

# 双歧杆菌三联活菌胶囊联合tDCS对脑卒中后认知障碍的效果探究



罗 挺<sup>1,2</sup>, 徐挺立<sup>1,2</sup>, 吴慧娟<sup>1,2</sup>, 祁敏芳<sup>1,2</sup>

1. 浙江省台州医院重症医学科/重症康复科 (浙江台州 318050)
2. 台州市康复医院重症医学科/重症康复科 (浙江台州 318050)

**【摘要】目的** 探究双歧杆菌三联活菌胶囊 (BVC) 联合经颅直流电刺激 (tDCS) 对脑卒中后认知障碍 (PSCI) 患者的疗效。**方法** 本研究回顾性纳入了 2022 年 1 月至 2024 年 1 月台州市康复医院诊疗的 PSCI 患者。根据治疗方案分为联合组 (BVC 联合 tDCS) 和 tDCS 组 (tDCS)。疗效指标在 4 周后进行评估, 包括临床有效率、认知功能 [ 简易智力状态检查量表 (MMSE) ] 评分和 [ 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) ] 评分)、睡眠质量 [ 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI 评分) ]、生活质量 [ 卒中专用生活质量量表 (SS-QOL 评分) ] 和神经生化指标 [ 同型半胱氨酸 (Hey)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经元特异性烯醇化酶 (NES) ] 变化情况。**结果** 研究共纳入 95 例患者, 联合组 53 例, tDCS 组 42 例。联合组临床有效率高于 tDCS 组 ( $P<0.05$ )。治疗后, tDCS 组和联合组 MoCA 评分、MMSE 评分、SS-QOL 评分较治疗前均显著上升 ( $P<0.05$ ), 而 PSQI 评分较治疗前显著下降 ( $P<0.05$ ); 此外, 联合组 MoCA 评分、MMSE 评分和 SS-QOL 评分显著高于 tDCS 组 ( $P<0.05$ ), 而 PSQI 显著低于 tDCS 组 ( $P<0.05$ )。联合组治疗后 Hey 和 NSE 水平显著低于 tDCS 组, 而 BDNF 水平显著高于 tDCS 组 ( $P<0.05$ )。**结论** BVC 联合 tDCS 治疗能显著改善 PSCI 的认知功能, 提高睡眠质量和生活质量, 其机制可能与下调神经递质水平有关。

**【关键词】** 益生菌; 经颅直流电刺激; 脑卒中后认知障碍; 短期疗效

**【中图分类号】** R971

**【文献标识码】** A

## Efficacy of bifidobacterium triple viable capsules combined with transcranial direct current stimulation in patients with post-stroke cognitive impairment

LUO Ting<sup>1,2</sup>, XU Tingli<sup>1,2</sup>, WU Huijuan<sup>1,2</sup>, QI Minfang<sup>1,2</sup>

1. Department of Intensive Care Medicine/Intensive Rehabilitation, Taizhou Hospital of Zhejiang Province Affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

2. Department of Intensive Care Medicine/Intensive Rehabilitation, Taizhou Rehabilitation Hospital, Taizhou Enze Medical Center, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Corresponding author: QI Minfang, Email: 13511433125@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the efficacy of bifidobacterium triple viable capsules (BVC) combined with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods** Patients diagnosed and treated with PSCI in Taizhou Rehabilitation Hospital between January 2022 and January 2024 were retrospectively included. They were divided into a combination group (BVC combined with tDCS) and a tDCS group (tDCS) according to the treatment

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412065

基金项目: 台州市科技计划项目 (1902ky70)

通信作者: 祁敏芳, 硕士, 副主任医师, Email: 13511433125@163.com

regimens. Efficacy endpoints included clinical effective rate, as well as alterations in cognitive function (MMSE and MoCA scores), sleep quality (PSQI score), quality of life (SS-QOL score), the change of neurochemical indicators (Hcy, BDNF, and NES) were evaluated after 4 weeks. **Results** A total of 95 patients were included in the study, with 53 in the combination group and 42 in the tDCS group. The clinical effective rate in the combination group was significantly higher than that in the tDCS group ( $P<0.05$ ). After treatment, the MoCA score, MMSE score, and SS-QOL score in both groups increased significantly compared with the baseline values, whereas the PSQI score decreased significantly ( $P<0.05$ ). In addition, the MoCA score, MMSE score, and SS-QOL score in the combination group were significantly higher than those in the tDCS group ( $P<0.05$ ), while the PSQI score was significantly lower than that in the tDCS group ( $P<0.05$ ). Otherwise, the levels of Hcy and NSE in the combination group after treatment were significantly lower than those in the tDCS group ( $P<0.05$ ), while the level of BDNF was significantly higher than that in the tDCS group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** BVC combined with tDCS can improve cognitive function, sleep quality, and quality of life in patients with PSCI effectively, which may be related to the downregulation of neurochemical levels.

**【Keywords】** Probiotics; Transcranial direct current stimulation; Post-stroke cognitive impairment; Short-term efficacy

脑卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 是脑卒中患者常见的并发症之一, 严重影响患者的生活质量和社会功能<sup>[1]</sup>。据流行病学研究显示, PSCI 的平均发病率为 55.9%, 其中约 1/3 的患者会发展为卒中后痴呆<sup>[2-3]</sup>。PSCI 不仅限制了患者进行有意识的学习及运动训练, 而且对其运动功能的恢复、自我照顾及社区活动的参与造成了严重影响, 导致患者生存质量低下, 给社会和家庭带来巨大的负担<sup>[4]</sup>。

近年来, 非侵入性脑刺激技术, 特别是经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS), 因其能够调节大脑皮层兴奋性、增强可塑性而受到广泛关注。目前研究认为 tDCS 提高大脑皮层兴奋性及增强可塑性主要通过两种机制: 一是 tDCS 使细胞膜电位去极化, 调节离子通道, 降低神经元兴奋阈值, 从而提高大脑皮层兴奋性; 二是 tDCS 促进多巴胺释放, 影响谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸释放, 间接提高大脑皮层兴奋性, 增强可塑性<sup>[5]</sup>。多项临床研究证实 tDCS 可改善 PSCI 患者认知功能和日常生活能力<sup>[6-7]</sup>。

益生菌疗法作为一种新兴的治疗手段, 也显示出对认知功能的潜在益处。双歧杆菌三联活菌胶囊 (bifid triple viable capsules, BVC) 是一种包含长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌的活菌制剂, 能够在整个肠道黏膜表面形成生物屏障, 阻止致病菌对人体的侵袭、抑制有害菌产生的内毒素, 维持人体肠道正常生理功能<sup>[8-9]</sup>。BVC 对肠道菌群的影响是多方面的。长型双歧杆菌能够

利用肠道内的低聚糖等物质, 产生短链脂肪酸, 如乙酸、丙酸和丁酸等。这些短链脂肪酸不仅为肠道上皮细胞提供能量, 还能调节肠道 pH 值, 创造一个不利于有害菌生长的环境, 从而间接影响肠道菌群的组成。嗜酸乳杆菌可分泌细菌素抑制大肠杆菌、沙门氏菌等有害菌的生长, 保证有益菌在肠道菌群中的优势地位。粪肠球菌则可以通过与其他细菌竞争营养物质, 如铁离子、氨基酸等, 影响肠道菌群的丰度和多样性。此外, 有研究结果证实, 益生菌能够改善脑血液循环、调节大脑神经递质和代谢物浓度、恢复神经纤维完整性, 从而促进大脑活动, 改善大脑内部相对应的功能障碍<sup>[10]</sup>。

PSCI 的诊疗是一个涉及药物治疗、非药物治疗、康复训练等综合治疗模式, 其主要目的是延缓认知障碍的进一步下降、提高认知水平、改善精神行为症状和提高日常生活能力<sup>[3]</sup>。目前, 鲜有研究探究 BVC 联合 tDCS 对 PSCI 患者的疗效。基于此, 本研究旨在探究 BVC 联合 tDCS 对 PSCI 患者认知功能、睡眠质量及生活质量的影响, 并从神经生化指标初步探究 BVC 治疗 PSCI 的潜在机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2022 年 1 月至 2024 年 1 月台州市康复医院诊治的 PSCI 患者为研究对象。纳入标准: ①根据相关指南或专家共识<sup>[3]</sup>, 符合 PSCI

诊断标准；②年龄在 50~80 岁之间，性别不限；③首次发病。排除标准：①甲状腺疾病、脑肿瘤、脑外伤等引起的认知障碍；②合并心、肝、肾等器质性疾病者；③合并抑郁症、精神分裂症、躁狂症等精神疾病者；④合并免疫系统疾病者。本研究方案经台州市康复医院伦理审查委员会批准（伦理审批号：K20241101），并豁免患者知情同意。

## 1.2 干预措施

根据治疗方案将患者分为联合组（BVC 联合 tDCS）和 tDCS 组（tDCS）。两组患者采用经颅直流电刺激仪（江西华恒京兴医疗科技有限公司，型号：MBM-I）进行 tDCS 治疗，具体方法为：①清理患者头部治疗部位表面油脂后，在头部戴上电极帽，将使用生理盐水浸湿后的电极片按照处方置于对应的治疗部位，阳极置于左前额叶背外侧区，阴极置于右前额叶背外侧区，电流强度为 2 mA，每次 20 min；②频率：每天 1 次，每周 5 次，连续 4 周。联合组在 tDCS 的基础上，口服 BVC 治疗，具体为：双歧杆菌三联活菌胶囊（上海上药信宜药厂有限公司，规格：210 mg/粒，批号：22120240651）840 mg/次，tid，连续 4 周。

## 1.3 观察指标

### 1.3.1 治疗有效率

临床疗效判断主要基于治疗前后认知功能变化情况<sup>[11]</sup>，可分为显效 [疗效指数 (efficacy index, EI)  $\geq 20\%$ ]、有效 ( $12\% \leq EI < 20\%$ ) 和无效 ( $EI < 12\%$ )。蒙特利尔认知功能评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评估方法见“1.3.2”项。EI 和治疗有效率计算公式如下所示：

$$EI = (\%) \frac{\text{治疗前 MoCA} - \text{治疗后 MoCA}}{\text{治疗前 MoCA}} \times 100\%$$

$$\text{治疗有效率} = (\%) \frac{\text{显效} + \text{有效}}{\text{显效} + \text{有效} + \text{无效}} \times 100\%$$

### 1.3.2 认知功能、睡眠质量及生活质量

①采用 MoCA<sup>[12]</sup> 和简易智力状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMES)<sup>[13]</sup> 评估 PSCI 患者治疗前后认知功能变化情况。MoCA 评估多个不同的认知领域，包括注意力与集中、执行功能、记忆、语言、视空间技能、抽象思维、计算和定向力；总分 30 分，根据不同的分值范

围可分为痴呆 (MoCA  $< 19$  分)、轻度认知障碍 ( $19 \text{ 分} \leq \text{MoCA} < 26$  分) 和正常 (MoCA  $\geq 26$  分)。MMES 包括以下 7 个方面：时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间；共 30 项题目，每项回答正确得 1 分，回答错误或答不知道评 0 分，量表总分范围为 0~30 分；测验成绩与文化水平密切相关，正常界值划分标准为：文盲  $> 17$  分，小学  $> 20$  分，初中及以上  $> 24$  分。

②匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)：PSQI 量表包含 19 个自报项目，分为 7 个子项：主观睡眠质量、入睡潜伏期、睡眠时长、习惯性睡眠效率、睡眠障碍、睡眠药物使用和日间功能障碍。量表的总分是通过这 7 个分量表的得分相加得出的，得分越高表示睡眠质量越差。

③卒中专用生活质量量表 (Stroke-Specific Quality of Life Scale, SS-QOL)<sup>[14]</sup>：SS-QOL 是一个专门用于评估卒中患者健康相关生活质量工具，包含 49 个项目，涵盖 12 个领域，总分 70 分，得分越高提示生活质量越高。

### 1.3.3 神经生化指标

通过住院或门诊电子病例系统获取 PSCI 患者治疗前和治疗后 (4 周) 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)。

## 1.4 统计学分析

使用 SPSS 26.0 统计分析数据。正态分布计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较或前后比较使用独立样本  $t$  检验或配对样本  $t$  检验；计数资料采用  $n(\%)$  表示，组间比较使用卡方检验或 Fisher 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共纳入 95 例 PSCI 患者，联合组 53 例，tDCS 组 42 例。两组年龄、性别、病程等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体见表 1。

### 2.2 临床疗效

治疗后联合组治疗有效率高于 tDCS 组 ( $P < 0.05$ )，具体见表 2。

表1 联合组和tDCS组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the combination and tDCS groups

特征	tDCS组 (n=42)	联合组 (n=53)	$t/\chi^2$	P
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	64.40 ± 9.89	64.58 ± 8.77	-0.094	0.925
性别 [n (%)]			0.101	0.750
女	18 (42.86)	21 (39.62)		
男	24 (57.14)	32 (60.38)		
病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	15.84 ± 7.92	15.38 ± 7.57	0.291	0.772
文化程度 [n (%)]			0.040	0.980
小学	15 (35.71)	19 (35.85)		
初中	16 (38.1)	21 (39.62)		
高中及以上	11 (26.19)	13 (24.53)		
基础疾病 [n (%)]				
高血压病	21 (50)	25 (47.17)	0.075	0.784
糖尿病	14 (33.33)	17 (32.08)	0.017	0.897
冠心病	13 (30.95)	18 (33.96)	0.097	0.756

表2 tDCS组和联合组临床疗效比较 [n (%)]

Table 2. Comparison of clinical efficacy in the tDCS and combination groups [n (%)]

临床疗效	tDCS组 (n=42)	联合组 (n=53)	$\chi^2$	P
显效	14 (33.33)	25 (47.17)		
有效	17 (40.48)	23 (43.40)		
无效	11 (26.19)	5 (9.43)		
治疗有效率	31 (73.81)	48 (90.57)	4.698	0.030

### 2.3 认知功能、睡眠质量和生活质量

治疗前，两组 MoCA 评分、MMSE 评分、SS-QOL 评分和 PSQI 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后，两组 MoCA 评分、MMSE 评分、SS-QOL 评分较治疗前均显著上升，而 PSQI 评分较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ )。此外，联合组 MoCA 评分、MMSE 评分、SS-QOL 评分高于 tDCS 组，且 PSQI 评分低于 tDCS 组 ( $P < 0.05$ )。

具体见图 1。

### 2.4 神经生化指标

治疗前，两组 Hcy、NSE 和 BDNF 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组 Hcy 和 NSE 水平较治疗前显著下降，而 BDNF 水平较治疗前显著上升 ( $P < 0.05$ )。此外，联合组 Hcy 和 NSE 水平显著低于 tDCS 组，且 BDNF 水平显著高于 tDCS 组 ( $P < 0.05$ )。具体见表 3。

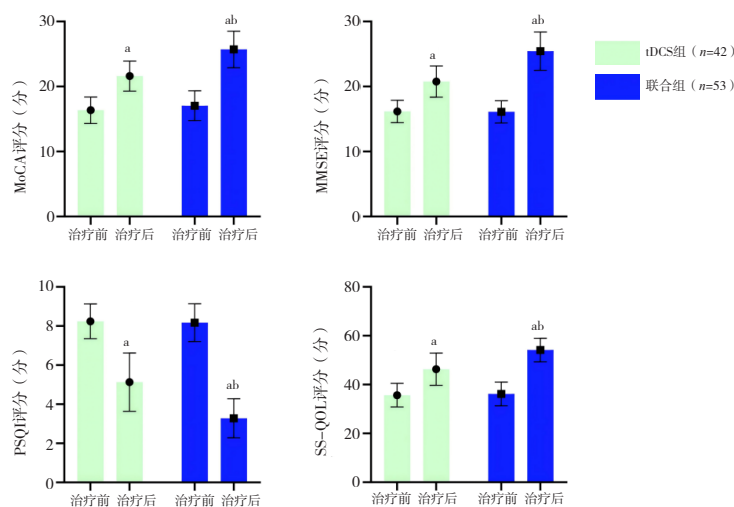


图1 tDCS组和联合组认知功能、睡眠质量和生活质量比较

Figure 2. Comparison of cognitive function, sleep quality and quality of life between the tDCS and combination groups

注：与同组治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与同期tDCS组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 tDCS组和联合组神经生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3. Comparison of neurobiochemical measures between tDCS and combination groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	tDCS组 (n=42)	联合组 (n=53)	t	P
Hcy (mmol/L)				
治疗前	21.83 ± 1.56	21.75 ± 1.59	0.244	0.808
治疗后	15.31 ± 1.31 <sup>a</sup>	11.97 ± 0.99 <sup>a</sup>	0.003	<0.001
NES (g/L)				
治疗前	66.39 ± 2.53	65.74 ± 2.29	1.301	0.197
治疗后	58.82 ± 2.01 <sup>a</sup>	55.44 ± 2.73 <sup>a</sup>	0.009	<0.001
BDNF (ng/mL)				
治疗前	13.03 ± 1.22	13.22 ± 1.22	-0.769	0.444
治疗后	15.14 ± 1.18 <sup>a</sup>	18.57 ± 1.73 <sup>a</sup>	-11.474	<0.001

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

PSCI 发病率高 (约 55.9%), 且 1/3 患者进展为卒中后痴呆 [2-3], 严重影响患者的生活质量和社会功能 [1]。tDCS 作为一种非侵入性脑刺激技术, 已被证明可以改善大脑皮层的兴奋性, 从而可能增强认知功能 [5]。本研究拟通过回顾性病例对照研究探讨 BVC 联合 tDCS 在 PSCI 患者中的治疗效果, 以期为 PSCI 患者提供更多的治疗选择及参考。

本研究结果显示, 联合组的治疗有效率显著高于 tDCS 组 (90.57% vs. 73.81%), 与既往研究大致相符 [15]。该结果提示, BVC 辅助 tDCS 治疗可提升 tDCS 治疗效果。MoCA 和 MMSE 是评估认知功能的重要工具, 涉及记忆、注意力、执行功能和语言能力等多方面内容。本研究显示, 联合组治疗后 MoCA 评估和 MMSE 评分大于 tDCS 组, 表明联合治疗可能对 PSCI 患者的认知功能有更显著的正面影响。联合治疗的协同效应可能在于 BVC 对肠道微生物群的调节作用, 这种调节可能通过肠-脑轴影响大脑功能和认知过程 [16], 从而提高了治疗效果。此外, 联合组治疗后 PSQI 评分低于 tDCS 组, 而 SS-QOL 评分大于 tDCS 组, 提示联合治疗不仅改善了 PSCI 患者的睡眠质量, 还提高了生活质量。睡眠质量与肠道菌群之间存在着密切的关系。研究表明, 肠道微生物群的多样性与人类的睡眠生理学可能通过肠-脑轴相关联 [17]。此外, 肠道微生物群能够通过产生代谢物, 如短链脂肪酸, 影响宿主的生理和心理健康, 包括睡眠质量 [18]。此外, 睡眠模式和肠道菌群的组成相互影响, 不规律的睡眠可能导致肠道菌群失衡, 进而影响免疫系统和炎症反应, 这些都是影

响睡眠质量的重要因素 [19]。因此, 可合理推测联合治疗显著改善睡眠质量可能是由于 BVC 对肠道菌群的调节作用。

Hcy 是一种氨基酸, 与认知功能及睡眠质量关系密切。研究表明高 Hcy 血症是血管性痴呆和阿尔茨海默病的重要危险因素之一, 降低 Hcy 水平可能有助于减缓认知功能下降的进程, 改善患者的认知状况 [20]。此外, 高水平的 Hcy 可能通过多种机制对神经元产生毒性作用, 从而影响神经元的正常功能, 损害认知能力 [21]。Hcy 水平升高也可能干扰 5-羟色胺 (与睡眠调节密切相关的神经递质) 的合成, 从而导致睡眠障碍, 如入睡困难、睡眠浅、多梦等 [22]。NSE 属于一种烯醇化酶, 其主要参与调控糖酵解, 多分布在神经内分泌细胞及神经元中 [23]。在脑梗死后, NSE 水平的升高与神经损伤的程度相关, 严重的神经元损伤影响认知功能, 因此 NSE 水平可作为评估认知功能受损程度的一个参考指标 [24]。BDNF 是一种对神经元生长和存活至关重要的蛋白质。在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病中, 患者大脑中的 BDNF 水平往往下降 [25]。补充 BDNF 或激活其信号通路可改善认知功能 [26]。此外, BDNF 在中枢神经系统中参与调节生物钟和睡眠-觉醒周期。在睡眠期间, BDNF 的合成和释放、维持正常的睡眠生理过程 [27]。综上所述, Hcy、NSE 和 BDNF 与认知功能及睡眠质量直接相关。本研究结果显示两组 PSCI 患者治疗后 Hcy 和 NSE 水平显著下降, 而 BDNF 水平显著上升, 尤其是在联合治疗组中。该结果提示 BVC 和 tDCS 可能通过调节上述神经生化指标发挥协同作用, 促进神经保护和修复过程。

本研究的结果为 PSCI 的治疗提供了新的视

角, 即通过联合使用 BVC 和 tDCS, 可能实现更好的治疗效果。这为临床医生提供了一种潜在的、非药物治疗 PSCI 的新策略。然而, 本研究的局限性在于其回顾性设计和相对较小的样本量, 这限制了结论的外推性。未来的研究应采用前瞻性、随机对照试验设计, 以验证这些发现, 并进一步探索 BVC 和 tDCS 联合治疗的长期效果和潜在机制。此外, 研究还应考虑不同患者群体的治疗效果差异, 以及如何优化治疗方案以满足个体化治疗的需求。

### 参考文献

- 1 张雅芝, 厉春林, 胡娜, 等. 认知干预对脑卒中后轻度认知障碍患者认知功能影响的网状 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(10): 1148–1155. [Zhang YZ, Li CL, Hu N, et al. Efficacy of cognitive intervention on cognitive function in patients with mild cognitive impairment after stroke: a network meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2023, 23(10): 1148–1155.] DOI: 10.7507/1672-2531.202211125.
- 2 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158–166. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.02.010.
- 3 汪凯, 董强. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376–389. [Wang K, Dong Q. Expert consensus on the management of cognitive impairment after stroke 2021 [J]. Chinese Journal of Stroke, 2021, 16(4): 376–389.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.04.011.
- 4 Lu Q, Yu A, Pu J, et al. Post-stroke cognitive impairment: exploring molecular mechanisms and omics biomarkers for early identification and intervention [J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1375973. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1375973.
- 5 Talar K, Vetrovsky T, van Haren M, et al. The effects of aerobic exercise and transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2022, 81: 101738. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101738.
- 6 宋梦涵, 朱其秀, 高呈飞, 等. 经颅直流电刺激联合认知康复训练对脑卒中后认知障碍的疗效观察及分析 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8379–8385. [Song MH, Zhu QX, Gao CF, et al. Effect and analysis of transcranial direct current stimulation combined with cognitive rehabilitation training on post-stroke cognitive impairment [J]. Advances in Clinical Medicine, 2023, 13(5): 8379–8385.] DOI: 10.12677/ACM.2023.1351172.
- 7 Das N, Spence JS, Aslan S, et al. Cognitive training and transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: a randomized pilot trial [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 307. DOI: 10.3389/fnins.2019.00307.
- 8 Li S, Yin Y, Xiao D, et al. Supplemental bifid triple viable capsule treatment improves inflammatory response and T cell frequency in ulcerative colitis patients [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 314. DOI: 10.1186/s12876-021-01887-2.
- 9 Yu J. Bifidobacterium triple viable powder/capsule: how effective it is against gastrointestinal diseases? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2023, 38(7): 1013–1014. DOI: 10.1111/jgh.16283.
- 10 Snigdha S, Ha K, Tsai P, et al. Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan. Pharmacol Ther, 2022, 231: 107978. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107978.
- 11 王灵俊, 陈华群, 王锦燕, 等. 柴牡醒脑汤加减联合奥拉西坦对老年脑卒中认知功能障碍患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 89–91. [Wang LJ, Chen HQ, Wang JY, et al. Clinical effects of modified Chaimu Xingnao decoction combined with oxiracetam on patients with cognitive dysfunction of senile stroke [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2021, 43(1): 89–91.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.017.
- 12 胡新耀, 洪登攀, 王文升, 等. 心胆肾针灸整合方案治疗脑卒中后认知障碍的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 321–324. [Hu XY, Hong DP, Wang WS, et al. Clinical study on the integrated program of cardiobiliary and renal acupuncture for cognitive impairment after stroke [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease, 2020, 18(2): 321–324.] DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.02.033.
- 13 许朝卿, 孙鑫海, 舒龙, 等. 银杏达莫联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中后认知功能障碍患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1846–1850. [Xu CQ, Sun XH, Shu L, et al. Clinical trial of Ginkgo leaf extract and dipyrindamole combined with butylphthalide in the treatment of patients with cognitive impairment after ischemic stroke [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(14): 1846–1850.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.14.019.
- 14 汪金字, 程为平, 程光宇. 化痰涤痰益智方结合认知康复训练对卒中后认知障碍的临床疗效及肠道菌群多样性的影响 [J]. 中医药信息, 2024, 41(8): 47–51, 57. [Wang JY, Cheng WP, Cheng GY. Clinical efficacy of Huayu Ditan Yizhi formula combined with cognitive rehabilitation training on post-stroke cognitive impairment and its effect on gut microbiota diversity [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2024, 41(8): 47–51, 57.] DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20240808.
- 15 唐志会, 苏牟潇, 魏继鸿, 等. 经颅直流电刺激联合益生菌对脑卒中后认知功能障碍患者的作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(2): 185–189. [Tang ZH, Su MX, Wei JH, et al. Effects of transcranial direct current stimulation combined with probiotics on patients with cognitive impairment after stroke [J]. Chinese Journal of Microecology, 2023, 35(2): 185–189.] DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202302010.
- 16 Lu S, Zhao Q, Guan Y, et al. The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases: a systematic review [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117207. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117207.
- 17 Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans [J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0222394. DOI: 10.1371/journal.pone.0222394.

- 18 Wang X, Wang C, Liu K, et al. Association between sleep-related phenotypes and gut microbiota: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1341643. DOI: [10.3389/fmicb.2024.1341643](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1341643).
- 19 Han M, Yuan S, Zhang J. The interplay between sleep and gut microbiota[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 180: 131–146. DOI: [10.1016/j.brainresbull.2021.12.016](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.12.016).
- 20 王守章, 饶容丽, 许涵玉, 等. 脑小血管疾病患者认知行为功能变化及其与血清 Hcy 和 CysC 水平的相关性研究 [J]. *中国基层医药*, 2022, 29(10): 1447–1451. [Wang SZ, Rao RL, Xu HY, et al. Changes in cognitive and behavioral function in patients with cerebral small vessel disease and their correlation with serum homocysteine and cystatin C levels[J]. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*, 2022, 29(10): 1447–1451.] DOI: [10.3760/cma.j.cn341190-20210911-01049](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn341190-20210911-01049).
- 21 贾娇坤, 刘艳芳, 张佳, 等. 血清同型半胱氨酸与认知障碍的相关性研究 [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2022, 14(7): 15–20. [Jia JK, Liu YF, Zhang J, et al. The association between serum homocysteine and cognitive impairment[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2022, 14(7): 15–20.] DOI: [10.12037/YXQY.2022.07-03](https://doi.org/10.12037/YXQY.2022.07-03).
- 22 赵娜, 谢晨, 杨文佳, 等. 中枢五羟色胺与睡眠-觉醒 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(7): 454–458. [Zhao N, Xie C, Yang WJ, et al. Central serotonin and sleep-wake[J]. *Journal of Brain and Nervous Diseases*, 2023, 31(7): 454–458.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-LYSJ202307016.htm>.
- 23 曹慧, 周晓茂, 胡臻妮, 等. 重复经颅磁刺激联合酸冰刺激疗法对脑卒中后吞咽障碍的干预作用 [J]. *西部医学*, 2023, 35(10): 1528–1532. [Cao H, Zhou XM, Hu ZN, et al. Intervention treatment of repeated transcranial magnetic stimulation combined with acid-ice stimulation therapy for swallowing disorders after stroke[J]. *Medical Journal of West China*, 2023, 35(10): 1528–1532.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.023).
- 24 严兴丽, 冶生寿, 祁秀丽. 脑卒中患者血清细胞因子水平与血管性认知障碍相关性分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(9): 469–471. [Yan XL, Ye SS, Qi XL. Correlation analysis between serum cytokine levels and vascular cognitive impairment in stroke patients[J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2019, 14(9): 469–471.] DOI: [10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.09.012](https://doi.org/10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.09.012).
- 25 刘凤, 刘利民, 巫晓宇, 等. 脑源性神经营养因子失衡在神经退行性疾病中的作用及治疗应用研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(3): 295–300. [Liu F, Liu LM, Wu XY, et al. Recent advance in role and treatment of brain-derived neurotrophic factor imbalance in neurodegenerative diseases[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2023, 22(3): 295–300.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115354-20220906-00615](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115354-20220906-00615).
- 26 栗文静, 白艳杰. 针刺调节 BDNF/TrkB 信号通路改善中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2024, 45(4): 530–538. [Li WJ, Bai YJ. Research progress of acupuncture in improving central nervous system diseases by regulating BDNF/TrkB signaling pathway[J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2024, 45(4): 530–538.] DOI: [10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ\(med.sci\).20240617.002](https://doi.org/10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20240617.002).
- 27 Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation[J]. *Ann Med*, 2016, 48(1–2): 42–51. DOI: [10.3109/07853890.2015.1131327](https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1131327).

收稿日期: 2024 年 10 月 17 日 修回日期: 2024 年 12 月 09 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮