

基于肠道菌群探讨中医药治疗抑郁状态相关证型 作用机制研究进展

张楠¹, 程艳梅^{1*}, 王磊²

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437;

2. 上海市普陀区人民医院, 上海 200600)

[摘要] 抑郁状态作为一种情绪障碍, 常见症状为兴趣缺失, 自我否定, 反应迟钝, 不愿交流, 甚者可出现极端厌世或自杀倾向。可涉及多种疾病, 如抑郁症、卒中后抑郁、产后抑郁、肠易激综合征严重抑郁、精神分裂症等, 不仅影响疾病治疗效果及预后, 还严重降低患者生活质量、增加经济负担。目前抑郁状态机制复杂, 其病理生理机制尚未统一, 可能与单胺类神经递质表达异常, 神经元受损及传导通路改变、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴过度活跃及炎症细胞因子释放等有关。近年来越来越多研究证实, 抑郁状态的发生和肠道菌群失调关系密切, 并相互作用、相互影响。中医药防治抑郁状态疗效确切且不良反应少、复发率低, 还具有调节肠道菌群稳态的作用, 同时肠道菌群也可通过代谢转化中药活性成分影响其吸收和药效发挥。随着微生物学的发展, 肠道菌群对抑郁状态的发生发展关系及“脑-肠轴”的研究也在不断深入, 肠道菌群成为中医药抗抑郁状态研究的又一潜在靶点。该文从中医理论及临床实践出发, 基于肠道菌群学说, 梳理总结近年来中药单体、复方及针灸治疗抑郁状态相关中医证型的作用机制, 为深入了解抑郁状态的发病机制和中医药抗抑郁的科学内涵提供理论基础, 同时也为更加系统地探究证候变化的微生物学基础提供思路。

[关键词] 肠道菌群; 抑郁状态; 中医药; 异病同治; 作用机制

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R25; R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)19-0267-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221027

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220325.0940.002.html>

[网络出版日期] 2022-03-25 14:54

Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treating Depressive-related Syndromes Based on Intestinal Flora: A Review

ZHANG Nan¹, CHENG Yanmei^{1*}, WANG Lei²

(1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China;

2. People's Hospital of Putuo District of Shanghai, Shanghai 200600, China)

[Abstract] The depressive state, as an emotional disorder, has common symptoms of lack of interest, self-denial, unresponsiveness, unwillingness to communicate, and even extreme misanthropy or suicidal tendency. The depressive state involves a variety of diseases, such as depression, post-stroke depression, postpartum depression, irritable bowel syndrome, major depression, and schizophrenia, which affects the treatment effect and prognosis of the disease, seriously reduces the quality of life and increases the economic burden of patients. At present, the mechanism of depressive state is complex, and the pathophysiological mechanism is unclear. The mechanism of depressive state may be related to abnormal expression of monoamine

[收稿日期] 2022-01-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81102567); 上海市卫健委项目(2014LP055A); 上海中医药大学项目[30304114301, A2-X19026, ZY(2018-2020)-GJHZ-1005]

[第一作者] 张楠, 在读硕士, 从事中医药防治脾胃病研究, E-mail: zhangnanliy@163.com

[通信作者] *程艳梅, 博士, 副主任医师, 从事中医药防治脾胃病研究, E-mail: yyq22@163.com

neurotransmitters, neuronal damage, changes in transduction pathways, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, release of inflammatory cytokines, etc. An increasing number of studies in recent years have confirmed that the occurrence of depression is closely related to intestinal flora disorder, and they interact with each other. Traditional Chinese medicine (TCM) is effective in preventing and treating depressive state with few adverse reactions and a low recurrence rate. TCM also has the effect of regulating the homeostasis of intestinal flora. At the same time, intestinal flora affects the absorption and efficacy of active components of Chinese medicine through metabolic transformation. With the development of microecology, in-depth studies are conducted on the effect of intestinal flora on the occurrence and development of depressive state and brain-gut axis. Intestinal flora has become another potential target for the study of TCM treating depressive state. Starting from the theory and clinical practice of TCM, this paper summarized the mechanism of TCM in treating depressive state by Chinese medicine monomers, compound prescriptions, and acupuncture based on the theory of intestinal flora in recent years. This paper provided information for the profound study of the pathogenesis of depressive state and the scientific connotation of TCM in treating depressive state and ideas for the systematic exploration of the microbiological basis of symptom changes.

[Keywords] intestinal flora; depressive state; traditional Chinese medicine; same treatment for different diseases; mechanism

抑郁状态作为一种情绪障碍,常见症状为兴趣缺失,自我否定,反应迟钝,不愿交流,甚者可出现极端厌世或自杀倾向。其可涉及多种疾病,如抑郁症、卒中后抑郁、产后抑郁、肠易激综合征严重抑郁、精神分裂症等。研究显示,无论是抑郁症状还是严重抑郁发作,都存在患病率逐年上升的趋势^[1],甚至可作为中风的独立危险因素^[2],不仅影响疾病治疗效果及预后,还严重降低患者生活质量、增加经济负担。目前抑郁状态的发病机制尚未阐述清楚,但近年研究表明肠道菌群失调在抑郁状态的发生中起到重要作用。肠道微生物群包含大约 1×10^{14} 个细菌,具有巨大的代谢潜力^[3]。随着微生物学研究、宏基因组学技术和生物信息学分析的不断发展,肠道菌群对抑郁状态的发生发展关系以及“脑-肠轴”的研究也不断深入。中医药防治抑郁状态疗效确切,而且中药可以调节肠道菌群的稳态,肠道菌群也可通过代谢转化中药活性成分影响其吸收和药效发挥^[4]。肠道菌群可能成为中医药抗抑郁状态研究的又一潜在靶点。故本文结合最新研究,基于肠道菌群学说,归纳总结中药单体、复方及针灸治疗抑郁状态相关中医证型的作用机制并作一综述。

1 抑郁状态与肠道微生态的关系及其中医内涵

抑郁状态症状多样、机制复杂,其病理生理机制尚未统一,可能与单胺类神经递质表达异常,神经元受损及传导通路改变、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴过度活跃、炎性细胞因子释放等有关。多

项研究表明,肠道微生物区系紊乱和神经精神疾病之间存在很强的相关性^[5-7]。研究发现,重度抑郁症患者的粪便微生物群组成发生改变^[8]。老年抑郁症患者具有明显的肠道微生物群失调及定植抵抗力减弱的特征^[9]。XIE^[10]通过将抑郁症患者微生物群移植到无菌小鼠中,发现其可以通过改变肠道微生物群及宿主代谢介导的途径导致抑郁类行为。另外,近期多项研究采用益生菌、合生元及微生物菌群理论减少了健康大鼠的抑郁样行为,调节了炎症活化等主要病理危险因素^[11-13]。HAZUKI等^[14]发现,即使是热杀死的螺旋乳酸菌菌株,仍具有改善抑郁状态的作用,提示起作用的可能为生物体内的活性代谢产物。一项研究结果显示,肠杆菌科作为潜在致病菌在脑卒中后抑郁症患者肠道微生物群中占比显著增加,同时粪杆菌作为抗炎性细菌的比例有所减少,提示肠道炎症因子释放增加与宿主抑郁症状联系密切,肠道中炎症相关菌群可能是中药治疗抑郁状态的潜在靶点^[15]。

中医并无抑郁状态的记载,但可分属“郁证”“脏躁”等范畴,其发病多始于肝,及于心神,并与脑相关。《丹溪心法·六郁》:“气血冲和,万病不生,一有佛郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁。”史文欢等^[16]提出抑郁症的治疗应从肝经出发、性以辛温。杨小燕等^[17]发现抑郁状态与气郁、阳虚、痰湿体质存在相关性。2011年版中医证候诊断标准将抑郁症分为肝郁脾虚证、肾虚肝郁证、心脾两虚证、心肾不交证、肝胆湿热证、心胆气虚证^[18]。谢忠礼

教授提出抑郁症可分初、中、末三期,初期位在肝脾,性多实,主要病机为肝失疏泄、脾失健运;中期肝郁较重,可伴痰浊内生;末期虚证为主,涉及肝肾^[19]。总而言之,抑郁症病机总归于愤懑郁怒,肝气郁结;忧虑过度,脾失健运;情志过极,心失所养;脏腑气血阴阳失调,久病易由实至虚,肝肾受累。

2 中药单体、复方对抑郁状态不同证型肠道菌群的影响

2.1 肝郁脾虚证

赵艳青等^[20]利用以频次为核心的显性经验分析及复杂系统的熵方法分析发现,抑郁症的病位主要责之于肝、脾。肝郁脾虚证患者多疑善忧,善太息,胸胁满闷不舒,面色萎黄,腹胀,肠鸣,便溏,咽中异物感,舌淡,舌白,脉弦细或弦滑。正如《黄帝内经》曰:“木郁达之”。治宜疏肝解郁,健脾和营。逍遥散是调和肝脾的经典方剂。研究表明,逍遥散对抗生素诱导的微生物群耗竭(AIMD)小鼠模型抑郁和焦虑行为的改善与肠道菌群有关,其可通过增加AIMD小鼠中毛螺菌科的丰度、降低产生脂多糖(LPS)的拟杆菌科的丰度,从而降低血清炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 和结肠NOD样受体蛋白3(NLRP3)水平,推测逍遥散可能通过调节肠道菌群、纠正LPS过度释放、抑制NLRP3的过度激活来缓解抑郁^[21]。YUE等^[22]发现疏肝和胃方可改善慢性不可预知温和应激(CUMS)诱导大鼠抑郁样行为,其机制可能与调节盲肠微生物群以抑制NLRP3活化有关。LV等^[23]发现逍遥散(46.3 g·kg⁻¹)可明显改善CUMS诱导的小鼠抑郁行为和盲肠微生物区系的异常多样性,指出逍遥散的抗抑郁作用可能与调节盲肠微生物区系的 α 、 β 多样性,降低病原菌(棒状杆菌、费克蓝姆菌)的丰度,改善有益菌(特别是乳杆菌)的亲合力,恢复盲肠代谢物的异常水平有关。以上结论提示逍遥散可通过调节微生物区系 α 、 β 多样性、抑制NLRP3活化等机制改善抑郁状态,为逍遥散的临床应用提供了进一步的证据。栀子豉汤由栀子、香豉2味药组成,《医宗金鉴》:“盖栀子气味轻越,合以香豉能化浊为清,但使涌去客邪,则气升液化,而郁闷得舒矣。”吴丹等^[24]基于网络药理学发现栀子豉汤可通过影响神经递质、细胞因子、5-羟色胺(5-HT)受体等信号通路来发挥抗抑郁作用。研究发现,栀子豉汤固体发酵菌质能减轻CUMS大鼠模型抗抑郁行为,其机制可能与下调厚壁菌与拟杆菌比值、降低乳杆菌、升高拟杆菌及普雷沃菌丰度而调节其对多糖和氨基酸类代谢能力有关^[25]。李自辉等^[26]研究发现,柴胡龙骨

牡蛎汤既可回调精神分裂症大鼠模型有益菌属的减少,又能降低有害菌属如梭状芽孢杆菌的大量繁殖,并提出宿主肠道微生物的数目及多样性的变化可能是其起治疗作用的潜在机制。葛根,《本草纲目》中介绍其能:“散郁火”,其分离出的一种异黄酮衍生物(葛根素)被证明具有缓解抑郁样行为的作用^[27-28]。SONG等^[29]研究发现CUMS诱导小鼠微生物区系病理性变化主要表现为病原菌(变形菌、脱硫弧菌)的丰度增加,有益菌(厚壁菌、芽孢杆菌、乳酸杆菌)的丰度降低,而葛根素治疗逆转了这些变化并减轻了抑郁样行为。芍药内酯苷(albiflorin)作为芍药的化学成分,是其抗抑郁作用的物质基础^[30-31]。ZHAO等^[32]研究发现,肠道菌群中羧酸酯酶介导的水解反应将albiflorin转化为苯甲酸,并穿过血脑屏障,抑制脑中D-氨基酸氧化酶,从而改善脑功能并发挥抗抑郁活性。

2.2 肾虚肝郁证

《黄帝内经·灵枢·本神》中提到“肾藏精,精舍志”,中医藏象理论中,肾通于脑,肾虚则髓空,肾虚患者易产生如情绪低落、兴趣丧失等抑郁状态的表现。据此,全小林院士提出了通过温阳散郁法来缓解抑郁样行为的思想^[33]。孟霜等^[34]发现,温阳解郁颗粒具有改善抗抑郁状态的作用,其机制可能与5-HT、DA等神经递质含量调控有关。LI等^[35]研究结果表明,肉苁蓉可能通过改变CUMS诱导抑郁大鼠肠道微生物群的组成、扰乱海马神经递质水平和恢复神经活性代谢物SCFA活性发挥其抗抑郁作用。右归丸具有温肾阳,填精血之功。倪慧等^[36]建立CUMS诱导的大鼠抑郁模型,发现右归丸能通过下调抑郁大鼠自噬水平而起到治疗抑郁症的作用。CHEN等^[37]通过粪便代谢组学联合16S rRNA基因测序分析发现,肾虚证主要与3种肠道微生物(即拟杆菌、脱硫弧菌、真杆菌)和11种相关代谢物介导各种代谢紊乱有关。巴戟天为补肾阳常用药。研究表明,巴戟天中纯化的菊粉型低聚果糖(FOS)提高了放线菌、蓝藻菌、厚壁菌门的相对丰度,其中蓝藻菌因可操纵5-HT_{2C}受体的特异性配体和重要代谢物如(H₂S)而被证实具有抗抑郁特性,这主要与杆菌属和盐螺旋藻属的生长改善有关^[38-39]。

2.3 心脾两虚证

归脾汤具有益气血、养心脾之功。正如《妇人大全良方》所说:“产后气血大伤,心神易浮,不耐惊恐忧悲”,对于心脾两虚证产后抑郁患者,其病因病机与产后耗气、伤血密切相关。崔艳超等^[40]发现,归脾汤能够通过调控产后抑郁大鼠

HPA轴激素及5-HT含量,减轻抑郁样行为。相较于氟西汀,归脾汤不仅显著降低了心脾两虚证抑郁患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及中医症状量表评分,还能更快起效和减少不良反应^[41]。曹燕飞等^[42]对172例心脾两虚证伴情绪障碍非糜烂性食管反流病患者,用归脾汤联合质子泵抑制剂(PPI)治疗发现其临床改善率高于黛力新联合PPI组,改变肠道微生物构成,明显增加双歧、乳酸杆菌丰度,降低肠球菌、大肠埃希菌丰度,提升有益菌比值,提示归脾汤可能通过调节肠道微生物改善情绪障碍。黄姗等^[43]观察了120例心脾两虚证卒中后抑郁症(PSD)患者发现,与常规西药治疗组相比,联合服用甘麦大枣汤合归脾汤加减方组患者神经功能缺损(NIHSS)评分、HAMD评分、肠道菌群OTU数均降低,提示甘麦大枣汤合归脾汤可促进受损的神经功能修复,缓解抑郁症状,提高抗抑郁效果,且肠道微生物菌群平衡有所恢复。姜洋等^[44]研究表明,肠道菌群结构的调整可能是归脾汤加减改善心脾两虚证轻度阿尔茨海默病患者症状的机制。

3 针灸对抑郁状态肠道菌群的影响

针灸作为治疗抑郁症的一种替代疗法,具有不良反应少,疗效好,经济负担低的优势^[45]。刘丽等^[46]研究发现,针灸结合五行音乐疗法作为中医五行理论及针灸与新兴音乐治疗的结合,不仅能通过提高5-HT水平来改善PSD患者神经功能及神经递质紊乱,还能在有效改善轻、中度肝郁脾虚证PSD患者抑郁状态的同时调节肠道菌群,增加双歧、乳酸杆菌丰度,降低大肠埃希菌、肠球菌丰度,其抑郁情绪的减轻与肠道微生物作用于“脑-肠轴”的具体机制还需进一步探讨。张星星等^[47]临床观察70例健脾疏肝方联合针灸治疗的肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者前后的临床疗效及肠道菌群变化,比较后发现,观察组治疗4周后,双歧、乳酸杆菌数量升高,肠杆菌数量下调,肠道定植抗力较前提升,结果表明肠道微生物丰度以及肠道定植抗力的调节可能是其有效机制。LI等^[48]得出结论,针刺上星穴和大陵穴可以通过降低CUMS大鼠中拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度比影响脑-肠轴,改善抑郁样行为,可能是与受调控的肠道微生物影响海马中5-HT、DA等神经递质的水平及BDNF信号的表达有关。景彩等^[49]采用脐灸疗法结合中医保健指导,观察60例痰湿体质患者痰湿体质转化评分等指标,发现脐灸调控痰湿体质可能与上调霍氏真杆菌属相对丰度、重塑肠道微生物群有关。

4 “菌-证-体质”假说

研究表明,抑郁症患者肠道中厚壁菌门和拟杆菌门的比值升高^[50]。马晔琳等^[51]提出,痰湿体质具有重要肠道微生物结构特点:拟杆菌门相对丰度降低、厚壁菌门相对丰度升高。杨小燕等^[17]研究中,无论是男性或女性,抑郁状态与痰湿体质相关性排第1位。据此可推测痰湿体质与抑郁症的密切相关性的微生物学内涵可用拟杆菌门和厚壁菌门丰度比、霍氏真杆菌属相对丰度改变来解释。CHEN等^[52]研究表明,严重抑郁症患者肠道微生物群存在着性别差异,女性和男性中最丰富的细菌分类群分别为拟杆菌门和放线菌门。据此,是否可将精确检测肠道菌群的分子生物层面的变化与中医证型特点及体质偏向相结合,将“菌-证-体质”对应,以形成精准化微生物学防治疾病的趋势。中医药干预肠道菌群途径改善抑郁状态的相关机制见表1。

5 讨论及展望

《黄帝内经·素问·宝命全形论》曰:“人生有形,不离阴阳”,优化有益菌和有害菌的比例,平衡肠道微生态,正如正邪交争,亦如阴阳消长平衡,是维系健康和防治疾病的核心。临床上多种疾病,如卒中后抑郁、产后抑郁、肠易激综合征严重抑郁、精神分裂症患者都出现抑郁状态的现象,中医理论强调异病同治、方证对应,针对不同证型相关的抑郁表现,基于肠道微生态理论,中医药可能通过调节肠道微生物丰度及 α 、 β 多样性、HPA轴、5-HT等神经递质、关键酶转化作用、提升肠道定植抗力、抑制炎症小体活化等机制产生抗抑郁作用,拓展了中医药调控抑郁症的治疗思路,为更加系统地探究证候变化的微生物学基础提供思路。

由于中医药多靶点、多机制的特点和肠道微生物多样性、复杂性的挑战,目前基于肠道菌群调节的中医药治疗抑郁状态的具体机制主要停留于调节肠道微生物丰度层面,菌群丰度改变后各菌群如何相互影响,何种菌群占主导作用及其具体机制尚不明确,亟待深入研究。另外,现有研究中临床试验相对较少,动物实验居多,经典动物模型难以与相应中医证型对应也成为需要解决的难点。未来将不同中医证型及体质样本的代谢组学与多样的微生物区系分析相结合,形成“菌-证-体质”对应,为中医精准化治疗提供肠道微生态靶点,及为深入了解抑郁状态的发病机制和中医药抗抑郁的科学内涵提供理论基础。

表1 中医药干预肠道菌群途径改善抑郁状态的相关机制

Table 1 Relevant mechanism of traditional Chinese medicine intervening gut microbiota pathway to improve depression

中医证型	中药单体/复方/针灸	作用机制	参考文献
肝郁脾虚证	逍遥散	增加AIMD小鼠毛螺菌科的丰度,降低产生LPS的拟杆菌科的丰度,降低血清炎症因子IL-1 β 和结肠炎症小体NLRP3水平;提高CUMS小鼠盲肠微生物区系的 α 、 β 多样性,降低病原菌(棒状杆菌、费克蓝姆菌)的丰度,改善有益菌(乳杆菌)的亲合力,恢复盲肠代谢物的异常水平	[21-23]
	疏肝和胃方	增加CUMS大鼠拟杆菌门水平、降低厚壁菌门水平以抑制NLRP3活化	[22]
	栀子豉汤	下调CUMS大鼠厚壁菌和拟杆菌相对丰度比,降低乳杆菌丰度,升高拟杆菌及普雷沃菌丰度以调节对多糖和氨基酸类代谢能力	[24-25]
	柴胡龙骨牡蛎汤	上调精神分裂症大鼠有益菌属水平,抑制有害菌属(梭状芽孢杆菌)大量繁殖	[26]
	葛根	降低CUMS小鼠病原菌(变形菌、脱硫弧菌)丰度,提高有益菌(厚壁菌、芽孢杆菌、乳酸杆菌)丰度	[29]
	白芍	激活CUMS大鼠羧酸酯酶介导的水解反应,刺激albiflorin转化为苯甲酸,抑制脑中D-氨基酸氧化酶以改善脑功能	[32]
	针灸结合五行音乐疗法	增加PSD患者双歧杆菌、乳酸杆菌丰度,降低大肠埃希菌、肠球菌丰度,上调5-HT水平,调节神经功能及神经递质紊乱	[46]
	针灸联合健脾疏肝方	提升肝郁脾虚证IBS-D患者肠道定植抗力,提高双歧杆菌、乳酸杆菌水平,降低肠杆菌水平	[47]
	针刺上星、大陵穴	降低CUMS大鼠拟杆菌门和厚壁菌门相对丰度比,上调海马中5-HT、DA等神经递质的水平及BDNF信号的表达	[48]
	脐灸结合中医保健	上调痰湿体质患者霍氏真杆菌属相对丰度	[49]
肾虚肝郁证	肉苁蓉	降低CUMS大鼠瘤胃球菌水平,扰乱海马神经递质水平和恢复神经活性代谢物SCFA活性	[35]
	巴戟天	提高CUMS大鼠放线菌、蓝藻菌、厚壁菌门相对丰度,促进粘杆菌属和盐螺旋藻属的生长改善	[39]
心脾两虚证	归脾汤	增加心脾两虚证伴情绪障碍NERD患者双歧杆菌、乳酸杆菌丰度,降低肠球菌、大肠埃希菌丰度,提升有益菌的比值	[42]
	甘麦大枣汤合归脾汤	降低心脾两虚型PSD患者肠道菌群OTU数,恢复肠道微生物平衡;降低心脾两虚型轻度AD患者厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和互养菌门丰度	[43-44]

[参考文献]

- [1] MORENO-AGOSTINO D, WU Y, DASKALOPOULOU C, et al. Global trends in the prevalence and incidence of depression: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2021, 281(2):35-43.
- [2] VILLA R, FERRARI F, MORETTI A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment[J]. Pharmacol Ther, 2018, 184(1):31-44.
- [3] KARDUM N, GLIBETIC M. Polyphenols and their interactions with other dietary compounds: Implications for human health [J]. Adv Food Nutr Res, 2018, 84(1):03-44.
- [4] 严东明, 胡义扬. 肠道菌群与中药的相互作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(1):199-205.
- [5] GUIDA F, TURCO F, IANNOTTA M, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice [J]. Brain Behav Immun, 2018, 67(2):30-45.
- [6] PEARSON-LEARY J, ZHAO C, BITTINGER K, et al. The gut microbiome regulates the increases in depressive-type behaviors and in inflammatory processes in the ventral hippocampus of stress vulnerable rats [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(5):68-79.
- [7] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6):86-96.
- [8] JIANG H, LING Z, ZHANG Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. Brain Behav Immun, 2015, 48(1):86-94.
- [9] 蒋文捷, 梁雪梅. 老年抑郁症患者与肠道菌群失调的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(6):58-61.
- [10] XIE P. Alterating the gut microbiome by microbiota transplantation from depressed patients into germ-free

- mice results in depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(2):924-977.
- [11] ABILDGAARD A, ELFVING B, HOKLAND M, et al. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 79(4):1-8.
- [12] MAJEED M, NAGABHUSHANAM K, ARUMUGAM S, et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: A randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study[J]. *Food Nutr Res*, 2018, 62(4):12-18.
- [13] WESTFALL S, PASINETTI G. The gut microbiota links dietary polyphenols with management of psychiatric mood disorders[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(5):1196-1219.
- [14] HAZUKI M, YODAI K, ERI M, et al. Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(7):1239-1247.
- [15] 范文涛, 闫咏梅, 别玉龙, 等. 脑卒中后抑郁患者肠道菌群的多样性分析[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(10):5-11.
- [16] 史文欢, 季康寿, 杨茗茜, 等. 焦虑/抑郁临床证治特点频数分析及合并疾病规律研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(5):56-62.
- [17] 杨小燕, 张兰坤, 盛蕾, 等. 焦虑、抑郁状态与中医体质的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(15):3-5.
- [18] 唐启盛. 抑郁症中医证候诊断标准及治疗方案[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(12):810-811.
- [19] 张有为, 谢忠礼. 抑郁症中医病因病机探讨[J]. *中医学报*, 2010, 25(3):435-436.
- [20] 赵艳青, 滕晶, 杨洪军. 基于数据挖掘的现代中医药治疗抑郁症用药规律分析[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(10):2042-2046.
- [21] HAO W, WU J, YUAN N, et al. Xiaoyaosan improves antibiotic-induced depressive-like and anxiety-like behavior in mice through modulating the Gut microbiota and regulating the NLRP3 inflammasome in the colon [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(6):91-103.
- [22] YUE Y, CHEN Y, LIU H, et al. Shugan Hewei decoction alleviates cecum mucosal injury and improves depressive- and anxiety-like behaviors in chronic stress model rats by regulating cecal microbiota and inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(7):64-74.
- [23] LV M, WANG Y, QU P, et al. A combination of cecum microbiome and metabolome in CUMS depressed rats reveals the antidepressant mechanism of traditional Chinese medicines: A case study of Xiaoyaosan [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276(1):41-67.
- [24] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(7):594-602.
- [25] 陈丽艳, 陈雨竹, 宓月光, 等. 栀子豉汤及其固体发酵菌质对CUMS大鼠抗抑郁作用对比研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(19):44-51.
- [26] 李自辉, 庞牧, 林佩琦, 等. 基于16S rRNA技术分析柴胡龙骨牡蛎汤对精神分裂症大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13):1-8.
- [27] 张聪, 胡楚璇, 李穗华, 等. 葛根素对慢性不可预知温和刺激大鼠抑郁行为的影响及其机制[J]. *药学报*, 2018, 53(2):220-226.
- [28] 胡子奇, 廖雁君, 刘玉民, 等. 葛根素对高脂诱导糖尿病小鼠抑郁症状的改善作用及机制研究[J]. *药学报*, 2021, 56(5):1391-1399.
- [29] SONG X, WANG W, DING S, et al. Puerarin ameliorates depression-like behaviors of with chronic unpredictable mild stress mice by remodeling their gut microbiota [J]. *J Affect Disord*, 2021, 290(1):353-363.
- [30] 吴丽, 王丽丽, 李伟, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与NO/cGMP信号转导通路的相关性[J]. *世界中医药*, 2018, 13(7):1714-1722.
- [31] 王成龙, 王林元, 王景霞, 等. 芍药内酯苷及芍药苷对慢性束缚应激配合孤养肝郁模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7):2-15.
- [32] ZHAO Z X, FU J, MA S R, et al. Gut-brain axis metabolic pathway regulates antidepressant efficacy of albiflorin[J]. *Theranostics*, 2018, 8(21):5945-5959.
- [33] 顾成娟, 赵林华, 沈仕伟, 等. 温阳散郁法治疗郁证经验[J]. *中医杂志*, 2017, 58(8):2-3.
- [34] 孟霜, 冯振宇, 马小娟, 等. 温阳解郁颗粒对抑郁模型大鼠行为学和血清中单胺类神经递质水平的影响[J]. *中国药房*, 2019, 30(23):26-31.
- [35] LI Y, PENG Y, MA P, et al. Antidepressant-like effects of *Cistanche tubulosa* extract on chronic unpredictable stress rats through restoration of Gut microbiota homeostasis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9

- (8):967-980.
- [36] 倪慧,张铭珈,敖海清,等. 不同治法方药对抑郁模型大鼠海马区自噬的影响[J]. 中药材, 2019, 42(3): 2-5.
- [37] CHEN R, WANG J, ZHAN R, et al. Fecal metabonomics combined with 16S rRNA gene sequencing to analyze the changes of gut microbiota in rats with kidney-Yang deficiency syndrome and the intervention effect of You-gui pill [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 244: 112-139.
- [38] LAX N, AHMED K, IGNATZ C, et al. Marine cyanobacteria-derived serotonin receptor 2C active fraction induces psychoactive behavioral effects in mice[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(11): 23-31.
- [39] CHI L, KHAN I, LIN Z, et al. Fructo-oligosaccharides from *Morinda officinalis* remodeled gut microbiota and alleviated depression features in a stress rat model [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67 (1) 53-57.
- [40] 崔艳超,唐启盛. 归脾汤对产后抑郁模型大鼠HPA轴相关激素及5-羟色胺的影响研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(2): 2-6.
- [41] 朱晨军,李侠,曲森. 归脾汤治疗心脾两虚型抑郁症30例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 09-13.
- [42] 曹燕飞,何若瑜,王彦斐,等. 归脾汤联合艾司奥美拉唑镁肠溶片治疗非糜烂性反流病伴情绪障碍患者的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(10): 2-9.
- [43] 黄姗,杨昆鹏,万飞,等. 甘麦大枣汤合归脾汤加减对PSD(心脾两虚证)的疗效及肠道菌群变化[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(10): 1173-1176, 1181.
- [44] 姜洋,王燕萍,刘雪珍,等. 基于高通量测序技术研究归脾汤对心脾两虚型轻度阿尔茨海默病患者肠道菌群多样性的影响[J]. 新中医, 2021, 53(1): 17-22.
- [45] 谢奇,杨秋莉,王子旭,等. 中医非药物治疗法治疗抑郁症的研究述评[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, doi:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20211027.001.
- [46] 刘丽,丁懿,王健,等. “五音调神法”治疗轻中度肝郁脾虚型卒中后抑郁患者的临床疗效及其对肠道菌群和血清5-羟色胺水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3882-3887.
- [47] 张星星,吴坚,裴丽霞,等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 79-86.
- [48] LI P, HUANG W, YAN Y, et al. Acupuncture can play an antidepressant role by regulating the intestinal microbes and neurotransmitters in a rat model of depression[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27(9): 20-27.
- [49] 景彩,肖宁,于慧娟,等. 脐灸调控痰湿体质及对受试者肠道菌群的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(12): 1360-1364, 1382.
- [50] JIANG H, LING Z, ZHANG Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 186-194.
- [51] 马晔琳,钱晓玲,杨敏春. 中老年痰湿质人群肠道菌群结构特征研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(1): 113-118.
- [52] CHEN J J, ZHENG P, LIU Y Y, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 26(14): 647-655.

[责任编辑 张丰丰]