

## 综述

# 抑郁症共病胃肠疾病的神经生物学机制研究进展

张涛<sup>1,2</sup>, 令狐婷<sup>1,2,3</sup>, 张潇<sup>1,2,3</sup>, 田俊生<sup>1,2,\*</sup>, 秦雪梅<sup>1,2,\*</sup>

山西大学<sup>1</sup>中医药现代研究中心; <sup>2</sup>地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室; <sup>3</sup>化学化工学院, 太原 030006

**摘要:** 抑郁症是一种常见的心境障碍性疾病, 对人群健康的危害日益加重。胃肠疾病是一类兼具动力学改变和器质性病变的系列疾病, 主要包括功能性胃肠病、胃食管反流病、胃炎、胃溃疡。近年来, 抑郁症共病胃肠疾病的现象普遍, 但是在临床诊疗过程中, 患者多被医生诊断为单方面抑郁症或胃肠疾病, 造成患者治疗延迟, 甚至无效。本文综述了抑郁症共病胃肠疾病的一些临床症状表现, 并以两者涉及的可能发病机制为出发点, 找寻其共病的神经生物学通路, 从而提高人们对抑郁症共病胃肠疾病的重视程度, 并为共病的临床与基础研究及兼具治疗作用的药物研发提供依据。

**关键词:** 抑郁症; 胃肠疾病; 共病; 神经生物学通路; 发病机制

**中图分类号:** R338; R57; R74

## Advances in neurobiological mechanisms of comorbid depression and gastrointestinal disease

ZHANG Tao<sup>1</sup>, LINGHU Ting<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Xiao<sup>1,2,3</sup>, TIAN Jun-Sheng<sup>1,2,\*</sup>, QIN Xue-Mei<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine; <sup>2</sup>Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM; <sup>3</sup>College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

**Abstract:** Depression is a common mood disorder, which is harmful to public health critically. Gastrointestinal diseases are a series of diseases with both dynamic changes and organic disease, including functional gastrointestinal disease, gastroesophageal reflux disease, gastritis, and gastric ulcer. In recent years, the phenomena of comorbid depression and gastrointestinal disease have become common, however, most patients were diagnosed as unilateral depression or gastrointestinal disease in the clinical treatment process, resulting in delayed treatment or even invalid. The present review focuses on some of the clinical symptoms of comorbid depression and gastrointestinal disease, and begins to explore the possible pathogenesis, so as to find out the potential neurobiological pathways of comorbidity. Consequently, the more attention on comorbid depression and gastrointestinal disease will be paid, and the clinical and basic research of comorbidity and the drug development will be provided.

**Key words:** depression; gastrointestinal disease; comorbid; neurobiological pathway

抑郁症是世界范围内的首要致残原因, 也是导致全球总体疾病负担的重大因素。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告显示, 目前全球抑郁症患者已达 3.22 亿人, 2005 年至 2015 年间患者数量增加了 18.4%<sup>[1]</sup>。这些患者以显著而持续的心境低落为主要临床特征, 并且共病一些躯体

症状, 如胃肠动力障碍、失眠、性功能障碍等; 抑郁症严重危害患者的身心健康, 具有发病率高、致残率高和自杀率高等特点<sup>[2]</sup>。

与此同时, 胃肠疾病的发病率亦逐年升高, 并且伴随一些不良情绪, 其中以抑郁、焦虑居多。究其原因, 可能是由于胃肠道是由中枢神经、肠神经

Received 2017-07-19 Accepted 2017-11-01

\*Corresponding authors. TIAN Jun-Sheng: Tel: +86-351-7019297, E-mail: jstian@sxu.edu.cn; QIN Xue-Mei: +86-351-7011501, E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

和自主神经共同支配的复杂系统, 故其中任一环节出现异常都会导致胃肠功能的失调而产生疾病。在2002年世界胃肠病学大会上, 有学者提出“心因性动力病”概念, 就从神经胃肠病学角度将与身心疾病相关的情感综合征归入此范畴, 如抑郁、焦虑、疑心病和应激诱导疾病, 再次强调了心理因素在胃肠疾病发病中的作用<sup>[3]</sup>。

由此可见, 抑郁症共病胃肠疾病发生率较高, 但其共同机制尚不清楚。抑郁可引起胃肠道某一环节发生故障, 增加罹患胃肠疾病的风险, 而胃肠疾病伴发的情感综合征也以抑郁为主诉症状, 但是由于两种疾病具有共病特性, 所以单方面诊疗经常导致治愈率不高, 甚至无效<sup>[4-6]</sup>。本文旨在综述抑郁症共病胃肠疾病的临床症状表现、归纳相应的共病神经生物学通路, 为共病的临床预防和治疗提供参考, 为进一步研究共病机制提供借鉴, 也为研发兼具抗抑郁作用和治疗胃肠疾病的新药提供科学依据。

## 1 抑郁症共病胃肠疾病的临床症状表现

近年来人们注意到, 包括抑郁在内的负性情绪是导致许多躯体疾病的重要因素, 如抑郁可引起胃肠疾病的发生<sup>[7]</sup>。Wang等对108例抑郁症患者的临床资料进行回顾性分析, 发现有47例发生胃肠功能障碍, 发生率为43.52%<sup>[8]</sup>。Zeng等对综合医院626例抑郁患者的主诉躯体症状研究显示, 胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 和胃炎的患者占31.2%<sup>[9]</sup>。Li等从我国普通人群中随机抽查1016例, 发现12.7%患有抑郁症, 同时伴发功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD)<sup>[10]</sup>。上述研究结果显示, 抑郁症患者多数会引发消化及排泄功能的失调, 加之情绪低落, 其发生胃肠疾病较为常见。但由于抑郁症患者主诉症状过于明显, 常常掩盖其主要的病灶源头, 导致在就诊时出现误诊以致治疗效果不佳。相关误诊调查结果显示, 综合医院抑郁症的误诊较为常见, 且主要以胃肠疾病为主<sup>[11]</sup>。

胃肠疾病主要包括: FD、肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)、功能性便秘 (functional constipation, FC)、GERD、胃炎、胃溃疡等。Chen等使用抑郁量表对综合医院1256例确诊的FD患者进行心理自评, 发现抑郁的患病率为56.37%<sup>[12]</sup>。国内外研究也显示50%~90%的IBS患者伴有不同程度的心理问题, 以抑郁和一系列精神症状居多<sup>[13]</sup>。

Shang等将53例FC患者胃肠道症状用胃肠道症状分级评分量表评分, 并将其与抑郁自评量表的评分作关联分析, 结果发现37.3% FC患者伴有抑郁情绪, 明显高于对照组22.5%的检出率<sup>[14]</sup>。越来越多研究表明<sup>[15]</sup>, 胃肠疾病并不单纯遵循生物-医学模式理念, 即除去理化因素方可治愈, 而需要从生物-心理-社会医学模式探究其发病机制, 注重精神神经因素对胃肠疾病的调节作用。

目前, 对于抑郁症的临床诊断以精神病诊断标准为主, 包括:《国际疾病分类第10版 (ICD-10)》、美国《精神障碍与统计手册第4版 (DSM-IV)》、《中国精神障碍分类系统第三版 (CCMD-3)》。上述诊断标准从多方面考虑, 提高了抑郁症的诊断率。但是在诊断抑郁症时, 这三种诊断标准关于胃肠方面的条目比例相对较低, 因此, 不易识别出伴发胃肠症状。与此同时, 临床上对于胃肠疾病的诊断主要依据功能性胃肠疾病诊断标准 (罗马 III 标准), 虽然此标准考虑了神经胃肠病学的理念, 但依然存在情绪诊断项缺乏的现象, 不能很好地识别胃肠疾病患者的不良情绪。

由此可见, 抑郁症与胃肠疾病的临床诊断基本是在各自划定的疾病范围内进行, 尚无联合诊断标准, 即使对单一的疾病进行多方面检查, 虽得到该疾病的确诊结果, 但最终的治疗效果不甚满意。究其原因, 这是抑郁症共病胃肠疾病的临床诊断标准的缺乏以及二者之间共同的神经生物学机制尚不清楚所致。

## 2 抑郁症共病胃肠疾病的神经生物学通路

抑郁症共病胃肠疾病的机理比较复杂, 可能涉及体内多个系统所致的神经生物学通路异常。本文将从下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统、肠道微生物、炎性细胞因子、脑肠肽五个方面展开论述, 从中解析两者共病的神经生物学通路及其变化规律。

### 2.1 HPA轴负反馈紊乱

在应激所导致的抑郁症患者中, HPA轴功能亢进, 下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 作用于垂体, 促使垂体分泌促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 作用于肾上腺, 刺激糖皮质激素的持续分泌, 与此同时, 增高的皮质醇不断累加, 引

发海马部位的糖皮质激素受体脱敏，导致其对HPA轴的负反馈调节紊乱，昼夜节律改变<sup>[16]</sup>，引发抑郁等一系列情绪障碍。

HPA轴负反馈紊乱同时会影响胃肠道功能。Duan报道功能性胃肠疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)患者具有HPA轴对刺激或应激的高反应性，表现为HPA轴中的皮质激素或炎症细胞因子水平增加，从而诱发消化道黏膜的低度炎症和免疫应答，导致肠神经系统的重塑，患者由此产生持久的疼痛症状和内脏高敏感状态<sup>[17]</sup>。此外，兴奋的HPA轴可造成胃肠道小血管痉挛，促使胃黏膜坏死，被认为是HPA轴功能异常而导致胃肠道损伤的又一途径<sup>[18]</sup>。Dinan等发现IBS患者的基础皮质醇水平高于对照，且当给予CRH后，其血清中的ACTH和皮质醇水平进一步增加，其峰值显著高于对照<sup>[19]</sup>。中枢及外周给予CRH可使正常受试者出现类似于IBS患者的内脏高敏感性，以致胃肠动力下降，出现疼痛为主诉的躯体症状等<sup>[20]</sup>。

抑郁症与胃肠疾病的发生皆涉及到HPA轴调节功能异常，这为研究两种疾病共病的特性提供了中间“媒介”。但是HPA轴的变化是否直接导致抑郁症与胃肠疾病，还是通过与其它免疫应答、神经可塑性等中间环节相互作用而间接致病，仍需要进一步的研究，至少目前来看，通过改变HPA轴上某一环节激素水平以致其恢复正常的负反馈调节功能，在两种疾病的转归上均表现出良好的效果。

## 2.2 5-HT系统调节异常

抑郁症的发生是由于神经突触间单胺类神经递质浓度相对不足所造成的病理状态。其中，5-HT是一种重要的中枢神经递质，其神经传递机能的减退可导致情绪障碍包括抑郁的形成<sup>[21]</sup>，Guo等通过研究慢性温和和不可预知应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导抑郁样行为大鼠血清中神经递质的动态变化，发现5-HT的变化可以在一定程度上反映大鼠的抑郁状态和程度，可作为诊断抑郁症的临床辅助指标<sup>[22]</sup>。同时，有研究报道，通过高级脑电神经递质分析(S-ET)系统检测抑郁症患者脑内5-HT功能，发现其均值显著低于正常人，提示抑郁症的发病机制涉及到5-HT功能的改变<sup>[23]</sup>。

此外，5-HT作为肠神经系统的重要递质，既能参与胃肠平滑肌的舒张与收缩运动，同时又对内脏感觉起调节作用<sup>[24]</sup>。研究显示，胃肠疾病患者服用5-HT信号系统抗抑郁药时，胃肠道症状得到一定

程度的缓解<sup>[25]</sup>，而发生胃肠动力障碍时5-HT含量会降低<sup>[26]</sup>。Liu等将FGIDs难治性患者分别给予常规治疗以及常规治疗联合选择性5-HT重摄取阻滞剂帕罗西汀，结果显示后者的抑郁状态以及消化道症状均较前者显著缓解，证实抗抑郁治疗有助于改善FGIDs消化道症状<sup>[27]</sup>。

5-HT系统参与抑郁症发生的主要机制是神经传递过程中突触间隙5-HT浓度过低，而胃肠疾病的发生机制主要是高水平的内源性致痛物质5-HT持续不断地作用于胃肠道引发一系列胃肠激素分泌紊乱，内脏痛阈降低，敏感性升高。两种疾病属不同病症，5-HT发挥生物效应也有赖于不同类型的受体、相应的转运体以及特定的信号转导通路，所以初步的含量差异数据并不能明确其间的详细作用机制差异，而且体内95%的5-HT是在肠道肠嗜铬细胞中合成分泌，与其大脑中的5-HT如何交互发挥整合作用，仍需从局部到整体的联系研究。

## 2.3 肠道微生态失衡

在抑郁症的发生和发展过程中，肠道微生态会对宿主的应激反应、抑郁和认知功能产生重要影响<sup>[28]</sup>。有研究表明，抑郁症患者的肠道菌群中，拟杆菌门、变形菌门和梭杆菌门高于健康人群，而厚壁菌门低于健康人群<sup>[29]</sup>，推测这可能是由于肠道微生态的失调导致抑郁症的发生。同时，Cui等通过研究发现抑郁症人群肠道乳酸菌和双歧杆菌数量显著减少，肠杆菌科及肠球菌细菌数量显著增加，益生菌群与肠杆菌科结构发生改变，初步得出抑郁症有可能是因为脑肠互动使大脑情感中枢功能紊乱以及肠道菌群微生态平衡失调所致<sup>[30]</sup>。

近年来的研究显示，肠道微生态具有调节胃肠生理机能的作用<sup>[31]</sup>。当机体处于正常生理情况下，肠道微生态呈稳定状态，能促进个体生长发育，并形成肠道生物屏障阻碍疾病的发生。当其出现失调时，在不同病症时表现会不同：发生IBS时，大肠杆菌、空肠弯曲杆菌增加，乳酸杆菌和双歧杆菌减少，产气量增加；发生炎症性肠炎时，乳酸菌和双歧杆菌数量减少，球状厌氧菌和硫酸盐还原细菌增加<sup>[32,33]</sup>。2007年美国消化疾病周上有学者报道，胃肠道感染如沙门菌感染等为FGIDs的危险因素，尤其与IBS和FD密切相关<sup>[34]</sup>。研究显示，胃肠中的幽门螺杆菌感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌密切相关<sup>[35]</sup>。此外，肠道内主要的益生菌乳酸菌和双歧杆菌可以抑制病原微生物对胃肠道黏膜的粘附，维护



肠道微生态的平衡并完善胃肠道黏膜的完整性和屏障功能, 以此维持正常的胃肠运动<sup>[36]</sup>。

肠道微生态的多样性以及广泛存在性决定了其在抑郁与胃肠疾病的发病过程中的重要作用, 并且作为一种具有生命的特殊群体, 其对人体的影响作用是不言而喻的。肠道微生态的改变会导致抑郁与胃肠疾病的发生, 在两者之间, 其作为一个连接桥梁, 可能通过微生物-胃肠-脑轴影响抑郁与胃肠疾病的发生、发展以及转归。

#### 2.4 炎性细胞因子比例失调

近年来, 众多研究显示免疫激活所致前炎性细胞因子分泌增多可能与抑郁症的发生、发展有关, 抑郁症的“细胞因子假说”由此而生, 该假说认为抑郁症是一种心理神经免疫紊乱性障碍<sup>[37]</sup>。大量研究证明细胞因子具有诱导抑郁的作用, 其通过对单胺类神经递质、HPA轴起调节作用, 影响神经可塑性等方面引起抑郁症的发生。临床研究显示抑郁症患者存在免疫功能的改变<sup>[38]</sup>, 中枢一些促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、干扰素 $\alpha$  (interferon  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等表达上调, 而在应用抗抑郁药物后机体抗炎因子IL-4、IL-8、和IL-10表达上调<sup>[39,40]</sup>。另外, 在脂多糖诱导健康人免疫应答产生抑郁、记忆障碍的同时, 这些情绪及认知功能障碍的严重程度与脂多糖诱导释放的促炎因子(如IL-1, TNF- $\alpha$ )有明确关系<sup>[41]</sup>。并且动物实验表明外周或中枢给予细胞因子或炎症诱导剂也可引发动物抑郁样行为, 且可被抗抑郁药阻断; 而将细胞因子阻断或使其受体缺失则可产生抗抑郁作用<sup>[42]</sup>。

研究也显示, 炎性细胞因子在胃肠疾病的发生中发挥了重要作用<sup>[43]</sup>, 可导致如FD、IBS、胃炎胃溃疡、急性肠炎、炎症性肠病等多种疾病。部分胃肠疾病的主要组织学改变表现为消化道免疫细胞浸润, 其释放的炎性介质可能导致胃肠动力的改变<sup>[44]</sup>。在幽门螺杆菌感染的相关胃炎患者的胃上皮细胞和黏膜固有层单核细胞中IL-8水平显著增加, 表明IL-8与胃炎密切相关<sup>[45]</sup>。炎性因子亦参与IBS的发病, 据Altschuler等研究显示, 抗抑郁药物可直接或通过抗H1作用间接减少炎性因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6)表达, 从而调控肠黏膜炎症, 缓解IBS症状<sup>[46]</sup>。同时, 有研究证明腹泻型IBS患者结肠黏膜IL-2和IFN- $\gamma$ 的表达显著高于对照组, 提示促炎因子可能参与胃肠的炎症反应<sup>[47]</sup>。

众所周知, 免疫系统是人体的防卫系统, 在应对外源性和内源性威胁时首当其冲, 对于疾病的产生, 它们迅速免疫应答, 表现为一些促炎因子和抗炎因子水平的变化。以上研究也表明, 炎性细胞因子的积聚可导致抑郁症等精神神经系统疾病和胃肠疾病的发生, 减少这些因子的水平或是应用抗炎因子治疗, 可显示出良好的治疗作用。

#### 2.5 脑肠肽分泌异常

随着神经胃肠病学的不断发展, 广大研究者发现脑肠轴参与抑郁症和胃肠疾病的发生和发展。脑肠轴是联系认知感情中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统的双向环路。一方面, 外在刺激和内在信息通过肠神经链与高级神经中枢相连影响胃肠感觉、动力和分泌等; 另一方面, 也反过来作用于中枢的情感情绪和行为, 表现为胃肠道症状对心理状态有反作用<sup>[48]</sup>。

基于上述调节功能, 脑肠肽在脑肠轴间传递进行脑肠互动发挥着重要作用, 其作为神经递质在中枢系统分布, 主要包括胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestine peptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)等。临床研究显示, 伴有抑郁的观察组患者血浆MTL水平明显低于不伴有抑郁的观察组患者和健康对照组<sup>[49]</sup>; 肝郁脾虚及腹泻型IBS重叠FD患者SS、VIP水平与对照组相比存在差异, VIP、SS具有松弛胃肠平滑肌、抑制胃肠蠕动和延长胃排空的作用, 激素水平与抑郁相关分析显示这两种脑肠肽与抑郁症状具有相关性<sup>[50-52]</sup>。动物实验表明: CUMS模型组大鼠胃排空时间明显延长, 而且血清GAS、血浆MTL水平明显降低, SS、SP水平明显提高<sup>[53]</sup>。以上研究显示, 众多脑肠肽参与抑郁症患者和抑郁样大鼠的发病过程, 推测其影响抑郁行为可能是直接以神经递质形式作用于中枢系统上的相应受体, 或者间接地将抑郁常伴发的胃肠道痛觉感知传递至中枢神经, 影响人和动物的情绪和行为。

除此之外, 这些脑肠肽也作为激素在胃肠道分布, 影响着人的胃肠道功能。主要表现为: FD患者血浆和胃黏膜组织中胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、VIP等胃肠激素的含量发生了改变, FD模型大鼠血清一氧化氮的含量降低<sup>[54,55]</sup>; 胃溃疡患者血清中GAS、MTL水平显著高于正常健康人群, SS和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related pep-

tide, CGRP) 水平则显著低于正常健康人群, 不同阶段胃溃疡患者血清多肽类激素水平存在显著差异<sup>[56]</sup>。由此可见, 异常水平的脑肠肽或者以胃肠激素形式直接作用于胃肠道; 或者借助脑肠轴途径进行脑肠互动引起胃肠功能障碍, 进而造成个体过度关注自身躯体症状而忽略抑郁等不良情绪。久而久之, 中枢神经系统和胃肠道之间的平衡被打破, 导致胃肠症状和抑郁等不良情绪的恶性循环。

### 3 结语

本文综述了抑郁症共病胃肠疾病的临床症状表现以及共同的神经生物学通路。两种疾病的发生、发展具有相互潜移默化的特性, 即抑郁伴有胃肠道疾病为主诉的躯体症状, 胃肠道疾病反过来又以躯体的内脏感知等上行中枢神经系统加重抑郁。之所以共病, 可能是因为它们之间存在很多关联的神经生物学通路(图1), 这些关联的神经生物学通路彼此作用, 彼此影响, 构成复杂的活性交通网络, 参与一系列神经与胃肠道功能的改变。而且大量研究

也表明, 在抑郁和胃肠道疾病患者或动物模型上, 联用一些抑郁症及胃肠道疾病的治疗药物, 可以明显降低两种疾病的恶化。

与此同时, 随着生物-心理-社会医学模式认识的不断发展, 人们逐渐意识到众多疾病不可能单纯依赖去除理化因素而康复, 而与精神心理等因素密切相关, 这也与中医学“心身观”相符合, 充分体现了现代医学在某种程度上已不再局部认识疾病, 从整体考虑疾病预后以及转归, 也从侧面反映了中医整体观理念的科学性。抑郁症共病胃肠疾病的特性以及共同的神经生物学通路, 将对两种疾病的诊断以及治疗具有重要意义, 可提高临床医生采取治疗策略的准确性和敏感性, 为抑郁症共病胃肠疾病的发病机制以及药物的作用机制研究提供了一个切入点, 也为研发抗抑郁兼治疗胃肠疾病的异病同治新药提供科学依据。

然而, 虽然现有研究表明两种疾病存在共同的发病机制, 但对于抑郁症共病胃肠疾病的临床诊断与治疗、作用机制以及药物开发等研究还远远不够。

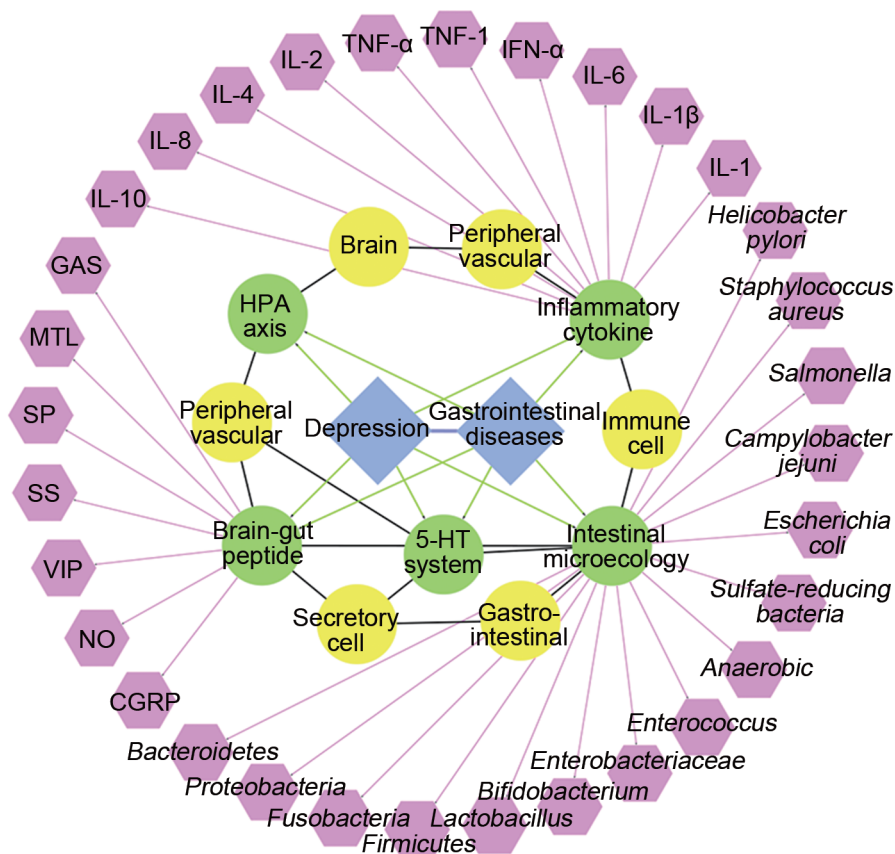


图 1. 抑郁症和胃肠道疾病之间存在相互关联的神经生物学通路

Fig. 1. Interrelated neurobiological pathways between depression and gastrointestinal diseases.

为了更好地治疗抑郁症与胃肠疾病共病患者，在以后的临床和科研实践中建议进行以下的改进：在临床诊断方面，可以将精神病诊断标准中缺少的胃肠方面评定条目重新拟定成一个新的附加标准，培训相关的专业辨识人员评定胃肠疾病的发病率，并在应用罗马 III 标准和一些检查项诊断胃肠疾病时，增加精神病诊断标准考察抑郁症的伴发指数；在治疗策略方面，运用循证医学和精准医学找出病因病机，采用异病同治药物（抗抑郁药兼治疗胃肠疾病的共病药物）对两种疾病实施靶向治疗，并结合中医的整体观理念进行多向调节，从而恢复人体的阴阳平衡即为“平人”状态。随着科学研究和医疗技术的不断发展，抑郁症与胃肠疾病共病的深层原因将被一步步揭示，它们的预后转归效果也将得到新的提升。

\* \* \*

**致谢：**本综述受中国博士后科学基金项目 (No. 2016M602414)，山西省科技重点研发计划 (No. 201603D3113013, 201603D321077)，地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室项目 (No. 201605D111004) 和山西省科技创新重点团队项目 (No. 201605D131045-18) 资助。

### 参考文献

- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.
- Brhlikova P, Pollock AM, Manners R. Global burden of disease estimates of depression--how reliable is the epidemiological evidence? *J R Soc Med* 2011; 104(1): 25–34.
- Zhang LH (张莉华), Fang BW. Brain - gut axis and its role in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. *Chin J Surg Integr Tradit West Med (中国中西医结合外科杂志)* 2007; 13(2): 199–201 (in Chinese with English abstract).
- Zuo GW (左国文), Liang LX. The epidemiologic study of psychological co-morbidity in functional gastrointestinal disorders. *Chin J New Clin Med (中国临床新医学)* 2015; 8(7): 691–695 (in Chinese with English abstract).
- Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P. Irritable bowel syndrome: relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6024–6030.
- Ye JM (叶佳媚), Chen DR. Relationship between psychological factors and functional gastrointestinal disorders. *Chin J Gastroenter Hepatol (胃肠病学和肝病学杂志)* 2010; 19(5): 475–477 (in Chinese with English abstract).
- Wang LY (王利营), Yang YS, Zhang L, Cai ST, Cao XP. Investigation of functional gastrointestinal disorders and their related factors in rural area. *Med J Chin PLA (解放军医学杂志)* 2012; 37(9): 876–878 (in Chinese with English abstract).
- Wang J (王静), Li YH. Risk factors for gastrointestinal dysfunction in patients with depression. *World Chin J Digestol (世界华人消化杂志)* 2015; 23(21): 3476–3480 (in Chinese with English abstract).
- Zeng QZ (曾庆枝), He YL, Liu ZN, Jia FJ, Ma H, Zhang L, Zhang MY. Distribution of physical symptoms and diagnoses in patients with depression or anxiety disorders in general hospitals. *Chin J Gen Prac (中华全科医学)* 2012; 15(8B): 2656–2661 (in Chinese with English abstract).
- Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J* 2002; 115(7): 1082–1084.
- Ji JL (季建林). Identification and management of anxiety disorders in primary care. *Chin J Clin Med (中国临床医学)* 2005; 12(6): 965–967 (in Chinese with English abstract).
- Chen SW (陈仕武), Chen G, Zhang X, Yin XF, Huang ZL, Shao CF, Cui GL. Analysis of the occurrence of functional dyspepsia by depression symptom, anxiety symptom and its effect on the quality of life and curative effect of the patients. *Clin J Med Offic (临床军医杂志)* 2009; 37(3): 378–381 (in Chinese with English abstract).
- Dainty AD, Allcock N, Cooper J. Study of irritable bowel syndrome and co-existing psychological illness. *Nurse Res* 2014; 21(4): 27–31.
- Shang YY (尚妍妍), Xu F. Anxiety and depression in patients with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and correlation with severity of gastrointestinal symptoms. *World Chin J Digestol (世界华人消化杂志)* 2016; 24(19): 3051–3055 (in Chinese with English abstract).
- Chen YL (陈玉龙). The psychosomatics viewpoint of chronic gastrointestinal disease. *Chin J Diagnostics (Electron Ed) (中华诊断学电子杂志)* 2016; 4(3): 168–172 (in Chinese with English abstract).
- Yang M (杨敏), Kang HJ, Dai XC. Research advances on mechanisms and treatments of depression. *Sichuan J Physiol Sci (四川生理科学杂志)* 2015; 37(3): 146–150 (in Chinese with English abstract).
- Duan LP (段丽萍). Research progress on the mechanism of comorbidity of functional gastrointestinal disease and mental disorders. *Chin J Intern Med (中华内科杂志)* 2011; 50(9): 724–725 (in Chinese with English abstract).
- Li MZ (李明珠), Xing Y, Yue YY, Liu SL. Study on the ideas of disharmony between the liver and stomach from depression and functional dyspepsia associated mechanism.



- J Hubei Univ Trad Chin Med (湖北中医药大学学报) 2013; 15(6): 36–38 (in Chinese with English abstract).
- 19 Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling PW. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130(2): 304–311.
- 20 Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 33–40.
- 21 Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012; 379(9820): 1045–1055.
- 22 Guo BR (郭秉荣), Yang L, Liu JL, Qin XM, Gao XX. Change of serum neurotransmitter level in depression rats induced by chronic unpredictable stress. *Chin J Pharm Toxicol (中国药理学与毒理学杂志)* 2013; 27(2): 138–144 (in Chinese with English abstract).
- 23 Jin JN (金京南), Li YH, Xiang TY. TCM syndrome differentiation of depression and the clinical S-Et analysis. *Chin J Exp Trad Med Formulae (中国实验方剂学杂志)* 2010; 16(8): 215–218 (in Chinese with English abstract).
- 24 Wang SH (王深皓), Dong L, Li L, Luo JY, Zhu YL, Wang XQ, Guo XL. Impacts of 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist on migrating motor complex and gastroenterological hormones of patients with irritable bowel syndrome. *J Xi'an Jiaotong Univ (西安交通大学学报)* 2014; 35(2): 254–257 (in Chinese with English abstract).
- 25 Wang P (王平), Lan M. A clinical trial of paroxetine in treatment of functional gastrointestinal disorders without anxiety and depression. *Chin J Gen Prac (中华全科医学)* 2014; 12(1): 38–39 (in Chinese with English abstract).
- 26 Yu YJ (俞媛洁), Chen JH. Relationship between serotonin and gastrointestinal motility disorders. *Med Recapitul (医学综述)* 2016; 22(4): 636–639 (in Chinese with English abstract).
- 27 Liu J (刘隽), Diao L, Yang CH, Wang JX, Li C. Relationship between functional gastrointestinal disorders and psychological factors and related treatment. *Chin J Gastroenter (胃肠病学)* 2016; 21(2): 98–100 (in Chinese with English abstract).
- 28 Tian ZH (田祖宏), Nie YZ. Research progress of the interaction between gut microbes and brain gut axis. *Infect Dis Info (传染病信息)* 2016; 29(5): 302–307 (in Chinese with English abstract).
- 29 Shantha TR, Harden J. Laparoscopic cholecystectomy: anesthesia-related complications and guidelines. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1(3): 173–178.
- 30 Cui XY (崔心尧), Wang JZ. The approach to structure and function of gut microbiota in patients with depressive syndrome. *Chin J Microecol (中国微生态学杂志)* 2015; 27(10): 1145–1147 (in Chinese with English abstract).
- 31 Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes* 2014; 5(3): 404–410.
- 32 Liu ZQ (刘卓群), Wu LL. The relationship of gut microbes and disease. *World Latest Med Info (世界最新医学信息文摘)* 2016; 16(69): 46–47 (in Chinese with English abstract).
- 33 An FL (安锋利). Intestinal bacteria flora alternation and vitamin D caused immune inflammatory responses and depression. *Sichuan J Physiol Sci (四川生理科学杂志)* 2016; 38(3): 171–174 (in Chinese with English abstract).
- 34 Xu JR (徐俊荣), Luo JY. Postinfectious functional gastrointestinal disorders and its pathogenic mechanism. *Chin J Gastroenter (胃肠病学)* 2008; 13(2): 72–75 (in Chinese with English abstract).
- 35 Huang YQ (黄永琴), Huang YK. Immunological mechanism of helicobacter pylori infection induced gastrointestinal diseases. *Med Recapitul (医学综述)* 2011; 17(1): 50–53 (in Chinese with English abstract).
- 36 Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, Smirnova N, Bergé M, Sulpice T, Lahtinen S, Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011; 3(9): 559–572.
- 37 Dunn A J, Swiergiel A H, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29(4): 891–909.
- 38 Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C, Consoli G, Baroni S, Rotella F, Marazziti D. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? *Curr Med Chem* 2011; 18(2): 245–255.
- 39 Xu YJ (徐永君), Sheng H, Ni X. Advances in pathogenesis of depression. *Acta Univ Med Anhui (安徽医科大学学报)* 2012; 47(3): 323–326 (in Chinese with English abstract).
- 40 Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psych* 2010; 67(5): 446–457.
- 41 Yirmiya R. Topics in review: Depression in medical illness: The role of the immune system. *West J Med* 2000; 173(5): 333–336.
- 42 Kaster MP, Gadotti VM, Calixto JB, Santos ARS, Rodrigues ALS. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in mice. *Neuropharmacology* 2012; 62(1): 419–426.
- 43 Guo ZZ, Wang P, Yi ZH, Huang ZY, Tang CW. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis. *Curr Pharm Des* 2014; 20(7): 1051–1062.

- 44 Kindt S, Vanden Berghe P, Boesmans W, Roosen L, Tack J. Prolonged IL-1 $\beta$  exposure alters neurotransmitter and electrically induced Ca<sup>2+</sup> responses in the myenteric plexus. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(3): 321-e85.
- 45 Yamauchi K1, Choi IJ, Lu H, Ogiwara H, Graham DY, Yamaoka Y. Regulation of IL-18 in *Helicobacter pylori* infection. *J Immunol* 2008; 180(2): 1207–1216.
- 46 Altschuler EL, Kast RE. Using histamine (H1) antagonists, in particular atypical antipsychotics, to treat anemia of chronic disease via interleukin-6 suppression. *Med Hypotheses* 2005; 65(1): 65–67.
- 47 Wei LZ (魏良洲), Ju H, Dai SM, Wang LH, Liu XS, Li YQ. Study on the relationship between substance P and expressions of interleukin and interferon on colonic mucosa in patients with post-infective irritable bowel syndrome. *Chin J Dig (中华消化杂志)* 2006; 26(9): 586–589 (in Chinese with English abstract).
- 48 Li JN (李景南), Qian JM. Gastrointestinal hormones and digestive diseases. *Chin J Dig (中华消化杂志)* 2005; 25(4): 253–254 (in Chinese with English abstract).
- 49 Chen JS (陈敬松), Liu MD. Characteristics of expression of gastrointestinal hormone in patients with irritable bowel syndrome accompanied with anxiety and depression. *Int Med (内科)* 2016; 11(6): 828–830 (in Chinese with English abstract).
- 50 Zhao L (赵梁), Song W, Zhu P, Zhang Y, Bu P. A correlation study between diarrhea-predominant irritable bowel syndrome complicated functional dyspepsia patients of Gan-stagnation Pi-deficiency syndrome and gastrointestinal hormones. *Chin J Integr Trad West Med (中国中西医结合杂志)* 2014; 34(10): 1168–1172 (in Chinese with English abstract).
- 51 Hao JX (郝靖欣), Han M, Duan LP, Han YJ, Ge Y, Huang YQ. Relationship between intestinal mucosal inflammation and mental disorders in patients with irritable bowel syndrome. *Natl Med J Chin (中华医学杂志)* 2012; 92(32): 2247–2251 (in Chinese with English abstract).
- 52 Xiang GY (向贵英). FD and IBS-D overlapping correlation of psychology and gastrointestinal hormone of patients and IBS-D complicated with FD. *J Trop Med (热带医学杂志)* 2015; 15(12): 1671–1674 (in Chinese with English abstract).
- 53 Xing DG (邢德刚), Xie H, Yan JD, Yang Y, Yang H. Changes of gastric emptying and gastrointestinal hormones in elderly depression model rats. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)* 2011; 31(1): 73–74 (in Chinese with English abstract).
- 54 Ma JL, Zhao SJ, Wang TT, Piao JH, Li X, Gao L, Wang XQ. Effect of Dingguier umbilical paste on rats with functional dyspepsia and mice with splenic asthenia. *Chin J Chin Mater Med* 2013; 38(7): 1067–1070.
- 55 Liu J, Li F, Tang XD, Ma J, Ge DY, Li GM, Wang Y. XiangshaLiujunzi decoction alleviates the symptoms of functional dyspepsia by regulating brain-gut axis and production of neuropeptides. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15(1): 387–399.
- 56 Wu XW (吴小微). Change of serum peptide hormone and monoamine neurotransmitter in patients with gastric ulcer. *J Hainan Med Univ (海南医学院学报)* 2015; 21(9): 1210–1212 (in Chinese with English abstract).