

# 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及 逍遥散干预机制研究进展

王浩<sup>1,2</sup>, 王少贤<sup>1,3\*</sup>

(1. 河北中医学院, 石家庄 050200; 2. 河北省中医院, 石家庄 050011;  
3. 河北省中西医结合肺病研究重点实验室, 石家庄 050091)

**[摘要]** 心理应激(压力)正逐渐成为影响人类身心健康的重要因素,也是临床慢性难治性疾病进展的重要因素之一。心理应激反应可归属于中医情志病范畴,肝主疏泄,调畅情志,相关学者认为中医肝主疏泄是心理应激反应的核心。慢性或反复的心理应激,机体可由最初的抑郁、焦虑情绪行为的改变,逐渐出现胃肠功能不适,这与情志不遂-肝郁气滞-乘克脾土-肝郁脾虚(肝脾不调)形成过程相似,肝郁脾虚亦为心理应激相关性疾病常见中医证候,具有疏肝健脾功效的逍遥散已成为抗应激的经典方药。现代研究表明,肠道微生物不但参与消化道的运动、结构与功能,还可通过脑-肠轴影响宿主的大脑功能与行为,微生物-脑-肠轴已成为心理应激引发机体出现胃肠道症状和大脑行为异常的重要环节。笔者结合心理应激,探讨了肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴的相关性及逍遥散的干预机制,以丰富中医肝郁脾虚证候科学内涵。

**[关键词]** 肝主疏泄; 肝郁脾虚证; 慢性心理应激; 微生物-脑-肠轴

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)24-0193-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201877

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200730.1343.001.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-30 14:57

## Discussion of Correlation Between Chronic Psychological Stress Induced Liver Depression and Spleen Deficiency Syndrome and Microbiota-gut-brain Axis and Study on Intervention Mechanism of Xiaoyaosan

WANG Hao<sup>1,2</sup>, WANG Shao-xian<sup>1,3\*</sup>

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;  
2. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China;  
3. Hebei Key Laboratory of Integrated Chinese and Western Medicine for Lung Disease Research,  
Shijiazhuang 050091, China)

**[Abstract]** Psychological stress (pressure) has gradually become an important factor affecting human physical and mental health, and is one of the important factors in the progression of clinical chronic refractory diseases. Psychological stress response can be attributed to the category of emotional illness in traditional Chinese medicine (TCM). In the theory of TCM, the liver controls dispersion and regulates mental activity. Relevant scholars believe that the liver is the core of psychological stress response in the TCM theory. When being stimulated by chronic or repeated psychological stress, the body can gradually change from the initial depression and anxiety-related behaviors to the gastrointestinal dysfunctions, which is similar to the formation

**[收稿日期]** 20200416(022)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673881, 81202644);河北省自然科学基金项目(H2016423049);河北省高层次人才资助项目(A201901038);河北省中医药管理局科研计划项目(2020045)

**[第一作者]** 王浩,在读博士,主治医师,从事中医证候病理生理基础研究,E-mail:840563458@qq.com

**[通信作者]** \*王少贤,博士,教授,从事中医证候病理生理基础研究,E-mail:muhudie@163.com

process of the syndrome of liver depression and spleen deficiency with liver-spleen disharmony. The syndrome of liver depression and spleen deficiency is also the common syndrome of TCM for psychological stress-related diseases. With the effect in soothing liver and invigorating spleen, Xiaoyaosan has been regarded as the classic formula for anti-stress. Modern studies have showed that gut microbiota not only get involved in the movement, structure and function of the digestive tract, but also affect the brain function and behavior of the host through the gut-brain axis. Therefore, the microbiota-gut-brain axis has become an important part of psychological stress to trigger the body's gastrointestinal symptoms and abnormal brain behaviors. Focusing on psychological stress, the authors explored the correlation between the syndrome of liver stagnation and spleen deficiency and the microbiota-gut-brain axis, and the intervention mechanism of Xiaoyaosan, so as to enrich the scientific connotation of the syndrome of liver stagnation and spleen deficiency.

**[Key words]** liver controls dispersion; syndrome of liver depression and spleen deficiency; chronic psychological stress; microbiota-gut-brain axis

心理社会因素引发的心理应激反应,常常为头痛、失眠、抑郁症、乳腺增生、功能性胃肠病等心身疾病的重要诱发因素,在恶性肿瘤、冠状动脉粥样硬化性心脏病、代谢综合征等疾病发生发展过程中起着重要的介导作用<sup>[1-3]</sup>。相关研究表明,中医肝主疏泄是心理应激反应的核心<sup>[4]</sup>,肝郁脾虚为心理应激性疾病的常见中医证型<sup>[5]</sup>,中药复方逍遥散(宋《太平惠民和剂局方》)为抗应激首选方药<sup>[6]</sup>。

心理应激引发机体的不适,往往由最初的焦虑、抑郁等情绪异常,慢慢进展出现胃肠功能失常表现,这与中医情志失调,肝郁气滞日久,乘克脾土,出现肝脾不调或肝郁脾虚的病理过程相似。现代医学研究已经证实,肠道微生物是调控大脑和胃肠道之间的脑-肠轴通路的重要因素,微生物-脑-肠轴的功能紊乱为心理应激相关性疾病主要病理机制之一,是机体出现胃肠道症状和大脑行为异常的重要环节。因此,笔者拟结合心理应激,进行微生物-脑-肠轴与肝郁脾虚证候的相关性探讨。

### 1 肝失疏泄在心理应激病理生理过程中起着重要作用

中医本无“心理应激”概念,源于社会、生活、文化等各方面的生活事件是心理应激反应的主要诱因,根据其病因及临床特点,应归属于中医情志致病范畴。中医将“调畅情志”功能赋之于肝,“司疏泄者肝也”(元·朱丹溪),明·薛立斋进而指出“肝主疏泄”,情志调畅,是肝之疏泄功能正常的一种表现形式。若肝主疏泄功能失常,可引起情志活动的异常,而强烈或持久的情志刺激,亦可影响肝之疏泄,进而导致肝气郁结或肝气上逆的病理变化,故《柳州医话》曰:“七情之病,皆由肝起”。

应激状态下,神经、内分泌、免疫及其他系统等

共同参与调节机体的适应性行为,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)被认为在应激反应中起核心作用,HPA轴被激活,致糖皮质激素大量分泌是机体处于应激状态时最主要特征之一<sup>[7]</sup>。不良的心理应激可通过破坏神经-内分泌-免疫网络的平衡而致病。近年来,对于中医肝本质及其相关证候的研究,发现中医肝主疏泄功能与神经、内分泌、免疫等功能活动关系密切<sup>[8-10]</sup>。相关学者认为心理应激的病理生理过程与中医情志病证形成过程相似,而肝主疏泄功能在其中起决定性作用<sup>[11]</sup>,肝失疏泄在心理应激病理生理过程中起着重要作用。

### 2 肝郁脾虚为心理应激相关性疾病常见中医证型

应激反应与中医证候具有相关性,其中应激的慢性迁延以及反复过程,与中医“证”的形成过程相似<sup>[12]</sup>。黄柄山等<sup>[13-14]</sup>分析了应激反应3个阶段的证候特征,应激反应初期,脑皮质-边缘系统-下丘脑-蓝斑-交感神经-肾上腺髓质的功能亢进与中医肝胆不宁、肝郁气滞证候及其病机相符;应激反应中期,脑皮质-边缘系统-下丘脑-蓝斑-交感神经-肾上腺髓质功能减退,副交感神经功能亢进,与肝郁及其演化证的表现相近,其中脾气虚乃肝郁气滞横逆脾土的重要表现。

目前,普遍认为心理应激因素与不寐、抑郁症、功能性胃肠病、心血管疾病、癌症等疾病的发生发展及转归关系密切<sup>[15-16]</sup>。尹冬青等<sup>[17]</sup>将49篇抑郁症相关文献中15 196例病例进行证候分型及特征研究,发现病程<12个月的患者证候以肝郁脾虚证及心脾两虚证为主,其中初发型患者以肝郁脾虚证较多,单纯型抑郁组及抑郁伴发焦虑组中,肝郁脾虚证患者皆较为常见。最终得出抑郁症的中医核

心病机是肝郁脾虚这一结论。于林等<sup>[18]</sup>采用具有疏肝健脾功效的加味逍遥散治疗抑郁模型大鼠,观察到不同剂量的药物可降低血浆皮质酮(CORT),促肾上腺皮质激素(ACTH),促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的浓度,下调HPA轴的亢进功能,进而发挥其抗抑郁作用。丁旭<sup>[19]</sup>对60例功能性消化不良(FD)患者,60例肠易激综合征(IBS)患者及62例FD及IBS重叠患者进行证型分析,发现FD与IBS重合患者中脾虚气滞证合肝郁脾虚证占33.87%,单纯IBS患者中肝郁脾虚证型占43.33%。张声生等<sup>[20]</sup>以疏肝健脾方治疗腹泻型肠易激综合征(D-IBS)模型大鼠,发现疏肝健脾疗法能够改善D-IBS大鼠对多巴胺的反应性及肠道的吸收功能。既往对具有疏肝健脾功效的四逆散、逍遥散等方药的研究文献中,也发现其对受心理应激因素影响的头痛、不寐、帕金森病、乳腺增生、消化性溃疡、伴有焦虑抑郁的高血压病等心身疾病具有一定治疗作用<sup>[21-27]</sup>。由此可见,肝郁脾虚证为心理应激性疾病的常见中医证型,疏肝健脾治法可改善相关疾病状态。

### 3 微生物-脑-肠轴功能紊乱是心理应激导致机体出现胃肠道症状和大脑行为异常的重要环节

**3.1 微生物-脑-肠轴的概念** 脑-肠轴是将大脑和肠道之间的神经、免疫、内分泌、代谢等途径整合在一起的双向信息交流系统<sup>[28]</sup>。一方面,外源性(如视觉、听觉及嗅觉)及内感性(如思维、情感等)因素形成的信息经大脑传至胃肠道,可调节胃肠道的运动和分泌;另一方面,胃肠道受到的刺激也可通过脑-肠轴来影响中枢神经系统活动。肠道微生物是一种能够维持动态代谢生态平衡的复杂菌落。随着对肠道微生物研究的深入,人们发现其在激发并调节先天性和适应性免疫反应<sup>[29-30]</sup>、参与营养代谢<sup>[31]</sup>、构建肠道屏障<sup>[32]</sup>、促进胃肠道运动等方面发挥重要作用,并可通过脑-肠轴影响宿主的大脑功能<sup>[33]</sup>,进而影响其情绪及焦虑相关行为<sup>[34]</sup>。反之,焦虑抑郁等应激因素也会降低肠道微生物多样性并改变其构成<sup>[35-36]</sup>,进而影响胃肠功能。研究还表明,迷走神经是肠道微生物与中枢介导的行为之间神经沟通的关键途径<sup>[37-38]</sup>。鉴于肠道微生物与人体间复杂的关系,故将中枢神经系统,HPA轴,肠神经系统,自主神经系统,相关内分泌及免疫系统,消化道及肠道微生物视为一个整体,形成了微生物-脑-肠轴的概念。

### 3.2 心理应激与微生物-脑-肠轴功能紊乱 各种

心理应激源引起的负性情绪,如焦虑、抑郁、恐惧或愤怒等,可以通过应激反应改变机体的肠道通透性,致使肠道黏膜屏障破坏、免疫激活,肠道菌群结构紊乱<sup>[39]</sup>。肠道菌群通过迷走神经实现与大脑的互动连接,肠道微生物多样性及其代谢产物的改变均可刺激迷走神经,传递肠腔内的信息到中枢神经系统。研究发现,十二指肠内注射*Lactobacillus johnsonii*可增强胃迷走神经活性<sup>[40]</sup>; *L. rhamnosus*可通过迷走神经改变 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体在下丘脑、海马、杏仁核和前额叶的正常表达水平,从而减少应激诱导的皮质酮及焦虑、抑郁相关行为<sup>[37]</sup>;临床方面,迷走神经刺激疗法不仅用于治疗多种炎症性疾病也可用于治疗某些神经精神类疾病<sup>[41]</sup>。肠道菌群参与重要中枢神经递质的传递与合成,例如*Bifidobacterium infantis*可致血浆色氨酸升高进而影响5-羟色胺(5-HT)的传递<sup>[42]</sup>,5-HT在大脑和肠神经系统内均为重要的神经递质。此外,肠道菌群还可合成GABA,去甲肾上腺素(NE),多巴胺(DA),乙酰胆碱(ACh),一氧化氮(NO)等神经递质<sup>[43-45]</sup>,这些神经递质可以穿越肠道黏膜层,间接影响大脑功能。短链脂肪酸(SCFA)是肠道微生物活动的重要代谢产物,可通过直接的体液作用、间接激素和免疫途径以及神经途径对大脑产生影响<sup>[46]</sup>。免疫系统在大脑与肠道之间的动态平衡中起着中介作用<sup>[47]</sup>,HPA轴、自主神经系统、肠神经系统都直接与免疫系统相互作用<sup>[48-50]</sup>。肠相关淋巴组织构成了人体最大的免疫器官,约占整个免疫系统的70%。此外,约80%的浆细胞[主要为带有免疫球蛋白A(IgA)的细胞]存在于肠相关淋巴组织中<sup>[51]</sup>。益生菌微生物的免疫调节作用是通过产生调节性T细胞(Treg)以及合成和分泌抗炎细胞因子IL-10来实现的<sup>[52]</sup>。喂食无菌小鼠共生细菌可促进Treg的生成和IL-10的合成<sup>[53]</sup>。由此可知,肠道菌群与脑-肠轴之间的双向互动影响了宿主的神经、免疫、内分泌、消化系统,微生物-脑-肠轴是心理应激引发机体出现胃肠道症状和大脑行为异常的重要环节。

如抑郁症、肠易激综合征等心理应激性疾病,患者焦虑、抑郁等情绪障碍与消化道功能异常常伴随出现。IBS患者会出现病原菌过量增殖,乳酸菌、双歧杆菌等益生菌比例减少等情况<sup>[54-55]</sup>,肠道菌群紊乱导致HPA轴功能亢进,5-HT,CRH,P物质(SP)等脑肠肽调节出现紊乱;抑郁症患者与正常人群的肠道菌群不同<sup>[56]</sup>,移植抑郁症患者的粪便菌可

诱发抑郁症<sup>[57]</sup>,破坏肠道菌群可增加抑郁的风险<sup>[58]</sup>,抑郁症可在肠道菌群重建后得到改善<sup>[59]</sup>。微生物-脑-肠轴功能紊乱为心理应激相关性疾病主要发病机制之一。

#### 4 从微生物-脑-肠轴角度研究慢性心理应激肝郁脾虚病理生理基础具有一定可行性

中医肝郁脾虚证多有胸胁胀痛、善太息、情绪低落或急躁易怒等肝郁样表现;以及进食量少、腹部胀满不舒、肠鸣矢气、排便异常等脾虚样表现。实验研究多采用慢性不可预知温和应激或慢性束缚应激等方法造模,已模拟出郁怒日久一木郁乘土一肝郁脾虚的病理演变过程。实验中,应激大鼠从最初受到应激源刺激时所表现出的愤怒、反抗等情绪及行为学的异常改变,到出现倦怠、嗜卧、食欲减退、大便稀溏等消化功能明显下降,与不断心理压力或心理应激条件下机体肝郁脾虚证候的形成过程和临床表现具有高度相似性<sup>[60-61]</sup>。基础研究多从神经、内分泌、免疫、消化、循环及代谢系统等方面,采用分子生物学、代谢组学、基因组学等方法,对动物模型出现情绪障碍或行为改变等肝郁样表现,或对消化功能异常等脾虚样表现的病理机制进行研究,但肝郁如何导致脾虚,由情绪障碍逐渐出现饮食减少、体质量减轻、大便溏泄等脾胃运化功能失常的中间环节机制涉及研究尚不足。鉴于微生物-脑-肠轴在心理应激导致机体出现消化系统症状和情绪异常过程中的重要作用,提示结合心理应激,从微生物-脑-肠轴角度研究肝郁致脾虚生物学基础具备一定可行性。

课题组前期通过<sup>1</sup>H-NMR代谢组学方法,对慢性应激肝郁脾虚模型大鼠粪便代谢物的变化进行检测,发现模型大鼠存在氨基酸代谢、糖代谢、短链脂肪酸代谢水平下降或紊乱,大鼠肠道的完整性及免疫功能受到影响<sup>[36,62]</sup>。粪便是宿主与肠道微生物相互作用相互影响所形成的共同代谢产物,应激状态下粪便代谢产物的变化也预示着肠道菌群的种属和数量的改变。许亚辉等<sup>[63]</sup>从神经、消化、内分泌、代谢系统方面进行分析,得出结论肝郁脾虚证存在明显的肠道菌群结构和功能的改变。在神经系统方面,肠道菌群的变化可影响中枢神经系统<sup>[64]</sup>、植物神经系统<sup>[65]</sup>、神经突触可塑性<sup>[66]</sup>、脑源性神经营养因子和单胺类神经递质<sup>[67-68]</sup>;在消化系统方面,肠道菌群的变化与下丘脑弓状核神经肽Y(NPY),5-HT,SP,血管活性肠肽(VIP)等物质的变化有关<sup>[69-71]</sup>,并且可影响胃饥饿素(ghrelin),胃泌素

(GAS),胃动素(MTL),胆囊收缩素(CCK)等<sup>[72-74]</sup>,进而参与调节胃肠运动、感觉和分泌功能的平衡。肠道内散布大量内分泌细胞,可调节CRF,ACTH,CORT的水平,作用于HPA轴,通过内分泌途径来影响机体行为、脑的功能、肠道菌群结构等<sup>[75]</sup>。

#### 5 逍遥散疏肝健脾作为抗应激经典方药,其作用机制与调节脑肠轴与肠道微生物密切相关

逍遥散具疏肝解郁、健脾和营之功效,广泛应用于焦虑、抑郁、肠易激综合征等心理应激相关疾病,可改善患者急躁易怒、焦虑紧张、嘈杂吞酸、不欲饮食、便溏等肝郁脾虚典型症状<sup>[76]</sup>;实验研究逍遥散不仅可以改善慢性应激大鼠情绪障碍、行为改变等肝郁样表现,还能够促进胃肠蠕动及小肠吸收功能,改善模型大鼠体质量减轻、摄食减少、蜷缩懒动、粪质稀软等脾虚样症状<sup>[62]</sup>,其机制与调节脑肠轴与肠道微生物密切相关。

慢性应激可通过影响机体下丘脑摄食相关神经肽,导致机体出现食欲下降等脾虚样表现,逍遥散可调节外周nesfatin-1信号及下丘脑nesfatin-1-POMC/OT网络,及下丘脑弓状核中神经肽NPY,刺鼠基因相关蛋白(AgRP), $\alpha$ -促黑素细胞激素( $\alpha$ -MSH)及瘦素受体(Ob-R)表达,进而起到疏肝健脾、调节食欲的作用<sup>[77-79]</sup>。逍遥散在改善慢性应激模型大鼠肝郁脾虚样行为同时,还可上调血及胃组织中MTL,GAS,Ghrelin等激素含量<sup>[80-81]</sup>。课题组研究发现,逍遥散可通过调节应激模型大鼠下丘脑外侧区中食欲素A,瘦素水平起到调节脾胃功能的作用<sup>[82]</sup>。逍遥散能显著下调模型大鼠海马、结肠组织SP及海马VIP表达,上调杏仁核和胃组织VIP表达,下调下丘脑及十二指肠CCK表达<sup>[83-84]</sup>,从而改善慢性应激大鼠肝郁脾虚样表现。逍遥散还能通过调控海马及肠道中脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体酪氨酸激酶受体B(TrkB)的表达,改变肠道菌群构成,进而改善慢性应激肝郁脾虚型大鼠的抑郁状态及胃肠功能,并由此推测BDNF及其受体TrkB和肠道菌群在脑-肠轴网络中具有重要作用<sup>[85]</sup>。刘欢等<sup>[86]</sup>采用ERIC-PCR技术分析发现,慢性应激抑郁模型大鼠肠道菌群发生改变,其中盲肠菌群结构变化最为显著,逍遥散干预可帮助正常菌群生长并改善菌群结构失调。逍遥散还可通过调节慢性应激抑郁模型大鼠盲肠*Lachnospiraceae bacterium*,*L. animalis*,*Burkholderiales bacterium*,*L. reuteri*等益生菌来改变胃肠功能<sup>[87]</sup>。

逍遥散可通过调控神经肽在中枢与外周分布

及肠道菌群异常干预脑肠互动障碍,进而改善慢性应激状态下的大脑与胃肠功能。以方测证,也在一定程度上提示基于微生物-脑-肠轴研究慢性心理应激肝郁脾虚证候基础具有一定意义。

## 6 总结

病证结合模式是进行证候基础研究的主要方法。以往有关中医肝郁脾虚证候研究,多偏重于采用不同现代科学技术揭示机体肝郁样或脾虚样表现的病理基础,并未多体现情志不畅,肝气郁滞,横逆犯脾,肝脾不调的病理变化过程,缺乏考虑肝郁脾虚证候发生的整体性。鉴于慢性心理应激反应与中医肝郁致脾虚过程的紧密相关性,结合现代医学有关脑-肠相关理论不断丰富及逍遥散方证相关研究,从微生物-脑-肠轴角度探讨慢性心理应激机体由肝郁表现逐渐出现脾胃功能失调过程的病理生理基础具有一定前景,以期进一步丰富中医肝郁脾虚证候科学内涵。

### [参考文献]

[1] 黄欢,马予东,卢旭. 情志因素与冠心病的关系[J]. 中国民间疗法,2020,28(4):72-73.

[2] GRASSI L. Psychiatric and psychosocial implications in cancer care: the agenda of psycho-oncology [J]. Epidemiol Psychiatr Sci,2020,29:e89.

[3] KUO W C, BRATZKE L C, OAKLEY L D, et al. The association between psychological stress and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev,2019,20(11):1651-1664.

[4] 田蕾,吴昊,韦昱,等. 从心理应激理论探讨中医肝主疏泄功能的研究思考[J]. 世界中医药,2016,11(9):1905-1908.

[5] 严灿,吴丽丽,唐彩花,等. 心理应激反应人群中中医证候形成的相关因素分析[J]. 安徽中医药大学学报,2014,33(4):18-23.

[6] 马晓雪,裴媛. 逍遥散治疗应激性疾病研究概述[J]. 环球中医药,2019,12(7):1129-1132.

[7] LI Y, QIN J, YAN J, et al. Differences of physical vs. psychological stress: evidences from glucocorticoid receptor expression, hippocampal subfields injury, and behavioral abnormalities [J]. Brain Imaging Behav, 2019,13(6):1780-1788.

[8] 田蕾,吴昊,韦昱,等. 肝主疏泄与单胺类神经递质相关性的研究进展[J]. 环球中医药,2019,12(4):636-640.

[9] 张和鞞,田甜,肖遥,等. 从神经内分泌角度探讨肝主疏泄调畅情志的现代理论内涵[J]. 环球中医药,

2018,11(6):850-853.

[10] 赵昌林. 肝主疏泄为调控免疫功能的核心[J]. 中医杂志,2017,58(7):568-571.

[11] 史亚飞,张荣. 基于生命早期应激探讨情志内伤肝失疏泄病证机理[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(6):726-729.

[12] 严灿,吴丽丽,徐志伟. 应用心理应激理论和方法开展中医药实验研究的思路[J]. 广州中医药大学学报,2004,21(4):325-328.

[13] 黄柄山. 中医证候与应激反应的关系(续二)[J]. 黑龙江中医药,2003,5:13-17.

[14] 黄柄山,郝吉顺,何玉信,等. 应激神经内分泌学病理生理与整体内伤病证候本质的关系[J]. 天津中医药,2017,34(3):208-211.

[15] RUSSELL G, LIGHTMAN S. The human stress response [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(9):525-534.

[16] LI H, BUISMAN-PIJLMAN F T A, NUNEZ-SALCES M, et al. Chronic stress induces hypersensitivity of murine gastric vagal afferents [J]. Neurogastroenterol Motil,2019,31(12):e13669.

[17] 尹冬青,田金洲,时晶,等. 15196例抑郁症中医证候及证候要素特点的文献研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(2):279-282.

[18] 于林,吴升伟,禰正正,等. 加味逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及HPA轴的影响[J]. 热带医学杂志,2017,17(7):884-888.

[19] 丁旭. 功能性消化不良和肠易激综合征重叠的中医证候探讨[D]. 南京:南京中医药大学,2019.

[20] 张声生,郭前坤,汪正芳,等. 疏肝健脾方对腹泻型肠易激综合征大鼠多巴胺信号通路结肠黏膜吸收功能的影响[J]. 天津中医药,2013,30(9):546-549.

[21] 张群. 基于文献分析的中医药治疗乳癖用药律的研究规律的研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2018.

[22] 于红专,姜林芳,王佩佩. 疏肝通络法治疗偏头痛经验[J]. 光明中医,2019,34(12):1905-1908.

[23] 陈晓梅. 逍遥散对慢性应激损伤大鼠海马区MAPK信号通路FGFR1、PLA2G3及PLA2G5基因表达的影响[D]. 银川:宁夏医科大学,2019.

[24] XIONG X, WANG P, DUAN L, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine Xiao Yao San in hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. Phytomedicine, 2019, doi: 10.1016/j.phymed.2019.152849.

[25] 焦海燕,严志祎,姜幼明,等. 慢性束缚应激抑郁症大鼠模型的复制及逍遥散对海马色氨酸代谢途径的调节作用[J]. 环球中医药,2017,10(11):1298-1302.

[26] 潘晓明,白昱昉,杨小清,等. 加味逍遥散联合腹针引

- 气归元治疗帕金森病吞咽障碍[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(4): 538-542.
- [27] 余旭超. 疏肝健脾法治疗消化性溃疡伴焦虑抑郁状态的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [28] APPLETON J. The gut-brain axis: influence of microbiota on mood and mental health[J]. Integr Med (Encinitas), 2018, 17(4): 28-32.
- [29] JIAO Y, WU L, HUNTINGTON N D, et al. Crosstalk between gut microbiota and innate immunity and its implication in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2020, 11: 282.
- [30] WANG L, ZHU L, QIN S. Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 4735040.
- [31] GAO K, MU C L, FARZI A, et al. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain[J]. Adv Nutr, 2020, 11(3): 709-723.
- [32] HUGHES K R, SCHOFIELD Z, DALBY M J, et al. The early life microbiota protects neonatal mice from pathological small intestinal epithelial cell shedding [J]. FASEB J, 2020, 34(5): 7075-7088.
- [33] TENGELER A C, DAM S A, WIESMANN M, et al. Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice [J]. Microbiome, 2020, 8(1): 44.
- [34] LIANG S, WU X, HU X, et al. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1592.
- [35] DUNPHY-DOHERTY F, O'MAHONY S M, PETERSON V L, et al. Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis [J]. Brain Behav Immun, 2018, 68: 261-273.
- [36] 赵丹, 王少贤, 梁文杰, 等. 慢性应激模型大鼠体重、摄食变化与粪便代谢物的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1302-1309.
- [37] BRAVO J A, FORSYTHE P, CHEW M V, et al. Ingestion of lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [38] MCVEY NEUFELD K A, BIENENSTOCK J, BHARWANI A, et al. Oral selective serotonin reuptake inhibitors activate vagus nerve dependent gut-brain signalling[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14290.
- [39] MARIN I A, GOERTZ J E, REN T, et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43859.
- [40] HORII Y, NAKAKITA Y, FUJISAKI Y, et al. Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus brevis* SBC8803 on autonomic neurotransmission and appetite in rodents [J]. Neurosci Lett, 2013, 539: 32-37.
- [41] SENOVA S, RABU C, BEAUMONT S, et al. Vagus nerve stimulation and depression [J]. Presse Med, 2019, 48(12): 1507-1519.
- [42] DESBONNET L, GARRETT L, CLARKE G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression [J]. Neuroscience, 2010, 170(4): 1179-1188.
- [43] RASTELLI M, CANI P D, KNAUF C. The gut microbiome influences host endocrine functions [J]. Endocr Rev, 2019, 40(5): 1271-1284.
- [44] SUDO N. Biogenic amines: signals between commensal microbiota and gut physiology [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 504.
- [45] LAHIRI S, KIM H, GARCIA-PEREZ I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(502): eaan5662.
- [46] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 461-478.
- [47] FUNG T C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication [J]. Neurobiol Dis, 2020, 136: 104714.
- [48] PUSCEDDU M M, BARBOZA M, KEOGH C E, et al. Nod-like receptors are critical for gut-brain axis signalling in mice [J]. J Physiol, 2019, 597(24): 5777-5797.
- [49] BRINKMAN D J, TEN HOVE A S, VERVOORDELDONK M J, et al. Neuroimmune interactions in the gut and their significance for intestinal immunity [J]. Cells, 2019, 8(7): 670.
- [50] CASADO-BEDMAR M, KEITA A V. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, doi: 10.1177/1756284820910630.
- [51] VIGHI G, MARCUCCI F, SENSI L, et al. Allergy and the gastrointestinal system [J]. Clin Exp Immunol, 2008, 153(Suppl 1): 3-6.
- [52] KWON H K, LEE C G, SO J S, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders

- [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(5): 2159-2164.
- [53] ROUND J L, MAZMANIAN S K. Inducible Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(27): 12204-12209.
- [54] RASKOV H, BURCHARTH J, POMMERGAARD H C, et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis [J]. Gut Microbes, 2016, 7(5): 365-383.
- [55] BONFRATE L, DI PALO D M, CELANO G, et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in IBS patients [J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(3): e13201.
- [56] 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.
- [57] KELLY J R, BORRE Y, O'BRIEN C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat [J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 109-118.
- [58] 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: 230-245.
- [59] AKKASHEH G, KASHANI-POOR Z, TAJABADI-EBRAHIMI M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Nutrition, 2016, 32(3): 315-320.
- [60] 岳利峰, 丁杰, 陈家旭, 等. 肝郁脾虚证大鼠模型的建立与评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(6): 396-400.
- [61] 彭晨习. 基于 SREBP-1c-FAS 途径探讨逍遥散影响肝郁脾虚型抑郁症模型大鼠脂代谢的作用机理 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [62] 赵丹. 慢性应激肝郁脾虚模型大鼠粪样代谢物变化及逍遥散调节机制的研究 [D]. 石家庄: 河北中医学, 2019.
- [63] 许亚辉, 吴佳佳, 李杰, 等. 肝郁脾虚证与肠道菌群相关研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(11): 1958-1963.
- [64] VAN DE WOUW M, STILLING R M, PETERSON V L, et al. Host microbiota regulates central nervous system serotonin receptor 2C editing in rodents [J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(9): 3953-3960.
- [65] 黄汉忠, 易星航. 双歧三联活菌制剂对肠易激综合征患者肠运动功能影响及其疗效 [J]. 世界临床药物, 2015, 36(5): 327-330.
- [66] SUN J, XU J, LING Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice [J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 189.
- [67] 王慕, 董丽娜, 张芳, 等. 功能性胃肠病患者中肠道菌群与脑源性神经营养因子及紧密连接蛋白 ZO1 表达的相关性分析 [J]. 中国医药, 2018, 13(7): 1038-1042.
- [68] PAN J X, DENG F L, ZENG B H, et al. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic Behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice [J]. J Neurol Sci, 2019, 400: 160-168.
- [69] STASI C, SADALLA S, MILANI S. The relationship between the serotonin metabolism, gut-microbiota and the gut-brain axis [J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(8): 646-655.
- [70] XIE W, HAN Y, LI F, et al. Neuropeptide Y1 receptor antagonist alters gut microbiota and alleviates the ovariectomy-induced osteoporosis in rats [J]. Calcif Tissue Int, 2020, 106(4): 444-454.
- [71] ARZANI M, JAHROMI S R, GHORBANI Z, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review [J]. J Headache Pain, 2020, 21(1): 15.
- [72] HIRA T, OGASAWARA S, YAHAGI A, et al. Novel mechanism of fatty acid sensing in enteroendocrine cells: specific structures in oxo-fatty acids produced by gut bacteria are responsible for cck secretion in stc-1 cells via GPR40 [J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(19): e1800146.
- [73] 周已焰. 益生菌联合肠内营养对重型颅脑损伤患者胃肠动力障碍及预后的影响 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [74] LUPIEN-MEILLEUR J, ANDRICH D E, QUINN S, et al. Interplay between gut microbiota and gastrointestinal peptides: potential outcomes on the regulation of glucose control [J]. Can J Diabetes, 2020, 44(4): 359-367.
- [75] 唐慧琴, 王振华, 潘康成. 肠道菌群与神经-内分泌-免疫轴关系的研究进展 [J]. 中国预防兽医学报, 2017, 39(12): 1034-1038.
- [76] GAO Y, ZHAO Y X, XU T, et al. Research progress on antidepressant therapeutic biomarkers of

- Xiaoyaosan[J]. World J Tradit Chin Med, 2020, 6(2): 171-179.
- [77] 王霞,王少贤,方朝义,等. 慢性束缚应激大鼠下丘脑ARC中Ob-R、AgRP及NPY的表达及逍遥散的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(7): 2798-2802.
- [78] 旷湘楠,王少贤,方朝义,等. 逍遥散调节慢性应激肝郁脾虚模型大鼠下丘脑弓状核ob-R、 $\alpha$ -MSH变化机制[J]. 世界中医药, 2017, 12(3): 488-493.
- [79] 马庆宇. 肝郁脾虚证大鼠下丘脑nesfatin-1-POMC/OT网络的变化及逍遥散的调节作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [80] 刘群. 肝郁脾虚证模型大鼠MTL、GAS、胃病理形态变化及逍遥散的调节作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2010.
- [81] 金钟晔,王少贤,白明华,等. 逍遥散对慢性束缚应激所致肝郁脾虚证大鼠饥饿素的影响[J]. 吉林中医药, 2015, 35(9): 934-937.
- [82] 王杰鹏,王少贤,方朝义,等. 逍遥散对慢性应激模型大鼠下丘脑外侧区瘦素受体、食欲素A和食欲素受体1表达的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(19): 1679-1684.
- [83] 李晓红,梁媛,谢宇晴,等. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证模型大鼠SP、VIP基因表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(7): 901-903, 931.
- [84] 王方方. 肝郁脾虚证大鼠十二指肠和下丘脑CCK、CCK1R变化及逍遥散的调节作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [85] 周蓉. 肝郁脾虚型抑郁症大鼠海马和肠道BDNF及其受体TRKB表达与逍遥散干预研究[D]. 长沙:湖北中医药大学, 2019.
- [86] 刘欢,陈磊,孙海峰,等. ERIC-PCR指纹图谱分析逍遥散对抑郁模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(2): 160-165.
- [87] 沈小丽,彭国荏,孙海峰,等. 16S rRNA基因的PCR-DGGE技术分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠菌群的变化[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(3): 240-245.

[责任编辑 周冰冰]