

基于肠道菌群-肠-脑轴从肝脾同调探讨 偏头痛诊疗思路

陈红艳, 田琳

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要:近年来, 多项研究结果提示肠道菌群-肠-脑轴参与偏头痛的发生发展, 因此调节肠道菌群成为治疗偏头痛的新靶点。中医肝、脾与西医学的神经-内分泌、免疫系统关系密切, 该文通过对中医肝、脾生理功能、病理特点及二者相互影响的阐述展现出中医肝、脾不仅参与肠道和肠道微生物的生理功能, 且在肠道与大脑的关系中起到了重要的链接作用。该文以“肝脾相关”理论阐述肠道菌群-肠-脑轴的作用及偏头痛的发病机制, 并从中医角度论述肠道菌群-肠-脑轴与偏头痛发病的相关性, 探讨中医药以肠道菌群-肠-脑轴为治疗靶点, 运用肝脾同调法论治偏头痛诊疗思路的可行性, 以期为中医药防治偏头痛提供新思路。

关键词:偏头痛; 肠道菌群-肠-脑轴; 肝脾同调

中图分类号: R256; R747.2

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 11-0134-04

Exploration the Treatment of Migraine by the Theory of Liver and Spleen Homology Based on the Perspective of Gut Microbiota-intestine-brain Axis

CHEN Hongyan, TIAN Lin

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: Multiple studies suggest that the gut microbiota-gut-brain axis is involved in the occurrence and development of migraines. The TCM liver and spleen are closely related to Western medicine's neuroendocrine and immune systems. Through the elaboration of the physiological function, pathological characteristics and mutual influence of TCM liver and spleen, this article shows that TCM liver and spleen participate in the physiological function of intestinal tract and intestinal microorganisms, and play an important link role in the relationship between intestinal tract and brain. Based on the theory of "liver and spleen homology", this article elaborates the role of the gut microbiota-gut-brain axis and the pathogenesis of migraine. From the perspective of TCM, this article discusses the correlation between gut microbiota-gut-brain axis and the pathogenesis of migraine and the feasibility of using the liver spleen coordination method to treat migraine on the gut microbiota-gut-brain axis as a therapeutic target, and aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of migraine with traditional Chinese medicine.

Keywords: migraine; gut microbiota-intestine-brain axis; theory of liver and spleen homology

偏头痛是一种较为常见的神经系统疾病, 以反复发作、一侧或双侧搏动性的中重度头痛为主要临床表现, 并伴有恶心、呕吐或畏光、畏声等自主神经症状, 归属于中医头痛病的范畴, 中医学又将其称之为“头风”“首风”“脑风”“厥头痛”等^[1]。一项对于中国18~65岁人群进行的流行病学调查显示, 我国偏头痛患病率高达9.3%, 男女之比为1:2.2, 40~49岁人群患病率最高^[2]。目前, 偏头痛的发病率仍呈上升趋势^[3], 偏头痛具有较高的致残率, 病程长、病情缠绵、反复难愈, 给个人、家庭、社会带来了沉重的负担, 在全球疾病负担中, 偏头痛已成为第二大致残原因^[4]。偏头痛的发病机制仍未明确, 除传统的血管学说、神经元学说(皮质扩散抑制学说、三叉神经血管学说)、炎症介质学说及基因遗传学说之外, 近期研究提示肠道菌群-肠-脑轴参与中枢系

统的调控可能会导致神经系统疾病的发生, 其与偏头痛的发病有关。本文就肠道菌群-肠-脑轴与中医肝脾相关理论的关系, 以及肝脾同调法通过调整肠道菌群-肠-脑轴防治偏头痛的诊疗思路进行探讨, 以期为中医药治疗偏头痛提供新思路。

1 肠道菌群-肠-脑轴与偏头痛的关系

1.1 肠道菌群-肠-脑轴参与偏头痛的发病机制

现代研究认为, 肠道和大脑可以通过神经、内分泌、代谢和免疫等途径紧密相连, 二者之间的交流是双向的, 包括从脑到肠的下行通路和从肠到脑的上行通路, 被称为“肠-脑轴”(“脑肠轴”或“肠道菌群-肠-脑轴”)^[5-6]。肠道菌群紊乱、肠-脑轴功能障碍与许多神经系统疾病有关, 例如精神分裂症、抑郁、焦虑、阿尔茨海默病、帕金森病和慢性疼痛等, 并且越来越多的研究表明肠道菌群-肠-脑轴紊乱与偏

基金项目:中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(HLCMHPP2023052); 中央级公益性科研院所基本科研业务费课题(2018S411); 中国中医科学院特色诊疗技术与方法研究项目(ZZ070847)

作者简介:陈红艳(1999-), 女, 安徽芜湖人, 硕士在读, 研究方向: 中医内科脑病。

通讯作者:田琳(1978-), 女, 辽宁大连人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 中医内科脑病。

头痛发生关系密切^[5,7]。

肠道微生物可能通过免疫、神经内分泌和迷走神经等多种途径参与偏头痛的发生发展。研究表明,肠道菌群紊乱会造成肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)和白细胞介素-6 (IL-6)等炎症因子的释放,从而启动细胞因子五羟色胺(5-HT)、P物质或肥大细胞脱颗粒引发瞬时受体电位香草醛亚家族1 (TRPV1)敏化,导致血管扩张因子降钙素基因相关肽(CGRP)大量释放,从而引发偏头痛^[8-9]。此外,肠道菌群失调会造成包括 γ -氨基丁酸(GABA)、5-HT在内的多种神经递质的合成异常,进而会使血管舒缩因子释放紊乱,从而引起偏头痛^[10-11]。肠道菌群失调还会改变肠道屏障功能,使葡萄糖调节受到干扰,胰岛素、胰高血糖素和瘦素等分泌失调,造成三叉神经复合体(TCC)敏化,从而引发偏头痛^[12-13]。

除上述对肠道菌群-肠-脑轴与偏头痛发病机制的研究之外,流行病学调查也显示偏头痛与幽门螺杆菌感染、肠易激综合征和克罗恩病等胃肠道疾病相关,患有炎症性肠病的美国成年人比没有炎症性肠病成年人的偏头痛患病率高,肠易激综合征患者中偏头痛的发病率是普通人群的2.66倍^[14-15]。同时,70%~80%的偏头痛患者伴随胃肠道症状,其中以恶心、呕吐最为常见,部分病人还会出现腹痛、腹泻、呃逆、便秘等症状^[16]。

1.2 肠道调节可能是治疗偏头痛的有效途径之一

基于肠道菌群-肠-脑轴与偏头痛的关系,近年来饮食调整与益生菌在偏头痛的治疗中得以应用,且显示出一定的疗效。FERRARA L A等^[17]的研究发现低脂饮食显著降低了偏头痛病人的头痛频率、头痛强度、头痛持续时间和镇痛药物的使用。还有研究发现生酮饮食对偏头痛治疗也有一定作用^[18]。DE ROOS N M等^[19]进行了第一个用益生菌治疗偏头痛的研究,偏头痛病人每天服用2 g益生菌,持续12周,结果显示患者头痛平均发作天数及强度明显降低,偏头痛失能评估问卷(MIDAS)评分从(24.8 $\pm$ 25.5)分降低到(16.6 $\pm$ 13.5)分,但Henry Ford医院头痛负担评估表(HDI)评分没有显著变化。STRAUBE A等^[20]则在一项针对1020名患者的观察性研究中发现,使用多品种益生菌制剂可以降低偏头痛发作的强度和频率。上述临床研究提示肠道菌群-肠-脑轴可能成为偏头痛治疗的新靶点。

2 基于肠道菌群-肠-脑轴探讨中医“肝脾相关”理论

蔡光先认为,中医肝与下丘脑-垂体轴有关,具有一定的“神经内分泌免疫网络”调节机制,中医脾则与胃肠功能有关,并与内分泌、免疫和神经系统等有密切联系,因此脑-肠轴是肝脾相关的现代生物学基础^[21]。

《灵枢·本输》云:“大肠小肠,皆属于胃,是足阳明也。”脾与胃相表里,共同居于中焦,脾主升,胃主降,二者在生理和病理上息息相关,密不可分。《素问·厥论篇》曰:“脾主为胃行其津液者也”,脾主运化,胃主受纳腐熟,加上大肠传导及小肠受盛化物、

分清泌浊作用,共同完成了饮食水谷的消化及精微物质的吸收、传导,饮食水谷代谢过程中最为重要的莫过于脾,脾主运化是其中最必不可少的中心环节。中医脾胃系统包含了人体内的肠道和肠道微生物的生理功能。脾不仅为气血生化之源,且将水谷精微吸收并转输至全身,营养五脏六腑、四肢百骸。《灵枢·五癃津液别》中提到:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓。”脾将运化吸收后的水谷之精上输于头窍,充养脑髓,为脑发挥正常的生理功能提供物质基础,从而将“脑”与“肠”紧密联系起来。

肝在饮食物的代谢过程中亦发挥着不可忽视的作用。肝主疏泄,调畅气机,协调脾胃升降运动,促进脾胃运化水谷。除此之外,《医学入门·脏腑相通篇》中提到“肝与大肠相通”,陈英杰认为大肠传导糟粕功能的正常发挥依赖于肝的疏泄功能,肝又借大肠降泻浊气的功能使肝之疏泄正常^[22]。也就是说,肠道微生物生态系统的稳定不仅受肝的调节,反过来也影响着肝生理功能的正常发挥。肝与脑亦有着密切联系,《灵枢·海论》云:“脑为髓之海”,《素问·阴阳形象大论篇》又曰:“髓生肝”,钱镜湖在《辨证奇闻》中则提出了“脑气不足,则肝之气应之,肝气太虚,不能应脑……治之法,必须大补其肝气,使肝足以应脑,则肝气足而脑气亦足也”的观点。再者,肝主情志,对于脑进行正常的精神活动起着不可或缺的作用。由此可见,肝在链接“肠”与“脑”之间的关系中有着重要意义。

综上所述,肠道菌群-肠-脑轴与中医肝脾理论密切相关。

3 基于肠道菌群-肠-脑轴从肝脾论治偏头痛的中医理论

3.1 偏头痛发病与肝脾的关系理论

中医早在《内经》中就已经认识到肝脏与头痛的发病密切相关。《素问》有云:“肝病者,两胁下痛……气逆,则头痛”。《脉经·头痛》中指出:“足厥阴与少阳气逆,则头目痛”。而以“头风”“首风”“脑风”等来命名偏头痛,表明与风的密切关系,《兰室秘藏》曰:“高巅之上,惟风可到”,《圣济总录》中描述到“偏头痛之状,由风邪客于阳经,其经偏虚者,邪气凑于一边,痛连额角,故谓之偏头痛也。”肝主动主升,在人体的气机升降过程中占有重要地位,发病则易动风。正如《类证治裁》所云:“凡上升之气,皆从肝出”,《奇效良方》曰:“少阳厥阴头痛者……其经肝胆风木为邪也”,肝若失之调达,气机逆乱,则风气内动,夹杂体内固有之火、痰、瘀等病理因素,共同上扰清窍,阻滞经络,发为偏头痛。《素问·至真要大论篇》又云:“诸逆冲上,皆属于火”。肝体阴而用阳,内寄相火,肝气升动太过,肝火上炎,或肝阳上亢,又或肝失疏泄,郁而化火,“风火相煽,多上高颠”,肝经火邪随风上扰,致偏头痛发作剧烈。《医学心悟》载:“偏头痛,其痛暴发……多系肝经风火上扰所致”,说明肝经风火上扰是偏头痛重要病机。

至于脾,《金匱要略》言明:“四季脾旺不受邪”,脾胃乃后天之本,气血生化之源,脾旺则正气足,邪不可干,脾胃虚弱者,抗邪无力,邪之所凑发为病。

正如《医学心悟·头痛》提出:“头为诸阳之会,清阳不升,则邪气乘之,致令头痛。”又因其为太阴湿土,脾胃不足,运化失常,痰湿内生,易上蒙清窍。《外台秘要》提出脾虚水湿不运,湿从内生,上蒙清窍发为头痛。湿性重浊黏腻,阻滞经络气血,伏而为邪,诸多诱因加之,皆可发而为病,其病程缠绵,反复难愈。水湿不化,久之聚而成痰,《杂病源流犀烛·头痛源流》中云:“头风之症,素有痰饮,或栴沐取凉,久卧当风,以致贼风入脑入项”,风邪夹痰上扰清窍,阻滞脑络引起头痛。《景岳全书·头痛》则云:“偏正头风,久而不愈,乃内挟痰涎风火,郁遏经络,气血壅滞”,痰饮郁而化火,风火痰合而为病,经久难愈。痰湿之邪内伏,遇引则发,乘虚而作,病势缠绵反复,符合偏头痛发病原因复杂、多次反复发作、病程较长等特点。

肝藏血,主疏泄而条畅气机,可协调脾胃气机之上行下达;脾统血,主生成水谷精微,是人体气血精津之主要来源,又为气机升降之枢纽,故能“散精于肝”,肝脏气血之调达、疏泄功能的正常发挥需要脾所散之精不断充养,同时脾胃枢机上行下达有序,有助于维持肝气条达及主疏泄之功的发挥,即“木赖土培之”,二者共同协作以保证机体气血运行通畅。倘若肝脾不调,气滞血瘀,加之痰、火等阻滞,累积脉络,痹阻不通。又言:“病久入深,营卫之行涩,经络失疏故不通”(《素问·痹论篇》),偏头痛病程日久,脑络瘀阻,经脉不通,不通则痛。此外,久病则虚,偏头痛日久损伤脑络,机体羸弱易受风、火、痰、瘀等侵扰,如《临证指南医案·诸痛门》所云:“久痛必入于络,络中气血,虚实寒热,稍有留邪,皆能致痛”,故头痛反复,痼而难愈。

除此之外,偏头痛的伴发症状也与肝脾失调息息相关。研究显示,60%以上的偏头痛患者在发作时有恶心、呕吐、畏光等症状,6.4%~59.6%的患者伴发眩晕、头晕等症状^[23]。部分患者在发病前存在先兆,以出现闪光性暗点、水波纹等为主的视觉先兆最为常见,恢复期则表现为疲乏、畏光、易怒、恶心等。中医角度来看,肝开窍于目,畏光、视觉障碍等症状与肝息息相关,恶心、呕吐等则与脾胃关系密切。肝脾失调,气机升降斡旋失司,脾不升清,则生飧泻,伴随头晕目眩、乏力等;胃不降浊,则生腹胀,伴随恶心等;肝气犯胃,胃气上逆而致呕吐,肝脾失调的诸多表现与偏头痛发作时的伴随症状高度重合。

3.2 肠道菌群-肠-脑轴与偏头痛发病相关的中医理论

早在两千多年前,中国古代的医家就已经发现了肠脑之间的联系。《伤寒论·阳明病篇》云:“阳明病,其人多汗,以津液外出,胃中燥,大便必硬,硬则谵语。”明确指出胃肠疾病会导致神志异常。《素问·通评虚实论篇》则阐明:“头痛耳鸣,九窍不利,肠胃之所生也。”

3.2.1 饮食因素

《脉因证治》云:“食积因胃中有阴冷宿食不化,上冲头痛”,明确提出食积不化可导致头痛。现代研究报道也称,饮食如酒精、巧克力、富含硝酸盐等食物是引起偏头痛发作的诱因^[24],可见饮食因素与偏

头痛的发生息息相关。现代社会,随着人们生活水平的不断提升,膳食结构也发生了巨大变化——过食肥甘厚味、暴饮暴食、贪杯饮冷等不良饮食习惯,不仅使得消化不良、腹泻、便秘、胃食管反流等胃肠道疾病多发,也导致偏头痛的发病率提升。研究显示,快速和极端的饮食变化可以直接影响肠道微生物群的多样性^[25-26],肠道菌群失调引起的肠道通透性变化和炎症反应可通过肠脑轴作用导致偏头痛的发生。

《素问·痹论篇》有“饮食自倍,肠胃乃伤”之警示,饮食失节,脾胃受损,运化失司;膏粱厚味、肥甘之品,运化不易,饮食积滞,进一步伤及脾胃;生冷油腻之物,助生痰浊湿邪;痰湿内蕴,郁而化热,阻滞气机,肝失调畅,瘀阻随之而至,脑络不通而痛。再者,脾胃功能失常,水谷难以运化吸收,加之内有痰浊、瘀血等阻滞,土壅木郁,脾胃枢机不利、肝气不舒,致使气血生化乏源、清阳上升被遏,髓海不充,脑窍失养,不荣而痛。

3.2.2 情志因素

偏头痛最常见的诱因是情绪紧张、劳累、睡眠障碍^[24]。根据《丹溪心法·六郁》所云:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁。”偏头痛患者常伴随着焦虑、抑郁等不良情绪,反过来精神压力也进一步诱发偏头痛。现代研究表明,心理和生理压力可能会通过应激反应改变肠道微生物群分布,从而导致肠道通透性的改变^[6-7],故情绪变化和肠道疾病常与偏头痛一起发生。

《灵枢·本神》有云:“肝藏血,血舍魂……脾藏营,营舍意。”《素问·阴阳应象大论篇》也道:“肝在志为怒……脾在志为思。”肝脾二者均与情志活动关系密切。首先,肝主疏泄,喜调达而恶抑郁,调畅气机,和调气血,从而调节精神情志,正如《灵枢·平人绝谷》所云:“血脉和利,精神乃居”。情志不遂,恼怒抑郁,精神紧张,易致肝风内动,上扰清窍。《灵枢·平人绝谷》又云:“神者,水谷之精气也。”人的精神情志活动以精气血津液为物质基础,而后天之精又主要来源于脾胃的化生,故脾胃运化功能正常保证了情志活动的正常产生,反之,则神失所养,精神神志失常。此外《血证论》中提到“食气入胃,全赖肝木之气疏泄之,而水谷乃化”,饮食精微的消化吸收也有赖于肝气疏泄功能的正常。过怒伤肝,过度思虑则伤脾,情志不舒导致肝脾郁结,气血运行不畅,不通则痛;肝失调达,横逆克脾,饮食精微运化失司,各种脾胃疾病随之而生,脑窍也因不荣而痛。

4 基于肠道菌群-肠-脑轴从肝脾治疗偏头痛

大量研究表明,多种中药及复方的活性成分对于肠道菌群具有调节作用,能维护肠道微生物生态系统的平衡。例如,茯苓中含有的多糖成分,具有增加益生菌含量、降低致病菌、增加肠道菌群多样性的作用^[27]。参苓白术散可以通过扶植双歧杆菌、抑制肠球菌等作用调节脾虚小鼠肠道菌群微生态^[28]。彭颖等^[29]发现,四君子汤、理中汤、补中益气汤这3种健脾补气方药对肠道菌群均有一定的调节作用,而健脾益气类方药对于气虚型偏头痛具有

较好的疗效。天麻钩藤饮是通过平肝熄风治疗偏头痛的常用方,治疗效果显著,温芝琪^[30-31]的研究显示,天麻-钩藤药对可以通过影响慢性偏头痛大鼠的肠道菌群结构和功能起到治疗偏头痛作用。除此之外,对于肝脾失调、气滞血虚型偏头痛逍遥散具有较为显著的疗效,研究表明逍遥散具有调节肠道菌群组成,增加菌群多样性及丰度等作用^[32-33]。以上研究均说明调节肝脾方药对肠道菌群及肠-脑轴的作用,因此从肝脾治疗偏头痛具有较高的可行性。

5 小结

“肝脾相关”是中医五脏相关学说的重要组成部分,广泛应用于多种临床疾病的诊治。“肠道菌群-肠-脑轴”与“肝脾相关”理论具有密切联系,通过对肠道菌群的调节可以有效改善偏头痛症状,这对从肝脾论治偏头痛具有重要的临床指导意义,也对以肠道菌群作为中医药治疗偏头痛的靶点提供了新的思路。◆

参考文献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [J]. Cephalgia: An International Journal of Headache, 2018, 38 (1): 1-211.
- [2] YU S, LIU R, ZHAO G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey [J]. Headache, 2012, 52 (4): 582-591.
- [3] 李园媛, 王德亮, 吴会玲. 偏头痛的中西医治疗研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24 (36): 4099-4102.
- [4] BURKE M J, JOUTSA J, COHEN A L, et al. Mapping migraine to a common brain network [J]. Brain: A Journal of Neurology, 2020, 143 (2): 541-553.
- [5] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis [J]. Physiological Reviews, 2019, 99 (4): 1877-2013.
- [6] WANG H X, WANG Y P. Gut Microbiota-brain Axis [J]. Chinese Medical Journal, 2016, 129 (19): 2373-2380.
- [7] HINDIYEH N, AURORA S K. What the Gut Can Teach Us About Migraine [J]. Current Pain and Headache Reports, 2015, 19 (7): 33.
- [8] TALAFI NOGHANI M, NAMDAR H. Migraine associated with gastrointestinal disorders: A pathophysiological explanation [J]. Medical Hypotheses, 2019, 125: 90-93.
- [9] PUJO J, DE PALMA G, LU J, et al. Gut microbiota modulates visceral sensitivity through calcitonin gene-related peptide (CGRP) production [J]. Gut Microbes, 2023, 15 (1): 2188874.
- [10] BARRETT E, ROSS R P, O'TOOLE P W, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine [J]. Journal of Applied Microbiology, 2012, 113 (2): 411-417.
- [11] STILLING R M, VAN DE WOUW M, CLARKE G, et al. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? [J]. Neurochemistry International, 2016, 99: 110-132.
- [12] GEURTS L, NEYRINCK A M, DELZENNE N M, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics [J]. Beneficial Microbes, 2014, 5 (1): 3-17.
- [13] MARTINS-OLIVEIRA M, AKERMAN S, HOLLAND P R, et al. Neuroendocrine signaling modulates specific neural networks relevant to migraine [J]. Neurobiology of Disease, 2017, 101: 16-26.
- [14] LIU Y, XU F, WHEATON A G, et al. The association between inflammatory bowel disease and migraine or severe headache among US adults: Findings from the National Health Interview Survey, 2015-2016 [J]. Headache, 2021, 61 (4): 612-619.
- [15] ARZANI M, JAHROMI S R, GHORBANI Z, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review [J]. The Journal of Headache and Pain, 2020, 21 (1): 15.
- [16] RADAT F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics [J]. Revue Neurologique, 2021, 177 (7): 821-826.
- [17] FERRARA L A, PACIONI D, DI FRONZO V, et al. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks [J]. Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases, 2015, 25 (4): 370-375.
- [18] DI LORENZO C, COPPOLA G, BRACAGLIA M, et al. Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study [J]. The Journal of Headache and Pain, 2016, 17: 58.
- [19] DE ROOS N M, GIEZENAAR C G T, ROVERS J M P, et al. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic® Barrier on migraine: results of an open-label pilot study [J]. Beneficial Microbes, 2015, 6 (5): 641-646.
- [20] STRAUBE A, MÜLLER H, STIEGELBAUER V, et al. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1020 patients [J]. MMW Fortschritte der Medizin, 2018, 160 (Suppl 5): 16-21.
- [21] 蔡光先, 刘柏炎. 肝脾相关的现代生物学基础探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28 (7): 1361-1362.
- [22] 陈英杰. “肝与大肠相通”探析 [J]. 中医研究, 2007, 20 (11): 3-8.
- [23] ILJAZI A, ASHINA H, LIPTON R B, et al. Dizziness and vertigo during the prodromal phase and headache phase of migraine: A systematic review and meta-analysis [J]. Cephalgia, 2020, 40 (10): 1095-1103.
- [24] RAN Y, YIN Z, LIAN Y, et al. Gradually shifting clinical phenomics in migraine spectrum: a cross-sectional, multicenter study of 5438 patients [J]. The Journal of Headache and Pain, 2022, 23 (1): 89.
- [25] LI H, LI T, BEASLEY D E, et al. Diet Diversity is Associated with Beta but not Alpha Diversity of Pika Gut Microbiota [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1169.
- [26] ALBENBERG L G, WU G D. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (6): 1564-1572.
- [27] 邹叶廷. 茯苓化学组分表征及其抗顺铂肠损伤作用初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [28] 丁维俊, 周邦靖, 翟慕东, 等. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29 (8): 530-533.
- [29] 彭颖, 金晶, 杨静玉, 等. 3种健脾补气方药对脾气虚证大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33 (21): 2530-2534.
- [30] 温芝琪. 天麻钩藤药对干预硝酸甘油致慢性偏头痛大鼠的血浆代谢组学和肠道菌群研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [31] WEN Z, HE M, PENG C, et al. Metabolomics and 16S rRNA Gene Sequencing Analyses of Changes in the Intestinal Flora and Biomarkers Induced by Gastrodia-Uncaria Treatment in a Rat Model of Chronic Migraine [J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 1425.
- [32] 陈斌, 徐嘉蔚, 彭杰, 等. 基于逍遥散及其拆方研究“肝病实脾法”对肝纤维化大鼠肠道菌群的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32 (4): 657-662.
- [33] 冯彦, 孟美黛, 冯建有, 等. 基于多维组学探究逍遥散低极性部位对CUMS模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. 药理学, 2020, 55 (2): 305-314.