中医药调控微生物 - 肠 - 脑轴干预卒中后抑郁研究进展*

阴俊[1]，杨一帆[2]，云烨栋[1]，胡周圆[1]，闫咏梅[2]

1. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046；2. 陕西中医药大学附属医院，陕西 咸阳 712000

摘要：微生物 - 肠 - 脑轴（microbiota - gut - brain Axis，MGBA）在卒中后抑郁的发病与治疗中具有重要作用。肠道菌群作为该通路的关键调控因子，通过神经、内分泌、代谢及免疫系统参与卒中后抑郁（post - stroke depression，PSD）发病，并维持大脑与肠道间的双向交流。中药可多途径作用于 MGBA，如柴胡、肉苁蓉、刺五加等单味药可调节肠道菌群、抑制炎症并调节 HPA 轴；逍遥散、柴归颗粒等复方则能增加短链脂肪酸、调节氨基酸代谢，协同恢复神经递质与神经营养因子水平。动物实验证实，中药单体及复方制剂可调节肠道菌群整体功能，结合饮食干预与肠道菌群移植，调节有益菌与有害菌比例，恢复微生物结构及代谢平衡。未来需探索中药如何靶向肠道微生物，并转化其活性成分以发挥生物学效应，推动多学科、多靶点研究，明确 PSD 发病机制，提高粪菌移植与中药 - 菌群共培养技术，将动物实验与临床实践相结合，系统验证 MGBA 在 PSD 个体化、精准化治疗中的价值。

关键词：卒中后抑郁；微生物 - 肠 - 脑轴；发病机制；肠道菌群；中医药

DOI：10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2025. 12. 406

中图分类号：R277. 7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999（2025）12 - 2595 - 07

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulating Microbiota - Gut - Brain Axis to Intervene Post - Stroke Depression

YIN Jun[1]，YANG Yifan[2]，YUN Yedong[1]，HU Zhouyuan[1]，YAN Yongmei[2]

1. Shaanxi University of Chinese Medicine，Xianyang Shaanxi China 712046；2. The Affiliated Hospital to Shaanxi University of Chinese Medicine，Xianyang Shaanxi China 712000

Abstract：The microbiota - gut - brain axis（MGBA）plays an important role in the pathogenesis and treatment of post - stroke depression（PSD）. The gut microbiota，as a key regulatory factor of this pathway，participates in the onset of PSD through neural，endocrine，metabolic，and immune systems，and maintains bidirectional communication between the brain and the gut. Research indicates that traditional Chinese medicine（TCM）can act on the MGBA through multiple pathways. Single herbs such as Chaihu（Bupleurum），Roucongrong（Cistanches Herba）and Ciwujia（Acanthopanax root）can regulate the gut microbiota，inhibit inflammation，and modulate the HPA axis. Compound formulas，such as Xiaoyao Powder and Chaigui Granule，can increase short - chain fatty acids，regulate amino acid metabolism，and collaboratively restore neurotransmitter and neurotrophic factor levels. Animal experiments have confirmed that TCM monomers and compound preparations can regulate the overall function of the gut microbiota. Combined with dietary interventions and gut microbiota transplantation，they can regulate the proportion of beneficial and harmful bacteria，restoring microbial structure and metabolic balance. In the future，it is necessary to explore how traditional Chinese medicine can target the gut microbiota and transform its active components to exert biological effects，promote multidisciplinary and multi - target research，clarify the pathogenesis of PSD，enhance fecal microbiota transplantation and Chinese medicine - microbiota co - culture techniques，and systematically validate the value of the MGBA in individualized and precise treatment of PSD by integrating animal experiments with clinical practice.

Key words：post - stroke depression；microbiota - gut - brain axis；pathogenesis；gut microbiota；traditional Chinese medicine

---

* **基金项目：**国家岐黄学者支持项目｛中国中医药人教函〔2022〕6 号｝；陕西省中医脑病学重点实验室项目（KF202312）；陕西中医药大学研究生创新实践能力提升项目（CXSJ202308）

卒中后抑郁(post - stroke depression,PSD)是卒中后最常见的、最严重的神经精神并发症,表现为情绪低落、思维迟缓、反应迟钝,甚则有自杀倾向,常伴有睡眠不佳、眩晕、排便障碍、身体困乏等一系列躯体化症状。流行病学数据显示,PSD 在卒中后 5 年内发病率达 31%,1 月内发病率为 33%,1 年内发病率为 34%,病死率高于非 PSD 患者数倍[1]。PSD 对卒中后患者神经功能损害极大[2],会延长治疗及康复时间,降低患者生活质量,因此对其早期诊断及干预具有重要临床意义。现阶段 PSD 的治疗以抗抑郁药物为主[3],如三环抗抑郁药、选择性血清素再摄取抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂及单胺氧化酶抑制剂等,但其存在心脏和神经毒性,治疗成本高,副作用大。研究还表明,长期使用抗抑郁药可能增加继发性脑缺血或脑出血的风险,严重者甚至诱发上消化道出血及自残行为[4]。此外,PSD 患者服用多种药物间的相互作用也可能会降低抗抑郁疗效。

近年来,微生物 - 肠 - 脑轴(microbiota - gut - brain axis,MGBA)成为研究热点,通过调节肠道微生物平衡治疗 PSD 展现出广阔前景。本文通过梳理相关文献,总结 MGBA 的中西医研究进展,并结合 PSD 的发病机制,概述中医药通过调控肠道微生物菌群在治疗中发挥的作用,以期为临床实践提供新的理念与方法。

1　微生物 - 肠 - 脑轴概述

中医整体观念认为,人体各脏腑密切相关,脾胃、脑、大小肠生理及病理上相互协调。脑于人体之最上,肠居于腹位于下。于经络循行看,诸经汇于头面,《针灸大成》载:“百会,手足三阳、督脉之会。”大肠经、小肠经与脑相关联,小肠经百会,大肠经大椎;胃经于目系与脑相关,故经络为脑 - 各脏腑器官的纽带,大小肠经、胃经经过头面及腹部,脾胃经络循行与脑相通[5]。经络循行关系可证实肠与脑的紧密联系,经络周流全身沟通上下物质信息。人体气血津液等精微与脑肠也存在联系,《灵枢经》载:“精成脑髓生”“五谷津液补益脑髓,下流于阴股”。于生理结构而言,脑由先天精髓所化,受后天胃肠供养营养;小肠主津,大肠主液,肠腑精微周流布达全身,充养脑髓[6]。脑主宰机体思维、意识、神志、语言等精神活动,脏腑四肢的感知及运动与脑密切相关,大脑调控脾胃肠生理功能,可从胃肠角度治疗神经系统疾患。多数患者郁而忧思,思则气结,卒中症状本身对气机影响,脾胃功能失调,使得其他脏腑濡润失常,心神失养,反向影响情志。

脑肠轴是神经系统和肠道之间的调节通路[7],包括中枢神经系统、内分泌系统、肠神经及自主神经系统,某些胃肠道信号可通过脑 - 肠通路影响大脑的认知功能,包括情感、学习等。在这个通路中,肠道微生物可调控脑 - 肠轴,在稳态或病理状态下,肠道微生物群释放、调节代谢物和神经递质,菌群失调或生态失衡会进一步加重中枢神经系统疾病,故脑 - 肠轴重新定义为微生物 - 肠 - 脑轴[8]。诸多研究证明,肠道微生物群是脑 - 肠轴中不可或缺的一员,肠道微生物群可经神经元、免疫信号通路与神经系统沟通,降低脑损伤后炎症反应,提高机体免疫力,调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(hypothalamic - pituitary - adrenal axis,HPA),增强神经递质分泌功能[9]。血脑屏障能够阻止脑内单胺类、神经肽、氨基酸类神经递质在外周合成直接入脑,肠道菌群仍能通过多种途径调控大脑内神经递质[10]。儿茶酚胺类递质多巴胺参与神经功能调节,肠道菌群变化可影响多巴胺的合成代谢,显著改变脑内多巴胺含量。定植于肠黏膜的微生物可产生免疫炎症信号[11],激活并刺激中枢免疫,刺激 HPA 亢进,促进皮质醇释放,增加肠道促炎因子,参与调控大脑神经免疫炎症;肠壁分布大量肠神经,肠道信息借此上行大脑,调节大脑功能。

2　PSD 的发病机制研究

现阶段对 PSD 的具体病理过程及发病原因尚不明确,较为公认的发病机制包括神经递质、免疫、内分泌机制及神经营养机制等[12]。

脑内参与情感调节的诸多区域,如额叶前皮质、杏仁核等,通过释放去甲肾上腺素和 5 - HT 等神经递质调节神经递质,脑内神经递质失衡可能导致抑郁[13]。额叶前皮质是调控情感认知活动的关键,在缺血缺氧损伤脑区域内发生抑郁的概率较高。卒中后抑郁患者前扣带回皮质激活较正常人升高,双侧杏仁核及背侧前扣带回皮质激活降低。此外,效应细胞和神经细胞间信息传递因子单胺类神经递质,经过基底神经节、丘脑放射到海马区及额叶区,调控机体认知、情感及生理活动[14]。卒中后产生的神经

细胞坏死，可降低卒中患者的神经递质水平及外周交感神经兴奋性。单胺类神经递质假说理论在 PSD 发病机制中备受认可，多个研究指出，大鼠抑郁模型脑组织中存在异常表达因子，如 NE、5－HT、DA 等，其含量直接影响抑郁病情[15]，三者在神经间隙的作用下，可增加降解或减少摄取，造成抑郁样行为，早期抗抑郁药物治疗手段主要当调节突触间隙，降解其单胺类神经递质。

免疫系统是卒中后中枢和外周间的双向交流通路，促炎因子和抗炎因子间失衡致神经系统恶化。细胞因子是先天免疫和适应性免疫的体液介质，也是重要的情绪调节因子[16]。缺血性卒中后，其分泌量明显增多，导致胶质细胞中的吲哚胺 2，3－双加氧酶激活，降低色氨酸的生物利用度，血清素能传递受到阻碍，产生神经活性色氨酸代谢物，最终引起抑郁。最新研究表明，在小胶质细胞介导的神经炎症病理过程中[17]，促炎因子的分泌进一步引起或加重神经损伤或脑部实质损伤；小胶质细胞含大量 IDO，共同参与炎症因子调节抑郁样行为的过程。缺血性卒中脑损伤后，在极短时间内，小胶质细胞激活并集中于损伤病变部位，释放细胞因子，如白细胞介素－1β 和肿瘤坏死因子，这些因子可能引起神经兴奋，加重神经炎症。尽管抑郁的完整生理病理机制尚未明确，炎症仍是其发生发展的驱动因素，是增加抑郁发作风险的重要生物学因素。

HPA 轴是调节情绪的主要神经内分泌系统，脑中海马组织或其他信号传到下丘脑时，室旁核组织释放促肾上腺皮质激素，进一步合成并释放促肾上腺皮质激素和糖皮质激素[18]。研究表明，HPA 轴功能亢进是卒中后抑郁发生的主要原因，调节 5－HT 可改善抑郁状态；HPA 轴激活后负反馈机制受损，激素稳态失衡，抑郁症患者的唾液、血液中皮质醇浓度均可见升高。发病早期患者血清中白细胞介素－6 及皮质醇水平显著高于非 PSD 患者[19]，证实皮质醇含量浓度与 PSD 相关，但具体关系有待进一步研究。5－HT 基因多态性与皮质醇增高相关，使得卒中后患者在面对低质量生活压力时更易抑郁。临床与动物实验研究表明，下丘脑内源性大麻素受体与 HPA 轴相互作用，在抑郁症发病机制发挥重要作用[20]。内源性大麻素存在于几个大脑区域和中枢神经系统中，主要参与神经和免疫调节，在大脑损伤急性期可避免神经元受兴奋性毒性损伤，还能保护血脑屏障完整性和功能，其体内水平变化与抑郁症调控方式密切相关。PSD 动物模型表明，内源性大麻素可能具有抗抑郁活性，上调其水平可发挥治疗作用。

神经营养因子负责神经元生长发育、轴向突触及突触可塑性，对于缺血性卒中恢复和神经康复尤为重要。脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）由谷氨酸和神经胶质细胞产生，在海马、脑皮质、基底节等多处脑区显著表达，具有调节神经元分化、发育作用，能够改善机体学习、认知功能，与抑郁、抗抑郁密切相关[21]。BDNF 作为突触前后分泌因子，可影响血清素能和多巴胺传递，通过调节神经元活动对突触可逆性及记忆转化至关重要[22]，在哺乳类动物中分布最广、研究最广泛。在啮齿类抑郁动物模型中，海马神经元增殖和分化减少可引起抑郁样行为，直接影响单胺水平和行为功能。陈燕等[23]探讨 miR－98－5p 对小鼠抑郁病理机制，通过靶向 BDNF 改善小鼠抑郁行为，可在小鼠海马中明显观察到神经增加。PSD 患者血清 BDNF 浓度较正常人群低，患者体内 CRP 水平亦可对 BDNF 造成影响，且 NLR 升高会加剧 PSD 严重程度。体内 BDNF 可调节细胞因子和转录因子，控制局部炎症，保护大脑损伤部位，而卒中所诱导的缺血缺氧环境可直接降低脑内 BDNF 表达。实验观察发现，大鼠的海马体体积减小，其脑内受络氨酸激酶 2 的水平也会下降，抗抑郁药治疗可增加海马体和皮质中 BDNF 表达，保护神经元，改善抑郁样行为[24]。

3　微生物－肠－脑轴与 PSD 的相关性

肠道菌群微生物种类聚集，能够维持肠道平衡、机体营养及代谢水平。通过检测 12 种肠道菌群发现，单纯卒中患者与 PSD 患者的菌群存在差异，后者主要表现为克雷伯菌属、肠杆菌属等潜在致病菌构成比增加，有益抗炎菌含量降低[25]。PSD 患者肠道菌群种类多样性，但菌群丰度降低，大多数种属杆菌属、乳杆菌数量减少，可能为脂质、氨基酸等代谢紊乱；卒中后肠道免疫机制与菌群代谢共同产生神经递质，参与 PSD 进展；粪菌移植动物实验及临床研究则证明肠道菌群紊乱会加重抑郁样症状[26]。将 PSD 患者肠道菌群移植于大鼠肠道内[27]，大鼠运动水平、糖水消耗量均降低，血清中 NE 等较空白组和假手术组显著降低，证明肠道菌群分布改变会影

响大鼠精神类行为及相关神经递质。肠道有害菌增加可诱发精神障碍疾病，激活 HPA 轴及免疫功能反应性，引起肠道炎症，自下而上导致神经功能受损。

PSD 发病与 5 - HT 失衡密切相关[28]。肠道菌群与机体互利共存，影响着肠神经系统的发育成熟，维持机体健康。肠道菌群的数量及构成及其代谢物会影响大脑认知情感功能。大脑也可调节肠道菌群的分布及代谢。PSD 患者的肠道微生物失衡较正常人更为显著，可通过神经免疫途径导致肠道菌群紊乱，继而降低 5 - HT 代谢及合成，加重患者抑郁状态。突变体小鼠 CNS 中 5 - HT 水平减少 60% ~ 80% 时即表现出抑郁样行为[29]，肠道菌群能够调节机体内 5 - HT 代谢，影响微生物的组成及功能，提示 5 - HT 是脑 - 肠菌轴的共同节点。

短链脂肪酸（SCFAs）是菌群主要代谢物之一[30]，由肠道微生物在结肠中吸收乙酸、丁酸等产生，可维持机体代谢及神经免疫系统。SCFAs 可穿透血脑屏障与游离脂肪酸结合，调节神经可塑性及基因表达，从而影响神经功能。慢性应激、神经炎症在抑郁表型可发挥重要作用，可共同调节海马神经元再生[31]。SCFAs 能够调节神经免疫系统、HPA 轴和色氨酸代谢等，介导具有神经活性的神经递质代谢物合成，参与大量基本行为和神经过程[32]。SCFAs 代谢影响神经炎症的发生和稳态，SCFAs 肠道微生物相对丰度和血清水平在具有抑郁样行为的大鼠中显著降低，证明 SCFAs 介导的 MG 和神经炎症相互作用，参与 PSD 病理过程[33]。SCFAs 可维持肠 - 脑通透性及小胶质细胞稳态，促进中枢神经系统抵抗外周炎症细胞因子与有毒物质；丁酸盐、丙酸盐等可保护肠道屏障，下调小胶质细胞促炎酶和促炎细胞因子，增加抗炎标志物 IL - 10 和 CD26 表达[34]。

随着宏基因组学、代谢组学逐渐明确 PSD 患者 LPS 合成基因表达增加，血浆 LPS 明显增多，导致肠道菌群失调及肠道屏障通透性增高[35]。LPS 进一步激活小胶质细胞，增加海马 NF - κB 蛋白表达，激活 NF - κB/MAPK 通路；经多糖与肠道菌群协同治疗后，血清 LPS 含量减少，厚壁菌门丰度提高，肠道屏障得以修复，可缓解 LPS 诱导的肠道损伤，抑制促炎因子表达。LPS 预处理可抑制小胶质细胞过度激活及严重神经炎症，转化小胶质细胞表型以保护神经；腹腔注射 LPS（10 $\mu g \cdot kg^{-1}$）可显著缓解小鼠神经炎症及抑郁样行为[36]。

4　中医药基于微生物 - 肠 - 脑轴治疗 PSD

目前 PSD 的临床治疗主要依赖抗抑郁药物、心理疗法及中西医结合等方案，但长期服用药物易引起嗜睡、全身乏力、胃肠道不适等不良反应，多数患者病情易反复、依从性差，且药物禁忌证未明确[37]。因此，应进一步寻找安全、有效、稳定、副作用小的治疗模式。

健康饮食模式对维持正常肠道微生物组成和功能至关重要，有利于共生微生物群的生长和病原菌的减少[38]。现阶段已证明饮食改善能够保护肠道屏障并抑制炎症[39]，在日常饮食中补充必需营养物质是缓解抑郁症状行之有效的方法。据报道，增加碳水化合物摄入可能降低抑郁风险；“地中海饮食”富含膳食纤维，可保护肠道并具有抗炎特性[40]。在动物模型中，口服或腹腔注射 SCFAs 可发挥抗炎和保护神经作用，显著缓解抑郁样行为。口服丁酸钠可影响微生物组成，修复肠道屏障损伤，减少抑郁、焦虑行为[41]。食用丁酸盐可通过抗炎、调节 MG 神经递质及 BDNF 表达缓解 PSD 症状进展。高脂高糖类饮食（high fat and high fructose diet，HFFD）易诱发机体胰岛素抵抗，引发糖脂代谢紊乱，介导炎症反应，导致肠道菌群和代谢物失衡；在饮食中添加油橄榄多酚羟基酪醇（hydroxytyrosol，HT）一方面能够显著改善学习记忆能力，激活 ERK/CREB/BDNF 通路调节 BDNF 蛋白表达，改变小鼠海马神经元缺失和损伤，抑制海马小胶质细胞激活及促炎因子 *TNF* - α、*IL* - 1β mRNA 表达，减轻脑部神经炎症；另一方面，调节 5 - HT 能够恢复肠道微生物丰度和多样性，降低厚壁菌门/拟杆菌门比值，增加放线菌门和变形菌门丰度，上调 SCFAs 菌属，改善认知功能障碍[42]。

中药柴胡属理气类疏肝解郁代表药物，临床抗抑郁效果显著，其活性成分皂苷和黄酮可抑制细胞凋亡、调节 HPA 轴、抑制炎症反应及改善肠道菌群，已在动物模型中证实[43]。肉苁蓉能够重塑肠道拟杆菌属结构和组成，提高肠道内 SCFAs 含量及脑内 BDNF 含量，发挥抗抑郁作用[44]。刺五加可以降低小鼠放线菌属丰度，逆转菌群多样性，不同程度改善甘氨酸、丝氨酸代谢水平；其皂苷成分可减少乳酸菌属、链球菌属等炎症致病菌含量，从而维持肠道微生物平衡，改善疾病状态[45]。黄连广泛用于抑郁治

疗[46]，其活性成分小檗碱可显著提高抑郁大鼠脑内神经递质表达，降低大鼠海马体内 NLRP3 蛋白表达，有效抑制抑郁状态下 NOD 样受体信号，改善炎症反应。

中药复方或制剂广泛应用于临床中。现代药理学发现，逍遥散加减可调节大鼠菌群 α 和 β 多样性，降低棒杆有害菌属丰度，提高乳杆有益菌属丰度及盲肠代谢物，缓解大鼠抑郁样行为；逍遥散多糖为菌群提供营养，丰富肠道内优势菌群丰度，增加丁酸等 SCFAs 含量，达到抗抑郁作用[47]。一项采用 16SrRNA 高通量测序技术的研究发现，柴归颗粒对不同肠段调节作用不同，空肠段菌群丰度改善显著，能够调节精氨酸代谢途径，提高不动杆菌属水平，继而改善抑郁症状。醒脾解郁汤常用于治疗卒中后认知障碍，能够降低大鼠体内毒性产物，改善肠道和脑内 IDO 酶表达，降低色氨酸过度代谢，具有抗炎和免疫调节作用[48]。柴胡疏肝散能够促使大鼠海马体内 5－HT、NE、多巴胺等恢复正常水平[49]。将经灌胃处理小鼠的粪菌植入 PSD 小鼠体内，可显著提升血清猪胆酸及 7－酮脱氧胆酸水平，缓解小鼠抑郁症状，降低海马中胆汁酸运转基因表达，增加 BDNF 表达。

肠道菌群移植是近年研究热点，通过移植健康供者菌群，可重建患者肠道微生态，研究证实其操作简捷、副作用少。婴儿菌株 CCFM687 治疗 PSD 小鼠，能够平衡肠道内微生物群分布及功能，主要通过肠神经支配迷走神经产生局部信号，参与反馈认知、情绪的大脑区域，大脑前额叶皮质 BDNF 水平与 5－HT 合成增加，减轻 HPA 轴过度激活导致的抑郁症状[50]。丁酸梭菌属治疗 PSD 小鼠不可预知应激样抑郁症状[51]，小鼠探索活动、饮食、体重明显较前恢复，神经活性物质纹状体血清素及多巴胺水平升高，证实注射丁酸菌属具有显著的抗抑郁效果。小鼠糖水偏好及强迫游泳实验证实，复合乳酸菌能够改善小鼠抑郁样行为，血清中皮质酮及大脑前额叶皮质促炎因子表达水平明显降低；可调节小鼠肠道色氨酸与脑中色氨酸代谢，缓解小鼠抑郁及便秘症状[52]。Su 等[53]给予 PSD 小鼠肠道菌群移植和 SCFAs 干预，一方面能够改变粪菌群微生物群落结构和组成，逆转小鼠粪便中乙酸和丙酸水平的降低；另一方面可抑制神经胶质细胞活化，促进小胶质细胞由 M1 转向 M2，发挥抗神经炎症作用，减轻神经元损伤和小胶质细胞介导的突触损伤，维持突触可塑性，保护线粒体功能，缓解抑郁样症状。

5　结语

通过调节肠道微生物及其代谢水平治疗卒中后抑郁是现阶段研究的热点及难点。现有研究多从 PSD 发病机制入手，以改善或降低脑内与抑郁相关的神经系统损伤为目标，通过多项动物实验验证中药单药或方剂制剂作用肠道菌群的总体效果。饮食干预调控及肠道菌群移植也被用于改变肠道有益菌及有害菌含量，恢复肠道微生物结构及代谢水平。未来仍需继续研究中药如何靶向肠道微生物，转化其活性成分以发挥生物学作用，同时应推动多学科、多靶点研究，阐明 PSD 病理机制，提高粪菌移植及中药共孵育肠道菌群技术，通过动物实验结合临床应用，反复验证基于 MGBA 的 PSD 个性化、精准化治疗。

参考文献：

[1] FRANK D, GRUENBAUM B F, ZLOTNIK A, et al. Pathophysiology and current drug treatments for post－stroke depression: a review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15114.

[2] GUO J L, WANG J J, SUN W, et al. The advances of post－stroke depression: 2021 update[J]. J Neurol, 2022, 269(3): 1236－1249.

[3] CROSS J G, MAY B R, MAI P Q M, et al. A systematic review and evaluation of post－stroke depression clinical practice guidelines[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32(9): 107292.

[4] ZHANG H J, LI M, XU T S. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for post－stroke depression: a meta－analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2021, 100(1): e24173.

[5] 王欣妍，王烁，曹康迪，等. 从“微生物－脑－肠轴”谈中医“脑肠同治”防治结直肠癌[J]. 世界中医药，2023，18(21)：3085－3089.

[6] 胥婧，刘齐雨，李可，等. 肠道菌群通过脑肠轴影响肿瘤的发生发展[J]. 中国肿瘤临床，2017，44(17)：886－889.

[7] CHEN Y J, LI Y H, FAN Y Y, et al. Gut microbiota－driven metabolic alterations reveal gut－brain communication in Alzheimer's disease model mice[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2302310.

[8] RIEHL L, FüRST J, KRESS M, et al. The importance of the

gut microbiome and its signals for a healthy nervous system and the multifaceted mechanisms of neuropsychiatric disorders[J]. Front Neurosci,2023,17:1302957.

[9]吴依凡,杜东霖,孙晓川. 微生物－肠道－脑轴在神经系统疾病中的研究进展[J]. 重庆医学,2022,51(1):143－146,153.

[10]梁飞,孙逸初,夏铀铀. 基于微生物－肠－脑轴探索神经递质在脑恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2023,50(13):685－689.

[11]刘兰香,王海洋,谢鹏. 肠道微生物紊乱诱导抑郁的肠－脑分子机制研究[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(9):1003－1007.

[12]谭静,韩江全,胡春婷,等. 脑卒中后抑郁管理的最佳证据总结[J]. 护理学报,2020,27(23):42－48.

[13]WEI N L,LI C,ZHU Y L,et al. Fluoxetine regulates the neuronal differentiation of neural stem cells transplanted into rat brains after stroke by increasing the 5HT level[J]. Neurosci Lett,2022,772:136447.

[14]MITAZAKI S,NAKAGAWASAI O,ONOGI H,et al. Role of prefrontal cortical 5－HT(2A) receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post－pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus[J]. Behav Brain Res,2020,377:112226.

[15]LEGG L A,TILNEY R,HSIEH C F,et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery[J]. Cochrane Database Syst Rev,2019,2019(11):CD009286.

[16]刘林,袁霞红,易亚乔,等. 百事乐加味方通过 P2X7R/NLRP3 调节卒中后抑郁脑－肠轴炎症反应的实验研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(5):1051－1055.

[17]PENG Z,PENG S,LIN K G,et al. Chronic stress－induced depression requires the recruitment of peripheral Th17 cells into the brain[J]. J Neuroinflammation,2022,19(1):186.

[18]李亚欢,梁星辰,姜会梨,等. SP600125 阻断 JNK 信号通路下电针对慢性不可预知性温和应激大鼠 HPA 轴的影响[J]. 针灸临床杂志,2019,35(9):62－67,101.

[19]MARWAHA S,PALMER E,SUPPES T,et al. Novel and emerging treatments for major depression[J]. Lancet,2023,401(10371):141－153.

[20]黄杜娟,罗艳敏,唐静,等. 大麻素受体 1 通过调控星形胶质细胞参与抑郁症发病机制的研究进展[J]. 中国体视学与图像分析,2021,26(4):370－381.

[21]KANN O,ALMOUHANNA F,CHAUSSE B. Interferon γ:a master cytokine in microglia－mediated neural network dysfunction and neurodegeneration[J]. Trends Neurosci,2022,45(12):913－927.

[22]JEONG S,CHOKKALLA A K,DAVIS C K,et al. Post－stroke depression:epigenetic and epitranscriptomic modifications and their interplay with gut microbiota[J]. Mol Psychiatry,2023,28(10):4044－4055.

[23]陈燕,居新梅,曹飞飞,等. 海马 miR－98－5p 通过调节脑源性神经营养因子参与抑郁症的病理机制研究[J]. 徐州医科大学学报,2023,43(12):874－881.

[24]YANG Z,ZHAO Y L,WANG Y L,et al. Echinacoside ameliorates post－stroke depression by activating BDNF signaling through modulation of Nrf2 acetylation[J]. Phytomedicine,2024,128:155433.

[25]刘金凤,崔海栋,韩信慧,等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化分析国内近 30 年肠道菌群在中医药领域的研究热点与趋势[J]. 中国微生态学杂志,2023,35(7):756－764.

[26]QIAN L H,HUANG S R,LIU X L,et al. Morroniside improves the symptoms of post－stroke depression in mice through the BDNF signaling pathway mediated by miR－409－3p[J]. Phytomedicine,2024,123:155224.

[27]WANG X J,XIA P,SONG J L,et al. Cranial electrotherapy stimulation alleviates depression－like behavior of post－stroke depression rats by upregulating GPX4－mediated BDNF expression[J]. Behav Brain Res,2023,437:114117.

[28]MEDEIROS G C,ROY D,KONTOS N,et al. Post－stroke depression:a 2020 updated review[J]. Gen Hosp Psychiatry,2020,66:70－80.

[29]辛永飞,阿仪斯,魏海静,等. 血清 5－HT、Obestatin、APRIL 与老年脑卒中患者神经功能的相关性及对卒中后抑郁的预测价值[J]. 现代生物医学进展,2023,23(22):4309－4314.

[30]CHENG J Z,HU H K,JU Y M,et al. Gut microbiota－derived short－chain fatty acids and depression:deep insight into biological mechanisms and potential applications[J]. Gen Psychiatr,2024,37(1):e101374.

[31]THING M,WERGE M P,KIMER N,et al. Targeted metabolomics reveals plasma short－chain fatty acids are associated with metabolic dysfunction－associated steatotic liver disease[J]. BMC Gastroenterol,2024,24(1):43.

[32]FOCK E,PARNOVA R. Mechanisms of blood－brain barrier protection by microbiota－derived short－chain fatty acids[J]. Cells,2023,12(4):657.

[33]LECLERCQ S,LE ROY T,FURGIUELE S,et al. Gut microbiota－induced changes in β－hydroxybutyrate metabolism are linked to altered sociability and depression in alcohol use disorder[J]. Cell Rep,2020,33(2):108238.

[34]HASHIMOTO K. Neuroinflammation through the vagus

nerve – dependent gut – microbiota – brain axis in treatment – resistant depression[J]. Prog Brain Res,2023,278:61 – 77.

[35]HUANG A R,JI L,LI Y M,et al. Gut microbiome plays a vital role in post – stroke injury repair by mediating neuroinflammation[J]. Int Immunopharmacol,2023,118:110126.

[36]YU H P,KAN J L,TANG M M,et al. Lipopolysaccharide preconditioning restricts microglial overactivation and alleviates inflammation – induced depressive – like behavior in mice[J]. Brain Sci,2023,13(4):549.

[37]宋敏,左政,李亚楠,等. 中西医治疗中风后抑郁症的概况[J]. 世界中医药,2021,16(10):1638 – 1642.

[38]MARX W,LANE M,HOCKEY M,et al. Diet and depression:exploring the biological mechanisms of action[J]. Mol Psychiatry,2021,26(1):134 – 150.

[39]FIRTH J,GANGWISCH J E,BORSINI A,et al. Food and mood:how do diet and nutrition affect mental wellbeing[J]. Bmj,2020:m2382.

[40]YAO S,ZHANG M,DONG S S,et al. Bidirectional two – sample Mendelian randomization analysis identifies causal associations between relative carbohydrate intake and depression[J]. Nat Hum Behav,2022,6(11):1569 – 1576.

[41]XIAO W P,SU J B,GAO X J,et al. The microbiota – gut – brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short – chain fatty acids[J]. Microbiome,2022,10(1):62.

[42]ARANGIA A,MARINO Y,IMPELLIZZERI D,et al. Hydroxytyrosol and its potential uses on intestinal and gastrointestinal disease[J]. Int J Mol Sci,2023,24(4):3111.

[43]ZHUANG W,LIU S L,XI S Y,et al. Traditional Chinese medicine decoctions and Chinese patent medicines for the treatment of depression:Efficacies and mechanisms[J]. J Ethnopharmacol,2023,307:116272.

[44]ZHANG Z N,HUI Z,CHEN C,et al. Mechanism of autophagy regulation in MPTP – induced PD mice via the mTOR signaling pathway by echinacoside[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:1397 – 1411.

[45]WANG X Y,ZHANG X Y,SU J Q,et al. Acanthopanax senticosus total flavonoids alleviate lipopolysaccharide – induced intestinal inflammation and modulate the gut microbiota in mice[J]. Biosci Rep,2022,42(2):BSR20212670.

[46]黄茜,戴国梁,杨欣怡,等. UHPLC – TOF – MS 结合网络药理学及实验验证研究交泰丸治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国中药杂志,2024,49(7):1896 – 1904.

[47]熊林林. 逍遥散多糖调节肠道总菌群/产 SCFAs 功能菌群改善 CUMS 大鼠抑郁样行为的机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2022.

[48]TIAN J S,QIN P F,XU T,et al. Chaigui granule exerts anti – depressant effects by regulating the synthesis of Estradiol and the downstream of CYP19A1 – E2 – ERKs signaling pathway in CUMS – induced depressed rats[J]. Front Pharmacol,2022,13:1005438.

[49]赵驰. 醒脾解郁方对肝郁脾虚抑郁大鼠脑及肠道色氨酸代谢的调控机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.

[50]MA C,YUAN D,RENAUD S J,et al. Chaihu – Shugan – San alleviates depression – like behavior in mice exposed to chronic unpredictable stress by altering the gut microbiota and levels of the bile acids hyocholic acid and 7 – ketoDCA[J]. Front Pharmacol,2022,13:1040591.

[51]TIAN P J,ZOU R Y,SONG L H,et al. Ingestion of Bifidobacterium longum subspecies infantis strain CCFM687 regulated emotional behavior and the central BDNF pathway in chronic stress – induced depressive mice through reshaping the gut microbiota[J]. Food Funct,2019,10(11):7588 – 7598.

[52]SUN J,WANG F Y,HU X Z,et al. Clostridium butyricum attenuates chronic unpredictable mild stress – induced depressive – like behavior in mice via the gut – brain axis[J]. J Agric Food Chem,2018,66(31):8415 – 8421.

[53]SU S H,CHEN M,WU Y F,et al. Fecal microbiota transplantation and short – chain fatty acids protected against cognitive dysfunction in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. CNS Neurosci Ther,2023,29(Suppl 1):98 – 114.

收稿日期:2025 – 06 – 17

作者简介:阴俊(1996 –),男,陕西商洛人,硕士研究生,研究方向:脑血管病的基础与临床研究。

通信作者:闫咏梅(1961 –),女,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:脑血管病的基础与临床研究。E – mail:13609216551@163.com

编辑:吴楠