

## 【数据挖掘】

## 基于CiteSpace的四神丸相关基础和临床研究可视化分析

曾 诚<sup>1</sup>, 刘佳佳<sup>2</sup>, 刘 璐<sup>1</sup>, 付瑜珍<sup>1</sup>, 汪 博<sup>1</sup>, 孙佳钰<sup>1</sup>, 王海燕<sup>1, 3\*</sup>, 葛 巍<sup>4\*</sup>

1. 江西中医药大学 研究生院, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 岐黄国医书院, 江西 南昌 330025

3. 江西中医药大学 方-证研究中心, 江西 南昌 330004

4. 江西中医药大学附属医院 肛肠科, 江西 南昌 330006

**摘要:** 目的 分析四神丸的研究现状及发展趋势。方法 检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普生物医学数据库(VIP)从2000年1月1日—2024年3月12日收录的四神丸基础研究和临床研究的中文文献。基于文献计量学方法,借助文献管理NoteExpress V3.0和可视化作图软件CiteSpace6.2.R6对数据进行整理与可视化分析,并绘制知识图谱。结果 四神丸基础研究与临床研究分别纳入文献128、401篇,年发文量总体呈波动上升趋势;基础研究有多个研究团队形成,其中刘端勇团队有较大影响力,临床研究尚未形成较大影响力的团体;基础研究机构形成了以甘肃中医药大学为中心的较大合作网络,临床研究机构尚未形成较大的合作网络;基础研究的热点以溃疡性结肠炎、信号通路、肠道菌群等为主,临床研究以溃疡性结肠炎、临床疗效、名家经验等热点为主。结论 现阶段四神丸的基础和临床研究取得了显著成果,其基础研究正逐步深入,特别是在细胞凋亡、自噬、能量代谢和肠道菌群方面,以期解析其调节机制,促进更广泛的临床应用。

**关键词:** 四神丸; 基础研究; 临床研究; 可视化分析; CiteSpace; 溃疡性结肠炎; 肠道菌群

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)12-2889-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.019

## A visualization analysis of basic and clinical research on Sishen Pill based on CiteSpace

ZENG Cheng<sup>1</sup>, LIU Jiajia<sup>2</sup>, LIU Lu<sup>1</sup>, FU Yuzhen<sup>1</sup>, WANG Bo<sup>1</sup>, SUN Jiayu<sup>1</sup>, WANG Haiyan<sup>1, 3</sup>, GE Wei<sup>4</sup>

1. Graduate School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Qihuang College of Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330025, China

3. Formula-pattern Research Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

4. Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

**Abstract: Objective** To analyze the current research status and development trends in the field of Sishen Pills studies. **Methods** Chinese literature on the basic and clinical research of Sishen Pills published between January 1, 2000, and March 12, 2024, was retrieved from CNKI, Wanfang, and VIP databases. Using bibliometric methods, the data were organized and visualized with NoteExpress V3.0 and CiteSpace 6.2.R6, and a knowledge map was created. **Results** A total of 128 articles on basic research and 401 articles on clinical research were included, showing a fluctuating upward trend in annual publication volume. Several research teams have formed in basic research, with the team led by Liu Duanyong being notably influential. However, no influential groups have emerged in clinical research. A large collaborative network centered around Gansu University of Chinese Medicine has formed in basic research, while clinical research institutions have yet to form significant collaborative networks. Hotspots in basic research mainly include ulcerative colitis, signaling pathways, and gut microbiota, while clinical research focuses on ulcerative colitis,

收稿日期: 2024-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160870);江西省自然科学基金资助项目(20224BAB206099);江西省中医药中青年骨干人才项目培养计划(赣中医药科教字(2022)7号);江西中医药大学科技创新团队(CXTD22009)

第一作者: 曾 诚(2000—),男,土家族,硕士在读,研究方向为中医药防治溃疡性结肠炎的机制。E-mail:731503156@qq.com

\*共同通信作者: 葛 巍(1987—),男,博士,副主任中医师,副教授,主要从事中医药防治溃疡性结肠炎的机制研究工作。

E-mail: 731503156@qq.com

王海燕(1986—),女,博士,副教授,主要从事经方配伍及作用机制研究工作。E-mail: 378278287@qq.com

clinical efficacy, and renowned experts' experiences. **Conclusion** At the current stage, significant achievements have been made in both the basic and clinical research of Sishen Pills. The foundational studies on Sishen Pills are progressively deepening, particularly in the areas of apoptosis, autophagy, energy metabolism, and intestinal microbiota, aiming to elucidate their regulatory mechanisms to foster broader clinical applications.

**Key words:** Sishen Pills; basic research; clinical research; visualization analysis; CiteSpace; ulcerative colitis; gut microbiota

四神丸源于汉代《华佗神医秘传》中的“华佗治肾泄神方”，后以“四神丸”一名被《陈氏小儿痘疫方论》收录<sup>[1]</sup>。四神丸由肉豆蔻、补骨脂、五味子、吴茱萸、生姜、大枣6味药组成，具有温肾暖脾、固肠止泻的功效，主治脾肾阳虚之五更泻和久泄<sup>[2]</sup>。现代药理学研究表明四神丸具有增强免疫、抗炎、抗菌、抗癌、抗氧化、抗抑郁、镇痛、双向调节胃肠功能等作用<sup>[3-5]</sup>，被广泛用于治疗炎症性肠病、腹泻、肠易激综合征、结肠癌等肠道疾病<sup>[6-9]</sup>。目前，四神丸的创新应用及其内涵阐述越来越受到关注，其中不乏抑郁症、病证结合、免疫、组学技术等前沿热点。通过对四神丸研究现状及发展趋势进行梳理，可为其临床应用及机制创新研究提供参考。

CiteSpace作为一款科学文献分析和可视化工具，能够将数据转换为图表、图谱等形式<sup>[10]</sup>，本研究借助CiteSpace软件对四神丸在基础与临床研究的相关文献进行分析，并以直观的形式展示其研究热点及发展趋势，为明确未来研究方向提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据检索

以中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普生物医学数据库(VIP)为数据来源，检索时间限定为2000年1月1日—2024年3月12日。采用主题词检索，基础研究检索式=主题:(四神丸) and 主题:(鼠+兔)，共检索出291篇相关文献，人工筛选后得到有效文献128篇；临床研

究检索式=主题:(四神丸) and (患者+疗效+临床+观察)，共检索出1 172篇相关文献，人工筛选后得到401篇有效文献。

### 1.2 数据处理与转换

对筛选后的文献进行同义词合并，如“中西医结合治疗”与“中西医结合疗法”合并为“中西医结合疗法”，将不一致的单位名称统一合并为最新命名，如“甘肃中医学院”更新为“甘肃中医药大学”，把符合标准的文献以Refworks-CiteSpace的格式导出，并命名为download.txt，再经过CiteSpace6.2.R6进行格式转换为可识别的格式。

### 1.3 参数设置

时间范围为2000年1月—2024年3月，以1年为一个单位进行分割；选择关键词、作者和机构作为节点类型；在进行计算时，将阈值(TopN)定为前50名。

## 2 结果

### 2.1 年度发文量分析

四神丸基础研究和临床研究的年发文量见图1，由于2024年数据尚不完整，暂不做分析。可以发现四神丸基础研究和临床研究发文量总体上呈现波动上升的趋势，且临床研究整体发文量高于基础研究。值得注意的是，2022年和2023年基础研究发文量超过了临床研究，表明科研焦点从直接的临床应用转移到了探索新的基础理论和机制。

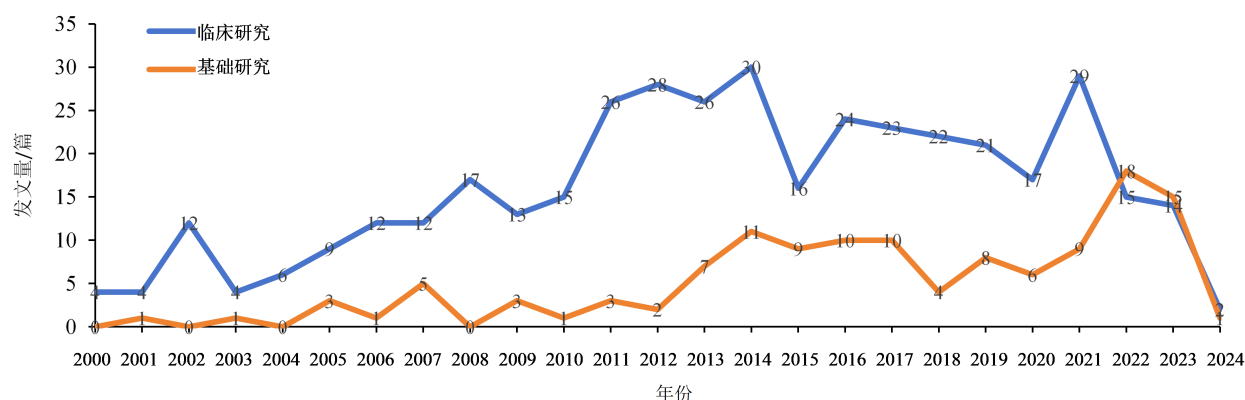


图1 四神丸基础研究和临床研究发文量趋势

Fig. 1 Trend of number of publications in basic and clinical studies of Sishen Pills

2.2 作者可视化分析

对纳入文献进行分析,基础研究和临床研究发文量最多的前10位作者分别见表1,从表中可见,四神丸基础研究和临床研究发文量最多的分别是刘端勇(17篇)、李丰林(3篇),根据普赖斯定律<sup>[11]</sup>计算出核心作者最低发文量分别是4、2篇,故四神丸基础研究核心作者有35位,共发表236篇文章,表明已经形成核心作者团队;四神丸临床研究核心作者共有28位,发表59篇,占总发文量的14.71%。取发文量 $\geq 4$ 的前5个团队构建基础研究作者共现图谱(图2),取发文量 $\geq 1$ 的前5个团队构建临床研究作者共现图谱(图3),可见刘端勇团队在基础和临床研究中均有较大影响力。

表1 四神丸基础研究和临床研究发文量排名前10的作者

| Table 1 Top 10 authors in terms of number of publications in basic and clinical studies of Sishen Pills |      |       |      |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|------|-------|
| 排序                                                                                                      | 基础研究 |       | 临床研究 |       |
|                                                                                                         | 作者   | 发文量/篇 | 作者   | 发文量/篇 |
| 1                                                                                                       | 刘端勇  | 17    | 李丰林  | 3     |
| 2                                                                                                       | 赵海梅  | 17    | 唐旭东  | 3     |
| 3                                                                                                       | 朱向东  | 16    | 刘力   | 3     |
| 4                                                                                                       | 蔺晓源  | 14    | 颜春鲁  | 2     |
| 5                                                                                                       | 王燕   | 14    | 韩国勇  | 2     |
| 6                                                                                                       | 邓娜   | 13    | 郭立忠  | 2     |
| 7                                                                                                       | 蔡莹   | 9     | 邹昀   | 2     |
| 8                                                                                                       | 刘富林  | 9     | 翟雪娟  | 2     |
| 9                                                                                                       | 程绍民  | 7     | 程东红  | 2     |
| 10                                                                                                      | 葛巍   | 6     | 刘端勇  | 2     |

2.3 机构可视化分析

对纳入的文献,统计出基础研究和临床研究发文量排名前5位的机构,见表2。可见各大中医药院校及其附属医院仍是四神丸研究的主力军。绘制机构网络共现图谱见图4、5,图谱显示四神丸基础研究共涉及74个节点,70条合作连线,网络密度为

表2 四神丸发文量排名前5位的机构

| Table 2 Top 5 organizations in number of articles published on Sishen Pills |               |       |               |       |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
| 排序                                                                          | 基础研究          |       | 临床研究          |       |
|                                                                             | 机构            | 发文量/篇 | 机构            | 发文量/篇 |
| 1                                                                           | 甘肃中医药大学       | 30    | 山东中医药大学       | 9     |
| 2                                                                           | 湖南中医药大学       | 21    | 长春中医药大学       | 9     |
| 3                                                                           | 江西中医药大学       | 20    | 天津中医药大学       | 9     |
| 4                                                                           | 黑龙江中医药大学      | 15    | 天津市中医药研究院附属医院 | 6     |
| 5                                                                           | 湖南中医药大学第一附属医院 | 12    | 辽宁中医药大学       | 6     |

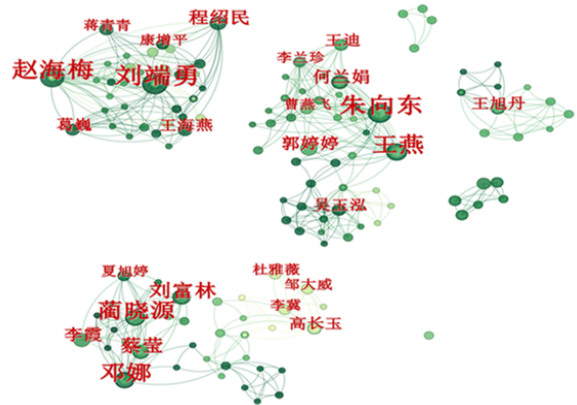


图2 四神丸基础研究作者共现图谱  
Fig. 2 Co-occurrence mapping of authors of basic study of Sishen Pills



图3 四神丸临床研究作者共现图谱  
Fig. 3 Co-occurrence mapping of authors of clinical study of Sishen Pills

0.025 9;临床研究共涉及377个节点,108条合作连线,网络密度为0.001 5。可见四神丸基础研究发文机构少,但单个机构发文量高,网络密度较高,合作较为紧密;临床研究发文机构多,但单个机构发文量低,网络密度低,合作关系不够紧密。

2.4 关键词可视化分析

2.4.1 共现分析 通过对同义词如“机制”“作用机制”进行合并后,运用 Cite Space 6.2.R6 软件得到关



图4 四神丸基础研究机构共现图谱

Fig. 4 Co-occurrence mapping of authors of basic research institutions of Sishen Pills

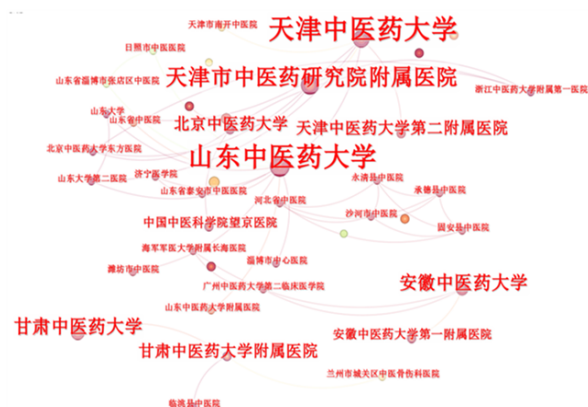


图5 四神丸临床研究机构共现图谱

Fig. 5 Co-occurrence mapping of authors of clinical research institutions of Sishen Pills

关键词聚类共现图谱(图6、7),排除主题词后,将关键词归纳为疾病类型、研究重点2类,得到四神丸研究分类排序前5位的关键词(表3、4)。从表3、4可以发现,四神丸基础研究和临床研究主要都集中在消化系统疾病上,其中溃疡性结肠炎是研究的重心,此外可以发现基础研究侧重于观察四神丸调节的信号通路、肠道菌群、能量代谢等各种机制,临床研究则更偏向于观察其临床疗效、名家经验、治疗应用、辨证论治、中西医结合疗法等。

**2.4.2 聚类分析** 在关键词共现的基础上进行聚类网络分析,生成关键词聚类图谱(图8、9)。根据聚类判定标准<sup>[12]</sup>,基础研究和临床研究聚类得到Modularity( $Q$ 值)分别为0.442 6、0.429 4,均大于0.3,Silhouette( $S$ 值)分别为0.768 0、0.764 9,均大于0.7,表明聚类效果理想,能基本揭示该领域研究现状。在四神丸基础研究中,将聚类归类为以下主题:①疾病类型:#0、#1、#2、#3。②观察对象:#4、#5、#6。



图6 四神丸基础研究关键词共现图谱

Fig. 6 Keyword co-occurrence mapping of basic research on Sishen Pills



图7 四神丸临床研究关键词共现图谱

Fig. 7 Keyword co-occurrence mapping of clinical studies on Sishen Pills

表3 基础研究分类排序前5位的关键词

Table 3 Top 5 keywords for categorization of basic research

| 分类   | 关键词       | 频次 | 中心度  |
|------|-----------|----|------|
| 疾病类型 | 溃疡性结肠炎    | 61 | 0.31 |
|      | 泄泻        | 24 | 0.12 |
|      | 结肠炎       | 12 | 0.01 |
|      | 腹泻型肠易激综合征 | 11 | 0.03 |
|      | 抑郁症       | 3  | 0.01 |
| 研究重点 | 信号通路      | 18 | 0.09 |
|      | 肠道菌群      | 9  | 0.07 |
|      | 机制        | 7  | 0.01 |
|      | 疗效        | 6  | 0.01 |
|      | 能量代谢      | 4  | 0.02 |

③其他:#7、#8。在四神丸临床研究中,将聚类归类为以下主题:①疾病类型:#0、#2、#3、#6、#8。②联合药物:#5、#9。③其他:#1、#4、#7。

表 4 临床研究分类排序前 5 位的关键词

Table 4 Top 5 keywords for categorization of clinic research

| 分类   | 关键词       | 频次 | 中心度  |
|------|-----------|----|------|
| 疾病类型 | 溃疡性结肠炎    | 98 | 0.22 |
|      | 腹泻型肠易激综合征 | 42 | 0.10 |
|      | 慢性结肠炎     | 39 | 0.01 |
|      | 慢性泄泻      | 22 | 0.02 |
|      | 五更泻       | 19 | 0.01 |
| 研究重点 | 临床疗效      | 80 | 0.10 |
|      | 名家经验      | 26 | 0.15 |
|      | 治疗应用      | 24 | 0.01 |
|      | 辨证论治      | 22 | 0.06 |
|      | 中西医结合疗法   | 18 | 0.02 |

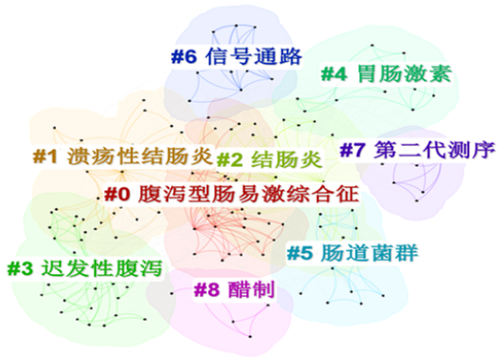


图 8 四神丸基础研究关键词聚类图谱

Fig. 8 Clustering mapping of keywords in basic research of Sishen Pills

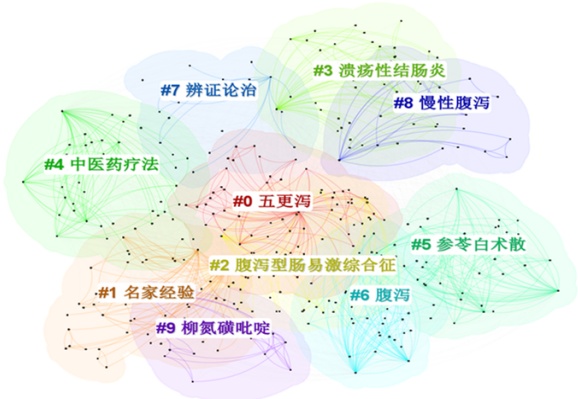


图 9 四神丸临床研究关键词聚类图谱

Fig. 9 Clustering of keywords in clinical studies of Sishen Pills

**2.4.3 关键词突现分析** 关键词突现揭示了四神丸研究的新兴趋势。利用 CiteSpace 软件提取关键词后,得到四神丸研究关键词突现图谱(图 10、11)。在四神丸基础研究中,最早的突现词是“小肠推进”“胃肠激素”“泄泻”,突现强度最高的是“动物模

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

| Keywords  | Year | Strength | Begin | End  | 2001 - 2024 |
|-----------|------|----------|-------|------|-------------|
| 小肠推进      | 2005 | 1.87     | 2005  | 2007 |             |
| 胃肠激素      | 2005 | 1.24     | 2005  | 2007 |             |
| 泄泻        | 2001 | 1.22     | 2005  | 2009 |             |
| 疗效        | 2009 | 1.82     | 2009  | 2011 |             |
| 溃疡性结肠炎    | 2005 | 0.61     | 2009  | 2010 |             |
| 一氧化氮      | 2010 | 1.61     | 2010  | 2014 |             |
| 结肠炎       | 2011 | 2.41     | 2011  | 2015 |             |
| 化学预防      | 2012 | 1.89     | 2012  | 2013 |             |
| 结肠癌       | 2012 | 1.26     | 2012  | 2013 |             |
| 氧自由基      | 2013 | 1.16     | 2013  | 2014 |             |
| 动物模型      | 2007 | 2.87     | 2014  | 2017 |             |
| T 细胞亚群    | 2014 | 1.15     | 2014  | 2015 |             |
| 脾肾阳虚      | 2016 | 5.77     | 2016  | 2018 |             |
| 细胞因子      | 2017 | 1.03     | 2017  | 2019 |             |
| 腹泻型肠易激综合征 | 2015 | 2.27     | 2019  | 2020 |             |
| 肠道菌群      | 2007 | 1.89     | 2019  | 2021 |             |
| 能量代谢      | 2020 | 1.14     | 2020  | 2024 |             |
| 信号通路      | 2013 | 4        | 2021  | 2022 |             |
| 挥发油       | 2021 | 0.97     | 2021  | 2022 |             |
| 温肾健脾      | 2014 | 0.89     | 2021  | 2022 |             |
| 自噬        | 2022 | 1.21     | 2022  | 2024 |             |
| 凋亡        | 2022 | 1.21     | 2022  | 2024 |             |
| 理中汤       | 2022 | 0.8      | 2022  | 2024 |             |
| 肾阳亏虚      | 2022 | 1.21     | 2022  | 2024 |             |
| 凋亡        | 2022 | 0.8      | 2022  | 2024 |             |
| 二神丸       | 2007 | 0.73     | 2022  | 2024 |             |

图 10 四神丸基础研究关键词突现图谱

Fig. 10 Keywords emergence mapping for basic research of Sishen Pills

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

| Keywords  | Year | Strength | Begin | End  | 2000 - 2025 |
|-----------|------|----------|-------|------|-------------|
| 痛泻要方      | 2001 | 3.16     | 2003  | 2007 |             |
| 中西医结合疗法   | 2004 | 2.17     | 2004  | 2010 |             |
| 柳氮磺吡啶     | 2004 | 1.54     | 2004  | 2008 |             |
| 治疗应用      | 2001 | 4.42     | 2005  | 2012 |             |
| 中医药疗法     | 2000 | 4.95     | 2007  | 2010 |             |
| 溃疡性结肠炎    | 2001 | 1.67     | 2008  | 2009 |             |
| 五更泻       | 2003 | 2.7      | 2009  | 2012 |             |
| 中药灌肠      | 2002 | 3.24     | 2010  | 2013 |             |
| 中药超微颗粒    | 2010 | 1.38     | 2010  | 2013 |             |
| 糖尿病性腹泻    | 2006 | 1.28     | 2011  | 2012 |             |
| 大肠癌       | 2012 | 1.66     | 2012  | 2016 |             |
| 慢性溃疡性结肠炎  | 2006 | 1.55     | 2012  | 2013 |             |
| 随机平行对照研究  | 2013 | 3.24     | 2013  | 2014 |             |
| 辨证论治      | 2002 | 3.44     | 2014  | 2017 |             |
| 四逆汤       | 2016 | 1.56     | 2016  | 2018 |             |
| 慢性泄泻      | 2009 | 1.95     | 2017  | 2019 |             |
| 腹泻        | 2002 | 2.28     | 2018  | 2025 |             |
| 临床疗效      | 2000 | 1.9      | 2018  | 2019 |             |
| 名家经验      | 2008 | 2.59     | 2019  | 2021 |             |
| 结直肠癌      | 2019 | 1.45     | 2019  | 2022 |             |
| 脾肾阳虚型     | 2002 | 6.13     | 2021  | 2023 |             |
| 腹泻型肠易激综合征 | 2004 | 3.12     | 2021  | 2023 |             |
| 香砂六君子汤    | 2002 | 1.84     | 2021  | 2022 |             |
| 肠道菌群      | 2021 | 1.61     | 2021  | 2023 |             |
| 临床研究      | 2004 | 1.37     | 2021  | 2022 |             |

图 11 四神丸临床研究关键词突现图谱

Fig. 11 Keywords emergence mapping for clinical studies of Sishen Pills

型”,近些年来,“能量代谢”“自噬”“凋亡”等研究机制受到广大研究者的关注。在临床研究中,最早的突现词是“痛泻药方”,突现强度最高的是“中医药疗法”“治疗应用”,近些年来,“肠道菌群”“腹泻型肠易激综合征”“脾肾阳虚型”等领域受到广大研究者的关注。

2.5 高被引论文分析

高被引论文的主题体现出该领域的学术前沿和热点。由表5可知,基础研究中高被引前5篇文献主要探讨四神丸在调节腹泻型肠易激综合征和

溃疡性结肠炎的肠道菌群及信号通路方面的作用;临床研究高被引前5篇的文献主要关注四神丸联合附子理中汤对腹泻型肠易激综合征患者的疗效问题。

表5 四神丸研究领域高被引论文  
Table 5 Highly cited papers in research field of Shishen Pills

| 类别   | 序号 | 题名                                                       | 第一作者 | 年份   | 被引频次<br>(中国知网) |
|------|----|----------------------------------------------------------|------|------|----------------|
| 基础研究 | 1  | 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群影响的实验研究                               | 侯天舒  | 2019 | 86             |
|      | 2  | 四神丸对脾虚小鼠肠道菌群调整及肠保护作用的实验研究                                | 王晓东  | 2007 | 44             |
|      | 3  | 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织Toll样受体4及其负性调控因子IRAK-M表达的影响       | 王爱华  | 2019 | 44             |
|      | 4  | 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响              | 柳荣   | 2021 | 41             |
|      | 5  | 四神丸止泻作用的实验研究                                             | 高长玉  | 2005 | 35             |
| 临床研究 | 1  | 附子理中汤合四神丸治疗腹泻型肠易激综合征(脾肾阳虚证)的临床疗效及对患者血清TNF-α、IL-6、IL-8的影响 | 罗诗雨  | 2019 | 73             |
|      | 2  | 附子理中汤合四神丸加减治疗脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征                              | 文廷玉  | 2016 | 70             |
|      | 3  | 四神丸加味治疗腹泻型肠易激综合征临床观察                                     | 刘弼   | 2014 | 60             |
|      | 4  | 附子理中汤合四神丸治疗脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征疗效及对直肠黏膜蛋白酶激活受体的影响              | 侯建媛  | 2018 | 49             |
|      | 5  | 辨证结合辨病治疗溃疡性结肠炎80例                                        | 陈建芳  | 2002 | 46             |

3 讨论

3.1 基础研究分析

在四神丸的基础研究中,学者们重点关注了溃疡性结肠炎、泄泻、结肠炎、腹泻型肠易激综合征和抑郁症等疾病,发现四神丸治疗肠道疾病涉及能量调控(Notch<sup>[13]</sup>、PI3K/Akt/mTOR<sup>[14-16]</sup>)、免疫应答(TLR-MyD88-NF-κB<sup>[17]</sup>)、细胞内信号转导(JAK/STAT<sup>[18]</sup>)、自噬(Beclin 1<sup>[19]</sup>)、凋亡(Bcl-2<sup>[19]</sup>)、脑肠肽(Ghrelin/CaM/MLCK<sup>[20]</sup>)、氧化应激(Nrf2/HO-1<sup>[21]</sup>)等信号通路。此外,四神丸还可通过重塑促炎/抑炎因子平衡<sup>[22]</sup>、Treg/Th17平衡<sup>[23]</sup>、Th1/Th2平衡<sup>[24]</sup>,建立肠道免疫屏障;促进肠上皮细胞增殖,减少肠黏膜受损,建立肠道机械屏障<sup>[25]</sup>;抑制有害菌群生长、提高有益菌群数量,维持肠道菌群平衡,建立肠道生态屏障<sup>[26]</sup>。

四神丸基础研究关键词突现图谱可见“凋亡”“自噬”“能量代谢”是四神丸的研究热点。凋亡是一种程序性细胞死亡的过程,过度细胞凋亡会促进肠道损伤、肠屏障功能障碍和细菌易位,导致慢性胃肠道疾病<sup>[27]</sup>,同时某些疾病产生的活性氧过度释放、内质网应激、肠道稳态失调也可促使细胞过度凋亡<sup>[28]</sup>;细胞自噬是在代谢应激条件下从细胞质

中回收和再摄取营养物质,并降解特定的胞质成分<sup>[29]</sup>,研究表明适度自噬可保护其免受一系列应激源如内质网应激<sup>[30]</sup>、氧化应激<sup>[31]</sup>和病原体侵袭的破坏<sup>[32-33]</sup>,帮助肠道黏膜屏障和菌群生态平衡的恢复<sup>[34]</sup>,而自噬太过也会导致炎症、肠道屏障破坏和肠道稳态失衡<sup>[35]</sup>。研究发现四神丸能够下调自噬相关蛋白的表达,避免结肠细胞过度自噬,并减少结肠黏膜细胞凋亡,促进疾病恢复<sup>[36]</sup>;也有研究表明四神丸能够增强肠道黏膜的自噬作用,促进黏膜下层细胞的凋亡,并减少黏膜下层的增生,缓解溃疡性结肠炎症状<sup>[37]</sup>。可以推测四神丸对细胞凋亡和自噬具有双向调节作用,但目前关于这一机制的研究还不够详细,未来需要进行更深入的探索。在能量代谢方面,研究表明四神丸能够抑制糖酵解,促进脂肪酸代谢和氧化磷酸化,调节ATP酶活性和ATP相关mRNA表达水平,加快ATP合成,以提升线粒体能量代谢水平,从而抑制炎症反应<sup>[2,38-40]</sup>。

3.2 临床研究分析

现阶段四神丸的临床研究主要集中于“名家经验”“辩证论治”“中西医结合”等领域。在四神丸临床用药经验方面,涌现出了张大宁、闫清海、刘华一、冯五金、陆为民、蔡淦、蓝青强、刘铁军等一大批

临床大家,其中国医大师张大宁认为慢性腹泻多由于命门火衰、火不暖土所致,在治疗时常以四神丸合补中益气汤温补命门、益气升阳、固涩止泻,此外四神丸也被运用在脾肾阳虚引起的尿血、泄泻、遗尿等多种疾病,丰富了四神丸的适用范围<sup>[41-42]</sup>。全国名老中医闫清海认为慢性溃疡性结肠炎多属脾肾虚弱、湿热毒蕴,在治疗上取参苓白术散、白头翁汤和四神丸之意自拟方以达到补气健脾益肾、清热解毒、祛湿止泻的效果<sup>[43]</sup>。此外近些年来中西医结合疗法也受到了大家广泛重视,邹昀<sup>[44]</sup>研究发现四神丸配合柳氮磺嘧啶的治愈率和总有效率均高于单用柳氮磺嘧啶组,疗效显著;苏海燕<sup>[45]</sup>发现四神丸合理中汤配合美沙拉嗪能够增强溃疡性结肠炎患者的免疫功能,并减轻其肠道炎症反应,帮助肠道菌群恢复平衡。概而论之,临床上通过对四神丸的灵活运用,联合中药复方如参苓白术散、附子理中丸,或联合化学药美沙拉嗪、柳氮磺嘧啶等,或结合中医传统外治法针灸、中药灌肠、穴位贴敷等治疗效果佳,不良反应小。

### 3.3 四神丸在疾病中的研究现状分析

四神丸基础研究和临床研究中出现的很多高频关键词都与肠道疾病有关,其中溃疡性结肠炎频率和中心度均排第一。目前国内专家共识把溃疡性结肠炎分为大肠湿热证、寒热错杂证、脾肾阳虚证等7个证型,脾肾阳虚证的主方选用附子理中丸合四神丸<sup>[46]</sup>,方中白术益气健脾,补骨脂温阳补肾,肉豆蔻涩肠止泻,合用具有温补脾肾、固元止泻之效,是扶正祛邪、标本兼治之典范,此外腹泻型肠易激综合征的脾肾阳虚证在诊治方面也有相同特点<sup>[47]</sup>。值得关注的是,在四神丸基础研究疾病种类中出现了抑郁症这一疾病类型,现阶段此类疾病的治疗方式主要以化学药治疗为主,其往往存在消化系统、神经系统和生殖系统的不良反应<sup>[48]</sup>,随着中医郁证病机中的“阳虚致郁”理念<sup>[49]</sup>和“肠-脑轴”假说的发展<sup>[50]</sup>,人们开始关注肠道类疾病的药物对精神类疾病的作用效果与机制,邓云<sup>[51]</sup>团队注意到四神丸不仅针对胃肠道疾病有不错的疗效,也具有抗抑郁作用,其可能与调节中枢单胺神经系统的功能有关;王桂群等<sup>[52]</sup>也发现四神丸可能通过升高单胺类神经递质水平、修复海马神经元等机制来改善胃肠道功能和抑郁症状。然而,现阶段关于四神丸治疗抑郁症的相关基础与临床研究还不够深入,未来需要进一步扩大和深化。

### 3.4 未来研究方向

当下,四神丸的基础研究正逐步深入,特别是其对凋亡、自噬、能量代谢和肠道菌群的调控作用正逐步成为该领域的研究热点。由于外文数据库中相关文献较少,故未进行知识图谱分析,仅通过逐篇阅读并加以总结分析。此外按照本研究检索式,2000年以前的相关文献较少,研究病种主要为溃疡性结肠炎,与后续文章重合率高,创新性不强,故未作分析。未来针对于四神丸的相关研究,应当结合免疫学、代谢组学、微生物学等前沿科学技术加强对基础实验的探索,解析其调节机制;并对其治疗抑郁症等的药效及机制开展深入研究,以开发其新的临床适应证;并总结名家经验,辨证论治,不断提高临床疗效,实践其更广泛的临床应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 高长玉, 李冀. 四神丸方源溯源 [J]. 中医药学报, 2011, 39(4): 147-149.  
Gao C Y, Li J. Tracing the source of Sishen Pill [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2011, 39(4): 147-149.
- [2] 王海燕. 四神丸干预 AMPK-TSC 信号调控免疫记忆性 T 细胞分化治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.  
Wang H Y. Mechanism of Sishen Pill treated chronic relapsed ulcerative colitis by regulating differentiation of memory T cell via AMPK-TSC signaling pathway [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [3] 王秀珍. 四神丸对溃疡性结肠炎大鼠细胞因子影响的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.  
Wang X Z. Experimental study on the effect of sishen pill on cytokines in rats with ulcerative colitis [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2013.
- [4] 鲁亚奇, 张晓, 王金山, 等. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 180-189.  
Lu Y Q, Zhang X, Wang J J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological actions of *Psoralea fructus* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(3): 180-189.
- [5] 张功, 于莹, 黄海量, 等. 基于网络药理学和生物信息学探讨四神丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 142-149.  
Zhang G, Yu Y, Huang H L, et al. Mechanism of sishenwan in treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology and bioinformatics [J]. Chin J

- Exp Tradit Med Form, 2019, 25(24): 142-149.
- [6] Chen F, Yin Y T, Zhao H M, et al. Sishen Pill treatment of DSS-induced colitis *via* regulating interaction with inflammatory dendritic cells and gut microbiota [J]. Front Physiol, 2020, 11: 801.
- [7] Zhu J Y, Li X Y, Deng N, et al. Intestinal mucosal flora of the intestine-kidney remediation process of diarrhea with deficiency kidney-Yang syndrome in Sishen Pill treatment: Association with interactions between *Lactobacillus johnsonii*,  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATP-ase, and  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -ATP-ase [J]. Heliyon, 2023, 9(5): e16166.
- [8] 苏晓兰, 魏茹涵, 魏玮, 等. 温肾健脾法对腹泻型肠易激综合征大鼠血清T细胞亚群表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 457-460.  
Su X L, Wei R H, Wei W, et al. Effect of Shen warming pi strengthening method on the expression of serum T cell subsets in IBS-D rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2015, 35(4): 457-460.
- [9] 曹阳, 王艳杰, 谢鑫, 等. 四神丸对结肠炎诱发的小鼠结肠癌CD133蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(8): 145-146.  
Cao Y, Wang Y J, Xie X, et al. Effect of Sishen pill on CD133 protein expression in colon cancer induced by colitis in mice [J]. Chin Med Mod Dis Educ China, 2013, 11(8): 145-146.
- [10] Sabe M, Pillinger T, Kaiser S, et al. Half a century of research on antipsychotics and schizophrenia: A scientometric study of hotspots, nodes, bursts, and trends [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 136: 104608.
- [11] 徐雅楠, 季楠, 赵志刚. 基于CiteSpace可视化分析复发高级别胶质瘤的治疗研究现状 [J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2356-2364.  
Xu Y N, Ji N, Zhao Z G. Visualization analysis of the therapy of recurrent high-grade gliomas based on CiteSpace [J]. China Pharm, 2023, 34(19): 2356-2364.
- [12] 刘雨蒙, 朱宝强, 蒋婷婷, 等. 静脉溶栓药物治疗急性缺血性卒中的可视化分析 [J]. 中国药房, 2024, 35(10): 1243-1248.  
Liu Y M, Zhu B Q, Jiang T T, et al. Visual analysis of intravenous thrombolytic drugs for acute ischemic stroke [J]. China Pharm, 2024, 35(10): 1243-1248.
- [13] 李洁. 温肾健脾法对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织Notch信号通路介导Treg/Th17细胞失衡的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.  
Li J. Effects of kidney warming and spleen strengthening on Treg/Th17 cell imbalance mediated by Notch signaling Pathway in colon of ulcerative colitis model rats [D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [14] 王燕, 柳荣, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织PI3K/Akt/mTOR信号通路的免疫组化影响 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 42-48.  
Wang Y, Liu R, Zhu X D. Immunohistochemical effect of Sishen pill on PI3K/Akt/mTOR signal pathway in colonic tissue of rats with ulcerative colitis model of spleen kidney Yang deficiency [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 42-48.
- [15] 柳荣, 王燕, 朱向东, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 16-23.  
Liu R, Wang Y, Zhu X D, et al. Effect of sishenwan on PI3K/Akt/mTOR signal pathway in colonic tissue of rats with ulcerative colitis model of spleen kidney Yang deficiency [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(4): 16-23.
- [16] Ge W, Wang H Y, Zhao H M, et al. Effect of Sishen pill on memory T cells from experimental colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 908.
- [17] 黄佳琦, 蒋青青, 钟友宝, 等. 四神丸挥发油对慢性溃疡性结肠炎小鼠TLR/MyD88信号通路的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 7(23): 19-25.  
Huang J Q, Jiang Q Q, Zhong Y B, et al. Regulatory effect of volatile oil from sishenwan on TLR/MyD88 signaling pathway in mice with chronic ulcerative colitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 7(23): 19-25.
- [18] 李晓玲, 吴玉泓, 李海龙, 等. 温补脾肾法对脾肾阳虚型UC大鼠JAK2/STAT3-SOCS6信号通路相关蛋白及基因表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1641-1646.  
Li X L, Wu Y H, Li H L, et al. Effects of warming and tonifying spleen and kidney method on expressions of JAK2/STAT3-SOCS6 autophagy signal pathway related proteins and genes in UC rats with spleen-kidney Yang deficiency [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(8): 1641-1646.
- [19] 郝民琦, 罗蓉, 王瑞琼, 等. 理中汤合四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠JNK/Beclin 1/Bcl-2信号通路相关蛋白及基因表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(1): 65-72.  
Hao M Q, Luo R, Wang R Q, et al. Effects of Lizhong Decoction combined with Sishen pills on expressions of JNK/beclin 1/bcl-2 signaling pathway related proteins and genes in ulcerative colitis rats with spleen-kidney Yang deficiency [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(1): 65-72.
- [20] 蔺晓源, 邓娜, 蔡莹, 等. 四神丸对脾肾阳虚泄泻大鼠胃窦组织Ghrelin-CaM-MLCK信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(12): 34-37.

- Lin X Y, Deng N, Cai Y, et al. Effects of Sishen pills on ghrelin-CaM-MLCK signaling pathway in sinuses ventriculi of rats with diarrhea of Yang deficiency of spleen and kidney [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2017, 24(12): 34-37.
- [21] Zhang X X, Jin J W, Liu C H, et al. Effect of Nrf2/HO-1 signaling pathway in intestinal protection by Sishen Pills against ulcerative colitis in mice [J]. *China J Chin Mat Med*, 2021, 46(16): 4187-4192.
- [22] Ge W, Zhou B G, Zhong Y B, et al. Sishen pill ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis with spleen-kidney Yang deficiency syndromes: Role of gut microbiota, fecal metabolites, inflammatory dendritic cells, and TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6132289.
- [23] 康增平, 金晶, 蒋青青, 等. 四神丸及其拆方对结肠炎小鼠 Tfr/Tfh9/Tfh17 细胞水平的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(05): 1300-1306.
- Kang Z P, Jin J, Jiang Q Q, et al. Effect of Sishen Pills and its split prescriptions on Tfr/Tfh9/Tfh17 cells in colitis mice [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(5): 1300-1306.
- [24] 王盈蕴, 王燕, 朱向东, 等. 四神丸对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6/STAT3 信号通路及 Th1/Th2 免疫轴平衡的影响 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2022, 22(59): 127-135.
- Wang Y Y, Wang Y, Zhu X D, et al. Effects of Shishenwan on IL-6/STAT3 signaling pathway and Th1/Th2 immune axis balance in rats with ulcerative colitis [J]. *World Lat Med Inform*, 2022, 22(59): 127-135.
- [25] Zhang X Y, Zhao H M, Liu Y, et al. Sishen pill maintained colonic mucosal barrier integrity to treat ulcerative colitis via rho/ROCK signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5536679.
- [26] 刘佳星, 王彦礼, 李戔, 等. 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群影响的实验研究 [J]. *药科学报*, 2019, 54(4): 670-677.
- Liu J X, Wang Y L, Li Y, et al. Experimental study on the effect of Sishen Wan on intestinal flora in rats with diarrhea-type irritable bowel syndrome [J]. *Acta Pharm Sin*, 2019, 54(4): 670-677.
- [27] Perez F, Ruera C N, Miculan E, et al. Programmed cell death in the small intestine: Implications for the pathogenesis of celiac disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7426.
- [28] Wan Y, Yang L, Jiang S, et al. Excessive apoptosis in ulcerative colitis: Crosstalk between apoptosis, ROS, ER stress, and intestinal homeostasis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(4): 639-648.
- [29] Takeshige K, Baba M, Tsuboi S, et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction [J]. *J Cell Biol*, 1992, 119(2): 301-311.
- [30] Benjamin J L, Sumpter R, Levine B, et al. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13(6): 723-734.
- [31] Asano J, Sato T, Ichinose S, et al. Intrinsic autophagy is required for the maintenance of intestinal stem cells and for irradiation-induced intestinal regeneration [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(5): 1050-1060.
- [32] Nguyen H T, Dalmasso G, Müller S, et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 508-519.
- [33] Conway K L, Kuballa P, Song J H, et al. Atg16l1 is required for autophagy in intestinal epithelial cells and protection of mice from *Salmonella* infection [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1347-1357.
- [34] Foerster E G, Mukherjee T, Cabral-Fernandes L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 86-103.
- [35] Qiao D, Zhang Z W, Zhang Y L, et al. Regulation of endoplasmic reticulum stress-autophagy: A potential therapeutic target for ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 697360.
- [36] 吴玉泓, 郝民琦, 李海龙, 等. 基于自噬及凋亡探讨理中汤合四神丸对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(10): 3301-3306.
- Wu Y H, Hao M Q, Li H L, et al. Based on autophagy and apoptosis, the protective effect of Lizhong Decoction combined with Sishen Pill on ulcerative colitis rats was discussed [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(10): 3301-3306.
- [37] 于伟莉, 王炎, 程杰, 等. 四神丸及拆方对大鼠实验性溃疡性结肠炎的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(3): 16-22.
- Yu W L, Wang Y, Cheng J, et al. Effects of Sishen Pill and its disassembled prescriptions on experimental ulcerative colitis in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2024, 40(3): 16-22.
- [38] 朱佳源. 四神丸水煎液对肾阳亏虚证泄泻小鼠肠道黏膜菌群的影响研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- Zhu J Y. Effect of sishen pill decoction on intestinal mucosal flora in diarrhea mice with kidney-yang deficiency syndrome [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.

- [39] 葛巍, 赵海梅, 李燕珍, 等. 四神丸对结肠炎小鼠结肠能量代谢水平调控机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 8(1): 169-173.
- Ge W, Zhao H M, Li Y Z, et al. Mechanism of Sishen Pill regulated colonic energy metabolism in colitis mice [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 8(1): 169-173.
- [40] 葛巍, 袁望圆, 谢昌营, 等. 四神丸对DSS诱导的结肠炎小鼠巨噬细胞极化的调控机制 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2315-2319.
- Ge W, Yuan W Y, Xie C Y, et al. Regulatory mechanism of Shishenwan on macrophage polarization in mice with DSS-induced colitis [J]. Lishizhen Med Mat Med Res, 2023, 34(10): 2315-2319.
- [41] 赵亚, 樊威伟, 贾丽涛. 国医大师张大宁四神丸异病同治案摘要 [J]. 中医药通报, 2022, 21(8): 54-56.
- Zhao Y, Fan W W, Jia L T. Excerpts from the case study of ZHANG Da-Ning, a master of traditional Chinese medicine, with Sishen pills for different diseases [J]. Tradit Chin Med J, 2022, 21(8): 54-56.
- [42] 生晓迪, 徐英, 杨月萍. 国医大师张大宁运用四神丸加减治疗肾性血尿经验摘要 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(11): 16-17.
- Sheng X D, Xu Y, Yang Y P. Zhang Daning's experience in treating renal hematuria with Sishen Pill [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2018, 50(11): 16-17.
- [43] 王萍, 蒋翔. 闫清海教授治疗慢性溃疡性结肠炎临床经验 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(10): 2585-2587.
- Wang P, Jiang X. Clinical syndrome differentiation and treatment experiences of YAN Qing-Hai in treating chronic ulcerative colitis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(10): 2585-2587.
- [44] 邹昀, 李太荣. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2008, 11(4): 206-207.
- Zou Y, Li T R. Effect of traditional Chinese medicine combined with west medicine on ulcerative colitis [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2008, 11(4): 206-207.
- [45] 苏海燕, 陈怀霞, 陈晓彤, 等. 四神丸合理中汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎作用机制研究 [J]. 西部中医药, 2023, 36(1): 92-95.
- Su H Y, Chen H X, Chen X T, et al. Study on the mechanism of Sishen pills, Lizhong Tang and mesalazine in the treatment of ulcerative colitis [J]. West J Tradit Chin Med, 2023, 36(1): 92-95.
- [46] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2023) [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 288-296.
- Spleen and Stomach Diseases Branch, China Association of Chinese Medicine. Experts consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of ulcerative colitis(2023) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(1): 288-296.
- [47] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1614-1620.
- Spleen and Stomach Diseases Branch, China Association of Chinese Medicine. Consensus opinion of Chinese medicine diagnosis and treatment experts on irritable bowel syndrome (2017) [J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(18): 1614-1620.
- [48] Yeung W F, Chung K F, Ng K Y, et al. A systematic review on the efficacy, safety and types of Chinese herbal medicine for depression [J]. J Psychiatr Res, 2014, 57: 165-175.
- [49] 杨娟, 李志刚. 基于中医身心医学思想谈抑郁症从肾论治 [J]. 世界中医药, 2014, 9(6): 736-739.
- Yang J, Li Z G. Discussion on treating depression by regulating kidney-Yang based on psychosomatic theory of traditional Chinese medicine [J]. World Chin Med, 2014, 9(6): 736-739.
- [50] Arneith B M. Gut-brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: Gut dysbiosis and altered brain function [J]. Postgrad Med J, 2018, 94(1114): 446-452.
- [51] 罗亚, 邓云, 沈鑫明, 等. 四神丸抗抑郁作用及其对中枢单胺神经系统的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(2): 105-111.
- Luo Y, Deng Y, Shen X M, et al. Antidepressant effect of Sishen Wan and its effect on central monoamine nervous system [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2023, 37(2): 105-111.
- [52] 王桂群, 许二平, 刘雅琳, 等. 四神丸对肠易激合并抑郁模型大鼠的作用与机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(5): 807-813.
- Wang G Q, Xu E P, Liu Y L, et al. Study on the effect and mechanism of Sishen Pill on irritable bowel syndrome combined with depression model rats [J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(5): 807-813.

[责任编辑 刘东博]