

疏脑解郁汤对卒中后抑郁患者肠道菌群的影响

冀旭艳, 张恒嘉, 李涛, 武飒, 卫治, 李宝玲*
(山西省中医院, 太原 030012)

[摘要] 目的:研究疏脑解郁汤对卒中后抑郁患者肠道菌群的影响。方法:选择中医辨证为气郁血瘀痰阻型卒中后抑郁患者60例,按随机数字表法分为观察组与对照组各30例。观察组口服疏脑解郁汤免煎剂,对照组口服盐酸帕罗西汀片,疗程8周。比较两组治疗前后中医证候积分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力(ADL)评分的变化情况;并通过高通量测序方法对两组患者治疗前后粪便中菌群多样性及各分类学水平分布变化情况进行分析。结果:①与本组治疗前比较,治疗后两组患者中医证候积分、HAMD评分、NIHSS评分均明显下降($P<0.05$),ADL评分明显上升($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组中医证候积分明显降低($P<0.05$),HAMD评分、NIHSS评分、ADL评分差异无统计学意义;观察组总有效率为90%(27/30),对照组总有效率为66.3%(19/30),观察组优于对照组($\chi^2=5.863$, $P<0.05$)。②治疗后观察组患者肠道菌群多样性Chao1指数、Observed species指数、Shannon指数、Simpson指数、Pielou's evenness指数组内均值均有所升高,但差异无统计学意义,Good's coverage指数组内均值基本无变化;门水平上,拟杆菌门丰度增加;在科水平上,拟杆菌科丰度增加;在属水平上,拟杆菌属丰度增加。结论:疏脑解郁汤能够有效改善卒中后抑郁患者的中医临床症状,减轻神经功能损害程度,提高日常生活能力,而且能够使患者肠道菌群的多样性及其在各分类学水平的丰度发生变化。

[关键词] 卒中后抑郁;气郁血瘀痰阻;疏脑解郁汤;脑-肠轴;肠道菌群

[中图分类号] R242;R285.5;R2-031;R255.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0107-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220695

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220124.1716.008.html>

[网络出版日期] 2022-01-25 9:12

Effect of Shunao Jieyu Decoction on Intestinal Flora in Patients with Post-stroke Depression

Ji Xu-yan, ZHANG Heng-jia, LI Tao, WU Sa, WEI Zhi, LI Bao-ling*
(Shanxi Traditional Chinese Medical Hospital, Taiyuan 030012, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Shunao Jieyu decoction on intestinal flora in patients with post-stroke depression. **Method:** Sixty patients with post-stroke depression of Qi stagnation, blood stasis, and phlegm obstruction were selected and divided into a treatment group (30 cases, Shunao Jieyu decoction) and a control group ($n=30$, paroxetine hydrochloride tablets) according to the random number table. All patients were treated correspondingly for eight weeks. The scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, Hamilton rating scale for depression (HAMD), National Institutes of Health stroke scale (NIHSS), and activities of daily living (ADL) before and after treatment were compared between the two groups. High-throughput sequencing was used to analyze the diversity of fecal flora and the distribution of taxonomical levels in two groups before and after treatment. **Result:** The post-treatment TCM syndrome score, HAMD score, and NIHSS score were lower than those before treatment in the same group ($P<0.05$), while the post-treatment ADL score was higher than that before treatment ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the treatment

[收稿日期] 2021-07-06

[基金项目] 山西省重点研发计划项目(201803D31189)

[第一作者] 冀旭艳, 硕士, 从事中医内科学脑病方向研究, Tel: 0351-4668188, E-mail: 974767428@qq.com

[通信作者] * 李宝玲, 博士, 主任医师, 从事中医内科学脑病方向研究, Tel: 0351-4668188, E-mail: 15934128836@163.com

group showed decreased TCM syndrome score ($P<0.05$). No significant difference was observed in the HAMD score, NIHSS score and ADL score between the two groups after treatment. The total effective rate of the treatment group was 90% (27/30), which was superior to 66.3% (19/30) of the control group ($\chi^2=5.863$, $P<0.05$). After treatment, the average values of Chao1 index, Observed species index, Shannon index, Simpson index, and Pielou's evenness index of intestinal flora diversity in the treatment group increased without significant difference, while the average value of the Good's Coverage index remained unchanged in the same group. At the phylum level, the abundance of Bacteroidetes increased. At the family level, the abundance of Bacteroidaceae increased. At the genus level, the abundance of *Bacteroidetes* increased. **Conclusion:** Shunao Jieyu decoction can effectively improve the clinical TCM symptoms of patients with post-stroke depression, relieve neurological impairment, improve the ability of daily living, and change the diversity and abundance of the intestinal flora of patients at different taxonomic levels.

[Keywords] post-stroke depression; Qi stagnation, blood stasis, and phlegm obstruction; Shunao Jieyu decoction; brain-gut axis; intestinal flora

卒中后抑郁(PSD)是脑卒中后最常见的并发症之一,其死亡率是未患抑郁的卒中人群的3.4倍^[1],严重影响患者神经功能的恢复,延长治疗时间,降低生活质量,加重经济负担^[2]。目前,PSD的发病机制主要有神经递质紊乱、细胞因子平衡失调、下丘脑-垂体-肾上腺轴异常、社会生理学几个方面^[3]。但随着宏基因组学的发展,人们越来越关注从脑肠轴的角度来研究肠道微生物与各种神经系统疾病的关系,即“微生物-胃肠-脑轴”,肠道微生物可以通过神经内-分泌调节通路、内分泌调节通路、免疫调节通路、代谢系统调节通路调节神经系统功能,进而影响人体情绪与行为表现^[4-7]。目前研究发现PSD患者肠道菌群多样性和均衡性与正常人群有明显差异^[8],主要表现为致病菌肠杆菌科比例增加,和抗炎性细菌 *Faecalibacterium* 减少,但尚未有经中药干预后 PSD 患者肠道菌群变化情况的研究。

疏脑解郁汤为李宝玲教授自拟方,该方以柴芩温胆汤、四逆散为主方加减而成。其中柴芩温胆汤疏肝解郁、理气化痰,四逆散透邪解郁、疏肝理气,而又加用石菖蒲、远志、炒酸枣仁、合欢皮宁心安神、化痰开窍,丹参、川芎以行气活血。诸药合用,相辅相成,治疗气滞血瘀痰阻型 PSD 患者临床疗效佳。

该方前期临床研究及动物实验表明,疏脑解郁汤治疗 PSD 患者安全有效^[9];其可以通过升高大鼠脑内单胺类神经递质、降低胶质纤维酸性蛋白(GFAP)蛋白表达、修复海马区受损细胞^[10]、升高血清中6酮前列腺素(6-Keto-PGF_{1 α})、降低血浆血栓烷素 B₂(TXB₂)^[11],从而改善 PSD 大鼠抑郁症状。本研究拟通过对 PSD 患者粪便菌群的测定,从基因水平对疏脑解郁汤治疗 PSD 患者做更进一步的研究,从

“脑-肠轴”角度对 PSD 的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年12月至2019年12月于山西省中医院老年病科住院部及门诊就诊的 PSD 患者60例,按随机数字表法分为观察组与对照组各30例,未有脱落病例。两组患者在性别、年龄、卒中部位、卒中性质、卒中时间方面比较,差异无统计学意义,资料具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考2016年《卒中后抑郁临床实践的专家共识》^[12]中推荐的症状学诊断和抑郁评估量表相结合的诊断模式。

中医诊断标准参照2017年《中医病证诊断疗效标准》中“中风”及“郁证”的诊断标准,并符合气郁血瘀痰阻证候诊断标准,头晕目眩,头痛,脘痞,口苦而干,不思饮食,唇甲紫暗;舌象为舌淡胖大,苔腻或水滑或厚腻,或舌质黯淡,舌底脉络青紫迂曲,苔薄白或白腻;脉象为脉弦滑,弦细或细涩。症状符合两项以上,并结合舌、脉象即可入选。

1.3 纳入标准 ①年龄30~70岁;②继发于急性脑血管病2周后至1年内;③汉密尔顿抑郁量表(17项)评分在7~24分;④生命体征平稳,有良好的沟通表达能力;⑤出院后能接受随诊的患者;⑥无阳性精神障碍个人史和家族史;⑦同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①严重失语、失认无法沟通者;②拒服药(不愿服中药)及有严重自杀倾向者;③有可能影响肠道菌群的消化道疾病者;④1个月内使用过抗生素或微生态制剂者;⑤1个月内服用过抗焦虑抑郁药物者。

1.5 治疗方法 两组在基础治疗一致的前提下,观

察组口服疏脑解郁汤免煎剂:柴胡(19060514)12 g、黄芩(19080631)12 g、半夏(19051514)12 g、炙甘草(19080581)6 g、陈皮(19110841)12 g、茯苓(19100881)12 g、枳实(19072103)12 g、竹茹(19072103)12 g、石菖蒲(19060514)12 g、远志(19040658)21 g、炒酸枣仁(19060514)30 g、丹参(19072130)30 g、赤芍(19050352)21 g、合欢皮(19060514)21 g、川芎(19081601)12 g,每日1剂,分早、晚两次口服,各100 mL(江阴天江药业有限公司,由山西省中医院免煎药房统一购入);对照组口服盐酸帕罗西汀片,每次1片,每日1次(中美天津史克制药有限公司,国药准字H10950043,20 mg/片);疗程8周。

1.6 疗效性指标 ①中医证候积分(症状、舌苔、脉象);②汉密尔顿抑郁量表(HAMD);③美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS);④日常生活活动能力评分(ADL)。

1.7 生物学指标 收集60例患者治疗前后粪便标本,每份收集质量为3~5 g,均于排便后马上收集,储存于密闭的粪便储存盒内,30 min内放入-80℃冰箱冷冻保存,避免反复冻融,待所有标本收集完成后统一检测。采用Illumina Miseq平台对细菌16s核糖体DNA(rDNA)V3V4区进行高通量测序,对测序结果进行序列优化、运算分类单位(OTUs)划分和分类地位鉴定、Alpha多样性分析及分类学组成分析。

1.8 疗效判定标准 根据《中医诊疗卒中后抑郁症临床观察表》进行中医疗效评分,以治疗前后的疗效评分来判断疗效。次要症状,无,0分;轻度,1分;中度,2分;重度,3分;主要症状,无,0分;轻度,2分;中度,4分;重度,6分,计算中医证候总积分。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前

积分×100%。临床治愈,疗效指数≥95%;显效,疗效指数≥70%且<95%;有效,疗效指数≥30%且<70%;无效,疗效指数<30%。

1.9 统计学处理 运用SPSS 20.0统计分析软件进行数据处理。计数资料采用频数、百分比表示,组间比较采用卡方检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,若被检数据符合正态齐性、方差齐,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对t检验,反之采用秩和检验。肠道菌群多样性指数采用Kruskal-Wallis检验,组间差异分析采用Anosim检验。所有统计检验均采用双侧检验,取检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候疗效比较 观察组患者总有效率为90.0%(27/30),对照组患者总有效率为63.3%(19/30),观察组明显高于对照组($\chi^2=5.863$, $P<0.05$),说明在中医证候疗效评价方面,观察组优于对照组。见表1。

表1 两组患者中医证候疗效比较

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	2(6.7)	18(60.0)	7(23.3)	3(10.0)	27(90.0) ¹⁾
对照组	1(3.3)	8(26.7)	10(33.3)	11(36.7)	19(63.3)

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$

2.2 两组患者疗效性指标比较 与本组治疗前比较,两组患者中医证候积分、HAMD评分、NIHSS评分均显著下降($P<0.01$),ADL评分明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组患者中医证候积分显著降低($P<0.01$),HAMD评分、NIHSS评分、ADL评分差异无统计学意义。见表2。

表2 两组患者疗效性指标比较

Table 2 Comparison of therapeutic indexes between two groups

组别	时间	中医证候积分	HAMD评分	NIHSS评分	ADL评分
观察组	治疗前	45.30±8.22	19.10±2.50	9.87±2.03	80.00±13.26
	治疗后	11.20±8.59 ^{2,3)}	8.23±3.71 ²⁾	3.50±1.11 ²⁾	89.33±9.26 ¹⁾
对照组	治疗前	45.73±7.44	18.27±1.48	9.03±2.01	82.17±14.18
	治疗后	21.67±10.53 ²⁾	9.33±3.54 ²⁾	3.17±1.18 ²⁾	89.00±10.03 ¹⁾

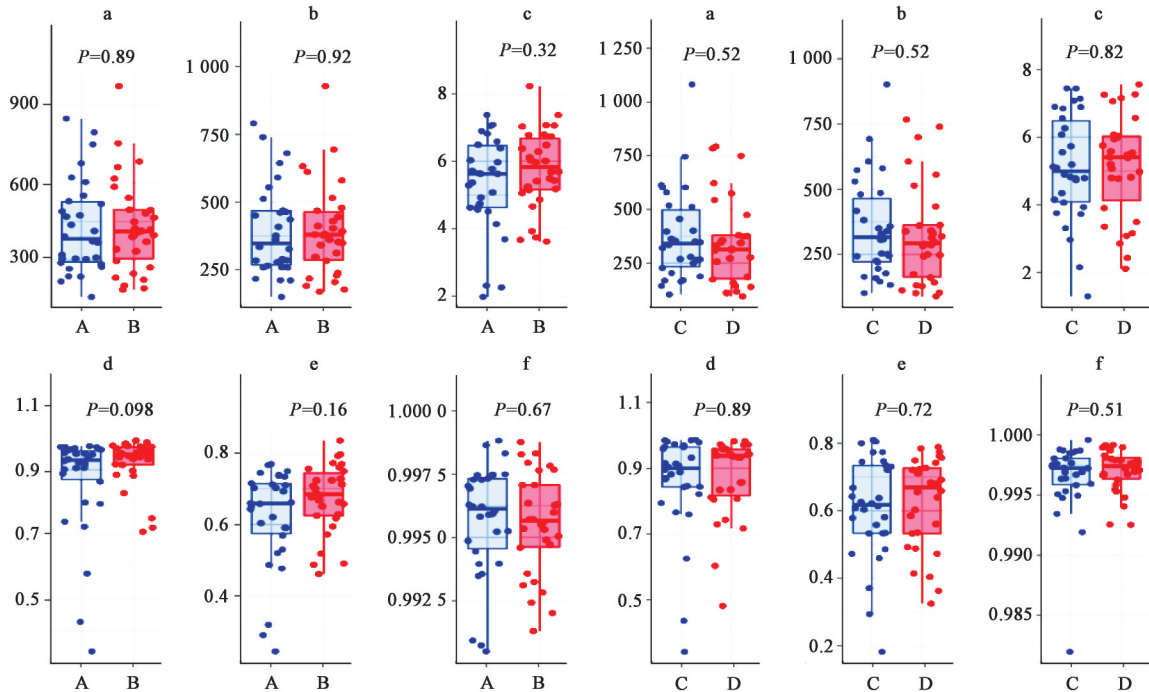
注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P<0.01$

2.3 两组患者肠道菌群比较

2.3.1 两组患者多样性分析结果比较 与本组治疗前比较,观察组Chao1指数、Observed species指数、Shannon指数、Simpson指数、Pielou's enness指

数组内均值均有所升高,Good's coverage指数组内均值基本无变化;对照组Shannon指数、Simpson指数、Pielou's enness指数组内均值有所升高,Chao1指数、Observed species指数组内均值有所下降,

Good's coverage 指数组内均值基本无变化。经检验,所有指数差异均无统计学意义。见图1和表3。



注:A. 观察组治疗前;B. 观察组治疗后;C. 对照组治疗前;D. 对照组治疗后;a. Chao1 指数;b. Observed species 指数;c. Shannon 指数;d. Simpson 指数;e. Pielou's enness 指数;f. Good's coverage 指数

图1 两组患者多样性指数比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

Fig. 1 Comparison of diversity index between two groups ($\bar{x} \pm s, n=30$)

表3 两组患者 Chao1、Observed species、Shannon、Simpson、Pielou's enness、Good's coverage 指数比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 3 Comparison of Chao1, Observed species, Shannon, Simpson, Pielou's enness and Good's coverage indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	时间	Chao1 指数	Observed species 指数	Shannon 指数	Simpson 指数	Pielou's enness 指数	Good's coverage 指数
观察组	治疗前	427.17±180.62	394.62±68.25	5.32±1.42	0.87±0.16	0.62±0.14	1.00±0.00
	治疗后	431.55±181.52	394.91±70.23	5.77±1.15	0.92±0.76	0.67±0.10	1.00±0.00
对照组	治疗前	375.83±211.32	349.13±87.43	5.10±1.58	0.86±0.15	0.61±0.15	1.00±0.00
	治疗后	364.75±101.21	323.86±92.51	5.13±1.51	0.88±0.12	0.65±0.13	1.00±0.00

2.3.2 各分类学水平比较 门水平,与本组治疗前比较,观察组患者厚壁菌门 Firmicutes 比例由 56.6% 上升到 57.3%,放线菌门 Actinobacteria 比例由 15.8% 下降到 13.2%,变形菌门 Proteobacteria 比例由 11.2% 下降到 10.4%,但差异无统计学意义;拟杆菌门 Bacteroidetes 比例由 5.5% 增加到 12.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图2。

科水平,与本组治疗前比较,观察组患者治疗后瘤胃菌科 Ruminococcaceae 比例由 24.7% 上升到 26.6%,毛螺杆菌科 Lachnospiraceae 比例由 15.5% 上升到 17.3%,双歧杆菌科 Bifidobacteriaceae 比例由 12.4% 上升到 12.5%,肠杆菌科 Enterobacteriaceae 比例由 20.3% 下降到 10.2%,乳杆菌科 Lactobacillaceae 比例由 2.7% 下降到 2.6%,但差异无统计学意义;拟

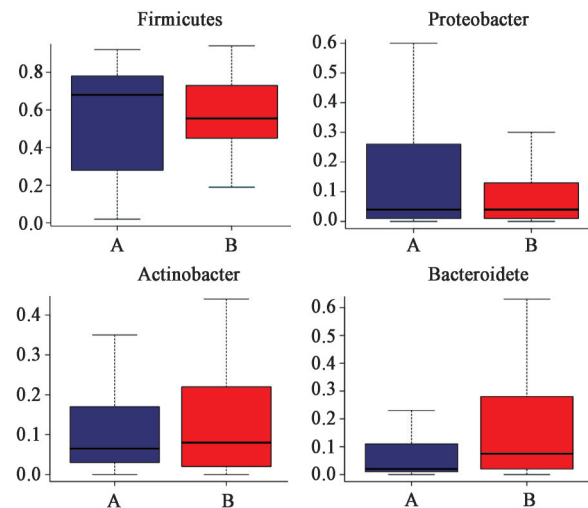


图2 门水平比较

Fig. 2 Comparison of phylum level

杆菌科 Bacteroidaceae 比例由 4.1% 上升到 11.7%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3。

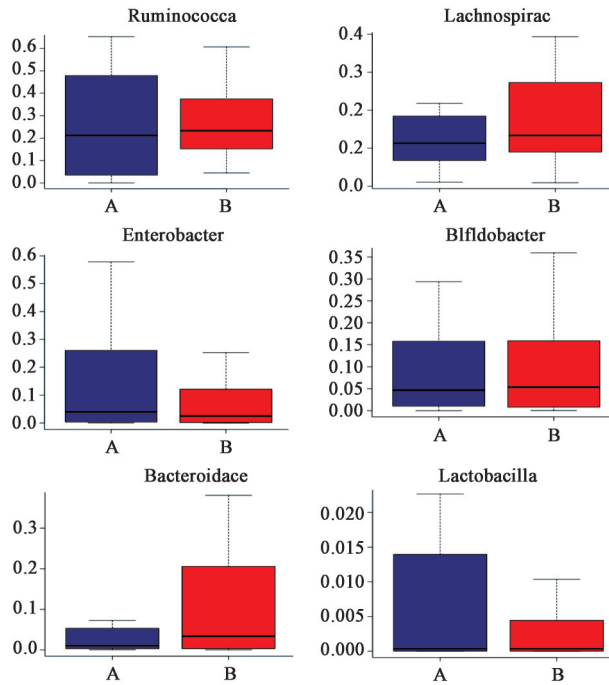


图3 科水平比较

Fig. 3 Comparison of family level

属水平,与本组治疗前比较,观察组患者治疗后双歧杆菌 *Bifidobacterium* 比例由 12.2% 上升到 12.3%,志贺氏菌属 *Shigella* 比例由 14.9% 下降到 8.9%,粪杆菌属 *Faecalibacterium* 比例由 6.6% 上升到 6.7%,布劳特氏菌属 *Blautia* 比例由 4.2% 上升到 5.4%,罗伊氏乳杆菌属 *Lactobacillus* 比例由 2.7% 下降到 2.6%,罗斯氏菌属 *Roseburia* 比例由 3.3% 下降到 2.1%,吉米菌属 *Gemmiger* 比例由 3.8% 上升到 5.0%,瘤胃菌属 *Ruminococcaceae* 比例由 3.7% 上升到 3.8%,粪球菌属 *Coprococcus* 比例由 2.4% 下降到 2.3%,但差异无统计学意义;拟杆菌属 *Bacteroides* 比例由 4.1% 上升到 11.7%,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 4。

2.4 安全性评价 在为期 8 周的治疗期间,两组患者血、尿、便常规,心电图,肝肾功等方面均未见明显异常。观察组未出现药物不良反应事件,对照组在第 5 周,有 2 例患者出现轻微的口干口苦症状。

3 讨论

目前,PSD 仍无公认辨证分型标准,李宝玲教授依据自身 20 余年从事中医脑病的临床经验,总结出气郁血瘀痰阻为本病最常见的临床证型。卒中的突然发生,使患者日常生活能力降低,导致患者心理应激障碍,心理平衡失调,进而导致情志不畅,

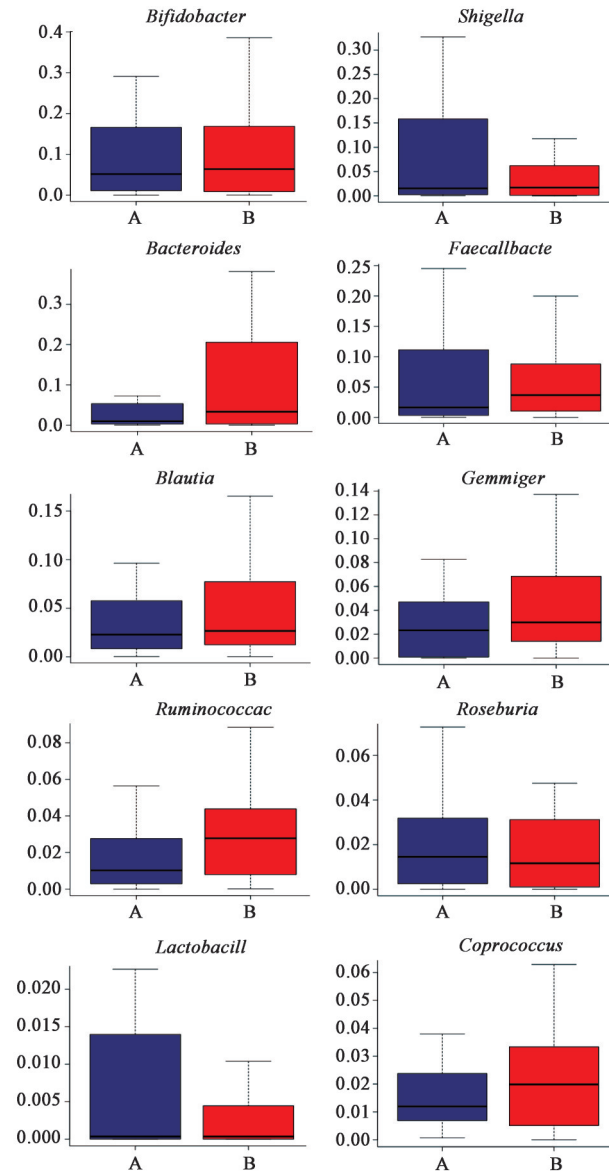


图4 属水平比较

Fig. 4 Comparison of genus level

日久则肝气郁结,气机升降失常,气机郁滞,气滞则血瘀水停痰聚,再加上肝气过旺,横逆犯脾,导致脾失健运,不能运化水湿而易于凝结成痰。气郁与血瘀、痰凝互为因果,形成“因郁致病,因病更郁”的恶性循环。因此,治疗气郁血瘀痰阻型 PSD 当以疏肝解郁、理气活血、化痰宁心之法,进而拟定出疏脑解郁汤^[13]。

此次研究发现,经过疏脑解郁汤干预后,PSD 患者在 HAMD 评分、NIHSS 评分、ADL 评分方面,与盐酸帕罗西汀组疗效相当,在中医证候积分及疗效判定方面优于对照组,肠道菌群变化方面,治疗后患者肠道菌群多样性指数组内均值均不同程度升高,说明菌群丰富度与多样性较治疗前升高,通常认为,菌群越丰富,肠道更健康,对人体健康越

有益^[14]。BERDING等^[15]对自闭症患儿肠道菌群分析显示,与健康对照相比其菌群多样性偏低。研究发现,冠心病、炎症性肠病、服用抗生素、精神分裂症患者的菌群多样性会下降^[16]。具体门、科、属3个水平分析来看,拟杆菌作为优势菌群,经过药物干预后,在门、属、科水平丰度均增加,拟杆菌属的细菌可以在人体肠道内发酵产生很多短链脂肪酸,短链脂肪酸对人体健康至关重要^[17-18]。动物实验发现,将大鼠置于社交压力中,短期内拟杆菌科比例明显下降,将社交压力移除15 h后,拟杆菌科菌群恢复正常^[19]。颞脑解郁复方可通过增加乳杆菌属和拟杆菌属的含量促进肠道菌群动态平衡的恢复,进而改善大鼠的类似抑郁症状^[20]。漆靖等^[21]研究发现抑郁症患者的拟杆菌属丰度减少,原因可能是拟杆菌减少导致了肠道炎症、肠道通透性增加,进一步加重抑郁病情。蒋海寅^[22]研究发现拟杆菌科比例在获得抗抑郁应答后显著升高。SCHNORR等^[23]研究表明通过增加乳杆菌目和拟杆菌门丰度,可提高焦虑症患者肠道菌群多样性,改善焦虑症状。此外拟杆菌还在维持肠道菌群动态平衡^[24-25],提高宿主免疫力^[26],促进肠黏膜血管的生成和发育^[27]等方面具有重要作用。在科与属水平,双歧杆菌作为优势菌群,丰度均有所增加,双歧杆菌是肠道益生菌,研究发现,在抑郁症患者中,双歧杆菌或者乳酸杆菌比例较健康成人均明显减低。付蕾等^[28]研究结果显示,双歧杆菌可改善大鼠因菌群失调、肠黏膜通透性升高所引起的应激状态。双歧杆菌及乳杆菌能够提高体内血浆内五羟色胺前体和色氨酸的水平,降低炎症水平,因此有抗抑郁作用^[29]。需要说明的是,治疗前笔者对观察组与对照组在门、科、属3个分类学水平肠道菌群做了统计学分析,提示组间存在显著差异,因此治疗后组间比较没有可比性。对照组治疗后与本组治疗前相比,肠道菌群在各个分类学水平均发生了变化,但经过统计学分析,差异均无统计学意义,因此在文中未体现。

中医学中很早就有脑-肠相互关联的理论依据,大脑与肠之间经络相通、生成充养、神明共统,生理上相互沟通,病理上相互影响,脑病及肠,肠病及脑^[30]。19世纪末,美国专家提出“肠脑”这一概念,此后,渐渐发现了两者之间存在双向沟通的机制。研究表明脑-肠轴与自闭症、帕金森病、情绪行为异常、慢性疼痛等中枢神经系统疾病的发生发展有关^[31]。肠道微生物作为人体的“第二大脑”,可以通

过神经、内分泌、免疫等多种途径影响大脑,肠道稳态失衡,导致“脑-肠-微生物轴”功能紊乱,进而影响人体情绪与行为表现^[32]。肠道菌群与抑郁症的研究起步较早,但大多是动物研究,临床证据较少,与PSD的临床研究更是缺乏。范文涛等^[33]研究发现卒中模型大鼠肠道菌群紊乱与抑郁状态具有相关性,把卒中大鼠体内植入PSD患者粪便上清液,大鼠出现了明显的抑郁情绪,且该组大鼠肠道中普雷沃氏菌属、颤杆菌属、大肠埃希菌含量明显减少^[34-35]。PSD与肠道菌群密切相关,但目前临床研究较为缺乏,希望通过疏脑解郁汤的疗效观察,发现肠道菌群与抑郁症状的关联,为PSD的治疗提供新思路。

综上所述,疏脑解郁汤可明显改善PSD患者的抑郁情绪、促进患者神经功能的恢复、提高患者日常生活能力;其机制可能是丰富了PSD患者肠道菌群多样性及改变了各分类学水平丰度,主要表现为拟杆菌显著增多。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] MAN S C, HUNG B H, NG R M, et al. A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 255.
- [2] SCHÖTTKE H, GERKE L, DÜSING R, et al. Post-stroke depression and functional impairments-A 3-year prospective study [J]. *Compr Psychiatry*, 2020, 99: 152171.
- [3] 孟宪良,赵娜,张宁,等. 卒中后抑郁的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(18): 2082-2088.
- [4] 朱锡群. 微生物群-脑-肠轴和中枢神经系统研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(7): 748-752.
- [5] MAYER E A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 453-466.
- [6] ROGERS G B, KEATING D J, YOUNG R L, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 738-748.
- [7] JAŠAREVIĆ E, HOWERTON C L, HOWARD C D, et al. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(9): 3265-3276.

- [8] 范文涛,闫咏梅,别玉龙,等. 脑卒中后抑郁症患者肠道菌群的多样性分析[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(10):1305-1311.
- [9] 李宝玲,郭琰,段婧婧. 疏脑解郁汤治疗卒中后抑郁症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(10):1162-1164.
- [10] 李宝玲,段婧婧,岳永花,等. 疏脑解郁汤对卒中后抑郁大鼠学习记忆能力的影响及作用机理研究[J]. 中成药, 2016, 38(5):1147-1150.
- [11] 李宝玲,卫治,张恒嘉. 疏脑解郁汤对脑卒中后抑郁症大鼠 6-Keto-PGF 1α 、TXB $_2$ 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(22):3518-3520.
- [12] 王少石,周新雨,朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8):685-693.
- [13] 冀旭艳,李宝玲. 李宝玲运用疏脑解郁汤治疗卒中后抑郁验案[J]. 山西中医, 2018, 34(9):35, 54.
- [14] CLERC N, FURNESS J B. Intrinsic primary afferent neurones of the digestive tract[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16(Suppl 1):24-27.
- [15] BERDING K, DONOVAN S M. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs[J]. *Nutr Rev*, 2016, 74(12):723-736.
- [16] 罗佳,金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J]. 科学通报, 2014, 59(22):2169-2190.
- [17] 蒙丹丽. 短链脂肪酸在肠道中的生理作用[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(2):198-202.
- [18] WANG X, ZHANG L, LEI Y, et al. Meta-analysis of infectious agents and depression[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:4530.
- [19] BÄCKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44):15718-15723.
- [20] 赵子珺,赵瑞珍,张媛,等. 颞脑解郁方对缺血性脑卒中及卒中后抑郁、焦虑、痴呆大鼠宏观表征变化的干预作用[J]. 世界中医药, 2018, 13(12):3085-3090, 3094.
- [21] 漆靖,蔡溢,肖剑英,等. 抑郁症患者肠道菌群研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(9):1057-1060.
- [22] 蒋海寅. 人类肠道微生物群落菌群多样性变化与抑郁症的相关性研究[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [23] SCHNORR S L, BACHNER H A. Integrative therapies in anxiety treatment with special emphasis on the gut microbiome[J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(3):397-422.
- [24] HOOPER L V. Bacterial contributions to mammalian gut development[J]. *Trends Microbiol*, 2004, 12(3):129-134.
- [25] SEARS C L. A dynamic partnership: celebrating our gut flora[J]. *Anaerobe*, 2005, 11(5):247-251.
- [26] HOOPER L V, WONG M H, THELIN A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine [J]. *Science*, 2001, 291(5505):881-884.
- [27] STAPPENBECK T S, HOOPER L V, GORDON J I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(24):15451-15455.
- [28] 付蕾,冀建伟,郑鹏远,等. 双歧杆菌对应激大鼠肠道菌群及促肾上腺皮质激素释放激素的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(15):1544-1549.
- [29] WALLACE C J K, MILEV R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16:14.
- [30] 冀旭艳. 基于“脑-肠轴”理论探讨疏脑解郁汤治疗卒中后抑郁患者的临床疗效[D]. 太原:山西省中医药研究院, 2019.
- [31] 田祖宏,聂勇战. 肠道微生物与脑-肠轴交互作用的研究进展[J]. 传染病信息, 2016, 29(5):302-307.
- [32] PETRA A I, PANAGIOTIDOU S, HATZIAGELAKI E, et al. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(5):984-995.
- [33] 范文涛,闫咏梅,别玉龙,等. 大鼠卒中后肠道菌群紊乱与抑郁的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(12):644-649.
- [34] LAWRENCE J G, ROTH J R. Evolution of coenzyme B12 synthesis among enteric bacteria: evidence for loss and reacquisition of a multigene complex [J]. *Genetics*, 1996, 142(1):11-24.
- [35] FANTINI J, YAH I N. Molecular insights into amyloid regulation by membrane cholesterol and sphingolipids: common mechanisms in neurodegenerative diseases [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2010, doi: 10.1017/S1462399410001602.

[责任编辑 王鑫]