

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.024

综 述

基于“脑肠同治”探究中医药治疗抑郁伴失眠的思路

王珏,孙志高综述 张有志审校



基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(822MS193)

作者单位: 510006 广东广州, 广东药科大学中医药研究院(王珏、张有志); 572013 海南三亚, 中国人民解放军总医院海南医院中医科(孙志高)

通信作者: 张有志, E-mail: bcczyz@163.com

【摘 要】 近年来抑郁等心理疾病受到高度关注, 长期抑郁会导致患者失眠, 而失眠亦能加重抑郁, 两者互为因果, 增加抑郁共存相关疾病发生风险, 除了影响患者日常生活外, 还给临床医护带来困扰或挑战。现代医学发现脑-肠轴与抑郁、失眠发生、进展相关, 其对应中医上的脑神和胃肠相通理论, 且中医认为人体是围绕五脏六腑经由经络连接的整体, 脑与肠之间有相应的生理关系, 为脑肠同治提供依据。对此, 文章以中医药调控人体脑肠轴为基点, 对中医药治疗抑郁伴失眠的思路及相关文献作一综述, 以期“脑肠同治”在抑郁伴失眠中医治疗中的作用提供更多参考。

【关键词】 抑郁; 失眠; 脑肠同治; 中医药; 治疗

【中图分类号】 R749.4; R242

【文献标识码】 A

The exploration of the ideas of TCM for depression with insomnia based on "Brain and Intestine Combined Treatment" Wang Jue*, Sun Zhigao, Zhang Youzhi.* Institute of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong, Guangzhou 510006, China

Funding program: General Project of Natural Science Foundation of Hainan Province (822MS193)

Corresponding author: Zhang Youzhi, E-mail: bcczyz@163.com

【Abstract】 In recent years, mental illnesses such as depression have received significant attention. Long-term depression can lead to insomnia, while insomnia can also exacerbate depression. These two conditions interact as both cause and effect, increasing the risk of comorbid disorders. Besides affecting patients' daily lives, this also poses challenges for clinical healthcare professionals. Modern medicine has found that the brain-gut axis is associated with the occurrence and progression of depression and insomnia, which aligns with the traditional Chinese medicine theory that the brain and gastrointestinal tract are interconnected. Furthermore, TCM views the human body as an integrated whole composed of internal organs connected by meridians. There exists a corresponding physiological relationship between the human brain and intestines, providing a theoretical basis for combined brain-intestine treatment. In this context, this article takes the regulation of the human brain-gut axis by traditional Chinese medicine as a starting point and reviews TCM approaches and related literature for treating depression with insomnia, aiming to provide more references for the role of "brain and intestine combined treatment" in TCM management of depression with insomnia.

【Key words】 Depression; Insomnia; Brain and intestine combined treatment; Traditional Chinese medicine; Treatment

抑郁症是一种严重影响机体功能与生活质量的疾病, 受全球经济、教育、社会环境影响, 年轻人(10~24 岁) 抑郁症发生率逐年上升^[1]。一项 Meta 分析发现, 我国儿童青少年抑郁症患病率为 23.3%^[2]。抑郁症临床多表现出兴趣下降、社交退缩等症状, 严重时可能出现自杀行为, 尤其是 15~29 岁的年轻人, 自杀是其四大死因之一。故需高度重视抑郁症, 特别是年轻人。失眠可以是抑郁症的一项症状, 也可以单独存在, 甚至失眠可能早于抑郁发生, 两者相互影响, 易共病。现代医学发现, 抑郁、失眠发病均与脑肠轴有关, 中枢/肠/自主神经及内分泌系

统等通过脑肠轴通路对人体大脑功能(如情感、学习) 及胃肠道有不同程度影响, 一旦失衡则可能引起相应病理改变, 同时肠道微生物于脑肠轴中有重要作用, 与炎症反应、免疫、神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴等密切相关^[3-4]。抑郁伴失眠属于“郁证”和“不寐”范畴, 均由情志不畅引起, 发病于心、肝, 与脾、肾相关, 治疗需疏肝解郁、调气安神^[5]。中医药通过对脑肠轴调节以改善人体情志与睡眠, 现对“脑肠同治”中医药治疗抑郁伴失眠的疗效及可能机制进行综述。

1 “脑肠同治”概述

“脑肠同治”以中医“脑肠同调”、整体观念为重要依据,其中“脑肠同调”源于《黄帝内经》,提出“胃不和则卧不安”一说,认为消化系统和神经系统密切相关。从功能上来说,脑是奇恒之腑之一,由地气所生,藏且不泻,分布在人体颅骨内,主宰人类生命活动,是神明之枢;肠属于六腑之一,部分分布在中下焦,多指消化道。脑、肠于人体中分布虽一上一下,但两者结构与生理方面紧密连接,协同运行,对脑—肠平衡维持发挥重要作用。同时整体观念认为人体是有机整体,五脏六腑之间相互影响,其中脑与肠相互为用,是有机整体中重要的一部分,即“脑—肠互动”^[6],为“脑肠同治”提供重要理论依据。从经络上来说,脑和肠经由经络及其附属组织连接,具体而言,手足六阳经均上行至头部,手阳明大/小肠经循行至头面部,表明脑和肠于经络方面存在关联。此外从经筋上来说,小肠经、大肠经分布于上额、上额角,前者结于额角,后者络头部,提示脑和手太阳经及手阳明经有关。中医认为五脏和情绪息息相关,消化道不仅是消化器官,还是情绪表达器官,能反映且影响人类情绪,这从侧面表明脑(情志)和肠相关。

现代医学提出胃肠道是“第二大脑”重要体现,其也被称为“肠脑”,肠管、肠神经系统(enteric nervous system,ENS)及微生物组成人类“第二大脑”,后续提出“脑—肠—微生物生态轴”这一理念,认为脑和肠之间存在双向交互作用,形成“脑肠轴”^[7-8]。具体而言,自主神经系统(autonomic nervous system,ANS)经由交感/迷走神经将相关信号传导至 ENS,随后传递至人体中枢神经系统(central nervous system,CNS),触发 HPA 轴调节,可影响肠道菌群、炎症反应—免疫、内分泌等多种功能,其中脑肠互动是核心与关键。从肠至脑来说,肠道将相关信号传导至神经系统、内分泌系统和/或 HPA,即脑肠轴上传至脑,对大脑纹状体、海马等作用,出现相应的效应;从脑至肠来说,大脑缺血等情况发生时,致使神经递质通过交感或副交感神经等相关通路对人体内脏功能造成不同程度影响。

2 脑肠轴与抑郁伴失眠

2.1 脑肠肽(brain-gut peptide,BGP) BGP 于脑肠轴相关通路协调运转中发挥关键基础作用,多由 CNS、ENS 等分泌,具有内分泌与神经传递双重功能,能经由胃肠激素对人体胃肠道直接作用^[9]。临床 BGP 常见指标有 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)、P 物质(substance P,SP)等,通过上调 5-HT 等兴奋性 BGP 指标含量以促进人体胃肠动力,下调 VIP 等抑制性 BGP 指标含量以减轻患者抑郁症状;同时 BGP 能驱使人体中枢系统相关受体表达,进而减少抑郁症状^[10]。Zhang 等^[11]研究发现,相比卒中后非抑郁患者,卒中后抑郁(post-stroke depression,PSD)患者血清 SP 水平显著升高,5-HT、胆囊收缩素-8(cholecystokinin-8,CCK-8)水平显著降低,且随抑郁程度增加,SP 水平逐渐升高,CCK-8、5-HT 水平逐渐降低,Spearman 相关性分析可见三者与抑郁水平相关的顺序为 CCK-8>SP>5-HT。提示 CCK-8、SP、5-HT 等 BGP 指标与 PSD 相关。早期测定上述指标能更准确地反映 PSD 的早期诊断,进而为生化检验在 PSD 诊断中提供潜在的优先级。

阮莎等^[12]研究发现,相比单纯 PSD,PSD 伴失眠患者血清 5-HT、神经肽 Y(neuropeptide Y,NPY)水平均显著降低,且与失眠严重程度呈负相关。提示 5-HT 等 BGP 水平与 PSD 失眠发生相关,且其水平越低,失眠越严重,会加重抑郁症状及脑卒中患者躯体症状。

2.2 肠道菌群 脑—肠互动与肠道微生态平衡相关,其中肠道菌群为重要参与者,对 CNS 有间接调控作用,同时肠道菌群变化还会导致全身性炎症反应,以不同方式影响 CNS 炎症调节通路,特别是小胶质细胞^[13]。有研究称,新提出的肠道菌群膳食指数与抑郁患病率和患者健康问卷总分均呈负相关,且表型年龄、体质量指数存在显著的中介作用^[14]。认为肠道菌群异常可能引发抑郁症,影响患者健康。Wang 等^[15]研究证明,肠道微生物群缺失能改变睡眠行为,睡眠剥夺降低了特定病原体小鼠粪便内容物与下丘脑中的丁酸盐水平,但在无菌小鼠中并未改变。微生物代谢物丁酸盐可通过调节小鼠下丘脑外侧区食欲素神经元的活性来促进睡眠,这为睡眠障碍提供了潜在的治疗策略。

2.3 HPA 轴 HPA 轴是生理应激系统之一,关系到人体皮质醇(cortisol,Cor)与神经激素分泌,其是否发挥抗炎功能取决于其和免疫系统的平衡。动物实验发现,抑郁伴失眠大鼠血清及下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone,CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH)、Cor 与下丘脑谷氨酸浓度均上升,下丘脑 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)、去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺均显著下降,且 GABA 信号相关分子蛋白及基因表达均下降^[16]。提示抑郁伴失眠会造成大鼠 HPA 轴亢进,影响氨基酸类及单胺类递质表达,下丘脑神经元损伤明显。下丘脑释放 CRH,CRH 刺激垂体前叶分泌 ACTH,随之 ACTH 通过血液循环对肾上腺皮质作用,促进 Cor 分泌,可见 CRH、ACTH 与 Cor 之间关系密切,于人体压力应对、炎症反应—免疫中有重要作用。

2.4 免疫系统 人体免疫系统有与睡眠—觉醒类似的循环变化,且受炎症因子影响,人体夜间免疫细胞的活性比清晨高,这可能是因为肠内微生物异常导致促炎与抗炎因子失衡,直接影响人体免疫系统。Walker 等^[17]对 392 名护士进行调查,结果显示抑郁、失眠与炎症反应生物标志物无关;且护士年龄越大,白介素(interleukin,IL)-1 β 水平越高,年龄能调节抑郁症状对 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)的影响;同时只有老年护士的抑郁症状与 CRP、TNF- α 水平呈正相关。认为年龄可能影响炎症反应与抑郁、失眠的关系。王芳等^[18]研究发现,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较,均失眠共病抑郁患者>慢性失眠患者>健康人员,且上述指标与患者记忆功能相关指标呈显著相关性。认为失眠共病抑郁患者记忆损害明显,这可能是促炎指标水平升高所致。

2.5 其他 失眠、抑郁与焦虑之间的关系损伤了心血管系统的免疫机制和功能,除了炎症反应外,氧化应激于睡眠障碍、心血管疾病中也发挥作用^[19]。另外 ANS、CNS 也可能介导抑郁、失眠,其中交感神经(ANS 重要部分)可能通过对松果体调节以促

进褪黑素分泌,褪黑素又能调节单胺类神经递质及细胞因子,进而影响抑郁与失眠症状。

3 基于脑肠共治的中医药治疗抑郁伴失眠

一项网络研究表明,PSD 是脑肠共治频数第三的疾病,频数第一的证候是肝郁脾虚证,其次是脾胃虚弱证,同时脑肠共治使用最多的方剂是四君子汤,药物第一是甘草,其次是茯苓,第三是白术;且脑肠轴调节涉及中药多味苦、辛与甘,归于肝、脾、肺^[20]。目前脑肠互动已然成为心理应激所致胃肠道症状及大脑情感、行为障碍的一个核心病机。中医药为中医治疗重要部分,具有内服、外敷等给药方式,且多辨证用药,强调整体观点,不良反应较少。基于网络、聚类分析发现,抑郁伴失眠的中医药治疗在于疏肝理气、燥湿祛痰、养心安神,且兼顾阴阳、气血调和^[21]。

3.1 中医药通过调节 BGP 治疗抑郁伴失眠 吴存虎等^[22]研究发现,相比常规西医治疗,加以舒肝解郁胶囊治疗能明显减轻 PSD 患者神经损伤功能及抑郁症状,降低血清 SP 水平,提高 5-HT、NPY 水平;同时该研究还通过受试者工作特征曲线分析发现,血清指标联合能有效预测 PSD 患者疗效,其曲线下面积为 0.840,敏感度为 0.850,特异度为 0.870。可见舒肝解郁胶囊能有效调节 BGP 相关因子水平,改善脑肠轴异常情况,进而改善 PSD 患者抑郁症状,同时 BGP 相关因子与 PSD 疗效密切相关。钮伟芳等^[23]研究发现,相比阿戈美拉汀单一治疗,加以六味安神胶囊治疗能进一步降低老年抑郁伴失眠患者血清 SP 水平,提高 5-HT 水平,抑郁、失眠症状改善更明显,总有效率显著升高。提示加以六味安神胶囊治疗能明显改善老年抑郁伴失眠临床症状,其可能与下调 SP,上调 5-HT 水平有关。吴芳等^[24]研究发现,相比常规西医处理,加以舒乳解郁汤+穴位贴敷干预能进一步缓解乳腺癌术后抑郁伴失眠症状,血清 SP 水平下降更明显,5-HT、NPY 上升更明显,总有效率显著升高(92.65% vs. 83.82%)且不良反应小(10.29% vs. 30.43%)。表明常规西医治疗基础上加以中医药口服及穴位贴敷能明显减轻抑郁、失眠症状,其机制可能与中医药调节血清 SP、5-HT、NPY 水平有关。动物实验发现,相比正常大鼠,睡眠剥夺大鼠 5-HT、5-HT_{1/2A} 受体 mRNA 表达均明显下降,且黄连阿胶汤治疗后大鼠 5-HT、5-HT_{1/2A} 受体 mRNA 表达均显著上升^[25]。提示黄连阿胶汤可能通过调节 5-HT 系统活性以改善睡眠剥夺大鼠失眠及抑郁样行为。程宏博等^[26]研究发现,酸枣仁提取物可能通过调节 5-HT 合成代谢过程以改善慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)致抑郁失眠小鼠睡眠障碍与抑郁样行为。可见不论是中成药,还是汤剂,亦或是中药提取物,均可能通过调节 5-HT、SP 等 BGP 指标,激活脑肠轴相关通路以发挥神经传递作用,进而改善抑郁、失眠症状。

3.2 中医药通过调节肠道菌群治疗抑郁伴失眠 公维志等^[27]研究表明,相比常规处理,加以丹栀逍遥散配合调督任安神针刺(观察组)后 PSD 患者乳酸杆菌、双歧杆菌(有益菌)均显著增多,肠球菌、大肠埃希菌(致病菌)均显著减少,且观察组治疗后抑郁状态评分显著下降,免疫球蛋白 M/G/A 均显著上升。提示丹栀逍遥散配合调督任安神针刺可能通过调节 PSD 患者

肠道菌群及体液免疫,以缓解其抑郁症状。陈抒鹏等^[28]研究发现,相比空白组(正常大鼠),模型组(CUMS 所致抑郁失眠大鼠)结肠组织 GABA A/B 型受体蛋白与 mRNA 表达均减少;相比模型组,肝郁脾虚方低、高剂量组 GABA A 型受体蛋白与 mRNA 表达均增多, GABA B 型受体 mRNA 表达增多,而其蛋白表达减少,且高剂量与低剂量对比差异显著;同时研究发现厚壁菌门丰度与 GABA B 型受体蛋白表达呈负相关,拟杆菌门丰度与 GABA B 型受体 mRNA 及 GABA A 型受体蛋白表达均呈正相关。认为肝郁脾虚方可能通过调节肠道微生物分布及 GABA 受体表达发挥抗抑郁失眠的作用,且低剂量相对高剂量效果更好。刁华琼等^[25]通过动物实验表明,黄连阿胶汤不仅通过 5-HT 系统调节以发挥抗抑郁、失眠作用,而且其作用机制还包括肠道菌群调节;研究中还可见 5-HT 分别和厚壁菌门、拟杆菌门呈正、负相关,同时 5-HT 与乳酸杆菌属、普雷沃氏菌属均呈负相关,与拟杆菌属呈正相关。可见中医药调节 5-HT 系统也会影响大鼠肠道菌群,两者相互影响以协同改善大鼠失眠及抑郁样行为。Liu 等^[29]也通过 CUMS 构建抑郁大鼠模型,结果显示逍遥散能明显降低拟杆菌门/厚壁菌门比例及拟杆菌门、杆状杆菌丰度,增加乳酸杆菌及阿德勒克罗伊茨菌丰度,有效逆转了 CUMS 诱导的抑郁症大鼠肠道生态失调。

3.3 中医药通过调节 HPA 轴治疗抑郁伴失眠 王戈等^[30]研究发现,舒心汤治疗老年冠心病伴焦虑和抑郁(双心病)的总有效率为 78.57%,其联合温针灸治疗可提高至 95.24%,也显著高于温针灸单一治疗的 76.19%,同时联合治疗能进一步下调血清 ACTH、CRH、Cor 等 HPA 轴相关指标,且血清 CRP、IL-8、脂素素 A4、髓过氧化物酶水平也显著下降。认为舒心汤联合温针灸治疗老年双心病的疗效相比单一治疗有明显优势,能有效改善焦虑、抑郁及失眠症状,减轻炎症反应,调控 HPA 轴可能为其作用机制。张艳等^[31]研究表明,酸枣仁汤和百合知母汤加减(简称“ZLBH”)治疗能明显降低失眠伴抑郁、焦虑小鼠血清 Cor、CRH 水平,提高脑组织内 5-HT 含量,且给药 5 d 后小鼠脑组织 GABA 含量明显增多。提示 ZLBH 可能通过调节 HPA 轴因子、5-HT 等以发挥改善失眠、抑郁焦虑的目的。Jiang 等^[32]将围绝经期抑郁症小鼠随机分为低、中、高剂量桃红四物汤(简称“THSWT”)、大豆异黄酮、卵巢切除组与对照组 6 组,结果显示 THSWT 能上调海马促卵泡激素受体蛋白水平,下调 CRH 受体 1 蛋白水平;相比卵巢切除组,THSWT 治疗能明显降低小鼠血清皮质酮与 ACTH 水平。上述结果表明 THSWT 能刺激小鼠围绝经期神经组织,调节血清激素水平。另外,有动物实验发现,生五味子、酒五味子可能通过调节失眠小鼠 BGP、HPA 及炎症相关指标(IL-1 β 、TNF- α)发挥治疗作用,即其作用机制为神经-内分泌-免疫相关指标调节^[33]。可见中医药对抑郁、失眠症状改善不仅是 HPA 轴、BPG 或免疫系统单一作用,而是三者相互影响,协同增强其治疗效果。

3.4 中医药通过调节免疫系统治疗抑郁伴失眠 一项数据挖掘与网络药理学分析发现,中药治疗失眠伴抑郁、焦虑的核心成分为柴胡、白芍、酸枣仁等,核心靶点涉及 TNF 等,功能富集分析涉及神经递质等^[21]。认为中药治疗失眠伴抑郁、焦虑是多

靶点、多通路作用的结果。朱寅捷等^[34]研究表明,相比常规西药处理,加以疏肝解郁方治疗总有效率显著升高(91.67% vs. 72.92%),治疗后各量表评分及血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著下降。认为炎症因子调节可能是疏肝解郁方缓解失眠伴抑郁患者临床症状的作用机制之一。Liu 等^[29]研究还发现,逍遥散能显著下调抑郁大鼠结肠及脑组织 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)/NOD 样受体家族 Pyrin 域蛋白 3(NOD-like receptors family pyrin domain containing 3,NLRP3)信号通路相关因子表达水平。可见逍遥散是从“微生物—TLR4/NLRP3 信号通路—屏障”上发挥抗抑郁作用。Qu 等^[35]研究发现,柴胡疏肝散可能通过抑制 IL-17/核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)通路和调节小胶质细胞极化以显著改善小鼠抑郁样行为。Xu 等^[36]研究表明,牛蒡子苷通过高迁移率族蛋白 1/TLR4/NF- κ B 和 TNF- α /TNF 受体 1/NF- κ B 信号通路调节,减轻过度的小胶质细胞激活与神经炎症反应,发挥抗抑郁样作用。

由上可见,中医药可能通过调节 BGP、肠道菌群、HPA 轴和/或免疫系统发挥治疗抑郁伴失眠的作用,且各作用机制之间存在一定的关联性,或单一作用,或协同作用,但其核心在于脑肠同治。另外,有研究表明中医药治疗抑郁伴失眠的作用机制还包括抗氧化、促褪黑素分泌,调节腺苷酸活化蛋白激酶/叉头盒 O 组转录因子 3a 信号通路,激活自噬等^[37-38]。同时关于中医药治疗抑郁伴失眠的作用机制多偏向动物实验,日后需要更多的临床研究。

4 小结与展望

抑郁伴失眠患病率近年来呈现逐年上升趋势,严重影响患者身心健康及日常生活,需及时发现并积极处理。中西医认为抑郁伴失眠发病与脑肠轴、脑肠同调密切相关,中医药能通过“脑肠同治”治疗抑郁伴失眠,具体机制包括调节 BGP、肠道菌群、HPA 轴和/或免疫系统等,其中 BGP 常见指标有 5-HT、SP、NPY 等,HPA 轴指标如 ACTH、CRH、Cor 等,免疫系统相关涉及 IL 系列指标、TNF- α 及 TLR4/NLRP3/NF- κ B 和 TNF- α /TNF 受体 1 相关通路,各指标之间可能存在关联性,从“脑肠同治”出发,进一步推广中医药治疗抑郁伴失眠的应用是可行的。但由于中药成分多,组方复杂,致使其具体作用机制仍不清楚,需深入进行药理机制研究;目前关于抑郁伴失眠的中医药临床干预报道有限,未来需扩大样本、增多研究进一步证实,且治法、方药等有待形成科学、统一的体系;此外,建议灵活运用现代先进医学设备、学习机器等,统筹不同证型抑郁伴失眠的靶点与分子机制,以便针对性给药。

参考文献

- [1] Yang CH, Lv JJ, Kong XM, et al. Global, regional and national burdens of depression in adolescents and young adults aged 10-24 years, from 1990 to 2019: findings from the 2019 Global Burden of Disease study [J]. Br J Psychiatry, 2024, 225(2): 311-320. DOI: 10.1192/bjp.2024.69.
- [2] 冯月,王芳. 2015—2024 年我国儿童青少年抑郁症状患病率的 Meta 分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(5): 529-539. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2409109.
- [3] Patel RA, Panche AN, Harke SN. Gut microbiome-gut brain axis—

depression: interconnection [J]. World J Biol Psychiatry, 2025, 26(1): 1-36. DOI: 10.1080/15622975.2024.2436854.

- [4] 张晓娟,刘松涛,韩萃杰,等. 曲唑酮联合氟伏沙明治疗抑郁症伴失眠的疗效及对多导睡眠图、血清肽类神经递质、IL-1 β 水平的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(5): 760-763, 818. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.05.016.
- [5] 马振兴,郭春莉,王辉. 周绍华治疗顽固性失眠伴抑郁障碍经验 [J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(4): 115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2023.04.32.
- [6] 方秀才. 肠-脑互动异常概念对功能性胃肠病诊疗的影响 [J]. 中华医学杂志, 2025, 105(19): 1477-1480. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250122-00190.
- [7] Wang XJ. Traditional Chinese medicine treatment of insomnia based on microbial-gut-brain axis theory [J]. World J Clin Cases, 2024, 12(36): 6867-6870. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i36.6867.
- [8] 肖雯迪,李灿东,王洋,等. 脑-肠轴在中医药领域的研究现状及思考 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 688-690. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.03.42.
- [9] Taché Y, Saavedra JM. Introduction to the special issue "The Brain-Gut Axis" [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(2): 311-313. DOI: 10.1007/s10571-021-01155-7.
- [10] Mlynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder [J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1921. DOI: 10.3390/nu14091921.
- [11] Zhang X, Wang CB, Duan LH, et al. Correlation research of serum substance P, CCK-8, and 5-HT values with depression levels in stroke survivors [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(4): 1248-1254. DOI: 10.26355/eurrev_202302_31357.
- [12] 阮莎,师维. 血清 5-HT、NPY 以及 Hypocretin 水平与卒中后抑郁症失眠患者失眠程度的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(1): 4-6. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2023.01.002.
- [13] Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, et al. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation [J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 222-235. DOI: 10.1111/ejn.14631.
- [14] Zhang X, Yang Q, Huang J, et al. Association of the newly proposed dietary index for gut microbiota and depression: the mediation effect of phenotypic age and body mass index [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2025, 275(4): 1037-1048. DOI: 10.1007/s00406-024-01912-x.
- [15] Wang Z, Wang Z, Lu T, et al. Gut microbiota regulate insomnia-like behaviors via gut-brain metabolic axis [J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(6): 2597-2611. DOI: 10.1038/s41380-024-02867-0.
- [16] 李春艳,王宇红,王华,等. 抑郁合并失眠对大鼠 HPA 轴及下丘脑中氨基酸类和单胺类神经递质的影响 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 815-822. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.06.014.
- [17] Walker JL, Slavish DC, Dolan M, et al. Age-dependent associations among insomnia, depression, and inflammation in nurses [J]. Psychol Health, 2021, 36(8): 967-984. DOI: 10.1080/08870446.2020.1805450.
- [18] 王芳,高建国,张折折,等. 慢性失眠障碍共病抑郁症患者促炎症细胞因子水平与记忆功能改变的相关性研究 [J]. 中国神经精

- 神疾病杂志, 2025, 51(3): 156-161. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2025.03.005.
- [19] Bin Heyat MB, Akhtar F, Sultana A, et al. Role of oxidative stress and inflammation in insomnia sleep disorder and cardiovascular diseases: Herbal antioxidants and anti-inflammatory coupled with insomnia detection using machine learning [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(45): 3618-3636. DOI: 10.2174/1381612829666221201161636.
- [20] 刘妍琪, 李雪莹, 张虹冰玉, 等. 脑肠同调治疗常见慢性病的中药药性及证-症-方-药网络研究 [J]. *北京中医药*, 2023, 42(1): 93-97. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.01.025.
- [21] 王瑞敏, 刘毅, 李非, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗失眠障碍伴抑郁、焦虑的分子机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(12): 2146-2155. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.12.005.
- [22] 吴存虎, 王岱, 王玉兰, 等. 基于“脑-肠轴”理论探讨舒肝解郁胶囊治疗肝郁脾虚型卒中后抑郁的临床疗效 [J]. *精神医学杂志*, 2024, 37(4): 337-341. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2024.04.001.
- [23] 钮伟芳, 郑军然. 六味安神胶囊联合阿戈美拉汀片治疗老年抑郁伴失眠的临床研究 [J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(7): 1127-1131. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2024.07.028.
- [24] 吴芳, 刘素珍, 刘丽芳. 舒肝解郁汤联合穴位贴敷治疗乳腺癌术后抑郁失眠临床疗效观察 [J]. *西部中医药*, 2023, 36(12): 113-116. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2023.12.25.
- [25] 刁华琼, 魏丹, 丁海月, 等. 黄连阿胶汤对睡眠剥夺大鼠 5-羟色胺系统和肠道菌群的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 49-58. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231043.
- [26] 程宏博, 刘猷, 尚慧莹, 等. 酸枣仁提取物对慢性不可预知温和应激抑郁失眠小鼠的治疗作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(7): 1817-1829. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20241210.401.
- [27] 公维志, 戴缙, 梁峰, 等. 丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺法对卒中后抑郁患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2024, 46(5): 1520-1523. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.016.
- [28] 陈抒鹏, 唐娜娜, 王思梦, 等. 肝郁脾虚方对抑郁失眠模型大鼠结肠组织 GABA 能信号系统及肠道菌群的影响 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(12): 1273-1281. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.12.014.
- [29] Liu X, Liu H, Wu X, et al. Xiaoyaosan against depression through suppressing LPS mediated TLR4/NLRP3 signaling pathway in "microbiota-gut-brain" axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118683. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118683.
- [30] 王戈, 庄云山, 王丹. 舒心汤、温针灸结合盐酸舍曲林片调控 HPA 轴治疗老年双心病的作用机制 [J]. *河北医药*, 2024, 46(21): 3217-3221. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.21.003.
- [31] 张艳, 云鹭, 施露, 等. 基于酸枣仁汤和百合知母汤的加减方治疗失眠伴抑郁焦虑的药效作用研究 [J]. *中国现代中药*, 2025, 27(5): 890-900. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20250204001.
- [32] Jiang WJ, Jiang XF, Hu WM, et al. Tao-Hong-Si-Wu-Tang improves the depressive-like behaviors in mice experiencing perimenopausal depression through modulating activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovary axis and activating the BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. *J Med Food*, 2024, 27(7): 669-680. DOI: 10.1089/jmf.2023.k.0042.
- [33] 王瑞英, 苏丹, 李惠珍, 等. 生、酒五味子对失眠小鼠神经-内分泌-免疫网络的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2023, 34(5): 525-530, 536. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.03.
- [34] 朱寅捷, 李欧, 徐建, 等. 疏肝解郁方治疗失眠伴轻中度抑郁的疗效及对睡眠质量、负性情绪、血清炎症因子水平的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(12): 3132-3140. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.12.007.
- [35] Qu Z, Li H, Qiang F, et al. Regulation of inflammation by Chaihu-Shugan-San: Targeting the IL-17/ NF- κ B pathway to combat breast cancer-related depression [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156836. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.156836.
- [36] Xu X, Piao HN, Aosai F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFR1/NF- κ B pathways [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22): 5224-5245. DOI: 10.1111/bph.15261.
- [37] 刘莹, 李柏睿, 李永财, 等. 加味逍遥丸通过神经递质调节、抗炎抗氧化及肠道菌群调控改善大鼠的抑郁样行为 [J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(2): 347-358. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2025.02.16.
- [38] 舒一, 刘德果, 李姿蓉, 等. 复方柴金解郁方调控 AMPK/FOXO3a 信号改善抑郁合并失眠模型大鼠线粒体自噬损伤 [J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(10): 1112-1123. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2025.10.05.

(收稿日期: 2025-07-19)