

基于“心与小肠相表里”的肠道菌群对中枢神经系统的影响及中药干预

李艳^{1,2}, 项丽玲², 郭晖², 苗明三^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

摘要: 肠道菌群是一个独特的生态系统, 被称为人体“被遗忘的器官”, 被誉为人类的“第二基因组”。肠道菌群失调与许多中枢神经系统疾病相关, 如脑卒中、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、多发性硬化症及抑郁症等。“心与小肠相表里”是中医经典理论之一, 通过阐述其理论内容及与肠道菌群间的关系, 探讨肠道菌群对机体中枢神经系统疾病的重要影响, 并对中药通过调控肠道菌群影响中枢神经系统, 从而治疗相关疾病的潜在价值进行展望。

关键词: 心与小肠相表里; 肠道菌群; 中枢神经系统疾病; 中医药; 脑卒中; 帕金森病; 阿尔茨海默病; 精神分裂症; 多发性硬化症; 抑郁症

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)06-1493-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.035

Influence of gut microbiome on central nervous system based on “exterior-interior relationship between heart and small intestine” theory of traditional Chinese medicine and intervention of Chinese materia medica

LI Yan^{1,2}, XIANG Li-ling², GUO Hui², MIAO Ming-san²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: The gut microbiome is a unique ecosystem, which is known as the “forgotten organ” of the human body and the “second genome” of human. Gut microbiome imbalance is associated with many central nervous system diseases, such as stroke, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease, schizophrenia, multiple sclerosis, and depression. The “exterior-interior relationship between heart and small intestine” is one of the classic theories of traditional Chinese medicine. By expounding its theoretical content and its relationship with gut microbiome, the effect of gut microbiome on central nervous system diseases was discussed.

Key words: exterior-interior relationship between heart and small intestine; gut microbiome; central nervous system diseases; traditional Chinese medicine; stroke; Parkinson’s disease; Alzheimer’s disease; schizophrenia; multiple sclerosis; depression

随着对肠道菌群研究的深入, 对中医理论“心与小肠相表里”的基础研究也有了新的内容。肠道不仅是人体消化吸收的重要场所, 同时也是最大的免疫器官, 在维持机体正常免疫防御功能中发挥着重要作用^[1]。多项研究表明, 心、小肠和肠道菌群之间有着密切的关系。本文基于中医“心与小肠相表里”的理论, 从以下几个方面探讨肠道菌群对机体中枢神经系统疾病的影响, 并探讨中药通过调控肠道菌群影响中枢神经系统, 从而治疗相关疾病的潜在价值。

1 “心与小肠相表里”中医学理论基础

心与小肠经的循行关系首次见于《灵枢·经脉》^[2]: “心手少阴之脉, 起于心中, 出属心系, 下膈络小肠”“小肠手太阳之脉, 起于小指之端……入缺盆络心, 循咽下膈, 抵胃属小肠”。中医藏象理论认为人体是一个有机的整体, 即整体观念, 人体的脏腑有表里相合的关系, 心与小肠通过经脉相互络属, 互为表里, 生理上相互协调, 病理上相互影响, 治疗上相互为用。

中医认为“心主血脉, 心藏神”及“主受盛与

收稿日期: 2018-10-15

基金项目: 国家行业科研专项(201507004-2); 国家国际合作基地项目(2016-65)

*通信作者 苗明三, 男, 教授, 博士, 主要从事中药药理教学与研究。

化物,主泌别清浊”。生理上,心主血脉,小肠主化物,心阳温煦,小肠则吸收水谷精微,心血濡养,小肠则泌别清浊。小肠化物,小肠纳入胃之糜熟后的五谷精微,分清别浊,其精华部分交由脾气转运,上输于心从而化精血以滋养心脉。心主血脉,心阳之温煦,心血之濡养,有助于小肠的化物功能;心主血脉的功能得以正常进行,也有赖于小肠的受盛化物,泌别清浊,以保证水谷精微正常吸收并充分转化成为气血,从而心有所主。《医旨绪余》有云:“小肠为心之府,心色赤,故小肠为赤肠,主引心火浊气下行,而不使上干于华盖,所谓容受之府也”^[3]。《医经精义便读·上卷》^[4]曰:“小肠中所盛者,只是食物,乃阳质也,饮主化气,食主化血,食物在小肠皆化为液,以出于连络,遂上奉心而生血,所以小肠为心之腑,乃心所取材处。”病理上,有“心火移热于小肠”和“小肠有热上炎于心”的观点,《苍生司命》曰:“如心有火,炎灼日久必遗热于小肠,则成小便淋秘。”《医宗金鉴·删补名医方论》^[5]云:“心与小肠为表里也,然所见口糜舌疮,小便黄赤,茎中作痛,热淋不利等证,皆心热移于小肠之证。”总之,一方发生病变可致另一方功能障碍,心肠之病相互影响,相互传变、累及,形成恶性循环。

2 肠道菌群

机体与大量的细菌共生,它们存在于机体的体表皮肤、呼吸道、口腔、消化道、胃肠道等,这组成了机体的4大微生态系统,即呼吸道微生态、胃肠道微生态、泌尿道微生态和皮肤微生态^[6]。尤其是寄宿于胃肠道的菌群,肠道菌群的类型多达上千种^[7-8]。其数量众多、种类丰富,在正常状态下,机体的肠道菌群处于稳态,对于营养物质的吸收、维持肠道正常的生理功能、调节机体的免疫功能等发挥着重大作用,其广泛参与多种生理活动,对人类的健康至关重要^[9-10]。但是环境因素、饮食^[11]、益生菌(包括活的有益菌)、益生元(包括能够促进特殊细菌的增长)^[12-13]、病毒、药物(尤其是抗生素^[14])等可以改变其稳定性。肠道菌群大多与宿主成共生的关系,参与消化、代谢、防御作用、免疫调节、脂肪代谢、抗肿瘤^[15-17]等过程。一旦肠道微生物的稳态被打破,机体就会发生疾病。研究肠道菌群的变化可以从侧面反映机体的健康状况。

3 心、小肠和肠道菌群之间的关系

从中医历史资料和临床实践评析可知,中医学

的“心”包涵了现代医学的“脑”的部分功能,“小肠”包涵了肠道的部分功能,“心与小肠相表里”可视为“脑与肠”的关系,而“脑”的功能也就是中枢神经系统的功能^[18]。现代医学研究证实,心与小肠来源于同一胚层,早期胚胎发育中产生的神经脊,一部分进入了中枢神经系统,另一部分变成肠神经系统^[19]。德国医生莱奥波德·奥尔巴赫发现,肠壁上附着2层由神经细胞和神经束组成的薄如蝉翼的网状物。同时发现在脑和肠道中有很多相同的神经递质,如血管活性肠肽、胃泌素、促胰液素等激素以及P物质、神经降压素、生长抑素及脑啡肽等,脑肠肽和脑-肠轴的概念随之产生。

中医学“心与小肠相表里”理论,可理解为中枢神经系统与肠道菌群的关系。即现代的“脑肠轴”,是颅内大脑和“腹部小脑”(即肠神经系统)之间的双向交流通道,由交感神经和副交感神经系统的神经元以及循环中的激素连接的其他神经调节分子,且长久以来被认为是应激相关胃肠道症状的介质^[20]。大脑和肠道可以通过多种途径连接,包括肠神经系统、迷走神经、免疫系统或肠道微生物的代谢过程以及激素等生物化学信号^[21]等。大脑一方面可通过免疫系统、神经系统、内分泌系统调控胃肠蠕动、消化液的分泌以及肠黏膜免疫反应等肠道功能,另一方面还可通过改变肠黏膜的通透性进而调节肠道菌群的构成及功能变化^[22]。肠道菌群的组成及数量的变化可影响肠道神经系统及中枢神经系统,提示菌群-肠-脑轴的存在。肠道菌群失调与许多中枢神经系统疾病相关,如脑卒中、帕金森病、阿尔茨海默病、精神分裂症、多发性硬化症及抑郁症等。有报道^[23]冠心病血瘀证大鼠肠道存在严重的炎症反应,肠道内的乳酸杆菌及双歧杆菌的数目都明显减少,大肠杆菌及真菌数目明显增多,冠心病血瘀证可能与肠道菌群失衡存在相互影响。这些研究不仅为脑、肠、肠道菌群之间的密切关系提供了一定的理论依据,也进一步说明肠道菌群可能在脑-肠间起到中介联系的功能。

4 肠道菌群与中枢神经疾病

肠道菌群与大部分慢性疾病都有关,如肠道菌群在肿瘤生理病理中发挥核心的作用,心脑血管疾病的发生与肠道菌群关系密切,通过门静脉与肠道相连的肝脏会受到肠道菌群及其代谢产物的强烈影响等。肠道菌群已深入影响到大脑的生理和功能。

4.1 肠道菌群与脑卒中

缺血性脑卒中可引发肠道微生物紊乱、损害胃肠道菌群的功能,反之,肠道微生物的改变也会通过炎症影响大脑损伤的预后。T 细胞在脑缺血后继发性神经炎症中起着决定性的作用。缺血性脑卒中发生后,T 细胞从肠道转移到受损的大脑,提示发生脑卒中后,肠道菌群紊乱可能是缓解系统免疫应答的靶标。肠道微生物是启动脑损伤的神经炎症反应的关键调节器。通过肠道细菌移位的方法,恢复肠道菌群的稳态,可改善小鼠的脑梗死面积,使 T 细胞的数量降低^[24]。

通过对比脑卒中患者与正常患者的基因组学,发现脑卒中患者的肠道菌群与正常人有所不同,脑缺血患者的瘤胃球菌属明显增加,真杆菌和拟杆菌明显减少;同时脑卒中的发生与乙酸和戊酸浓度的改变(降低或增加)有关,说明缺血性卒中患者肠道菌群失调与宿主代谢和炎症有关^[25]。

4.2 肠道菌群与帕金森病(Parkinson disease, PD)

PD 又称震颤麻痹,是一种慢性神经系统退行性疾病,以黑质多巴胺能神经元变性、缺失、减少,神经元 α -突触核蛋白沉积及路易小体形成为病理特征^[26]。临床表现包括震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状及胃肠功能紊乱、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状,同时 80% 以上的 PD 患者伴有便秘的症状,近年发现这种症状与 α -突触核蛋白造成对肠道渗透性和完整性的破坏有关,更多的证据表明 PD 造成肠道神经系统紊乱可引发便秘^[27]。

将中国 PD 患者和健康配偶各 45 例,分析粪便菌群与临床指标间的关系。发现 PD 患者的菌群丰富度和多样性比健康对照组高,菌群结构发生变化,梭菌属 IV、水杆菌、霍尔德曼氏菌、鞘氨醇单胞菌、梭菌属 XVIII、*Butyricicoccus* 和 *Anaerotruncus* 等菌属富集;埃希氏菌属/志贺氏菌属与病程负相关,多尔氏菌属和考拉杆菌属与左旋多巴等效剂量负相关,*Butyricicoccus* 和梭菌属 XIVb 与认知损伤相关^[28]。菌群-肠-脑轴介导了肠道菌群失调与 PD 的关联:肠道菌群失调及菌群代谢产物的变化引起炎症及肠道屏障功能受损,脂多糖及短链脂肪酸易位增加,从而引起全身性炎症反应,炎症因子穿过血脑屏障后活化小神经胶质细胞及星形胶质细胞,导致神经炎症,改变认知、行为及压力应激,最终可能造成 PD。在不同的研究中,PD 患者的肠道菌群变化不同,短链脂肪酸等代谢产物在 PD 中的变化

也不一致^[29]。

有研究对 120 位 PD 患者随机分为 2 组,分别服用 1 个月的发酵奶(含益生元、益生菌)及安慰剂,对其排便进行双盲随机试验,并以完整排便(CBM)作为指标,发现无论从每周增加的 CBM,或是第 3、4 周每周至少有 3 次 CBM 并增加 1 次 CBM 的受试者数量,服用发酵奶组都显著高于对照组^[27]。也有研究将 60 名 PD 患者随机分为 2 组,分别服用益生菌(含有乳杆菌属及双歧杆菌属的菌株)或安慰剂干预 12 周,发现与安慰剂组相比,服用益生菌降低了运动障碍社会统一 PD 评定量表评分,降低了高敏感 C 反应蛋白和丙二醛水平,提高了谷胱甘肽水平,且服用益生菌导致胰岛素水平和胰岛素抵抗显著降低,胰岛素敏感性显著升高,对其他代谢特征无显著影响^[30]。

4.3 肠道菌群与精神分裂症

精神分裂症是一种常见的重型精神疾病,主要是由多基因与社会环境因素相互作用所导致的复杂精神类疾病,有情感失调、精神错乱、阳性和阴性症状及认知缺陷等临床症状^[31]。有研究^[32]发现,首发精神分裂症患者存在肠道菌群的紊乱,肠道菌群比例失调,提示肠道菌群比例失调可能与精神分裂症的发病有关。首发精神分裂症患者存在细胞因子介导的免疫紊乱,促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平高于正常人。另有研究选取 64 名精神分裂症患者及 53 名健康人,分析二者粪便菌群的差异。在门水平上,精神分裂症患者的变形菌门丰度显著增加;在种属水平上,精神分裂症患者的琥珀酸弧菌属、巨球型菌属、柯林斯氏菌、梭状芽孢杆菌、克雷伯氏菌属和甲烷短杆菌的相对丰度显著增加,而布劳特氏菌属、粪球菌属、*Roseburia* 属明显减少;鉴定出 12 个可用于精神分裂症诊断的菌群生物标志物;PICRUST 分析也发现,精神分裂症患者的一些代谢途径与健康人显著不同,包括维生素 B₆ 和脂肪酸代谢^[33]。

4.4 肠道菌群与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是一种中枢神经退行性疾病,是最常见的一种老年痴呆病,有进行性的记忆缺失、对事物的认知出现障碍、有明显的性格变化以及语言表达出现问题等典型的症状^[34]。有研究发现,AD 小鼠肠道菌群群落丰度、多样性及结构都发生了显著改变,这些菌群及其比例的改变可能与 AD 相关的病理和认知功能

改变有关。一项随机、双盲临床试验表明^[35], AD 患者连续 12 周每日补充益生菌, 可有效改善认知和代谢功能; 与对照组相比, 服用益生菌的患者简易精神状态检查结果显著提高, 血浆丙二醛、胰岛素代谢标志物、三酰甘油和高敏感 C 反应蛋白等代谢参数显著改善; 而氧化应激和炎症指标变化甚微; 综合多种结果分析, 认知退化及痴呆的潜在致病因素之一可能是肠道炎症。

4.5 肠道菌群与多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)

MS 是受环境和遗传因素触发的中枢神经系统自身免疫疾病, 病灶中常有髓鞘脱失、炎症和胶质反应, 由免疫系统、神经胶质和神经元之间的复杂因素相互作用所致^[36]。目前尚无有效的治疗手段。研究发现 MS 患者肠道菌群中拟杆菌门的多个菌属减少, 而促炎症细菌增加; 移植 MS 患者的肠道菌群可使 MS 模型小鼠病情加剧, 说明 MS 与肠道菌群失调有关^[37]。共生菌群在宿主体内参与免疫系统调节, 改变生物屏障的完整性和功能, 并对中枢神经系统产生影响; 共生菌群可引发自身免疫性髓鞘脱失, 是 MS 的环境危险因素; 肠道微生态失调是 MS 的临床特点之一, MS 患者肠道中梭菌属、拟杆菌门及其他具有免疫调节的细菌减少, 因缺乏梭菌属菌株产生的短链脂肪酸, MS 患者体内的调节性 T 细胞 (Treg) 功能受到抑制^[38]。肠道中的 Th17 细胞可触发脑中的自身免疫, Th17 细胞在 MS 中起重要作用, 从 MS 患者的小肠组织中分离菌群并进行 16 S rRNA 测序, 发现 MS 患者肠道中 Th17 细胞的增加与高疾病活动度及肠道黏膜相关菌群的特异性变化相关, 与健康人及无疾病活动者相比, 高疾病活动度且肠道 Th17 细胞增加的 MS 患者, 其肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值增加, 链球菌属丰度增加, 普氏菌属丰度减少, 说明肠道中的 Th17 细胞可触发脑中的自身免疫, 肠道 Th17 细胞增加与 MS 患者的菌群改变及疾病活动度相关^[39]。

4.6 肠道菌群与抑郁症

采用 16 S rRNA 基因测序方法, 通过比较 58 例抑郁症患者和 63 例健康人的粪便中肠道微生物的构成, 发现抑郁症患者与健康人的肠道微生物群的构成存在着显著差异, 与健康人相比, 放线菌的相对丰度在抑郁症患者中的表达增加, 而拟杆菌的表达减少等^[40]。采用 16 S rRNA 测序与超高效液相色谱-质谱代谢组学方法, 评估慢性可变应激诱导的抑

郁症模型大鼠的肠道菌群对粪便代谢变形的影响, 发现在门和属水平, 抑郁症模型大鼠的肠道菌群与对照组大鼠相比存在显著差异; 抑郁症模型大鼠的粪便代谢表型存在明显变化, 包括较低水平的氨基酸和脂肪酸, 较高量的胆汁酸、次黄嘌呤和粪胆素; 扰乱的肠道微生物群落与粪便代谢物变化有很大的关联, 尤其是涉及色氨酸和胆汁酸的代谢产物^[41]。重度抑郁患者肠道菌群不同于健康人, 厚壁菌门、放线菌门及拟杆菌门丰度增加, 无菌小鼠接受重度抑郁患者的肠道菌群后, 表现出类似抑郁的行为^[42]; 同样接受抑郁患者肠道菌群移植的大鼠表现出抑郁症的行为及生理学特点^[43]。

5 中药通过调控肠道菌群影响中枢神经系统

复制大鼠脑缺血再灌注模型后, 连续 ig 混合药物 (补阳还五汤与瑞代) 7 d, 发现其能调节肠道菌群比例, 有效增加乳酸杆菌和双歧杆菌数量, 显著降低大肠杆菌数量, 进一步促进吸收, 两药合用后使补阳还五汤的药效更显著^[44]。有研究^[45]显示, 柴胡龙骨牡蛎汤可改善精神分裂模型大鼠可操作分类单元 (OTUs) 数量及 α 与 β 多样性的失调, 降低肠道菌群生物丰富度指数与多样性指数, 对精神分裂症模型大鼠的 5 种差异菌门 (上调拟杆菌门、酸杆菌门、变形菌门、TM7 菌门、下调厚壁菌门) 及 20 种差异菌属的分布结构均产生回调作用。给予 PAP 双转基因 AD 模型小鼠连续 ig 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷 8 周, 收集其直肠粪便并利用基于 16 S rRNA 的高通量测序技术, 发现矢车菊素-3-O-葡萄糖苷会使小鼠粪便菌群多样性和丰度均降低, 特别是降低有害菌群蓝藻细菌的丰度及下调厚壁菌门与拟杆菌门的相对丰度比值, 促进变形菌富集, 保护肠黏膜细胞结构^[46]。

6 结语

在宏观生态学中, “绿水青山就是金山银山”, 而在微观生态学中, 肠道菌群的稳态与机体的健康密切相关。中医药微生态学的核心观点是中医药学的整体观与生态学的生物和内外环境统一观。肠-脑轴通过交感神经系统与副交感神经系统的神经元、循环激素及其他神经调节分子, 在压力相关的胃肠道症状中起调节作用, 为“心 (脑) 与小肠相表里”理论提供了科学依据。人们日益认识到肠-脑轴在维持健康和应激反应中起着关键作用, 肠道菌群已经成为肠-脑轴的主要调节器, 肠-脑轴中添加了一个新成员——菌群, 构成了菌群-肠-脑轴。

肠道菌群与中枢神经系统疾病的发生密切相关,是如何通过神经内分泌、免疫、代谢等通路相互作用、相互影响的机制以及对机体的健康发挥怎样的作用目前并不清楚,将采用何种方法改善机体的肠道菌群达到预防疾病的目的,这些都需要进一步研究和探索。

随着对肠道菌群更加深入地研究,人类必将会清晰阐明肠道菌群与神经免疫及内分泌系统之间复杂的相互作用,阐明肠道菌群与中枢神经系统疾病的相关性,将会从现代医学研究层面证实中医相关经典理论“心与小肠相表里”的正确性,进一步丰富“心与小肠相表里”的内涵,对提高中医药的研究水平,促进中医药现代化具有十分重要的意义。而肠道菌群有可能作为未来治疗炎症性肠病、PD、抑郁症等的新靶点。中药可能作为潜在的药物通过调节肠道菌群预防某些疾病的发生,如灵芝水提取物可降低高脂饮食小鼠体质量、炎症和胰岛素抵抗,灵芝及其高相对分子质量多糖可用作益生菌剂以预防肥胖个体中的肠道失调和肥胖相关的代谢紊乱^[47]。葛根芩连汤治疗糖尿病的效果与肠道菌群改变有关^[48]。中药可能通过多效应、多靶点、多途径干预调整肠道菌群构成而达到平衡肠道微生态,改善肠道微生态环境,从而达到改善中枢神经系统疾病的病理状态,达到治疗疾病之目的。

参考文献

- [1] Qin J J, Li R Q, Raes J J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [2] 黄帝,岐伯. 黄帝内经 [M]. 天津: 天津古籍出版社, 2009.
- [3] 孙一奎, 张玉才. 医旨绪余 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [4] 孙广仁. 中医基础理论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [5] 吴谦. 医宗金鉴 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [6] 耿培亮, 王朝阳, 任学群. 肠道微生态与肿瘤的关系 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2017, 36(2): 133-139.
- [7] Marteau P, Pochart P, Doré J, *et al.* Comparative study of bacterial groups within the human cecal and fecal microbiota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67(10): 4939-4942.
- [8] Hooper L V, Gordon J I. Commensal host-bacterial relationships in the gut [J]. *Science*, 2001, 292(5519): 1115-1118.
- [9] Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [10] Clemente J C, Ursell L K, Parfrey L W, *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [11] David L A, Maurice C F, Carmody R N, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 559-563.
- [12] Abdollahi-roodsaz S, Abramson S B, Scher J U. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: Mechanisms and interventions [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(8): 446-455.
- [13] Tamburini S, Shen N, Wu H C, *et al.* The microbiome in early life: Implications for health outcomes [J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 713-722.
- [14] Isaac S, Scher J U, Djukovic A, *et al.* Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota [J]. *J Antimicrob Chemo*, 2017, 72(1): 128-136.
- [15] Schwabe R F, Jobin C. The microbiome and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 800-812.
- [16] Cerfbensussan N, Gaboriaurouthiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10): 735-744.
- [17] Nicholson J K, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [18] 王世荣, 岳寿松. 微生态学与中医“心与小肠相表里”新论 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(7): 847-848.
- [19] 郭宗耀, 刘芸, 高玉萍, 等. “心与小肠相表里”理论的源流与发展 [J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 96-99.
- [20] Quigley E M M. What can we learn from other clinical settings on the influence of the gut microbiome on the brain? [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 9(2): 52-54.
- [21] Zhu X, Yong H, Jing D, *et al.* Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53829-53838.
- [22] Marilia C, Annunziata S, Antonietta M M, *et al.* The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 203-209.
- [23] 郭宗耀. 基于“心与小肠相表里”探讨养心通脉方对冠心病血瘀证大鼠肠道菌群的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [24] Singh V, Roth S, Llovera G, *et al.* Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(28): 7428-7440.
- [25] Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, *et al.* Gut dysbiosis is

- associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171521.
- [26] 陈 欢, 卓文燕, 朱培培, 等. 肠道菌群与帕金森病的相关性研究进展 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(9): 572-576.
- [27] Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, *et al.* Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT [J]. *Neurology*, 2016, 87(12): 1274-1280.
- [28] Qian Y W, Yang X D, Xu S Q, *et al.* Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease [J]. *Brain Behavior Immunity*, 2018, 70: 194-202.
- [29] Sun M F, Shen Y Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 45(1): 53-61.
- [30] 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.
- [31] Caso J R, Balanzá-Martínez V, Palomo T, *et al.* The microbiota and gut-brain axis: Contributions to the immunopathogenesis of schizophrenia [J]. *Curr Pharm Design*, 2016, 22(40): 6122-6133.
- [32] 黑钢瑞. 首发精神分裂症患者肠道菌群与炎症因子的相互作用研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [33] Shen Y, Xu J, Li Z, *et al.* Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study [J]. *Schizophrenia Res*, 2018, 197: 470-477.
- [34] 陈 丹, 逯茂洋. 肠道菌群与阿尔茨海默病的关系研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(6): 105-109.
- [35] Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, *et al.* Commentary: Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial [J]. *Frontiers Aging Neurosci*, 2018, 10: 54.
- [36] Yamout B I, Alroughani R. Multiple sclerosis [J]. *Seminars Neurol*, 2018, 38(2): 212-225.
- [37] Freedman S N, Shahi S K, Mangalam A K. The "gut feeling": Breaking down the role of gut microbiome in multiple sclerosis [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 109-125.
- [38] Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Montalban X, *et al.* Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 17(2): 165-174.
- [39] Cosorich I, Dallacosta G, Sorini C, *et al.* High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis [J]. *Sci Adv*, 2017, 3(7): e1700492.
- [40] 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.
- [41] Yu M, Jia H, Zhou C, *et al.* Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 138: 231-239.
- [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 J R, Borre Y, O'Brien C, *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat [J]. *J Psychiatric Res*, 2016, 82: 109-118.
- [44] 孙明良, 施玖龙. 补阳还五汤与瑞代合用对缺血再灌注损伤大鼠保护作用及肠道菌群影响 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(9): 2274-2278.
- [45] 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(3): 1-8.
- [46] 宋 楠. 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷对 APPswe/PS1ΔE9 转基因阿尔茨海默病模型小鼠神经保护的作用机制及其对肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [47] Chang C J, Lin C S, Lu C C, *et al.* *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16130.
- [48] Xu J, Lian F, Zhao L, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *Isme J*, 2015, 9(3): 552-562.