者,无物不有,人之脏腑、皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪牙,至于世之万物,尽皆有之”,认为玄府广泛分布于人体的各个部位,人体可通过玄府这一细微结构贯通表里内外^[7]。此外,从功能特点方面看,玄府是气液、血脉、荣卫、精神升降出入的门户,具有畅达气机、输布津液、渗灌精血、运转神机、调节阴阳等生理功能。

1.3 玄府病机特点 从玄府病机特点来看,玄府贵开忌阖。“开”指玄府处于通畅的状态,有利于各种生理活动的正常进行;“阖”则表示玄府的郁闭不通,可导致一系列的病理变化。《素问·六微旨大论》指出“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危。故非出入,则无以生长壮老已;非升降,则无以生长化收藏”,强调了人体气机升降出入的重要性。气滞、血瘀、湿热、痰结等病理因素均可导致玄府郁闭,气血津液失于宣通,神机失于运行,故而出现各种病症。因此,玄府郁闭是多种疾病的基本病机。开通玄府、宣通气液、运转神机是治疗玄府诸病的关键。

2 “微生物-肠-脑”轴在脑卒中发病中的作用

肠-脑轴是近年来医学界的研究热点之一。许多神经系统疾病会伴有胃肠道症状,这些症状通常先于中枢神经系统的症状出现,故有学者称肠道为人类的“第二大脑”^[8]。肠道和中枢神经系统之间是一种复杂的循环反馈环路^[9],包括肠神经系统、自主神经系统分支以及神经免疫和神经内分泌信号通路^[10]。随着深入研究,发现肠道微生物在肠-脑轴双向通讯中发挥着重要作用,因此提出了“微生物-肠-脑轴”的概念,此轴的失调与焦虑症^[11]、癫痫^[12]、帕金森病^[13]、阿尔茨海默病^[14]、脑卒中^[15-16]等神经系统疾病的病理生理均密切相关。有研究表明,缺血性脑卒中患者肠道菌群的结构和多样性与正常人有显著差异,缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者的粪便样本中,嗜臭菌和阿克曼菌增加,该菌群可产生致炎作用的代谢产物——短链脂肪酸^[17]。肠道菌群的紊乱,既可增加动脉粥样硬化疾病的风险,同时又可增加缺血性脑卒中的风险。脑卒中后肠道菌群失调可以通过抑制全身免疫、释放炎症介质、激活交感神经系统、应激反应、肠动力受损等途径,影响脑卒中的预后。

2.1 玄府郁闭与脑卒中发病 正常的肠道菌群参与合成人体生长发育必须的维生素,促进多种离子如钙、铁、镁、锌的吸收,参与机体的营养代谢,这些营养物质属于中医学水谷精微物质的范畴^[18]。肠道菌群参与营养物质的代谢,可视为脾主运化、肾司二便功能的体现。在病理情况下,肠道菌群失调可导致肠道通透性发生改变,出现免疫紊乱,引发神经炎症^[19],脑卒中后肠道菌群失调,导致肠黏膜屏障受损,促进炎症因子进入体液循环,加剧神经炎症反应^[20-22]。现代医学炎症致病与中医学“火热”“湿热”之邪相通。中风以气虚为本,风、火、痰、瘀为标,虚实夹杂致病。从玄府理论来看,玄府是网络周身的微观结构,肠道菌群紊乱,属于脾虚运化失职,肾虚气化失司,酿生湿(痰)、热(火),导致玄府开阖失司,气液不得宣通,气机升降失调,肝气上逆太过可化为肝风,气液不宣可化为痰瘀,可见脑卒中的发病与玄府郁闭密切相关。

2.2 玄府郁闭与肠道屏障损伤 肠道屏障是指肠道防止肠内的有害物质通过肠黏膜进入人体的结构和功能,由机械屏障、化学屏障、免疫屏障与生物屏障共同构成。机械屏障作为抵御外界环境的第一道防线,在肠道屏障结构中占据中心地位,其结构基础为完整的肠黏膜上皮细胞以及上皮细胞间的紧密连接。紧密连接位于肠道上皮细胞外膜顶端,为一狭长的带状结构,以阻断细胞间的间隙,从而可防止肠腔中的大分子物质(如细菌和毒素等)进入到血液循环中。细胞间的紧密连接结构具有高度的动态稳定性,其通透性决定着整个肠上皮细胞的屏障功能。

肠道屏障是肠腔物质进入血液的微观通路,玄府是气液运行的微观通道,二者在结构和功能方面具有高度一致性,“肠玄府”概念应运而生。肠玄府通降适度是维持肠道气液布散和脏腑调畅的基础。《素问玄机原病式》提出“肠不能渗泄者,悉由热气怫郁,玄府闭塞而致,气液、血脉、荣卫、精神,不能升降出入故也”,强调了肠玄府通畅对于肠道正常生理功能的重要性。临床中,一般将因玄府郁闭而引发的一系列肠道疾病,称为肠玄病。有学者认为,肠玄府开阖影响五脏六腑的功能转化,治

疗肠玄病以开通玄府为总纲,立足于五脏辨证,以清心通玄、解郁开玄、健脾开玄、宣肺开玄、温肾固玄等法进行辨证论治^[23]。

2.3 玄府郁闭与血脑屏障损伤 血脑屏障是一种高度选择性的紧密屏障,由内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞末端足共同构成。正常生理状态下,血脑屏障的内皮细胞之间存在紧密连接结构,维持着内皮层的完整性,对外周血进入脑内的物质进行调节,维持脑内平衡,保护中枢神经系统。病理状态下,兴奋性氨基酸毒性、氧化应激、炎性反应等可导致血脑屏障功能发生障碍,通透性增加,从而导致神经细胞损伤^[24]。此外,部分细菌代谢产物也可影响血脑屏障通透性。短链脂肪酸是肠道菌群的代谢产物,可降低血脑屏障通透性,保护血脑屏障^[25]。氧化三甲胺N-氧化物(TMAO)是一种由肠道微生物产生的胆碱衍生代谢物,TMAO的前体三甲胺可损害血脑屏障,使大脑更易受伤,从而增加脑卒中发生的风险,故TMAO浓度水平与脑卒中的初次发病率呈正相关^[26]。内毒素是革兰氏阴性细菌的细胞壁成分,可破坏紧密连接,减少ZO-1和Claudin-5的表达(ZO-1和Claudin-5是维持血脑屏障紧密连接的重要蛋白),增加了炎症因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 的mRNA水平,导致血脑屏障的通透性增加与神经炎性的发生^[27]。

血脑屏障结构微细,广泛存在于脑组织之间,具有孔隙特性,与玄府的广泛性、细微性、开阖性和通利性一致,符合玄府开为顺、闭阖为逆的特性,被多数学者视为脑玄府的现代生物学基础^[28-30]。通过调节肠道菌群构成及代谢产物,可减轻脑卒中后血脑屏障的损伤,达到扶正祛邪、开通玄府的作用。

3 玄府郁闭与脑卒中后神志异常

脑卒中可造成的神经功能损伤,除了运动障碍、语言障碍,还包括认知障碍和情绪异常,常见症状包括健忘、痴呆、注意力不集中、思维迟缓,焦虑抑郁,甚至意识模糊,精神异常等。玄府理论认为,玄府为神机转运之门户通道,玄府开阖有序、气液流通,神机才得以正常运转。脑为清窍,为髓聚之所。脑卒中患者脑玄府郁闭,开阖通利障碍,气液流通阻滞,神机运转失调,因此出现精神、意识、

思维等异常。《素问玄机原病式》指出“人之眼、耳、鼻、舌、身、意、神识能为用者，皆由升降出入之通利也，有所闭塞者，不能为用也”，这说明了玄府通畅对人体生理功能正常具有重要作用。《素问·五藏气大论》提到“根于中者，命曰神机，神去则机息”，强调了神机的正常运转与玄府密切相关。《素问·六微旨大论》提出“出入废则神机化灭，升降息则气立孤危”，再次强调了气机升降出入正常对于维持生命活动的重要意义。可见，保持气机升降出入正常，津液流通畅达，神机转运正常，是维持生命活动的重要因素。通过开通脑玄府、扶正祛邪，恢复气血与神机运行，使脑内阴阳调和，是治疗脑卒中的重要方法^[31]。

4 小结

综合上述，从玄府理论来看，脑卒中肠道菌群紊乱，是产生湿、热、痰、瘀的重要病因；肠道屏障与血脑屏障，是玄府的微观形态基础；玄府郁闭、气液不得宣通、神机运转失调，是中风后神经功能受损，神志异常的主要病机；开通玄府、宣通气液、运转神机，是治疗脑卒中的主要方法。基于玄府理论探讨脑卒中“微生物-肠-脑轴”的中医内涵，可以传承发展玄府理论，亦可为临床治疗脑卒中提供新的思路。

[参考文献]

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459–480.
- [2] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759–771.
- [3] WANG Y J, LI Z X, GU H Q, et al. China Stroke Statistics 2019: A Report From the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211–239.
- [4] 佚名. 黄帝内经素问[M]. 田代华, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 128–130.
- [5] 崔永波. 《老子》首章新探[J]. *铜仁学院学报*, 2007, 1(5): 14–17, 29.
- [6] 许慎. 说文解字[M]. 徐铉, 校订. 北京: 中华书局, 2013: 45.
- [7] 陆鹏, 由凤鸣, 胡幼平, 等. 玄府-络脉体系概论[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(1): 29–30, 92.
- [8] KOMAROFF A L. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis[J]. *JAMA*, 2018, 319(23): 2381–2382.
- [9] OSADCHYI V, MARTIN C R, MAYER E A. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(2): 322–332.
- [10] CRYAN J F, O’RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877–2013.
- [11] LACH G, SCHELLEKENS H, DINAN T G, et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides[J]. *Neurotherapeut*, 2018, 15(1): 36–59.
- [12] DAHLIN M, PRAST-NIELSEN S. The gut microbiome and epilepsy[J]. *EBioMed*, 2019, 44: 741–746.
- [13] LIN A, ZHENG W, HE Y, et al. Gut microbiota in patients with Parkinson’s disease in southern China[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 53: 82–88.
- [14] CATTANEO A, CATTANEO N, GALLUZZI S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 60–68.
- [15] BOGIATZI C, GLOOR G, ALLEN-VERCOE E, et al. Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 273: 91–97.
- [16] PLUTA R, JANUSZEWSKI S, CZUCZWAR S J. The Role of Gut Microbiota in an Ischemic Stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 915.
- [17] 杨悦, 杨春晓. 肠道菌群和缺血性脑卒中的研究进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32(5): 510–513.
- [18] 张梨, 吴梦竹, 宋霄汉, 等. 基于肠道菌群探讨玄府与糖尿病的发生发展关系[J]. *四川中医*, 2021, 39(11): 33–37.
- [19] GOLOMB S M, GULDNER I H, ZHAO A, et al. Multi-modal Single-Cell Analysis Reveals Brain Immune Landscape Plasticity during Aging and Gut Microbiota Dysbiosis[J]. *Cell Rep*, 2020, 33(9): 108438.
- [20] SINGH V, ROTH S, LLOVERA G, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428–7440.
- [21] XU K, GAO X, XIA G, et al. Rapid gut dysbiosis induced by stroke exacerbates brain infarction in turn[J]. *Gut*, 2021, 70(80): 1486–1494.

- [22] AGIRMAN G, YU K B. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 374(6571): 1087-1092.
- [23] 刘宁博, 孙慧霞, 袁媛, 等. 肠玄府理论在溃疡性结肠炎治疗中的运用探赜[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(5): 503-506.
- [24] BROUNS R, DE DEYN P P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(6): 483-495.
- [25] MICHEL L, PRAT A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(1): 15.
- [26] CHENG X, YANG Y L, YANG H, et al. Kaempferol alleviates LPS-induced neuroinflammation and BBB dysfunction in mice via inhibiting HMGB1 release and down-regulating TLR4 / MyD88 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 29-35.
- [27] SINGH A K, JIANG Y, GUPTA S. Effects of bacterial toxins on endothelial tight junction in vitro: a mechanism-based investigation[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2007, 17(6): 331-347.
- [28] 何金明, 胡华, 周德生, 等. 运用玄府理论治疗脑血管疾病探析[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(1): 181-183.
- [29] 王小强, 白雪. 开通玄府法对脑出血后血脑屏障双向调节的作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(11): 1530-1533.
- [30] 徐萍, 王小强, 白雪, 等. 从开阖枢理论浅析周细胞为“脑玄府-血脑屏障”的枢机结构[J]. *光明中医*, 2019, 34(18): 2776-2778.
- [31] 董丽, 张德绸, 江云东, 等. “风药开玄”理论在脑病治疗中的应用. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4933-4934.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)