Modern Practical Medicine, November 2025, Vol.37, No.11

·论　著·

利福昔明经脑肠轴促进脊髓损伤修复的研究

徐宏，李雅婷，李青，施伟峰

【摘要】目的　探讨利福昔明对脊髓损伤大鼠肠道微生态及对损伤修复的影响。方法　选取 8 周龄雌性 Wistar 大鼠 20 只，随机分为 4 组（每组 5 只）：A 组进行模拟手术，给予安慰剂；B 组接受模拟手术，并接受利福昔明治疗；C 组脊髓损伤造模后给予安慰剂；D 组脊髓损伤造模后给予利福昔明。检测各组大鼠脊髓的组织学变化，核因子（NF）-κB 表达，肠屏障功能和肠道菌群的变化。结果　利福昔明干预可明显改善脊髓损伤后的运动功能评分，抑制局部炎症因子激活，同时缩小脊髓组织空洞（均 $P < 0.05$）。利福昔明干预可有效降低脂多糖结合蛋白的表达，同时上调部分黏蛋白家族成员和紧密连接成分的表达（均 $P < 0.05$）。利福昔明显著改善了脊髓损伤后大鼠的肠道群落结构。结论　利福昔明可促进脊髓损伤大鼠运动功能的恢复，改善损伤脊髓的病理改变，抑制 NF-κB 的激活，优化脊髓微环境，减轻脊髓损伤引起的肠道屏障功能破坏。

【关键词】　利福昔明；脊髓损伤；肠道菌群；肠屏障功能；脑肠轴
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.003
【中图分类号】　R744　　【文献标志码】　A　　【文章编号】　1671-0800(2025)11-1108-05

Rifaximin promotes the repair of spinal cord injury *via* the brain-gut axis

XU Hong, LI Yating, LI Qing, SHI Weifeng (Hangzhou Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, 311200 Hangzhou, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective　To investigate the regulatory effect of rifaximin on intestinal microecology after spinal cord injury, and its restorative effect on spinal cord injury. **Methods**　Twenty 8-week-old female Wistar rats were selected and randomly divided into four groups (five rats in each group): Group A underwent a simulation operation and was given a placebo; Group B received simulated surgery and rifaximin treatment; Group C was given a placebo after spinal cord injury modeling; Group D was given rifaximin after spinal cord injury modeling. The histological changes of the spinal cord, nuclear factor (NF)-κB expression, intestinal barrier function and intestinal flora changes in each group were detected. **Results**　Rifaximin significantly improved the motor function after spinal cord injury, inhibited the activation of local inflammatory factors, and reduced the spinal cord tissue cavity (all $P < 0.05$); it could also reduce the expression of lipopolysaccharide binding protein, upregulate the expression of some mucin family members and tight junction components, improve the community structure (all $P < 0.05$). **Conclusions**　Rifaximin can promote the recovery of motor function in rats with spinal cord injury, improve the pathological changes of injured spinal cord, inhibit the activation of NF-κB, optimize the microenvironment of the spinal cord, and alleviate the intestinal barrier function damage caused by spinal cord injury.

【Key words】　Rifaximin; Spinal cord injury; Gut microbiota; Intestinal barrier function; Brain-gut axis

[Modern Practical Medicine,2025,37(11):1108-1112]

创伤性脊髓损伤是一种高度复杂和严重的脊柱外科疾病，致残率和病死率均较高。脊髓损伤常引起多种并发症，其中以胃肠功能障碍尤为突出。脊髓损伤后，异常的自主神经反射导致对肛门括约肌失去控制，引起腹胀和肠道功能障碍。此外，神经损伤会损害肠道运输功能，限制必需营养物质向远端结肠微生物群落的传递。研究表明，脊髓损伤患者肠道功能恢复的重要性可能超过运动功能的恢复，胃肠功能障碍直接影响脊髓损伤患者的身心健康和整体生活质量[1]。脊髓损伤后，脑肠轴，即大脑和胃肠道系统之间的主要双向通信通路，均受到明显影响[2]。脊髓损伤患者缺乏中枢神经系统对胃肠道系统的控制，常表现为神经性肠功能障碍，导致患者肠道

基金项目：　浙江省医药卫生科技计划项目（2022RC243）；浙江省中医药科技项目（2024ZR152）

作者单位：　311200 杭州，杭州市萧山区中医院（徐宏、李青、施伟峰）；浙江大学医学院附属第一医院（李雅婷）

通信作者：　施伟峰，Email：545852311@qq.com

菌群的组成发生显著变化；同时脊髓损伤会增加肠道通透性，引起肠道细菌易位、菌群多样性降低及菌群结构改变[3]。脊髓和肠道菌群之间存在双向调节机制，这被称为脊髓损伤肠道微生物群前馈和反馈机制[4]。肠道菌群失调会加重脊髓损伤后肠道功能障碍并促进神经炎症反应[5-6]。粪便微生物群移植、益生菌、饮食干预和其他疗法已被证明可以通过调节肠道微生物群在脊髓损伤中发挥神经保护作用[7]。

利福昔明通过与细菌 DNA 依赖性 RNA 聚合酶的β亚基作用来抑制细菌 RNA 合成，进而发挥其抗生素作用。研究表明，利福昔明干预可提高乳酸杆菌的相对丰度，并防止白介素 1β（interleukin-1β，IL-1β）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor α，TNF-α）升高，抑制应激诱导的黏膜炎症和受损的肠屏障功能所引起的肠道高通透性[8-9]。基于利福昔明的抗菌特性、良好的安全性、微生态调节和抑制炎症因子升高的能力，使其在不同的临床环境中，如脊髓损伤中的应用成为可能。因此，本研究通过分析利福昔明对脊髓损伤后肠道微生态的调节作用，探讨利福昔明对脊髓损伤的修复作用，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 实验动物 取 8 周龄雌性 Wistar 大鼠 20 只，体质量（180±10）g。实验动物来源于浙江省实验动物中心，实验动物许可证号：SCXK（浙）2019-0002。本研究获得浙江大学医学院附属第一医院实验动物伦理审查委员会批准。

1.2 动物模型建立及分组 麻醉后，通过椎板切除术暴露 T_{10} 脊髓，使用 IMPACTOR MODEL-II 打击器处理脊髓，脊髓损伤后 1 周内各大鼠接受相同护理。实验动物随机分为 4 组（每组 5 只）：A 组进行模拟操作，给予安慰剂；B 组接受模拟手术，并接受利福昔明治疗；C 组为脊髓损伤造模后给予安慰剂；D 组造模后给予利福昔明。A、B 组不进行脊髓损伤处理，但麻醉、暴露脊髓、术后护理、喂养等操作与模型组相同。B、D 组每天固定时间以 PBS 为溶剂口服利福昔明，A、C 组给予等量 PBS 作为安慰剂。利福昔明的日剂量为 1 mg/100 g，治疗或安慰剂给药持续 4 周。

1.3 行为学评价 采用脊髓损伤行为学评价（Basso-Beattie-Bresnahan，BBB）评价，评分时由一位研究人员提取大鼠，由另外两位不知分组情况的研究人员完成 BBB 评分。评分于术前及术后 1、3、5、7、14、21 及 28 d 进行。

1.4 大鼠脊髓取材 治疗 4 周后，以损伤脊髓区域为中心取 2 cm 带有椎体的组织块。脊髓标本分离取出，干燥后置于多聚甲醛溶液中并标注分组和编号。采用 HE 染色观察脊髓损伤组织的组织学变化。提取脊髓组织，用 RIPA 细胞裂解液匀浆提取蛋白。采用 WB 法检测脊髓组织中核因子（NF）-κB 蛋白表达水平。

1.5 肠屏障功能检测 术后 4 周取大鼠结肠组织行组织学检查。取 20 mg 组织样本，使用 RNeasy Mini 试剂盒获得 RNA。实时定量聚合酶链反应检测黏蛋白因子表达，检测肠屏障功能变化。使用 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 和 ChamQ SYBR qPCR Master MIX Kit 进行实验，引物序列见表 1。以脂多糖结合蛋白的表达作为评估肠道通透性的标志物，采用 ELISA 法测定脂多糖结合蛋白浓度，根据标准曲线的吸光度值计算脂多糖结合蛋白浓度。

1.6 肠道菌群评估 治疗 4 周后收集粪便标本。微生物 DNA 提取与 PCR 扩增过程采用 MagPure Soil DNA LQ 试剂盒。通过 Nano Drop 分光光度计和琼脂糖凝胶电泳对所提取的 DNA 浓度进行检测验证。以基因组 DNA 为模板，使用带有条形码标记的引物及 Tks Gflex DNA 聚合酶进行 PCR 扩增。扩增产物经由凝胶电泳确认质量，并利用 AMPure XP 磁珠进行纯化处理，随后进行二次 PCR 扩增。最终扩增子采用 Qubit dsDNA 检测试剂盒进行定量分析。将等量的纯化扩增子混合，准备用于后续测序工作。原始测序数据预处理采用 Cutadapt 软件完成。采用 QIIME2 软件进行α多样性和β多样性分析。

1.7 统计方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据分析。两组间根据正态分析结果，选择 *t* 检验或 Mann Whitney 检验。3 组及以上组间比较采用单因素方差分析，根据正态分析结果，选择 *t* 检验或 Wilcoxon 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 运动功能评估 脊髓损伤后大鼠运动功能明显

Modern Practical Medicine, November 2025, Vol.37, No.11

表 1　引物序列表

基因	正向序列(5'→3')	反向序列(5'→3')	大小(bp)
ZO-1	TGAGAAGCAGACACCCACTC	TTGGCAGAACACCATCAGAA	215
occludin	ACGGCTACGGTTACGGCTAT	ATCACCAAGGAAGCGATGAA	244
claudin-2	TGGGAAGGAACTGAAGGAAA	GGTGGGCTTTGTTGTTTGTT	113
claudin-4	CGAGGATGACTGACTGAAGG	AGGGTAGGTGGGTGGGTAAG	89
MUC2	GCCTCCCAAGCACTACTACG	GCAGACACCTTCCTGAGCAC	227
MUC4	CCGAGTTAGTTGTGCTGGGTA	CCCGTTGAAGGTGTATTTGG	100
MUC3	TGAAGAGGAAGGCAGAGCAT	TAGGGAGGGCTGGAAGTTG	216
Actin	CCCATCTATGAGGGTTACGC	TTTAATGTCACGCACGATTTC	150

受损。A、B 组各单项评分在术后第 1 天下降，并快速恢复，最低评分达到 19 分。术后 4 周内 C、D 组大鼠运动功能逐渐恢复，第 4 周时两组差异有统计学意义(U=3.00，P < 0.05)，见图 1。

2.2　脊髓组织学检查　光镜下观察脊髓组织切片 HE 染色。A、B 组脑白质和灰质结构完整，边界清晰，灰质内神经元分布均匀，形态正常，细胞和细胞核结构良好。C 组脊髓内大量空泡形成，细胞排列紊乱，细胞形态不规则，白质与灰质界限不清，炎性细胞大量涌入，伴瘢痕形成。D 组空洞缩小，同时保留了一些相对健康的组织，灰质内神经元结构异常，但形态部分恢复，见图 2。

2.3　炎症因子比较　WB 结果显示 C、D 组 NF-κB 表达差异有统计学意义(t=7.95，P < 0.05)，见图 3。

2.4　肠屏障功能检测　与 A、B 组相比，C、D 组脂多糖结合蛋白表达明显增加，且 C 组水平高于 D 组(t=6.72，P < 0.05)，见图 4A。进一步使用 qPCR 法检测回肠组织中黏蛋白的mRNA表达，结果显示，C 组出现特征性的病理改变，包括 ZO-1 蛋白解聚、黏蛋白家族成员和紧密连接成分表达减少(t≥3.50，均 P < 0.05)；这些异常的 mRNA 表达模式在 D 组中显著减弱，D 组中部分黏蛋白家族成员和紧密连接成分（Occludin、Claudin4 和 MUC2）较 C 组显著上调(t≥8.90，均 P < 0.05)，见图 4B。

2.5　肠道菌群多样性　在α多样性方面，Chao1、Good's coverage、observed species、PD whole tree、Shannon 和 Simpson 等算法一致表明，脊髓损伤前后肠道菌群的丰富度和均匀度差异均无统计学意义（均 P > 0.05)，见图 5。在β多样性方面，A、C、D 组微生物群结构可显著区分，见图 6。利福昔明干预显著缓解了在疾病条件下观察到的脱硫菌门丰度的降低。在科水平上，利福昔明显著增加了毛螺菌科、普雷沃菌科和 Oscillospiraceae 的丰度，降低了 Muribaculaceae、乳杆菌科和梭菌属的丰度。在属水平上，Prevotellaceae_UCG-001、Lachnospiraceae_NK4A136_group、Bacteroides 和 Roseburia 显著增加，而 Alloprevotella、Muribaculaceae 和 Lachnoclostridium 显著减少。

3　讨论

脊髓损伤患者的一个重要临床表现是神经源性肠道功能障碍，脊髓损伤后，交感神经中枢调节受损，肠道免疫平衡改变，肠道屏障功能受损，炎症过

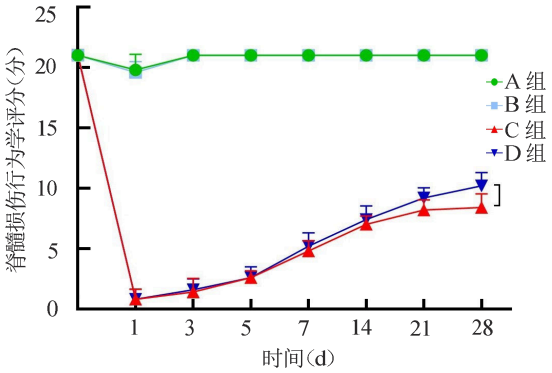
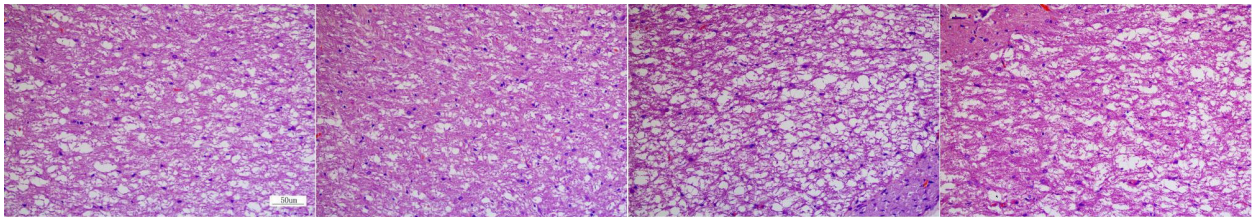


图 1　脊髓损伤行为学评分比较



A 组　B 组　C 组　D 组

图 2　脊髓组织学检查(HE 染色，×200)

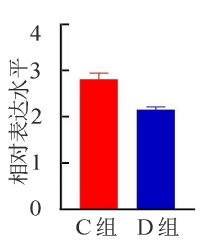
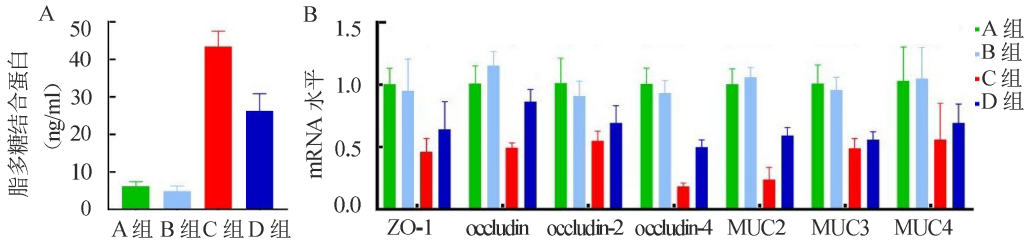


图 3　NF-κB 水平



注：A 为脂多糖结合蛋白的表达水平，B 为回肠组织中黏蛋白的 mRNA 表达水平

图 4　肠屏障功能检测

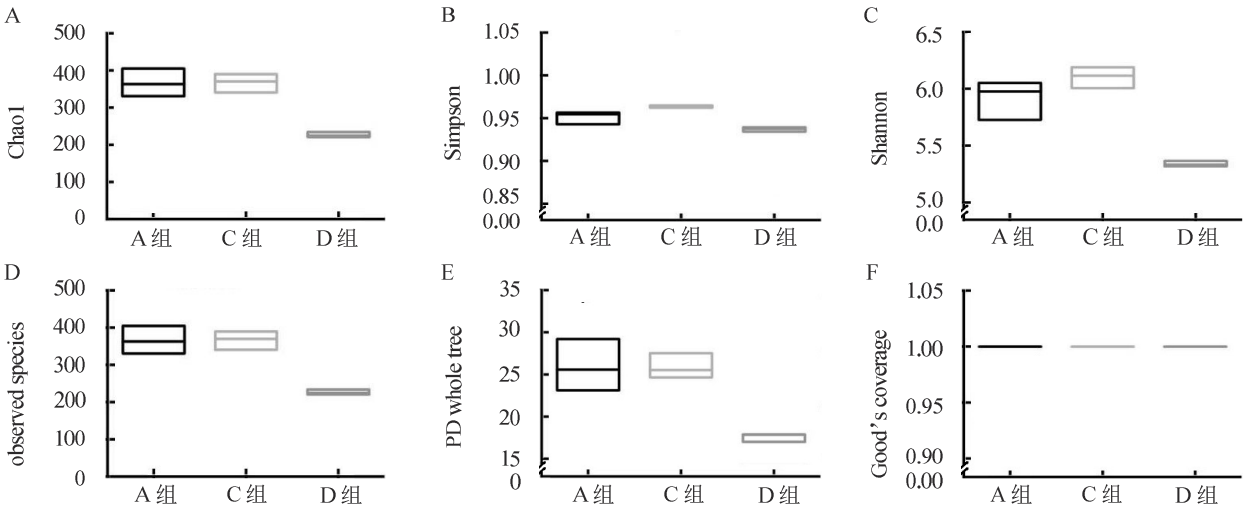


图 5　肠道菌群的丰富度和多样性

程和抗生素给药共同导致肠道微生物群的生态失调，加重胃肠道损害[10]。肠屏障完整性的改变和随后的胃肠功能障碍被认为是脊髓损伤后的重要病理生理改变。本研究利用脂多糖结合蛋白的表达水平作为评估肠道通透性的生物标志物。结果显示，脊髓损伤后 4 周，C、D 组脂多糖结合蛋白浓度较对照组明显升高，且 C 组高于 D 组（均 $P < 0.05$），证实利福昔明可显著降低脂多糖结合蛋白的表达。

为了进一步评估肠屏障功能的变化，本研究使用 qPCR 检测回肠组织中黏蛋白的 mRNA 表达水平，发现 C、D 组大鼠出现特征性的病理改变，包括 ZO-1 蛋白的分解和胞质内重新分布，以及 Claudin-2 的表达减少。然而，在利福昔明干预后，这些异常的 mRNA 表达明显减弱，这些发现进一步证实了利福昔明改善脊髓损伤后肠功能障碍的疗效。

脊髓损伤后的病理改变主要表现为损伤部位局部微环境的改变。炎症因子的激活是阻碍脊髓损伤后修复和再生过程的主要机制。NF-κB 是参与损伤部位炎症微环境发展的关键因素。本研究 Western blot 结果显示，与 C 组相比，D 组 NF-κB 蛋白表达明

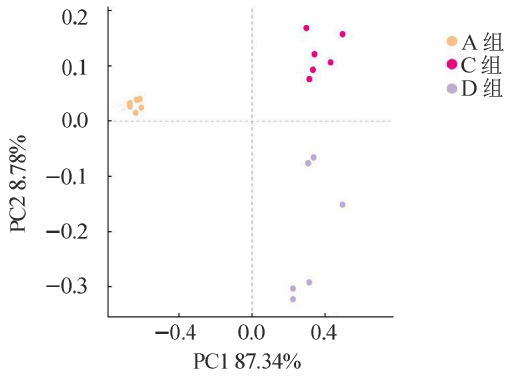


图 6　微生物群 PCoA 分析

显降低。这提示利福昔明干预可有效抑制脊髓损伤后局部炎症反应，从而减轻组织病理损伤，促进运动功能恢复。Kigerl 等[11]报道了类似的结果。肠道相关淋巴组织内炎症反应的特征是 B 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞、树突状细胞和巨噬细胞的数量增加，同时 CD^+T 淋巴细胞的数量减少。研究表明，粪便菌群移植干预降低了脊髓中炎症标志物 IL-1β和 NF-κB 的水平，提示粪便菌群移植减轻了持续的炎症，从而对脊髓损伤发挥神经保护作用[12]。此外，给予益生菌（VSL#3）可以通过增加肠系膜淋巴结内的 Treg

细胞促进抗炎反应，从而改善脊髓损伤后小鼠的运动功能恢复[13]。脊髓损伤可通过脑肠轴诱发胃肠功能障碍，导致肠道通透性增加、肠道菌群失调、肠道微生态平衡破坏。这种破坏会加重全身炎症反应，促进促炎细胞因子TNF-α和IL-1β的表达，触发核转录因子NF-κB的激活，从而形成级联反应，阻碍脊髓损伤修复。这些结果提示，脊髓损伤触发肠道内的生态失调反应，并提示肠道可能反向影响中枢神经系统内的神经炎症反应。鉴于肠道菌群组成对中枢神经系统稳态的影响，这些细菌群落在消化、免疫、疾病和健康等过程中的相互作用值得关注。

本研究发现，大鼠在损伤后运动功能明显丧失。术后1 d，A组大鼠运动功能迅速恢复至接近正常水平，利福昔明治疗对其运动功能无明显影响。造模后4周内，C、D组大鼠运动功能均逐渐改善，术后4周C、D组大鼠运动功能差异有统计学意义（$P<0.05$）。尽管口服利福昔明的脊髓损伤大鼠运动功能仍显著低于假手术组，但其恢复情况优于未服药的脊髓损伤大鼠。病理检查显示相似的结果。在脊髓损伤大鼠中，脊髓组织空化明显，表现为大量空泡，细胞结构紊乱，细胞形态多形性。损伤区域白质与灰质的不同程度的丧失，炎性细胞广泛浸润，瘢痕形成。在脊髓损伤大鼠口服利福昔明后，与未治疗组相比，正常组织保存显著增加，空洞缩小。

Jing等[12-13]利用粪便菌群移植干预脊髓损伤小鼠，进行了全面和多方面的分析。运动学评估结果显示，从伤后14 d开始，粪便菌群移植治疗显著改善后肢运动功能，这种改善持续到实验结束。免疫荧光染色进一步提示粪便菌群移植可促进创伤性脊髓损伤后神经元存活和轴突再生。研究表明，脊髓损伤引起的肠道菌群失衡可加重脊髓损伤后的病理损伤，阻碍功能恢复。相反，恢复肠道微生物群的平衡可促进损伤后的运动恢复[11, 13]。脊髓损伤后肠道菌群及相关代谢产物可能影响中枢神经元，从而影响脊髓损伤后的恢复。这些发现强调了肠道菌群失衡与脊髓损伤的显著相关性，并强调了肠道菌群在神经调节中的关键作用。

综上所述，脊髓损伤后肠道屏障功能降低，通透性增加，导致肠道菌群失衡。利福昔明干预可有效调节脊髓损伤后大鼠肠道菌群紊乱及肠道通透性变化。此外，利福昔明干预促进了脊髓损伤后大鼠的运动功能恢复，一定程度上抑制局部炎症因子表达，优化脊髓损伤部位微环境，从而减轻脊髓损伤亚急性期炎症反应引起的继发性损伤。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　徐宏、李雅婷：实验操作、论文撰写；施伟峰：数据整理、统计学分析；徐宏、李青、施伟峰：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] SEZER N. Chronic complications of spinal cord injury[J]. World J Orthop, 2015, 6(1): 24.

[2] SUNDMAN M H, CHEN N K, 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.

[3] ZHANG C, ZHANG W H, ZHANG J, et al. Gut microbiota dysbiosis in male patients with chronic traumatic complete spinal cord injury[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 353.

[4] WALLACE D J, SAYRE N L, PATTERSON T T, et al. Spinal cord injury and the human microbiome: Beyond the brain-gut axis[J]. Neurosurg Focus, 2019, 46(3): E11.

[5] CASTRO G A, ARNTZEN C J. Immunophysiology of the gut: A research frontier for integrative studies of the common mucosal immune system[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 1993, 265(4): G599-G610.

[6] RONG Z J, HUANG Y L, CAI H H, et al. Gut microbiota disorders promote inflammation and aggravate spinal cord injury through the TLR4/MyD88 signaling pathway[J]. Front Nutr, 2021, 8: 702659.

[7] CUI Y J, LIU J Y, LEI X, et al. Dual-directional regulation of spinal cord injury and the gut microbiota[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(3): 548-556.

[8] GAO J, GILLILLAND M, OWYANG C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: Unraveling a complex relationship[J]. Gut Microbes, 2014, 5(4): 571-575.

[9] XU D B, GAO J, GILLILLAND M III, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats[J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 484-496.e4.

[10] ZHANG Y W, LANG R, GUO S Y, et al. Intestinal microbiota and melatonin in the treatment of secondary injury and complications after spinal cord injury[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 981772.

[11] KIGERL K A, HALL J C E, WANG L L, et al. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury[J]. J Exp Med, 2016, 213(12): 2603-2620.

[12] JING Y L, YU Y, BAI F, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: Involvement of brain-gut axis[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 59.

[13] JING Y L, YANG D G, BAI F, et al. Melatonin treatment alleviates spinal cord injury-induced gut dysbiosis in mice[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(18): 2646-2664.

收稿日期：2025-06-20

（本文编辑：吴迪汉）