

基于脑肠相关理论探讨通腑祛邪法在精神分裂症中的应用

张廷霞¹, 赵永厚^{2*}, 柴剑波²

¹黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江神志医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月16日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

精神分裂症是一种常见的精神障碍类疾病, 其发病率高, 致残率高, 病程多迁延, 临床治疗难度较大, 有研究表明精神分裂症的发生与脑肠理论密切相关。精神分裂症在中医属“癫狂”范畴, 以阴阳失衡、气血逆乱、腑气不通、脑窍蒙蔽为病机, 与气、火、痰、瘀等病理因素有关, 治疗以平衡阴阳, 调畅气血为基本原则, 具体以通腑祛邪为治疗大法。文章基于脑肠相关理论探讨通腑祛邪法治疗精神分裂症, 以期精神分裂症的临床治疗与现代研究提供参考。

关键词

精神分裂症, 脑-肠轴, 脑肠肽, 通腑祛邪法

Discuss the Method of Channeling Fu and Removing Evil in Spirit Application in Schizophrenia Based on Brain-Gut Correlation Theory

Tingxia Zhang¹, Yonghou Zhao^{2*}, Jianbo Chai²

¹Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Heilongjiang Mental Hospital, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 16th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

*通讯作者。

文章引用: 张廷霞, 赵永厚, 柴剑波. 基于脑肠相关理论探讨通腑祛邪法在精神分裂症中的应用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11478-11484. DOI: 10.12677/acm.2022.12121654

Abstract

Schizophrenia is a common mental disorder, its incidence and disability rate are high, course of the disease is prolonged, clinical treatment is difficult. Research shows that the occurrence of schizophrenia and brain intestinal theory is closely related. Schizophrenia belongs to the category of "madness" in Traditional Chinese medicine, with qi, fire, phlegm and blood stasis mutual pathogenesis, with Fu-dispelling evil method, based on brain-gut theory to explore the application of fu-dispelling evil method in schizophrenia, in order to provide reference for the treatment of schizophrenia.

Keywords

Schizophrenia, Brain-Gut Axis, Brain-Gut Peptide, Relaxing Fu-Organ and Removing Pathogens

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一类常见的精神障碍疾病,多在青壮年人群中发病,在精神类疾病中有较高的患病率,临床上多有感知、思维、情感、行为等多方面的障碍和精神行为的不协调[1],严重损害患者的身心健康,给家庭及社会带来了沉重负担。SZ 病因涉及多方面,发病机制复杂,研究发现其发病与多种代谢途径紊乱相关,短链脂肪酸与精神分裂症认知功能损害呈正相关;多巴胺功能异常引发阴性与阳性症状;脑内 5-羟色胺与多巴胺失衡导致疾病发生;谷氨酸递质受体功能异常引起多巴胺释放及调节异常,进而诱导疾病产生[2] [3] [4]。随着对微生物群与大脑病理变化相关性的深入研究,精神分裂症发病机制已扩展到脑肠理论前沿领域,脑-肠轴是胃肠道和中枢神经系统之间的双向信号机制,其中脑-肠轴失衡、脑肠肽递质表达异常、肠道菌群失调均影响中枢神经系统,导致 SZ 的发生[5] [6]。

目前 SZ 的西医治疗仍以药物为主,患者需要终生服药,治疗成本高,存在严重的局限性[7]。据报道部分中草药对精神类疾病有效,因其价格便宜、耐受、不良反应少,更易获得社会大众认可[8]。因此,中草药发挥独特优势,联合西药共同使用,一定程度上减少西药不良反应,增强疗效。

2. 脑肠相关与精神分裂症的关系

2.1. 脑-肠轴、脑肠互动与脑肠肽

脑-肠轴由脑、肠及肠道菌群组成,是大脑和肠道系统通过神经-内分泌介导的一个双向交流系统,是一个功能性的通道,并非解剖学上的实际结构性通路,包含肠神经系统、自主神经系统、中枢神经内分泌系统以及下丘脑-垂体-肾上腺轴系统,各系统联络起大脑的情感认知和外周肠道消化吸收的功能[9]。脑通过中枢神经系统、自主神经系统联合肠神经系统实现对整个胃肠道的调控;肠道又通过神经内分泌系统、免疫系统等途径将能量信息传递到大脑,肠道与大脑相互为用,构成脑-肠轴的两端[10]。机体通过脑与肠之间的双向交通环路进而调节胃肠道称为脑肠互动,当情感、思维、认知等内源性信息或外源性信息刺激中枢神经系统时,可以通过传出神经进一步影响胃肠道的感觉和运动功能[11]。脑肠互动

的实现以脑肠肽为中介物质,脑肠肽是一类神经递质或肽类激素,同时存在于肠神经系统和神经内分泌系统中,主要通过体液途径或作为胃肠激素直接参与调节胃肠功能和大脑的情绪变化[12]。脑肠肽无论作为胃肠激素,还是神经信息的传递物质,在产生、释放和作用等环节,都具有共性,研究表明胃肠道的肽类分泌细胞和脑内的肽类神经元在胚胎产生均来源于神经外胚层,脑与肠神经系统共同释放多类神经递质并受其调节,显示了神经系统和胃肠系统之间存在着紧密联系[13][14]。近年来,众多研究证据表明,肠道菌群通过多种途径影响肠道和中枢神经系统的双向交互作用。大脑可调节肠道菌群的结构变化,维持内生态的平衡,肠道菌群直接或间接参与神经精神疾病的发病始终[15][16]。基于此,脑肠相关紊乱、肠道菌群失衡均可导致疾病发生或病情加剧,脑肠相关理论为研究SZ提供了创新点和突破点。

2.2. 现代脑肠相关与精神分裂症

SZ作为一种普遍的精神心理紊乱性疾病,经基因组分析结果显示,该类患者免疫相关基因可能发生了改变,其中炎症反应和免疫反应状态回升,且血清炎症反应产生程度的高低与患者的临床症状呈正相关[17][18]。微生物可以调节脑源性神经营养因子(BDNF)和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,这些受体在大脑发育和神经可塑中发挥一定作用。BDNF表达的改变产生认知功能障碍;NMDA受体阻滞剂可产生SZ症状,当NMDA受体在宿主体内功能增强时,患者的症状可得到缓解,认知功能可得到改善。这表明SZ发病与受体表达存在直接联系,而肠道微生物菌群改变大脑中BDNF和NMDA受体表达水平,从而间接参与调控SZ[19][20]。目前研究发现,针对SZ患者肠道菌群进行高通量测序16S rRNA基因,发现肠道菌群改变可能会引起机体能量代谢异常,进一步诱导炎症因子水平改变,导致SZ疾病产生,基于此研究发现,肠道菌群为SZ临床诊断和治疗提供了全新的参考依据[21][22][23][24]。收集SZ患者口腔样本微生物菌群发现,与正常对照组对比,患者口腔微生物菌中含有更多的乳酸菌,且乳酸菌数量的增加与患者不同症状分布区域有显著相关性[25][26]。在小鼠动物模型实验中,许多与SZ相关的基因位点可以调节免疫系统和炎症反应,改变了小鼠中枢神经递质表达[27]。肠道微生物能够影响宿主的下丘脑-垂体-肾上腺轴及色氨酸代谢,刺激迷走神经的调节功能,调控机体免疫系统,合成神经内分泌递质,产生自身代谢产物,从而参与中枢神经系统自身免疫性疾病、SZ、癫痫、抑郁等疾病的发生过程[16]。由此可见,肠道菌群与中枢神经系统互相制衡,脑-肠轴失调、肠道菌群稳态紊乱均与SZ发病密切相关[28][29],肠道菌群成为研究SZ发病机制及临床治疗的重要环节。

3. 中医学对精神分裂症脑肠理论的认识

3.1. 中医脑肠相通与精神分裂症

古代医学文献根据精神分裂症临床症状,将其归属于中医“癫狂”范畴。癫狂主要病机是阴阳失调,五脏六腑失和,气血逆乱,上冲于脑[30],病位主要在心脑,与五脏六腑相关,中医辨治以痰结、火盛、瘀血、气郁等实邪为主,痰火气血是常见的致病因素,也是癫狂痼疾难愈和迁延反复的宿原[31],各病理因素相互兼夹,蒙蔽心窍,扰乱神机,治疗上平衡阴阳、调节气血,具体采用消痰、清火、祛瘀、理气法。

近年来,中医从脑肠相通学说研究脑神疾病与肠腑的关系成为热点[32]。脑位居于上,为髓之海,被称为精明、元神之府,主宰人体的生命活动与精神意识,髓海有余,脑的功能正常,则耳聪目明、思维敏捷、言语流畅;小肠泌别清浊、大肠传导糟粕,功能失司,则清浊不分、腑气不通[33]。《伤寒论》阳明篇中多有记载胃肠壅滞与神志异常相关,论述了胃肠壅滞,腑气不通,邪毒循阳明经络上犯于脑可伴发癫狂疾病,治疗上多采用通下的方法,揭示了脑肠相通的关系[34][35];《灵枢·平人绝谷》云:“血脉和利,精神乃居”,阳明经乃多气多血之经,阳明胃肠经络调畅则头脑气充血旺,脑窍得以濡养,故

表明阳明胃肠与癫狂等神志疾病密切相关[36]。阳明经络的自然相关性为脑与肠联系奠定了坚实基础,使经气流转全身,构成了一条能量信息交换的通路;脑神发挥调节神志的功能需要先天之精和后天水谷之精的充养,从广义运化功能来看,包括脾、胃、大肠和小肠脏腑,分别发挥脾主运化、胃主受纳、小肠主液、大肠主津的功能,最终精微物质在肠腑吸收,向上充养脑髓;“神者,水谷之精气也”,脑主宰生命活动、意识思维与感觉运动,可代心统神,类比心与小肠表里关系,广义上将脑与肠归属于同一神明系统[37][38]。因此,癫狂作为常见的神志疾病,与脑肠相通学说有密切联系,治疗上还需注意通下法的应用,使邪毒从肠腑排出,进而使神机明,气化利,为今后临精神分裂症床治疗提供良好的疗效契机。

3.2. 脑肠功能紊乱贯穿精神分裂症始终

从中医历史资料和临床实践可知,中医学的“五脏之心”包涵了现代医学中“脑”的部分功能,“脑”的功能可看作中枢神经系统的功能;“六腑之小肠”包涵了肠道的部分功能,以此类比,“心与小肠相表里”可看作“脑与肠相联系”,进一步可理解为中枢神经系统与肠道菌群相关联,即现代医学的脑-肠轴学说,有效沟通了颅内大脑与腹部小脑(肠神经系统)的双向交流通道[39]。脑肠肽发挥神经递质与激素的双重功能,对脑的调节相当于对情志及中枢神经系统的调节,对肠的调节相当于对消化系统的调节,实现了脑与肠之间的良好互动[40]。中医从经络相通,生成充养及神明共统三个维度论述脑肠相通学说,并结合现代医学脑-肠相关研究,阐明了脑与肠在生理上相互促进,病理上相互影响,脑肠失调在精神分裂症疾病进程中具有重要作用,脑肠功能紊乱贯穿精神分裂症病程始终。

4. 通腑祛邪法在精神分裂症中的应用

通腑祛邪法属中医八法中“下法”范畴,狭义是指加强肠腑的传化功能,使聚集于肠道的邪浊随大便排出[41],虽立于“通”字,但不限于通,虽源于“腑”,但不拘于肠腑,广义上可应用于由水饮、食积、痰浊、瘀血、气郁诱发的脾胃系、肺系、心系、脑系等实证,凡是具消痰化饮、理气活血或消食导滞功效的均属于“通法”,临床应用范围较广泛[42]。基于现代脑-肠轴学说与中医脑肠相通学说,精神分裂症在中医治疗上应灵活应用理气解郁、清热泻火、祛浊除痰、活血化瘀等通腑祛邪的方法。

基于脑-肠相关理论,精神分裂症中药治疗多以大黄为主。有研究[43][44]表明大黄所含的化学成分蒽醌有抗炎、抗肿瘤、抗抑郁,改善脑损伤,提供神经保护作用。张孟之等[45]研究发现,大黄中绝大多数化学成分均具有良好的药理活性,通过调节肠道菌群的变化达到醒神开脑的作用,优化肠道微生物的生存环境,发挥攻积通腑、醒脑开窍的作用。刘杰等[46]研究发现王彦恒教授根据“精神障碍,以通为本”的治疗原则,认为邪热聚积于肠腑,上扰脑神,应用通法可贯穿精神分裂症各个阶段。王老常用泻下药如酒制大黄、麻子仁、郁李仁、桃仁,使邪热从便而解;若大便数日不解,可用生大黄增强峻下功能,通腑泻热;为减缓邪上扰脑神的程度,可适当保持微泻的状态。张志亭等[47]应用桃核承气汤破血逐瘀,治疗因肝气郁结,日久化火或瘀血阻滞扰乱心神而产生的癫狂表现。桃核承气汤中桃仁为君药,破血行瘀;苦寒之大黄涤实除热,攻下瘀血,两药配伍,加强行瘀破血功效;桂枝为臣药,温经活血;芒硝为佐药,软坚散结;炙甘草调和胃肠,缓和诸药。全方共奏破血行瘀安神之效,使瘀血化而无所附,邪热除而人不狂。赵霞等[48]现代研究证实柴胡加龙骨牡蛎汤对中枢神经系统具有双向调节作用,发挥和解少阳,安神定志的功效,使机体阴阳平衡,气血调和。柴胡加龙骨牡蛎汤由小柴胡汤去甘草加龙骨、牡蛎、桂枝、茯苓、大黄、铅丹组成。柴胡为君药,和解少阳;桂枝温通经脉;大黄通腑泄热;龙骨、牡蛎和茯苓宁心安神;大枣、人参益气扶正,方中铅丹有毒性,用琥珀粉或生铁落代替。全方配伍,共奏和解少阳,通腑泄热,安神定志的功效。

李自辉等[49]通过精神分裂症大鼠模型实验发现柴胡加龙骨牡蛎汤可调节大鼠肠道菌群的多样性变

化,将生物信号通过微生物-肠道-大脑这一通路传递到中枢神经系统,进而使相关通路发挥治疗作用,表明了肠道微生物群与精神分裂症疾病发生有密切关联性。马超等[50]对脱髓鞘小鼠肠道菌群多样性的影响分析发现,石珍安神汤借助微生物-脑-肠轴影响变形菌、拟杆菌和毛螺菌,可回升已减少的有益菌属,减少变形杆菌等有害菌属的繁殖,表明该复方从肠道菌群角度治疗精神分裂症。基于中药调节肠道微生物群平衡状态进而治疗精神类疾病,王净净教授[51]创立经验方益智宁神温胆汤治疗精神分裂症。王教授以温胆汤为基础方,加上临床常用安神良药石菖蒲、远志和酸枣仁,达到祛痰泄浊,安神定志的功效。基础方温胆汤中半夏为君药,燥湿化痰;枳实降气化痰;陈皮理气健脾化痰;竹茹清热化痰;甘草、大枣调和胃气,配伍石菖蒲豁痰开窍、醒神益智;酸枣仁宁心安神;远志安神益智,全方化痰安神,祛邪不伤正。有文献[52]统计石菖蒲、远志、酸枣仁均具有抗惊厥、抗抑郁、镇静安神的功效,能够广泛作用于中枢神经系统,较高频次地应用于精神分裂症的治疗。

结合中西医脑与肠的相关性研究,运用通腑祛邪法治疗精神分裂症已获得良好的疗效。其中多以大黄为典型方药,实现通腑泄浊,开窍醒脑,维持肠道菌群稳态的目的,间接治疗精神类疾病。肠道作为人体重要的消化排泄器官,也是最大的免疫器官,可调控机体新陈代谢,调节机体免疫系统和大脑活动,以上方剂利用肠道特殊的生理功能,应用通下法祛除病理因素,进一步通腑泄浊、醒脑开窍安神。中医药治疗精神分裂症基于脑-肠轴,促进脑肠肽正常分泌,良好实现脑肠互动,稳定肠道菌群平衡状态,运用通腑祛邪法达到清脑窍、定心神的效果,从而推广改善神志异常诸症。

5. 小结

随着生活节奏加快和生活方式的改变,精神分裂症发病呈上升趋势,人们对其危害性的关注度也越来越高。深入研究精神分裂症病因与发病机制,探索其中可控的影响因素,并加以有效干预,一定程度上延缓病程,改善病情预后,提高患者生活质量,已成为当今社会发展中亟待解决的重大问题之一。中医药在整体观念指导下,注重辨证论治,基于脑肠相关理论,应用通腑祛邪法可有效治疗精神分裂症。近年来,微生物-脑-肠轴已成为研究精神类疾病的新热点,在今后研究中,建立精神分裂症相关动物模型,从微生物与脑肠相关角度出发,通过观察肠道菌群变化,研究通腑祛邪法对肠道功能、脑功能的影响,探讨通腑祛邪法在精神分裂症中的应用,以期为精神分裂症的发病机制研究及治疗提供新思路。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 81873299, 81973747); 黑龙江省应用技术与开发计划项目(No. GZ16C001); 黑龙江省中医药科计划项目(No. ZHY2020-183)。

参考文献

- [1] Morera-Fumero, A.L. and Abreu-Gonzalez, P. (2013) Role of Melatonin in Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 9037-9050. <https://doi.org/10.3390/ijms14059037>
- [2] Van de Leemput, J., Hess, J.L., Glatt, S.J. and Tsuang, M.T. (2016) Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Advanced Genetics*, **96**, 99-141. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2016.08.001>
- [3] 彭会清, 贺莹, 欧阳丽君, 陈晓岗. 短链脂肪酸在精神疾病中的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(4): 577-579.
- [4] 张馨月, 姚晶晶, 吕一丁, 赵晓鑫, 李元, 隋毓秀. 精神分裂症的发病机制及治疗靶点的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 201-204.
- [5] Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J. and Wlaź, P. (2021) The Role of Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric and Neurological Disorders. *Pharmacological Research*, **172**, 105840.
- [6] Generoso, J.S., Giridharan, V.V., Lee, J., Macedo, D. and Barichello, T. (2021) The Role of the Microbiota-Gut-Brain

- Axis in Neuropsychiatric Disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, **43**, 293-305. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
- [7] Stępnicki, P., Kondej, M. and Kaczor, A.A. (2018) Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*, **23**, 2087. <https://doi.org/10.3390/molecules23082087>
- [8] Rathbone, J., Zhang, L., Zhang, M., Xia, J., Liu, X. and Yang, Y. (2005) Chinese Herbal Medicine for Schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD003444. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003444.pub2>
- [9] 游懿君, 韩小龙, 郑晓皎, 赵爱华, 陈天璐. 肠道菌群与大脑双向互动的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(2): 253-257.
- [10] Collins, S.M., Surette, M. and Bercik, P. (2012) The Interplay between the Intestinal Microbiota and the Brain. *Nature Reviews Microbiology*, **10**, 735-742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- [11] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 唐旭东. 从脑肠互动角度探讨脾主运化的物质基础与科学内涵[J]. 中医杂志, 2016, 57(12): 996-999.
- [12] 徐春悦, 李宝玲. 基于中西医维度对脑肠轴的探讨[J]. 中医研究, 2021, 34(4): 6-9.
- [13] 王欣君. 应用“脑肠相关”学说治疗抑郁症的思路[J]. 山东中医杂志, 2007(7): 441-442.
- [14] Evrensel, A., Ünsalver, B.L. and Ceylan, M.E. (2020) Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Depression. *Psychiatry Investing*, **17**, 2-8. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.08.09>
- [15] Kim, Y.K. and Shin, C. (2018) The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Current Neuropharmacology*, **16**, 559-573. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915141036>
- [16] 龚雪, 周东, 洪楨. 肠道微生物与神经及精神疾病的研究现状[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 350-357.
- [17] Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K. and Yi, W. (2017) Microbiota-Gut-Brain Axis and the Central Nervous System. *Oncotarget*, **8**, 53829-53838. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17754>
- [18] 朱锡群, 易伟. 微生物群-脑-肠轴和中枢神经系统研究进展[J]. 疑难杂志, 2018, 17(7): 748-752.
- [19] 李瑞盈, 鄢明辉, 游春苹. 脑-肠轴与精神疾病肠道微生物的研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 42(18): 427-434.
- [20] 邹超杰, 程宇琪. 肠道微生物在精神分裂症中的研究进展[J]. 医学信息, 2018, 31(2): 29-32+36.
- [21] 黄侠, 卓敏, 李时佳, 吴逢春, 陈军, 韩俊南, 吴凯. 精神分裂症患者肠道菌群结构特征初步观察与分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(7): 401-406.
- [22] Zhu, F., Ju, Y., Wang, W., et al. (2020) Metagenome-Wide Association of Gut Microbiome Features for Schizophrenia. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1612. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15457-9>
- [23] Li, S., Song, J., Ke, P., et al. (2021) The Gut Microbiome Is Associated with Brain Structure and Function in Schizophrenia. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 9743. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89166-8>
- [24] Manu, P., Correll, C.U., Wampers, M., et al. (2014) Markers of Inflammation in Schizophrenia: Association vs. Causation. *World Psychiatry*, **13**, 189-192. <https://doi.org/10.1002/wps.20117>
- [25] Castro-Nallar, E., Bendall, M.L., Pérez-Losada, M., et al. (2015) Composition, Taxonomy and Functional Diversity of the Oropharynx Microbiome in Individuals with Schizophrenia and Controls. *PeerJ*, **3**, e1140. <https://doi.org/10.7717/peerj.1140>
- [26] Yolken, R.H., Severance, E.G., Sabunciyar, S., et al. (2015) Metagenomic Sequencing Indicates That the Oropharyngeal Phageome of Individuals with Schizophrenia Differs from That of Controls. *Schizophrenia Bulletin*, **41**, 1153-1161. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu197>
- [27] Mörkl, S., Butler, M.I., Holl, A., Cryan, J.F. and Dinan, T.G. (2020) Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current Nutrition Reports*, **9**, 171-182. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>
- [28] 王中娴, 张爱国, 姚理慧, 程夏龙. 精神分裂症患者肠道菌群与临床症状的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1530-1534.
- [29] 彭海英, 寇芳芳, 文姝. 肠道菌群与精神分裂症的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(8): 990-993.
- [30] 李振光, 张宏耕, 张臣. 精神分裂症中医证型与证候特点分析[J]. 中医药信息, 2007, 24(6): 24-26.
- [31] 赵永厚, 赵玉萍, 于明. 神志病之“脏腑-气血-脑神”诊疗思维的构建[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 353-354.
- [32] Qu, W., Liu, S., Zhang, W., Zhu, H., Tao, Q., Wang, H. and Yan, H. (2019) Impact of Traditional Chinese Medicine Treatment on Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression-Like Behaviors: Intestinal Microbiota and Gut Microbiome Function. *Food & Function*, **10**, 5886-5897. <https://doi.org/10.1039/C9FO00399A>

- [33] 王倩, 黄小波, 陈玉静, 孙亚男, 吴犀翎. 基于脑-肠轴理论探讨补肾解毒法在帕金森病防治中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5469-5472.
- [34] 赵智勇, 张娜, 刘经州, 朱丽艳, 吴艳, 吴丽娜, 李爱军. 《伤寒论》胃肠壅滞与神志状态分析[J]. 四川中医, 2019, 37(12): 14-16.
- [35] 张雪. 从《伤寒论》阳明病看脑肠肽[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(5): 563+576.
- [36] 马艳苗, 孙琳, 梁琦, 王世民, 王永辉, 周然. 基于《伤寒论》阳明探讨脑肠相关与中医通下的关系[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2405-2407.
- [37] 周肸, 钱海华, 张丹, 曾莉. 基于肠道菌群与脑肠轴的相互作用机理探讨中医脑肠学说[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 119-122.
- [38] 双喜, 白小欣. 从中医生理病理角度谈对脑肠轴的认识[J]. 陕西中医, 2017, 38(6): 787-788.
- [39] 栾思宇, 闫宫花, 殷玉婷. 中医药调控脑肠轴的有效途径与价值评估[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1457-1460.
- [40] 汪龙德, 杜晓娟, 刘俊宏, 毛兰芳. 基于脑肠互动探讨疏肝健脾法治疗功能性消化不良的研究思路[J]. 中医研究, 2019, 32(4): 1-3.
- [41] 王梅梅, 姜林芳. 浅析通腑法的临床应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(88): 247-248.
- [42] 周梦玲, 吴凤芝, 韩晨霞, 张炜悦, 王鑫, 李峰. 中医“通法”临床应用研究[J]. 现代中医临床, 2016, 23(6): 55-58.
- [43] Su, S., Wu, J., Gao, Y., Luo, Y., Yang, D. and Wang, P. (2020) The Pharmacological Properties of Chrysophanol, the Recent Advances. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **125**, Article ID: 110002. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110002>
- [44] 王亦君, 冯舒涵, 程锦堂, 陈莎. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 227-234.
- [45] 张孟之, 陈雨佳, 王宗陵, 任慧敏, 高洁, 柴艺汇, 李文, 朱星, 秦忠, 管连城, 陈云志. 基于对肠道菌群调节探讨大黄醒脑开窍机制[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1196-1198.
- [46] 刘杰, 贾竑晓. 王彦恒“通法”治疗精神分裂症临床经验[J]. 现代中医临床, 2019, 26(1): 23-26.
- [47] 张志亭, 张瑞领. 经方辨治精神病 2 则[J]. 河北中医, 2014, 36(4): 546-547.
- [48] 赵霞, 闫少校. 柴胡加龙骨牡蛎汤在精神疾病中的应用[J]. 北京中医药, 2019, 38(12): 1183-1185.
- [49] 李自辉, 庞牧, 林佩琦, 等. 基于 16SrRNA 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.
- [50] 马超, 贺毅, 孙作厘, 等. 基于 16SrRNA 技术分析石珍安神汤对脱髓鞘小鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1): 64-70.
- [51] 计亚东, 王净净, 石学慧, 等. 基于微生物-肠-脑轴理论探讨益智宁神温胆汤治疗精神分裂症的机制[J]. 中国医学创新, 2020, 17(6): 165-168.
- [52] 徐义勇, 天真真, 宋娟, 万红娇. 中药治疗精神分裂症用药规律文献分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1116-1118.