

肠道菌群和中药及二者结合在抗抑郁领域的研究进展[△]

莫子晴^{1,2*}, 蔡皓^{1,2#}, 段煜^{1,2}, 裴科³(1.南京中医药大学药学院, 南京 210023; 2.南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 南京 210023; 3.山西中医药大学制药与食品工程学院, 太原 030024)

中图分类号 R749.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)23-2918-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.23.18

摘要 目的:探讨肠道菌群和中药以及二者结合在抑郁症发病机制以及治疗方面取得的研究进展,为中药治疗抑郁症的研究提供新的思路 and 方向。方法:以“抑郁症”“中药”“肠道菌群”“Depression”“TCM”“Intestinal flora”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed、Science Direct 等数据库中组合检索 2005 年 1 月—2020 年 6 月发表的相关文献,对肠道菌群和中药以及二者结合在抑郁症治疗领域中的研究进展作一综述。结果与结论:抑郁症患者常伴有肠道微生物紊乱现象,且与健康人群肠道菌群有明显差异;通过益生菌、益生元、健康饮食等 3 种治疗方法可改善抑郁症患者和抑郁模型动物的行为和认知;同时,粪便微生物移植(FMT)疗法在抑郁症的临床治疗方面应用较多且效果明显。中药能通过调节单胺类神经递质、保护神经元、调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴等方向发挥抗抑郁作用,临床上逍遥散、四逆散、柴胡疏肝散等复方的应用也取得了较好的疗效。肠道菌群可转化中药化合物;中药可调节肠道菌群的组成及代谢,并通过影响脑肠肽及单胺类神经递质的分泌来调节肠道菌群,从而改善抑郁行为。肠道菌可作为探究中药抗抑郁的药效机制的切入点,为抑郁症的治疗及相关中药的开发提供全新的方向;而合适的中药可被开发为相关产品,达到重建肠道微生态的目的,弥补 FMT 疗法中的不稳定风险因素。

关键词 抑郁症;肠道菌群;中药

抑郁症是世界上最常见的精神疾病之一,其发病率高居全球之首,据保守估计,全球抑郁症患者至少已有 3.5 亿^[1]。抑郁症也是造成残疾的最大原因之一,同时,还发现超过 2/3 的自杀者患有抑郁症^[1]。抑郁症的临床症状表现多样,多以持续情绪低落和认知功能障碍为主^[2]。通常认为,抑郁症是由遗传因素和环境生活压力的积累所引起^[3-4]。某些基因及心理功能的原因可能会让某些人天生抑郁或对生活事件产生应激性抑郁,而早期的生活压力被认为是抑郁症的重要诱因^[5]。有研究表明,肠道菌群在抑郁症发生、发展的病理生理过程中起到了非常重要的作用^[6]。另外,目前临床上五羟色胺再摄取抑制剂类(SSRI)或三环类等抗抑郁西药治疗抑郁症的不良反应越来越明显,起效缓慢且治愈率低,且不宜长期使用^[1]。而与此同时,中药在抑郁症治疗上所取得的成果越来越受到关注,逍遥散、四逆散、小柴胡汤、柴胡疏肝散等经典名方在抑郁症的中医临床治疗上已有十分广泛的应用^[7-8]。但因为中药抗抑郁机制的相关研究仍有很大缺口,这使得其虽然疗效甚佳但应用和推

广依然受限,肠道菌群研究的进展给中药抗抑郁研究提供一个新的方向。本课题组目前也重点开展了相关研究,如四逆散通过调控肠道菌群治疗抑郁症的作用机制研究,以及单味药不同炮制品组成的四逆散抗抑郁疗效与肠道菌群的相关性研究等,希望能为经方四逆散的临床使用提供指导。因此,笔者以“抑郁症”“中药”“肠道菌群”“Depression”“TCM”“Intestinal flora”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed、Science Direct 等数据库中组合检索 2005 年 1 月—2020 年 6 月发表的相关文献。现就中药和肠道菌群及二者结合在抑郁症治疗领域中的研究进展作一综述,以期结合肠道菌群研究成果更好地阐明中药抗抑郁的机制,为抗抑郁症的中药复方及新药开发提供参考,同时也为抗抑郁症的中药治疗提供新思路。

1 肠道菌群与抑郁症的发生

肠道菌群对机体的健康至关重要。肠道有一个非常复杂的神经系统,直接与大脑连接,允许肠道菌群与大脑之间的双向信息流通,这也表明大脑的发育、功能、情绪、认知等各个方面都可能受到肠道微环境的影响^[9]。目前关于抑郁症发生的病理生理机制主要有以下几种假说:(1)单胺假说——该假说认为,包括快乐在内的积极情绪与单胺类神经递质 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)以及多巴胺(DA)等密切相关,而抑郁症

[△] 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81673600)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制。电话:025-86798281。E-mail:moqingqin@qq.com

通信作者:副研究员,硕士生导师。研究方向:中药质量控制、中药炮制、中药复方临床功效。电话:025-86798281。E-mail:haocai_98@126.com

则源于这些神经递质水平分泌的不足^[10-11]。(2)应激假说——该假说以下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴为主要研究对象。HPA轴为神经内分泌应激反应系统的一个重要组成部分,对情绪障碍和功能疾病都起着重要作用,其功能障碍是抑郁症最重要的发生机制之一^[12-14]。(3)细胞因子假说——炎症是抑郁症的重要病理特征之一,大部分抑郁症患者均有免疫失调和慢性炎症的现象^[15-16]。该假说认为,在抑郁症病程中,白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞促炎因子的数量增加,而IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)等细胞抗炎因子的数量减少,可使机体免疫反应倾向于发炎^[17-18]。(4)微生物-肠-脑轴假说——肠-脑轴是哺乳动物脑和肠道之间通过神经系统、HPA轴和免疫系统等交流的双向信息转换途径^[19]。研究认为,肠-脑轴的一个或多个途径受到心理刺激性疾病损害时可能会诱导肠-脑轴功能障碍并导致抑郁,而肠道菌群的变化影响了肠-脑轴的变化,进而影响大脑及行为;同样,大脑的变化也会反过来调节肠道微生物的功能和结构^[20-24]。因此,笔者认为脑部与肠道微生物研究的结合有可能会成为神经学科研究的新趋势,而针对特殊肠道菌群的研究也有可能是抑郁症等神经疾病精神障碍治疗中极有前途的领域。

1.1 抑郁症患者与健康人群肠道菌群的差异

研究表明,在肠道菌群的种类丰度及分布上,抑郁症患者与健康人群有明显区别^[25-26]。方正^[27]使用16S rRNA序列分析技术比较了抑郁症患者与健康人群的肠道菌群,采用临床生物样品提供了抑郁症伴肠道微生物紊乱的直接证据。相对而言,抑郁症患者的肠道菌群在门水平上,拟杆菌和变形菌的丰度增加而厚壁菌的丰度下降;在属水平上,普雷沃式菌科的丰度增加^[27],瘤胃球菌的丰度降低^[28],乳酸杆菌、乳杆菌,甚至是原本就丰富的双歧杆菌的丰度也有下降^[29]。此外,抑郁模型动物的肠道微生物群与抑郁症患者的微生物群也有明显的相似之处,如拟杆菌的丰度增加,而厚壁菌门、乳杆菌的丰度均有下降^[30-31]。这些研究均证实了,抑郁症患者伴有肠道微生物紊乱现象,且肠道菌群与健康人群的肠道菌群有明显差异。

1.2 基于肠道菌群的抗抑郁症治疗方法

肠道菌群的失调可诱导各种生理和心理疾病,而菌群的恢复则能改善这些疾病。目前,临床上主要有3种治疗方法来恢复肠道菌群,包括益生菌、益生元、健康饮食。

临床及动物研究表明,补充益生菌能明显减轻抑郁症的症状,甚至可达到与传统抗抑郁治疗相似的效果。在多项双盲、随机、安慰剂的对照研究中,益生菌治疗法能减轻抑郁症患者的焦虑症状、改善认知功能以及代谢

情况^[32-34]。动物实验研究表明,益生菌的抗抑郁作用均与微生物-肠-脑轴的调节有关^[35-37]。目前报道的益生菌大部分均属于乳酸菌,如干酪乳杆菌、瑞士乳杆菌以及双歧杆菌等^[38]。益生元是指某些不被宿主消化吸收却能有效促进体内有益微生物代谢和增殖的有机物质,最常见的种类是果糖低聚糖、低聚半乳糖、 ω -3脂肪酸等。与益生菌类似,益生元同样能调节肠道微生物菌群,并可改善实验动物的行为和认知功能^[37]。健康饮食是对普通人而言最易采取的有效治疗措施。相关研究表明,健康饮食可以刺激有益微生物的增殖,提高肠道菌群的多样性和稳定性,并可改善行为和认知能力^[39]。上述研究成果极大地支持了膳食疗法可治疗和改善抑郁症的设想,而服用中药汤剂疗法与益生菌等膳食疗法有多种相似之处,因此也极大增强了研究者采用中药治疗抑郁症相关研究的信心。

1.3 粪便微生物移植(FMT)在抗抑郁症中的应用

FMT是将健康供体粪便微生物群通过口服或采用灌肠或结肠镜检查等方式引入患者的过程,具有悠久的历史。公元4世纪,中国古代医药名著《肘后备急方》中就有“野葛芋毒、山中毒菌欲死者,并饮粪汁一升,即活”的记载^[40]。Lancet杂志刊载的相关论文认为,自2013年起FMT已从一种有趣而鲜为人知的手段逐渐发展成为全球关注的主流治疗手段^[41]。

研究表明,FMT可以传播抑郁症状。例如Zheng P等^[42]将抑郁症患者和健康人群的粪便微生物群分别移植到无菌小鼠体内,结果发现抑郁症患者粪便受体的无菌小鼠出现了抑郁样行为,且带有“抑郁微生物群”的小鼠产生了微生物基因以及宿主代谢产物紊乱的现象。Kelly JR等^[43]将抑郁症患者的粪便移植到使用抗生素鸡尾酒处理法消除了肠道微生物群的大鼠中,结果受体大鼠表现出明显抑郁症状(如快感缺失、焦虑样行为增加和色氨酸代谢紊乱等),与其肠道菌群提供者相似。而Zhang Y等^[44]的研究也证实了机体肠道菌群的变化与严重的抑郁障碍之间存在关联:NOD样受体蛋白3(NLRP3)敲除菌群的移植减轻了慢性不可预知刺激(CUS)诱导的抑郁样行为且显著改善了受体小鼠的星形胶质细胞功能障碍。目前,在世界各国药物监督管理部门的监管指导下,FMT疗法已在各国开展临床试验,并在肠道疾病和双相情感障碍领域取得了突破性的进展^[45]。这表明,FMT在抑郁症的临床治疗方面有着巨大的前景,也提示选择肠道菌群作为抑郁症治疗研究切入点的科学性和合理性。

2 中药治疗抑郁症的研究进展

2.1 中药抗抑郁的实验研究

基于抑郁症发病机制的主要假说,研究者们设计了

多种实验来探究中药的抗抑郁作用及其机制,并取得了诸多进展,对抑郁症的治疗具有重要的参考意义。目前,有许多中药复方已被证明能改善抑郁模型大鼠的行为学指标^[46-52],在此研究前提下,研究者们设计了多方面的药理实验对其抗抑郁作用机制进行了探讨,笔者摘录部分并进行归纳总结如下。

2.1.1 单胺类神经递质 研究发现,疏肝和胃汤、小柴胡汤、逍遥散在改善抑郁模型大鼠行为学指标的同时均能显著调节神经递质的含量;疏肝和胃汤能改善抑郁模型大鼠的行为学指标,且能显著调节NE、DA、5-HT等下丘脑神经递质的含量^[46]。苏光悦^[47]率先对小柴胡汤的抗抑郁作用进行了研究,发现其可显著改善由利血平诱导的小鼠和大鼠的抑郁症状,并能调节其单胺类神经递质水平。逍遥散对脂多糖诱导的抑郁样行为具有拮抗作用,抑制炎症反应的同时还能显著上调5-HT的水平^[48]。此外,吡哆胺2,3过氧化酶(IDO)是犬尿氨酸通路的第一个限速酶,能将底物色氨酸催化成犬尿氨酸,从而竞争性拮抗5-HT的生物合成过程。四逆散为现代治疗抑郁症的基础方,该方可阻断炎症因子诱导IDO的激活途径,使其活性降低、含量减少^[49]。

2.1.2 神经中枢系统 与神经中枢系统相关的研究发现,与海马组织相关以及保护神经元为抑郁症研究的重点攻克方向之一。例如崔妍等^[50]研究发现,酸枣仁和合欢花水提物能保护大鼠海马神经元。刘检等^[51]研究发现,左归降糖解郁方能对糖尿病并发抑郁症模型大鼠脑组织的海马神经血管单元(NVU)中神经元的损伤具有显著的保护作用,使大鼠脑组织的海马NVU神经元细胞内钙水平显著降低,自噬标志物自噬相关蛋白1(Beclin-1)、人微管相关蛋白轻链3 II(LC3-II)蛋白表达水平降低,同时显著减少细胞凋亡。芦晔等^[52]探究了化浊解毒疏肝方对慢性应激小鼠的抗抑郁作用,发现该复方能明显增加脑源性神经营养因子(BDNF)和受体的表达,激活Rac1-cofilin通路,改善神经的可塑性。苏光悦^[47]研究发现,小柴胡汤能激活神经营养因子受体的下游通路并保护神经元功能。

2.1.3 HPA轴 崔妍等^[50]发现,酸枣仁和合欢花水提物能降低焦虑性抑郁大鼠的炎症反应水平并调节HPA轴。又有研究发现,四逆散可降低大鼠血浆中促肾上腺皮质激素、血浆皮质醇及下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素的含量,使HPA轴正常化^[53]。

上述复方如化浊解毒疏肝方、疏肝和胃方、逍遥散、四逆散等均为古人所述的“调和肝脾剂”,具有“疏肝解郁”“养血健脾”“补脾柔肝”等作用,在现代药理实验中均可表现出抗抑郁的作用。这也与抑郁症属于“郁病”范畴,与“情志不舒”和“气机郁滞”的中医理论吻合。

2.2 中药抗抑郁的临床研究

中医认为,“抑郁症”属于“郁病”“癲症”“脏燥”的范畴,其病因、病理机制涉及多个脏腑,是脏腑功能紊乱、痰阻、气血阴阳运行不畅的一种病症,故各派医家都认同抑郁症的治疗应从疏肝健脾、行气化痰、补益气血、养心安神等方面入手。在临床的实际应用中,中医师按照中医辨证论治的理念,广泛采用多个中药方剂、单味药以及中西医联合用药等手段治疗抑郁症,取得了较好的效果。

徐春燕^[54]选取逍遥散、归脾汤、血府逐瘀汤等3个经典方剂分别治疗抑郁症常见证候(肝郁脾虚证、心脾两虚证、气滞血瘀证)的患者。结果显示,3个复方对抑郁症均具有较好的疗效、安全性及依从性,且疗效相当;对抑郁状态及伴发焦虑状态的改善作用可在2周时起效,对整体功能状态的改善作用在4周时起效,且疗效随治疗时间的延长均逐渐增强。王海明等^[55]以《中医病证诊断疗效标准》肝胃不和证辨证标准和美国《精神障碍诊断与统计手册》作为诊断依据,使用疏肝和胃汤对肿瘤相关抑郁症患者进行治疗。结果显示,与治疗前比较,治疗后治疗组汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分低于对照组($P < 0.05$),疏肝和胃方可提高肿瘤相关性抑郁患者脑内NE和5-HT的水平,降低IL-6和TNF- α 的水平,改善肿瘤患者的抑郁状态,且未见不良反应。中医认为,心主神志,肝主疏泄,心肝之间相互影响。而慢性心力衰竭患者多有心肝血瘀,心血功能失调则肝失疏泄、情志失调。龚炳等^[56]使用加味四逆散治疗慢性心力衰竭合并抑郁症,发现其能显著改善患者的肝郁脾虚证候,缓解抑郁症状,保护心功能,且无不良反应。在临床上,中药复方与抗抑郁西药联合用药的中西医结合疗法也取得了较好成效。卒中后抑郁属于“中风”“郁证”范畴,与肝气郁结、脑神失养有关。患者卒中后肝肾亏虚、血脉瘀阻,从而情志异常,思维、记忆等方面功能受损。根据中医辨证思想,杨惠杰等^[57]采用解郁丸联合帕罗西汀进行治疗,结果显示,联合治疗组的总有效率(93.33%)优于帕罗西汀组(82.22%),优势明显。柴胡疏肝散则是疏肝理气的经典代表方,张凝远^[58]使用柴胡疏肝散联合氟哌噻吨美利曲辛治疗脑卒中后抑郁,结果显示,联合用药的疗效比单独使用氟哌噻吨美利曲辛更好。

目前,中药在临床上治疗抑郁症仍以辅助为主,通常与经典抗抑郁药如氟西汀、帕罗西汀等联合用药。中医辨证分型结合西药治疗可取得良好的效果,且不良反应较轻。然而,治疗抑郁症的复方选择对医师的个人经验依赖性较强,以及治疗抑郁症等精神类疾病的机制不明确也是中药抗抑郁临床推广及使用受阻的重要原

因之一。

3 肠道菌群与中药抗抑郁的相关性

口服中药后,机体会产生4种与肠道菌群相关的变化:(1)中药调节肠道菌群的组成;(2)中药调节肠道菌群的代谢;(3)受肠道菌群调节的脑肠肽以及单胺类神经递质等物质的分泌会受到中药影响;(4)肠道菌群转化中药化合物。

中药可通过调整肠道菌群,改变短链脂肪酸以及神经递质的分泌等途径来改善抑郁模型大鼠的抑郁行为。研究肠道菌群与动物机体的相互作用一般步骤包括样本DNA提取、文库构建、高通量转化以及生物信息学分析,然后是致病菌或关键菌的分离培养。使用实时定量-聚合酶链反应(RT-PCR)技术及高通量测序技术获得生物学信息是目前中药对肠道菌群影响研究的重要部分。例如刘伟等^[59]对逍遥散干预慢性不可预见性温和应激(CUMS)模型大鼠盲肠菌群进行了研究,通过分析肠道细菌基因间保守重复序列-聚合酶链反应(ERIC-PCR)指纹图谱发现,与正常对照组比较,模型组大鼠的ERIC-PCR指纹图谱发生了显著改变,给药组大鼠较模型组显著恢复。刘佳琳^[60]采用Illumina Miseq高通量测序法对大鼠盲肠内容物菌群16S rRNA的V3~V4高变区进行测序,采用 β 多样性分析后显示,栀子豉汤提取物可改善CUMS所致的菌群差异,能提高产短链脂肪酸的细菌和抗炎菌等有益菌的水平,降低致病菌和影响色氨酸代谢菌的水平。Zhu HZ等^[61]采用Illumina Miseq高通量测序平台对慢性束缚应激(CRS)模型大鼠的扩增产物进行测序,结果显示,逍遥散能通过调节肠道菌群改善CRS模型大鼠的抑郁行为。杨絮等^[62]研究发现,三生合欢饮具有抗抑郁作用且能调节抑郁模型大鼠的肠道菌群,并调节大鼠ERIC-PCR指纹图谱以及脑内DA递质的含量。Li Y等^[63]研究发现,肉苁蓉能显著改善CUS模型大鼠的抑郁行为,提高大鼠脑海马组织和结肠中单胺类神经递质和神经营养因子的水平,同时还可调节大鼠肠道菌群的丰度及短链脂肪酸的水平,恢复肠道菌群的稳态。上述研究都提示肠道菌群极有可能是中药治疗抑郁症的新靶点。

4 结论

目前,肠道菌群已逐渐成为抗抑郁症等精神疾病的研究热点,越来越多的研究证明肠道菌群可对中枢神经系统功能的多个方面产生影响,FMT也逐渐成为主流的治疗手段;但FMT疗法易引入耐药菌致死的风险以及粪便来源难寻且供不应求的缺点,仍然是目前无法克服的难题^[64]。中医对抑郁症的认识和治疗起源较早,医药典籍中虽然没有抑郁症的直接描述,但是有关其症状、病理机制和治疗并发症的记载却十分详实和丰富;中药治

疗抑郁症效果良好,且不良反应小,其中以柴胡为代表的复方已被广泛应用于抑郁症的临床治疗^[65]。

目前,中药和肠道菌群及二者结合在抗抑郁治疗领域的相关研究取得了一定的进展,但也存在一系列待解决的问题。例如在抗抑郁症的临床和动物研究中,中药通过何种途径调节肠道菌群的紊乱状态?哪些有益菌和致病菌可能是抑郁症治疗的特定相关菌种?因此,笔者以肠道菌群为切入点,并以“肠道菌群-肠-脑轴”假说作为研究基石,从肠道菌群、中枢神经系统、交感及副交感神经、肠神经系统、神经内分泌以及神经免疫分泌等多个途径来探究中药抗抑郁症的药理机制,以期探讨有关中药抗抑郁症疗效的机制、信号通路、物质基础等方面的问题,促进中药的现代化进程^[66]。同时,建议研究者进一步开展体外实验研究,把合适的中药开发为如益生元类的产品,在抑郁症的治疗领域辅助或替代FMT疗法,最终达到重建肠道微生态的目的,从而弥补FMT疗法中的不稳定风险因素。

参考文献

- [1] LEDFORD H. Medical research: if depression were cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 182-184.
- [2] 马燕,郭莉娜,刘漪沧. 肠道菌群与抑郁症发生的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(2): 324-327.
- [3] AAN HR, MATHEW SJ, CHARNEY DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder[J]. *CMAJ*, 2009, 180(3): 305-313.
- [4] BELMAKER RH, AGAM G. Major depression disorder[J]. *New Engl J Med*, 2008, 358(1): 55-68.
- [5] BUKH JD, BOCK C, VINBERG M, et al. Interaction between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression[J]. *J Affect Disorders*, 2009, 119(1/2/3): 107-115.
- [6] DASH S, CLARKE G, BERK M, et al. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression[J]. *Curr Opin Psychiat*, 2015, 28(1): 1-6.
- [7] 理萍,王凤云,段杰,等.“甘麦大枣汤”合“四逆散”治疗肝郁阴虚型抑郁症62例[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(18): 10-12.
- [8] 李洁. 柴胡疏肝散联合逍遥散治疗产后抑郁症疗效临床研究[J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(24): 147-148.
- [9] TILLISCH K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 404-410.
- [10] HAMON M, BLIER P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009.
- [11] LENER MS, NICIU MJ, BALLARD ED, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophy-

- biology of major depression and antidepressant response to ketamine[J]. *Biol Psychiat*, 2017, 81(10):886-897.
- [12] ROOK GA, LOWRY CA. The hygiene hypothesis and psychiatric disorders[J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(4):150-158.
- [13] BARDEN N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(3):185-193.
- [14] JURUENA MF, CLEARE AJ, PARIANTE CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2004, 26(3):189-201.
- [15] SCHIEPERS OJ, WICHERS MC, MAES M. Cytokines and major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(2):201-217.
- [16] LINDQVIST D, DHABHAR FS, JAMES SJ, et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.031.
- [17] FORSYTHE P, SUDO N, DINAN T, et al. Mood and gut feelings[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(1):9-16.
- [18] FUNG TC, OLSON CA, HSIAO EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2):145-155.
- [19] MAYER EA, TILLISCH K, GUPTA A. Gut/brain axis and the microbiota[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3):926-938.
- [20] KELLY JR, CLARKE G, CRYAN JF, et al. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry[J]. *Ann Epidemiol*, 2016, 26(5):366-372.
- [21] RIEDER R, WISNIEWSKI PJ, ALDERMAN BL, et al. Microbes and mental health: a review[J]. *Brain Behav Immun*, 2017. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.016.
- [22] KENNEDY PJ, MURPHY AB, CRYAN JF, et al. Microbiome in brain function and mental health[J]. *Trends Food Sci Tech*, 2016. DOI: 10.1016/j.tifs.2016.05.001.
- [23] YARANDI SS, PETERSON DA, TREISMAN GJ, et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2):201-212.
- [24] O' MAHONY SM, CLARKE G, BORRE YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. *Behav Brain Res*, 2015. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
- [25] JIANG HY, LING ZX, ZHANG YH, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2015. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
- [26] TILLMANN S, ABILDGAARD A, WINTHER G, et al. Altered fecal microbiota composition in the Flinders sensitive line rat model of depression[J]. *Psychopharmacol*, 2019, 236(5):1445-1457.
- [27] 方正.通过16S rRNA序列分析探讨抑郁症与肠道菌群之间的相互联系[D].重庆:重庆医科大学,2016.
- [28] LIU YX, ZHANG L, WANG XQ, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11):1602-1611.
- [29] AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disorders*, 2016. DOI: 10.1016/j.jad.2016.05.038.
- [30] PARK AJ, COLLINS J, BLENNERHASSETT PA, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013. DOI: 10.1111/nmo.12153.
- [31] O' MAHONY SM, MARCHESI JR, SCULLY P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(3):263-267.
- [32] 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.
- [33] WALLACE CJ, MILEV R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review[J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2017. DOI: 10.1186/s12991-017-0138-2.
- [34] PIRBAGLOU M, KATZ J, DE SOUZA RJ, et al. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(9):889-898.
- [35] BHARWANI A, MIAN MF, SURETTE MG, et al. Oral treatment with Lactobacillus rhamnosus attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress[J]. *BMC Med*, 2017. DOI: 10.1186/s12916-016-0771-7.
- [36] LIANG S, WANG T, HU X, et al. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress[J]. *Neuroscience*, 2015. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.033.
- [37] ABILDGAARD A, ELFVING B, HOKLAND M, et al. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in

- rats independently of diet[J]. *Psychoneuroendocrinol*, 2017. DOI:10.1016/j.psychneuen.2017.02.014.
- [38] NG QX, PETERS C, HO CY, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms[J]. *J Affect Disorders*, 2018. DOI:10.1016/j.jad.2017.11.063.
- [39] DASH S, CLARKE G, BERK M, et al. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2015, 28(1):1-6.
- [40] 崔伯塔,王敏,季国忠,等.粪菌移植:公元4世纪至2013年[J].世界华人消化杂志,2013,21(30):3222-3229.
- [41] ALLEGRETTI JR, MULLISH BH, KELLY C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):420-431.
- [42] 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):786-796.
- [43] KELLY JR, BORRE Y, O'BRIEN C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. *Psychiatr Res*, 2016. DOI:10.1016/j.jpsychores.2016.07.019.
- [44] ZHANG Y, HUANG RR, CHENG MJ, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2[J]. *Microbiome*, 2019. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3.
- [45] KIM YK, SHIN C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5):559-573.
- [46] 牟雄军,刘昊,林宁,等.疏肝和胃汤及其有效物质部位对抑郁模型大鼠下丘脑中多种神经递质含量的影响[J].中国中药杂志,2019,44(15):3343-3348.
- [47] 苏光悦.小柴胡汤抗抑郁作用及其调节脑内神经递质、神经营养因子和雌性激素的相关机制研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2014.
- [48] 石博宇,叶晓林,罗杰,等.逍遥散对脂多糖诱导抑郁样行为的影响[J].中成药,2019,41(4):760-766.
- [49] 周静洋,鲁艺,李海娜.四逆散对LPS诱导抑郁小鼠模型的抗抑郁作用及IDO调节机制[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4431-4433.
- [50] 崔妍,王若男,吴九如,等.酸枣仁和合欢花水提取物对焦虑性抑郁模型大鼠HPA轴及炎症因子的影响[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(3):539-545.
- [51] 刘检,刘林,唐林,等.左归降糖解郁方对自噬介导的糖尿病并发抑郁症大鼠海马神经血管单元中神经元损伤的保护作用及其机制[J].中草药,2019,50(10):2420-2427.
- [52] 芦晔,裴林,关振伟,等.化浊解毒疏肝方对慢性应激小鼠的抗抑郁作用及对BDNF-Rac1-cofilin通路的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(5):2089-2093.
- [53] 彭淑芹,徐向东,赵海霞.四逆散对抑郁模型大鼠HPA轴、海马BDNF及其受体TrkB的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):145-148.
- [54] 徐春燕.中药复方治疗抑郁症的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [55] 王海明,李绍旦,王茂云.疏肝和胃方治疗肿瘤相关性抑郁临床研究[J].中国中医药信息杂志,2017,24(11):22-25.
- [56] 龚炳,李飞泽.四逆散加味治疗慢性心力衰竭合并抑郁症临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(8):667-668.
- [57] 杨惠杰,崔金玲,张志英.解郁丸联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁临床研究[J].陕西中医,2018,39(11):1530-1532.
- [58] 张凝远.柴胡疏肝散治疗脑卒中后抑郁临床疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2013,37(5):566-567.
- [59] 刘伟.逍遥散干预慢性温和性不可预知应激大鼠盲肠菌群及组织研究[D].太原:山西大学,2011.
- [60] 刘佳琳.肠道菌群介导的栀子豉汤抗抑郁作用及配伍机制研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2019.
- [61] ZHU HZ, LIANG YD, MA QY, et al. Xiaoyaosan improves depressive-like behavior in rats with chronic immobilization stress through modulation of the gut microbiota[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108621.
- [62] 杨絮,唐岚,单伟光.三生合欢饮抗抑郁作用及其对肠道菌群影响的实验研究[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(7):554-557,614.
- [63] LI Y, PENG Y, MA P, et al. In vitro and in vivo metabolism of Cistanche tubulosa extract in normal and chronic unpredictable stress-induced depressive rats[J]. *J Chromatogr B*, 2019. DOI:10.1016/j.jchromb.2019.121728.
- [64] WOODWORTH MH, CARPENTIERI C, SITCHENKO KL, et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: a review[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(3):225-237.
- [65] 胡燕,洪敏.柴胡类方治疗抑郁症研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(17):247-249.
- [66] CRYAN JF, O'RIORDAN KJ, COWAN CS, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1877-2013.

(收稿日期:2020-07-17 修回日期:2020-11-04)

(编辑:罗 瑞)