

基于“脑肠轴”理论探讨从肝脾论治化疗相关性便秘的作用机制

桑珊珊^{1,2,3}, 赵立娜^{1,2,3}, 李莹莹^{1,2,3}, 管晓晖^{1,2,3}, 杨佩颖^{1,2,3*}

¹天津中医药大学第一附属医院, 天津

²国家中医针灸临床医学研究中心, 天津

³天津市中医肿瘤研究所, 天津

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月11日

摘要

化疗相关性便秘(CRC)是恶性肿瘤患者常见且严重影响生活质量的不良反应,其发病机制尚未完全阐明,治疗手段亦有限。本文基于“脑肠轴”理论,系统探讨CRC的现代病理机制与中医“肝脾失调”核心病机之间的内在联系。国内外诸多研究发现,CRC的发生与脑肠轴“四通道”即肠道菌群失衡、肠神经系统损伤、迷走神经-下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进及免疫炎症反应密切相关。中医辨证认为,CRC以“肝郁脾虚”之证最为常见,肝失疏泄、脾失健运,致气机不畅、传导失司,与该病的发病机制相契合,人是一个有机整体,故心肠、脑、脾、肝相互沟通联络。文章提出“疏肝理脾、调畅气机”为中医治疗CRC的基本法则,并通过中药、针灸等手段调节脑肠轴功能,改善肠道动力与神经递质水平,为中西医结合干预CRC提供新思路与理论依据。

关键词

化疗相关性便秘, 肝脾, 脑肠轴, 作用机制

Exploring the Mechanism of Treating Chemotherapy-Related Constipation from the Perspective of Liver and Spleen Based on the Brain-Gut Axis Theory

Shanshan Sang^{1,2,3}, Lina Zhao^{1,2,3}, Yingying Li^{1,2,3}, Xiaohui Guan^{1,2,3}, Peiying Yang^{1,2,3*}

¹First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin

*通讯作者。

文章引用: 桑珊珊, 赵立娜, 李莹莹, 管晓晖, 杨佩颖. 基于“脑肠轴”理论探讨从肝脾论治化疗相关性便秘的作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(12): 5443-5449. DOI: 10.12677/tcm.2025.1412782

Abstract

Chemotherapy-related constipation (CRC) is a common adverse reaction that seriously affects the quality of life of patients with malignant tumors, and its pathogenesis has not been fully elucidated, and treatment options are limited. Based on the “brain-gut axis” theory, this paper systematically explores the internal relationship between the modern pathological mechanism of CRC and the core pathogenesis of “liver and spleen disorder” in traditional Chinese medicine. It was found that the occurrence of CRC was closely related to the imbalance of intestinal flora, enteric nervous system injury, vagus nerve-hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity, and immune inflammatory response. Traditional Chinese medicine syndrome differentiation believes that CRC is more common with the syndrome of “liver depression and spleen deficiency”, with liver loss of drainage and spleen loss of health, resulting in poor qi and conduction failure, which is consistent with the dysfunction of the brain-intestinal axis. This paper proposes that “relaxing the liver and regulating the spleen, and regulating the qi machine” is the basic rule of traditional Chinese medicine in the treatment of CRC, and regulates the function of the brain-gut axis through traditional Chinese medicine, acupuncture and other means, improves intestinal motility and neurotransmitter levels, and provides new ideas and theoretical basis for the intervention of integrated traditional Chinese and Western medicine in CRC.

Keywords

Chemotherapy-Related Constipation, Liver and Spleen, Brain-Gut Axis, Mechanism of Action

Copyright © 2025 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

癌症是全球范围内导致人类死亡的主要疾病类型之一，在临床实践中，多数癌症患者需接受以根治或姑息为目的的化疗干预。化疗在提升多种癌症患者生存率的同时也存在许多细胞毒性，其产生的副作用不仅构成重要临床挑战也限制了联合治疗手段的应用与疗效提升。其中胃肠道不良反应是导致剂量调整或治疗中断的关键因素，其症状包含恶心呕吐、口腔溃疡、腹胀及便秘、腹泻等。尽管化疗相关性便秘(Chemotherapy-related constipation, CRC)在临床中的实际患病率难以精确统计，但现有数据显示其约影响 16% 的癌症患者并对众多患者的生存质量造成显著负担[1]。CRC 的核心临床表现为排便功能失调，具体包括费力困难、间隔延长及粪便性状异常并常伴有腹胀、腹痛与食欲不振等加重患者不适的消化道症状。此外，部分患者还可能伴有一些焦虑情绪与易激惹状态。目前 CRC 的确切病理机制尚未完全明确，普遍认为其发生是炎症反应、神经内分泌失调、胃肠动力障碍及肠道神经支配异常等多种机制共同参与的结果[1]。面对 CRC 这一临床挑战，当前的主流治疗策略却陷入困境。西医治疗主要依赖于泻剂，包括容积性泻药、渗透性泻药、刺激性泻药以及润滑性泻药[2]。然而，这些药物往往存在明显的局限性，传统泻剂主要调节肠道局部功能，难以触及便秘背后的神经心理与中枢应激等复杂机制，致使伴有显著情

绪障碍及脑肠轴紊乱的患者疗效尤为有限。中医认为 CRC 与肝主疏泄、脾主运化相关,而情志失调亦由肝脾调控。从肝脾论治 CRC 治疗效果在临床中逐渐得到认可。故在此背景下,将“脑肠轴”与肝脾同治理论相融合,以重新审视 CRC 的发病机制,为中西医结合干预 CRC 提供新思路。

2. 化疗相关性便秘与脑肠轴

2.1. 脑肠轴的概念

脑肠轴(Brain-gut axis, BGA)是由中枢神经系统(CNS)、肠神经系统(ENS)以及迷走神经、交感神经等自主神经成分共同组成的一种双向信号网络系统,同时整合神经内分泌免疫介质与肠道微生物群落,决定胃肠动力、分泌、感觉与情绪状态[3]。脑肠肽(brain-gut peptide, BGP)在其中发挥介质作用,它是一种兼具神经递质与激素双重属性的信号分子,可作用于 CNS、ENS 及外周神经末梢[4]。其主要成分包含 5 羟色胺(5HT)、P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、胆囊收缩素(CCK);其中 5HT 有 95%分布于胃肠道,经 5HT₄R 激动 ICC 起搏电流,经 5HT₃R 调节感觉传入,是兴奋性蠕动的首要驱动力。SP 是兴奋性递质,直接促平滑肌收缩;VIP 是一种抑制性递质,诱导环形肌松弛与下行抑制反射;CCK 调控胃排空与结肠移行性复合运动。

2.2. 脑肠轴“四通道”损伤是化疗相关性便秘的现代病理基础

2.2.1. 肠道菌群失衡

化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,对肠道菌群造成毁灭性打击,致使菌群结构与功能严重失衡,具体表现为双歧杆菌等有益菌数量锐减而梭菌属等潜在致病菌显著增多。这种生态失调的直接后果是丁酸这类短链脂肪酸的产量锐减[5]。丁酸的缺乏使结肠上皮细胞失去主要能量供应,引发细胞凋亡增加、紧密连接破坏及肠屏障功能丧失,并同时推动抗炎信号减弱与促炎因子增多,最终加剧肠道炎症反应。此外,菌群紊乱本身也加剧肠道屏障的损伤[6]。

2.2.2. 肠神经系统损伤

ENS 因其可独立于中枢神经系统调控胃肠功能,被喻为“第二大脑”;越来越多的证据表明,ENS 是多种化疗药物诱发外周神经毒性的关键靶组织之一[7]。一方面,急性化疗药物刺激肠嗜铬细胞大量释放 5-HT 并上调其合成酶 TPH1,导致肠道 5-HT 水平一过性升高,进而通过激活 5-HT_{3/4} 受体降低排便反射阈值,促发腹泻与早发性呕吐;其慢性阶段细胞耗竭或受体脱敏后,5-HT 信号减弱,可转而表现为便秘[8]。另一方面,化疗药物可诱导肠胶质细胞反应性增生,表现为 S100 β 与 GFAP 上调;升高的 S100 β 经 S100 β /RAGE/NF- κ B 轴刺激 iNOS 产生过量一氧化氮,后者破坏上皮屏障并促进肠神经元死亡[9][10]。这一系列损伤最终导致结肠 Cajal 间质细胞数量减少与功能异常,构成结肠慢传输的病理基础[11]。

2.2.3. 迷走神经下丘脑垂体肾上腺轴亢进

肠道局部的病理信号通过迷走神经等途径上传至中枢神经系统,引发持续的应激反应。其核心表现为迷走神经-下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴过度亢进,血浆中的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和促肾上腺皮质激素水平显著升高[12]。研究表明,长期 HPA 轴亢进可致糖皮质激素持续升高并引发受体脱敏,其通过抑制中枢迷走输出与外周胆碱能传导来降低肠道神经兴奋性,提示该通路可能协同参与化疗相关性便秘的发生,此推论尚需后续研究确认[13][14]。

2.2.4. 免疫炎症轴

多项研究在代谢性炎症与术后肠功能障碍模型中发现,肠道屏障损伤后脂多糖等细菌产物易位可激活 TLR4/NF- κ B 通路并诱导 IL-6、TNF- α 释放,这些炎症因子进一步降解 Claudin-1 等紧密连接蛋白,形

成“肠漏-炎症-更严重肠漏”自我加重的恶性循环[15]。升高的炎性介质在直接影响肠道神经与平滑肌功能的同时，还能通过激活小胶质细胞将外周炎症信号传递至大脑，此过程与便秘相关的焦虑、抑郁情绪障碍存在紧密关联[16]；在 CRC 中该机制可能进一步通过抑制中枢排便反射形成“便秘-情绪”恶性循环。

3. 从肝脾论治化疗相关性便秘

中医无化疗相关性便秘这一名称，可将其归属于中医学“便秘”“大便难”等范畴。其病位虽在大肠，传导失司为标，然其根本在于脏腑功能失调，与肝、脾二脏关系尤为密切[17]。

3.1. 病因病机：贵之于肝郁脾虚，枢机不利

3.1.1. 药毒损伤，脾失健运为本

本病之起，多因患者本有正气亏虚，复加化疗药毒猛烈侵袭所致。化疗药物属“药毒”之邪，其性酷烈，最易损伤人体气血阴阳。脾为后天之本，主运化水谷与水湿，为气机升降之枢纽。《素问·经脉别论》有云：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精……水精四布，五经并行。”强调了脾胃作为气机升降枢纽、气血生化之源的核心地位。药毒直中中焦，首先伐伤脾胃之气，致脾失健运。一则不能为胃行其津液，肠道失于濡润，犹如舟船无水，故见大便干结；二则脾不升清，胃不降浊，清阳下陷，浊阴上逆，枢机不利，糟粕内停，传导失常，发为便秘。《黄帝内经》“清气在下，则生飧泄；浊气在上，则生腹胀”虽言泄泻与胀满，然其气机逆乱之理，于便秘一证中亦有深刻体现。诸多医家临证亦强调，固护中焦、从脾论治是处理此类顽疾之关键[18]。

3.1.2. 情志失调，肝失疏泄为标

肿瘤患者多心境忧郁，思虑过度。肝主疏泄，调畅一身之气机，且能助脾运化，所谓“土得木而达”。肝气条达，则大肠气机通畅，传导有度。若情志不遂，肝气郁结，疏泄无权，一则不能疏土，致脾气愈虚，运化愈弱；二则气机郁滞，腑气不通，虽大便不干，却临厕努挣，艰涩难下，此乃气秘之典型表现。清代唐宗海在《金匱要略浅注补正》中明言：“肝主疏泄大便，肝气既逆，则不疏泄，故便难”，精准道出肝与大肠的生理联系及病理影响[19]。

综上，CRC 之核心病机在于“肝郁脾虚”。脾虚为本，运化无力，津液不布；肝郁为标，气机壅滞，腑气不通。二者互为因果，形成“木郁土虚”之候，共同导致大肠传导功能失常。

3.2. 治则治法：疏肝理脾，复其升降

针对上述病机，治疗当以“疏肝健脾，理气通腑”为基本大法。旨在疏泄肝木之郁，补益中土之虚，恢复脾胃升降之枢，使气机调畅，则大便自通。疏肝理气旨在调畅气机，解其郁结。肝气疏泄有度，则一身之气机得以畅通，大肠腑气自然通降。此法重在解决“郁”与“滞”。健脾益气旨在扶助正气，复其运化。脾气健旺，则津液得以正常生成与输布，肠道得以濡润，且清升浊降，传导有序。此法重在解决“虚”与“燥”。肝脾同调此为治疗之关键。临证常须疏肝与健脾并举，常用逍遥散，以健脾为中心，治以疏肝健脾。药理研究表明[20]-[22]，逍遥散可通过激活 RhoA/ROCK 通路增强胃平滑肌收缩以提高胃排空，同时升高血清 5-HT、胃动素等激素水平，增加有益菌如毛螺菌科丰度并降低脂多糖减轻低度炎症，从而协同促进肠蠕动。对于脾虚患者临床应注重脾以补为通，以调补中焦为核心治法，慎用攻伐之品，以防中气进一步受损。在具体遣方用药时，常选用黄芪汤或补中益气汤进行化裁运用。现代药理学研究表明，黄芪能双向调节胃肠道平滑肌功能，既维持必要的紧张度，又抑制异常痉挛，从而改善脾虚型便秘[23]。此外，该药还可调节机体免疫应答，具有一定的抗肿瘤作用。补中益气汤作为益气升阳的代表方剂，其

组方契合脾虚下陷之病机。实验研究表明,该方对处于抑制状态的肠管具有兴奋作用,能增强肠道蠕动幅度,提高平滑肌张力,通过促进平滑肌细胞收缩而增强胃肠动力[24]。同时,该方中的白术、甘草等药物成分还能发挥保护胃黏膜的作用,能够体现中医“健脾护胃”的配伍思想。

4. 脑肠轴与肝脾之间的关系

BGA 作为连接中枢神经系统与胃肠道功能的复杂双向通讯网络,其生理病理机制与中医学“肝脾”两脏的核心功能呈现出高度的内在一致性,据此提出“肝脾-脑肠同调”假说,推测疏肝运脾法可通过重置 HPA 轴兴奋度、恢复肠神经递质平衡及重塑菌群-免疫稳态,重新闭合 BGA 信息环路,从而为从肝脾论治 CRC 提供可检验的理论接口。首先,在生理层面,“肝主疏泄”的功能涵盖调畅全身气机、促进情志舒畅,其在消化道层面的表现,与现代医学所述中枢神经系统通过自主神经及 HPA 轴对肠道运动、分泌及感觉功能的调控,在作用方向与功能效应上具有一定的对应性。这种跨系统的功能重叠,为构建“肝-脑-肠”互动模型提供理论契合点[25]。其次,现代研究倾向将“脾主运化”从“水谷精微转输”延伸至肠黏膜屏障、菌群稳态及局部免疫调节等层面,提示二者在功能效应上存在可映射之处[26]。在病理状态下,化疗药物作为“药毒”之邪,一方面通过外周细胞毒作用及中枢 5-HT、CRH 释放,诱发焦虑-抑郁情绪;另一方面经“微生物-肠-脑”轴失衡放大应激信号,上述两条路径共同构成“肝失疏泄”的现代生物学背景,可映射为“肝气郁结”状态[27]。耿华擎教授认为[28],肝失疏泄是脑肠互动紊乱的始动环节,情志异常通过影响脑肠肽的释放,导致胃肠动力障碍。另一方面,化疗药物直接损伤胃肠道黏膜,严重妨碍“脾主运化”的功能,导致“脾虚”。脾虚则运化无力,气血生化不足,这不仅直接导致肠动力匮乏形成虚秘,还会造成肠道菌群失调、黏膜屏障受损。肠道内的炎症信号和菌群代谢产物通过迷走神经、血液循环等通路上传至中枢,又可进一步加重全身性炎症反应及情绪认知问题,形成“脾虚-肠损-脑神失养”的恶性循环。因此,肝失疏泄与脾失健运是 CRC 发生发展的核心病机,二者相互影响,共同作用于脑肠轴这一核心通路,导致“脑-肠-肝-脾”功能网络的整体失调。分析以上说明,肝脾的功能与脑肠轴作用机制相互联系,通过疏肝理脾对脑肠轴的调节具有一定作用。

5. 基于脑肠轴治疗化疗相关性便秘

脑肠轴、肝脾与 CRC 之间构成较为密切的关联网,彼此相互影响。肝脾功能失调可进一步扰乱脑-肠互动机制,从而促进 CRC 的发生与发展。因此,从肝脾论治 CRC,强调疏肝理脾、调畅气机,通过调节脑肠轴上的关键脑肠肽水平,恢复肠道功能,达到改善便秘和调节情绪的双重治疗效果,已成为中医药治疗 CRC 的重要策略。化疗药毒首伤脾胃,脾失健运则大肠传导无力。胡欢[29]等在一项研究中,采用加味大柴胡汤对 40 例癌症化疗相关性便秘患者进行治疗,结果显示总有效率达到 97.50%。研究中观察到的相关 VIP 水平下降,证实该方剂能够有效调节胃肠激素,进而改善便秘症状。段靓钰[30]等通过随机分组观察 60 例癌症患者,发现采用加味大柴胡汤治疗化疗后肝气不畅引发的便秘,最终总有效率达 94.74%。赵东陆等[31]通过一项纳入 100 例患者的研究中,通过分析血清 VIP、CCRP、MTL 及肛门直肠压指标,证实麻仁清润通便方能有效调节相关因子、改善肛门直肠功能,治疗化疗引发的便秘疗效显著。华校琨等[32]采用芪术养胃方联合穴位贴敷对临床收集的 80 例化疗相关性便秘患者(治疗组 40 例)进行 14 天治疗,分析发现该方以黄芪、白术升高 MTL、SP 浓度,增强胃-结肠反射;佐药厚朴下调 VIP,使肠道张力回升,推动糟粕下行,达到治疗目的,不仅促进肠道功能恢复,有效改善临床症状,且近期总有效率显著优于对照组。周娟等[32]发现四磨汤治疗气滞型便秘,方中木香、乌药能提高 SP、MTL 释放,降低 VIP 过度抑制,枳实、槟榔进一步激活 5-HT 信号通路,恢复结肠蠕动节律。杨惠宇等[33]采用针灸天枢、足三里等穴,推测其可能增强神经系统兴奋,加速兴奋性神经的传递,促进内脏 5-羟色胺的

分泌和释放,胃肠分泌胃肠激素,可能同步提升 SP、MTL 含量,降低 VIP 过度抑制,并调节 5-HT 受体敏感性,从脑-肠轴层面改善化疗相关性便秘。

6. 总结与展望

本研究以“脑肠轴”理论作为核心理论框架,系统性地梳理与归纳化疗相关性便秘的现代病理机制,并在此基础上,结合中医学“肝脾同治”理论,深入剖析该病的中医病因、病机及其对应的治疗策略。研究结果揭示,CRC 的发生发展与脑肠轴调控下的多环节失衡存在紧密联系,从中医理论角度分析,其核心病机可归纳为“肝郁脾虚”,因此在治疗上主张以“疏肝健脾、理气通腑”为核心治则。临床观察与实验研究均表明,疏肝理脾类中药复方不仅能够显著缓解患者的便秘相关症状,还可有效改善伴随的焦虑等情绪障碍,体现出其在治疗 CRC 过程中所具有的多靶点干预优势。

然而,当前该领域的研究仍存在若干明显局限,亟待深入探索。首先,在中医机制探讨方面,现有研究多集中于临床疗效观察,缺乏对内在机制的因果性基础实验研究支持。后续研究应利用基因编辑小鼠模型(如条件性敲除 5-HT₄R 或 NPSR1 受体),明确中药调控脑-肠轴关键信号轴(如 5-HT₄R-cAMP-PKA 或 NPS-NPSR1)的必要性与充分性。其次,尽管中医药在缓解化疗相关性便秘方面显示出潜力,但其通过肠道菌群代谢物(如丁酸盐)→5-HT 合成与分泌→迷走神经→DMV 核这一复杂网络发挥作用的的具体分子靶点与信号转导机制仍有待阐明。为此,未来研究应设计可操作的实验方案,如利用化疗诱导的小鼠便秘模型(如奥沙利铂 3 mg/kg,每周 3 次,持续 3 周),结合粪菌移植(FMT)或伪无菌小鼠技术验证菌群因果性,并通过化学/光遗传学操控、光纤记录及表面等离子共振(SPR)等技术平台揭示潜在机制。此外,中医药治疗化疗相关性便秘的循证医学证据仍不充分,因此后续要设计随机对照临床试验,将中药干预对脑肠轴相关生物标志物的变化与 CRC 治疗疗效进行关联分析,从而建立因果关系并构建可量化、可预测的脑肠轴-CRC 作用网络模型,并通过独立实验数据进行验证,以优化理论模型并降低假设不确定性。通过上述研究策略,未来可为中医药治疗 CRC 提供更加充分、系统和可验证的循证医学依据。

参考文献

- [1] McQuade, R.M., Stojanovska, V., Abalo, R., Bornstein, J.C. and Nurgali, K. (2016) Chemotherapy-induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Frontiers in Pharmacology*, 7, Article 414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00414>
- [2] 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉) [J]. 胃肠病学, 2013, 18(10): 605-612.
- [3] Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A., et al. (2015) The Gut-Brain Axis: Interactions between Enteric Microbiota, Central and Enteric Nervous Systems. *Annals of Gastroenterology*, 28, 203-209.
- [4] 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 脑肠轴传输中的胃肠肽类激素[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(16): 1007-1012.
- [5] Alexander, J.L., Wilson, I.D., Teare, J., Marchesi, J.R., Nicholson, J.K. and Kinross, J.M. (2017) Gut Microbiota Modulation of Chemotherapy Efficacy and Toxicity. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14, 356-365. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.20>
- [6] Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D., et al. (2018) Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition*, 9, 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [7] Escalante, J., McQuade, R.M., Stojanovska, V. and Nurgali, K. (2017) Impact of Chemotherapy on Gastrointestinal Functions and the Enteric Nervous System. *Maturitas*, 105, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.021>
- [8] 刘启鸿, 胡剑云, 王宁馨, 等. 5-羟色胺信号系统的研究概况[J]. 医学综述, 2021, 27(11): 2099-2103.
- [9] Esposito, G., Cirillo, C., Sarnelli, G., De Filippis, D., D'Armiento, F.P., Rocco, A., et al. (2007) Enteric Glial-Derived S100B Protein Stimulates Nitric Oxide Production in Celiac Disease. *Gastroenterology*, 133, 918-925. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.009>
- [10] 王亚梅, 贾涛涛, 李中信. 肠神经胶质细胞在肠道功能与肠道疾病中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2020, 28(19): 979-985.
- [11] Foong, D., Zhou, J., Zarrouk, A., Ho, V. and O'Connor, M.D. (2020) Understanding the Biology of Human Interstitial

- Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4540. <https://doi.org/10.3390/ijms21124540>
- [12] Labanski, A., Langhorst, J., Engler, H. and Elsenbruch, S. (2020) Stress and the Brain-Gut Axis in Functional and Chronic-Inflammatory Gastrointestinal Diseases: A Transdisciplinary Challenge. *Psychoneuroendocrinology*, **111**, Article 104501. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104501>
- [13] Bertollo, A.G., Santos, C.F., Bagatini, M.D. and Ignácio, Z.M. (2025) Hypothalamus-Pituitary-Adrenal and Gut-Brain Axes in Biological Interaction Pathway of the Depression. *Frontiers in Neuroscience*, **19**, Article 1541075. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1541075>
- [14] Rusch, J.A., Layden, B.T. and Dugas, L.R. (2023) Signalling Cognition: The Gut Microbiota and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1130689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689>
- [15] Dmytriv, T.R., Storey, K.B. and Lushchak, V.I. (2024) Intestinal Barrier Permeability: The Influence of Gut Microbiota, Nutrition, and Exercise. *Frontiers in Physiology*, **15**, Article 1380713. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1380713>
- [16] Feng, X., Jia, M., Cai, M., Zhu, T., Hashimoto, K. and Yang, J. (2025) Central-Peripheral Neuroimmune Dynamics in Psychological Stress and Depression: Insights from Current Research. *Molecular Psychiatry*, **30**, 4881-4898. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03085-y>
- [17] 王超然, 周琴, 杨莹, 等. 恶性肿瘤化疗相关性便秘的中医辨治策略分析[J]. 中医药导报, 2019, 25(8): 37-40.
- [18] 张声生, 沈洪, 张露, 等. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1345-1350.
- [19] 唐容川. 金匱要略浅注补正[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2013.
- [20] 黄雅懷. 逍遥散对焦虑症大鼠胃肠道 Ghrelin 和 Obestatin 含量表达的调节作用[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [21] Hao, W., Wu, J., Yuan, N., Gong, L., Huang, J., Ma, Q., et al. (2021) Xiaoyaosan Improves Antibiotic-Induced Depressive-Like and Anxiety-Like Behavior in Mice through Modulating the Gut Microbiota and Regulating the NLRP3 Inflammasome in the Colon. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 619103. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.619103>
- [22] 陈媛, 郑于林, 王芳, 等. 基于 RhoA/ROCK 信号通路探讨逍遥散对肝郁脾虚证大鼠胃肠动力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 1-6.
- [23] 亚东, 都业馨, 王丽, 等. 穴位注射黄芪注射液治疗气虚型慢传输型便秘[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(5): 925-927.
- [24] 施旭光, 翟理祥, 邓淙友, 等. 补中益气汤的现代研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(3): 152-154.
- [25] 李晓红, 陈家旭. 肝主疏泄与脑-肠轴的相关性探讨[J]. 中医杂志, 2010, 51(10): 872-874.
- [26] 何岳珍, 陈静, 史正刚, 等. 脾主运化理论与肠道微生态相关性研究[J]. 中医儿科杂志, 2023, 19(6): 100-103.
- [27] Zhang, F., Chen, H., Zhang, R., Liu, Y., Kong, N., Guo, Y., et al. (2020) 5-Fluorouracil Induced Dysregulation of the Microbiome-Gut-Brain Axis Manifesting as Depressive Like Behaviors in Rats. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article 165884. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165884>
- [28] 耿华擎, 陈萌. 基于“脑-肠轴”理论探讨功能性便秘的机制及中医药治疗思路[J]. 实用中医内科杂志, 2025, 39(5): 10-15.
- [29] 胡欢, 蔡愈. 加味大柴胡汤治疗恶性肿瘤化疗后便秘的临床效果分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(13): 102-104.
- [30] 段靓钰, 李洪智, 温彩云. 加味大柴胡汤治疗恶性肿瘤化疗后便秘疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(12): 1437-1438.
- [31] 赵东陆, 宋航, 邢琦, 等. 麻仁清润通便方联合乳果糖治疗肿瘤化疗并发便秘对 VIP、CCRP、MTL 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(15): 1618-1622.
- [32] 周娟, 田广玉. 四磨汤联合莫沙必利治疗化疗相关性便秘疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(26): 156-157.
- [33] 杨惠宇. 温针灸改善大肠癌术后化疗患者便秘及焦虑、抑郁的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.