

• 身心医学研究 •

慢性便秘与精神心理障碍的相关性研究

樊文彬¹, 蓝海波², 谢彦鹏¹, 杨向东^{3*}

【摘要】 慢性便秘与精神心理障碍关系密切。便秘可继发抑郁、焦虑、睡眠障碍、躯体化障碍和强迫症、认知功能障碍等精神心理障碍。本文就两者的症状表现及发病机制相关性展开讨论。慢性便秘导致精神心理障碍的原因考虑如下: 代谢产物影响, 肠道微生态引起5-羟色胺、短链脂肪酸改变, 下丘脑-垂体-肾上腺轴调节, 应用进化论学说。特殊情况包括长期应用阿片类药物导致的慢性便秘与精神心理障碍具有相关性。通过对慢性便秘与精神心理障碍的相关性进行综述, 旨在强调慢性便秘患者心理异常状态评估和治疗的必要性, 为多学科-团队(MDT)诊治模式提供依据, 对伴有精神心理障碍的慢性便秘的治疗思路和方法做出展望。

【关键词】 慢性病; 便秘; 情绪障碍; 心理障碍; 相关性

【中图分类号】 R 442.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.456

樊文彬, 蓝海波, 谢彦鹏, 等. 慢性便秘与精神心理障碍的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(34): 4272-4276. [www.chinagp.net]

FAN W B, LAN H B, XIE Y P, et al. Correlation between chronic constipation and mental disorders [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(34): 4272-4276.

Correlation between Chronic Constipation and Mental Disorders FAN Wenbin¹, LAN Haibo², XIE Yanpeng¹, YANG Xiangdong^{3*}

1.Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

2.Sichuan Intercontinental Gastrointestinal and Anorectal Disease Hospital, Chengdu 610031, China

3.Chengdu Anorectal Hospital, Chengdu 610031, China

*Corresponding author: YANG Xiangdong, Chief physician, Doctoral supervisor; E-mail: 350024790@qq.com

【Abstract】 Chronic constipation is closely related to mental disorders. Constipation can induce depression, anxiety disorders, sleep disorders, somatic disorders, obsessive-compulsive disorders, cognitive dysfunction and other mental disorders. We discussed the symptoms of chronic constipation and mental disorders, and the pathogenetic correlation between the two diseases. At present, the following reasons are considered for mental disorders caused by chronic constipation: effect of metabolites, changes of 5-hydroxytryptamine and short-chain fatty acids caused by intestinal gut microflora, regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the application of the theory of evolution. Special cases include chronic constipation are associated with psychosocial disorders caused by long-term opioid application. We reviewed the correlation between chronic constipation and mental disorders, aiming to emphasize the necessity of assessment and treatment of mental disorders in chronic constipation patients, and to provide a reference for the multidisciplinary team model, and for the prospect development of treatment ideas and methods of chronic constipation with mental disorders.

【Key words】 Chronic disease; Constipation; Mood disorders; Mental disorders; Correlation

随着饮食结构的改变及社会因素的影响, 便秘的发病率明显上升^[1-2], 对人类健康构成严重威胁。多项研究证实, 慢性便秘与精神心理障碍关系密切。成都肛肠专科医院自

2010年建立便秘专科以来, 已收治慢性便秘患者5 000余例。临床数据证实, 慢性便秘患者多并发精神心理障碍^[3-4], 如抑郁、焦虑、睡眠障碍、躯体化障碍和强迫症、认知功能障碍等。因此, 将患者心理状态评估指标纳入便秘诊治的多学科-团队(multi-disciplinary team, MDT)模式, 具有重大的临床意义^[5]。本文就两者的症状表现、发病机制等一系列相关性研究展开讨论, 以期慢性便秘与精神心理障碍多学科协作诊治提供理论依据。

1 慢性便秘的定义和分类

便秘是指在多种致病因素作用下, 结直肠、肛门的结构

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项项目(2018QN021)

1.610072 四川省成都市, 成都中医药大学附属医院

2.610031 四川省成都市, 四川洲际胃肠肛门病医院

3.610031 四川省成都市, 成都肛肠专科医院

*通信作者: 杨向东, 主任医师, 博士生导师;

E-mail: 350024790@qq.com

和功能发生改变,临床出现排便困难、排便量少、排便次数减少或排便不尽感及相关不适等主要表现的一类疾病。相关指南指出,慢性便秘的病程至少为6个月^[6]。大多数临床医生认为,慢性便秘的特征是肠蠕动异常和/或频率增加或减少排泄症状,但患者对便秘主观感觉差异很大,包括可能不符合官方定义的症状^[7]。

慢性便秘分为功能性和器质性,不少药物也可引起便秘。绝大部分慢性便秘为功能性便秘^[8],其病理生理学机制尚未完全阐明,可能与结肠传输和排便功能紊乱有关。根据功能性便秘患者肠道动力和肛门直肠功能改变特点将功能性便秘分为慢传输型便秘、排便障碍型便秘、混合型便秘和正常传输型便秘4型,可根据临床特点进行初步判断。(1)慢传输型便秘:结肠传输延缓主要症状为排便次数减少、粪便干硬、排便费力^[9]。(2)排便障碍型便秘:即功能性排便障碍,既往称之为出口梗阻型便秘,主要表现为排便费力、排便不尽感、排便时肛门直肠堵塞感、排便费时、需要手法辅助排便等。(3)混合型便秘:患者存在结肠传输延缓和肛门直肠排便障碍的证据。(4)正常传输型便秘:便秘型肠易激综合征多属于这一型,患者的腹痛、腹部不适与便秘相关^[10]。

2 慢性便秘与精神心理障碍共病的现状

2.1 对普通人群的调查 阚志超等^[11]对天津地区7220例成年人的118项疾病相关因素进行调查,结果显示心理因素与慢性功能性便秘(chronic functional constipation, CFC)的发病关系密切,焦虑、抑郁者的CFC发病率高;睡眠较差者发病率达34.1%;军人、警察发病率高达21.3%;情绪波动及长期较大精神压力可能为CFC的发病原因。瑞士一项历时28年针对中青年胃肠道症状的流行病学普查,研究人员对参与者进行了“结构式精神病理学访谈和心理障碍对流行病学的社会影响的评定”(SPIKE)。结果显示:女性胃肠疾病发生率明显高于男性,疲劳、神经衰弱是主要病因。胃肠道疾病与焦虑、恐惧症及惊恐障碍有明显的相关性,精神病学和/或心理治疗结合有助于治疗^[12]。

2.2 慢性便秘伴发精神心理障碍

2.2.1 抑郁、焦虑 慢性便秘患者较正常人存在更多的心理问题,以焦虑和抑郁最为突出^[13]。2012年我国对慢性便秘患者的多中心调查研究显示,38.3%的患者在3个月内情绪沮丧,9.4%经常情绪低落^[14]。北京10家医院561例门诊慢性便秘患者的心理状况调查显示:慢性便秘患者焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)的异常率分别为29.7%和50.7%。女性重度慢性便秘患者伴有焦虑、抑郁的比例较高^[15]。一项对50例老年慢性便秘患者的研究显示,38%患有抑郁症。其中结肠传输功能正常组抑郁症占89%,焦虑症占37%^[16]。陈慎等^[17]对98例就诊的老年慢性便秘患者进行心理测评,显示老年慢性便秘患者存在抑郁、焦虑等症状,生理和心理问题常共存。

2.2.2 睡眠障碍 46.83%的CFC患者存在明显的睡眠障碍,导致患者焦虑和抑郁情绪加重,生活质量受影响^[18]。张郭莺等^[4]的临床研究显示,56%的顽固性便秘患者睡眠差,52%

认为生活影响很大,32%的患者想结束生命。一项对126例门诊慢性便秘患者的问卷调查显示:睡眠障碍组排便不尽感和肛门阻塞感发生率分别为84.7%和72.9%,高于睡眠正常组的61.2%和55.2%。睡眠障碍和相关的焦虑、抑郁可能加重慢性便秘患者的临床症状,影响健康相关的生活质量^[19]。

2.2.3 躯体障碍和强迫症 目前报告的慢性便秘史与女性的强迫症有明显的联系^[20]。便秘患者大脑半球的前脑存在不对称的活动异常,可能导致躯体化障碍和强迫症。一项对51例强迫症患者的回顾性调查显示,患者便秘并使用泻药的比例达31.4%^[21]。

2.2.4 认知功能障碍 慢性便秘还可引起视觉传输和信息处理的异常,进而导致认知功能障碍^[22]。采用BGI-500测序技术对大鼠模型海马的转录变化研究显示:差异表达基因主要参与调节血红蛋白结合和氧化应激,进而导致红细胞载氧功能下降。在生物学途径上,可通过相关二乙二醇丁二酸聚酯(DEGS)推测胆碱能系统是否紊乱。研究证实慢性便秘对认知功能产生副作用,这为理解与认知功能相关的情绪障碍提供了新思路^[23]。成都肛肠专科医院通过外科手术治愈伴有精神分裂症的慢性顽固性便秘20余例,伴有帕金森病的慢性顽固性便秘1例,采用MDT治疗后精神疾病病情均有不同程度的好转。

3 慢性便秘伴发精神心理障碍的机制

3.1 代谢产物学说 结直肠肛门是营养物质吸收和代谢物质排泄的场所,含种类繁多、数量庞大的微生物及代谢产物^[3],其中包括氨气、硫化氢、吲哚等20多种有害物质。慢性便秘影响代谢产物的正常排泄。

3.1.1 氨中毒学说 肠道菌群产生的神经递质或神经毒性物质可通过循环系统进入大脑,影响神经功能,氨气为神经毒性物质之一^[24]。氨进入脑组织后与 α -酮戊二酸结合,生成谷氨酸。谷氨酸可通过减少三羧酸循环中间产物 α -酮戊二酸影响糖代谢;又可消耗大量还原型辅酶I致三磷酸腺苷(ATP)缺乏。脑干ATP及磷酸肌酸水平的下降,可导致氨中毒性精神心理障碍。此外,脑氨增多可使脑内兴奋性神经递质(谷氨酸和乙酰胆碱)减少和抑制性神经递质(γ -氨基丁酸和谷氨酰胺)增多,导致中枢神经系统功能紊乱^[3]。

3.1.2 硫化氢 硫化氢与中枢神经系统疾病如卒中、阿尔兹海默症等相关。硫化氢在哺乳动物的大脑中充当气体信号分子,具有维持钙稳态、抑制氧化应激和调节神经信号等生理功能。研究表明,控制硫化氢的含量能够在多种疾病模型中起保护性治疗作用^[25]。体内硫化氢超出生理水平,则可引起大脑的毒性反应。抑制突触传递,损害突触后神经元产生的兴奋性突触后电位;通过灭活细胞色素氧化酶(aa3)干扰细胞的有氧呼吸,导致脑神经元出现水肿坏死和内容物〔如乳酸脱氢酶(LDH)〕等的释放^[26]。

3.1.3 吲哚 研究发现,吲哚在体外可抑制由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)介导的核转录因子(nuclear transcription factors kappa B, NF- κ B)的激活、致炎因子白细胞介素-8(IL-8)的分泌和致病性大肠埃希菌对上

皮细胞的黏附,还可促进白细胞介素-10(IL-10)的表达,由此推测其可能具有通过影响肠道炎症反应以间接调节神经系统的潜能^[27]。

3.2 肠道微生态与神经系统的关联性 最新研究表明,在焦虑、抑郁、认知障碍和自闭症谱系障碍(ASD)中,肠道和大脑之间存在通讯交流。肠道菌群是中枢神经系统发育、成熟的重要调节者,是精神健康与疾病的杠杆^[28-29]。通过对饮食性肥胖(DIO)小鼠的行为和胰岛素作用的研究,发现肠道菌群的变化可以调控大脑胰岛素信号和代谢水平,进而影响神经行为的改变^[30]。便秘患者存在肠道菌群结构的异常,慢性便秘患者粪便中双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、链球菌属等优势菌群数量较健康人群明显下降,肠杆菌属、大肠埃希杆菌、金黄葡萄球菌、真菌等潜在致病菌数量明显升高,且上升趋势与便秘的严重程度呈正相关^[31]。慢性便秘使肠道微生物群产生变化,通过影响肠道微生态进而影响神经行为的改变,导致精神心理疾病的产生。

3.2.1 5-羟色胺(5-HT) 5-HT信号系统在胃肠道功能紊乱及肠-脑互动中发挥着重要作用,参与调节人体情绪、睡眠、食欲和代谢活动等多种生理功能^[32]。人体约95%的5-HT在肠道中合成,肠道微生态与5-HT的产生、分泌关系密切。神经营养因子5-HT及其受体的改变为诸多神经精神疾病的发病机制^[27]。由此推测,肠道微生态中5-HT的改变可能为慢性便秘导致精神心理障碍的原因之一。

3.2.2 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA) SCFA为肠道微生物的代谢产物,大脑神经元中存在SCFA受体[G蛋白偶联受体(GPR41, GPR43)],推测SCFA与神经系统的生长发育相关。双歧杆菌可增加肠道SCFA的产生,并促使大脑中SCFA的水平明显增加^[33]。前期研究发现,CFC患者结肠中的SCFA和SCFA受体明显降低,可能为便秘导致精神心理障碍的原因之一。

3.2.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA轴) 陈启仪等^[28]最新研究发现,移植CFC患者的菌液3周后,大鼠血浆中促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮明显增加,结肠运动功能明显受损。间接推测,肠道菌群影响HPA轴的活性,进而导致慢性便秘。通过对40篇HPA轴与抑郁症的相关性文献的回顾性分析发现:HPA轴对抑郁症诊断的灵敏度高,HPA轴功能改变同抑郁症发病及症状存在相关性,对评价抑郁症患者症状是否复发,指导维持治疗用药方面可提供一定的客观依据^[34]。可见,HPA轴活性既有导致慢性便秘的可能,也是诊断抑郁症的高敏指标。

3.2.4 应用进化论学说 肠道菌群不仅调控肠道活动,还可通过“脑-肠-菌群”轴影响,调控宿主的脑功能和行为。应用进化理论的解释是共生生物已经进化到了为了自身利益而操纵宿主行为。该理论可解释慢性便秘患者常伴有焦虑、抑郁等精神心理障碍的现象^[35]。

3.3 阿片类及受体学说 还有一种特殊类型便秘,长期服用阿片类药物导致的慢性便秘(opioid-induced constipation, OIC)。随着阿片类药物治疗癌症性疼痛和非癌症性疼痛的日

益增加,其带来的便秘问题日趋常见^[36]。阿片类药物具有较强的止泻作用,长期服用可引起肠功能障碍,其引起便秘的机制如下:阿片类受体分为 μ 、 δ 、 κ 3种,其中 μ 和 δ 受体结合抑制腺苷酸和神经末梢钙离子通道,激活钾离子通道,减少神经递质的释放。3种受体与肠间神经元释放乙酰胆碱和抑制运动神经元释放嘌呤/一氧化氮有关,均可抑制推进运动。 μ 、 δ 受体还能抑制黏膜下分泌运动神经元,减少水液进入肠腔^[37]。研究显示,阿片类药物可导致注意力、注意集中能力、工作记忆、视空间计划、视觉图形再认、配对联想学习和精神运动速度的损害^[38]。阿片类药物短期使用常导致广泛认知功能损害,长期损害常和执行功能相关^[39]。

4 小结

慢性便秘与精神心理障碍关系密切,两者在症状表现及发病机制方面均具有一定相关性。慢性便秘导致精神心理障碍目前可能有如下原因:堆积的代谢产物包括氨气、硫化氢、吲哚等多种有害物质对神经系统的影响;肠道微生态引起5-HT、SCFA、HPA轴的改变,通过影响肠道微生物群进而影响神经行为的改变;应用进化论阐述慢性便秘患者的肠道菌群为自身利益调控宿主的脑功能和行为进而出现精神心理障碍;特殊情况包括长期应用阿片类药物导致的慢性便秘与精神心理障碍具有相关性等。这些机制并非相互独立,而是交互作用互相影响,目前研究基础对此复杂网络关系仍知之甚少,尚待多学科的进一步合作研究。

通过对慢性便秘与精神心理障碍的相关性进行探讨,旨在强调对慢性便秘患者心理异常状态进行评估和治疗的必要性,以为慢性便秘的MDT诊治模式提供参考,同时对慢性便秘的预防方法和治疗思路做出展望。适当补充益生菌、开展粪菌移植不失为“脑-肠轴”理论下治疗慢性便秘的重要趋势。合理的健康教育有助于建立患者对医生的信任,提高治疗的顺应性,改善患者的精神心理状态,提高生活质量,从而确保便秘的治疗效果。

作者贡献:樊文彬负责文献/资料收集、论文撰写;蓝海波、谢彦鹏负责文献/资料收集;杨向东负责文章的构思与设计、文章的质量与审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHOUNG R S, III G R L, SCHLECK C D, et al. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988—2003 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26 (11/12): 1521-1528. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03540.
- [2] SUARES N C, FORD A C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2011, 106 (9): 1582-1591. DOI: 10.1038/ajg.2011.164.
- [3] 杨向东, 杨玉刚. 便秘导致精神心理障碍的探讨 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2009, 29 (7): 52-54.
YANG X D, YANG Y G. Discussion on the mental disorder caused by

- constipation [J]. Chinese Journal of Coloproctology, 2009, 29 (7): 52-54.
- [4] 张郭莺, 杨向东. 顽固性便秘和痔患者患病行为比较研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14 (12): 985. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.12.024.
ZHANG G Y, YANG X D. Stubborn sex constipation and hemorrhoids behavior patients with comparative study [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2011, 14 (12): 985. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.12.024.
- [5] FANG Z, HUANG Z. Multidisciplinary-team approach in diagnosis and treatment of patients with chronic constipation [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 20 (12): 1342-1344.
- [6] 全国便秘联谊会, 中国医师协会肛肠分会, 中国民族医药学会肛肠分会, 等. 2017 版便秘的分度与临床策略专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21 (3): 345-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.03.020.
National Constipation Association, Anorectal Branch of Chinese Medical Association, Anorectal Branch of Chinese Society of Ethnic Medicine, et al. Expert consensus on classification and clinical strategy of constipation (2017 edition) [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2018, 21 (3): 345-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.03.020.
- [7] STALLER K. Refractory constipation: what is the clinician to do? [J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2018, 52 (6): 490-501. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001049.
- [8] 郭晓峰, 柯美云, 王智凤, 等. 慢性便秘的动力障碍分型及其对治疗的指导意义 [J]. 胃肠病学, 2003, 8 (4): 200-203. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2003.04.003.
GUO X F, KE M Y, WANG Z F, et al. The patterns of motor dysfunction in patients with chronic constipation and the guiding roles in its management [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2003, 8 (4): 200-203. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2003.04.003.
- [9] BHARUCHA A E, WALD A M. Anorectal disorders [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105 (4): 786. DOI: 10.1038/ajg.2010.70.
- [10] WEINLAND S R, MORRIS C B, HU Y, et al. Characterization of episodes of irritable bowel syndrome using ecological momentary assessment [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106 (10): 1813-1820. DOI: 10.1038/ajg.2011.170.
- [11] 阚志超, 姚宏昌, 龙治平, 等. 天津市成年人慢性便秘调查及相关因素分析 [J]. 中华消化杂志, 2004, 24 (10): 612-614. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2004.10.011.
KAN Z C, YAO H C, LONG Z P, et al. The prevalence of adult's chronic constipation in Tianjin and its associated pathogenetic factors [J]. Chinese Journal of Digestion, 2004, 24 (10): 612-614. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2004.10.011.
- [12] AVRAMIDOU M, ANGST F, ANGST J, et al. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years [J]. BMC Gastroenterology, 2018, 18 (1): 21. DOI: 10.1186/s12876-018-0749-3.
- [13] HOSSEINZADEH S T, POORSAADATI S, RADKANI B, et al. Psychological disorders in patients with chronic constipation [J]. Gastroenterology & Hepatology from Bed to Bench, 2011, 4 (3): 159-163.
- [14] 朱丽明, 方秀才, 刘诗, 等. 全国多中心慢性便秘患者情绪和睡眠状况的调查 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (32): 2243-2246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.32.005.
ZHU L M, FANG X C, LIU S, et al. Multi-centered stratified clinical studies for psychological and sleeping status in patients with chronic constipation in China [J]. National Medical Journal of China, 2012, 92 (32): 2243-2246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.32.005.
- [15] WU J N, LIU X H, LIU W, et al. Investigation of mental-psychological status and quality of life in chronic constipation outpatients [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2009, 29 (3): 237-239.
- [16] 张瑛华, 徐丽姝, 叶瑞繁. 老年慢性便秘与精神心理因素关系的研究 [J]. 实用医学杂志, 2007, 23 (13): 2030-2031. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2007.13.035.
ZHANG Y H, XU L S, YE R F. Relationship between chronic constipation and psychosocial factors in the elderly [J]. Journal of Practical Medicine, 2007, 23 (13): 2030-2031. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2007.13.035.
- [17] 陈慎, 季冬霞. 老年慢性便秘患者的心理因素调查 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (7): 1506-1507. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.07.091.
CHEN S, JI D X. Psychological factors in elderly patients with chronic constipation survey [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32 (7): 1506-1507. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.07.091.
- [18] JIANG Y, TANG Y R, XIE C, et al. Influence of sleep disorders on somatic symptoms, mental health, and quality of life in patients with chronic constipation [J]. Medicine, 2017, 96 (7): e6093. DOI: 10.1097/md.0000000000006093.
- [19] 姜亚, 汤玉蓉, 谢忱, 等. 睡眠障碍和相关焦虑、抑郁对 126 例慢性便秘患者的影响 [J]. 中华消化杂志, 2016, 36 (5): 331-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.009.
JIANG Y, TANG Y R, XIE C, et al. Impact of sleep disorders and related anxiety and depression on 126 patients with chronic constipation [J]. Chinese Journal of Digestion, 2016, 36 (5): 331-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.009.
- [20] NORTH C S, NAPIER M, ALPERS D H, et al. Complaints of constipation in obsessive-compulsive disorder [J]. Annals of Clinical Psychiatry, 1995, 7 (2): 65-70. DOI: 10.3109/10401239509149029.
- [21] LI J B, ZHOU W H, LU Q Q, et al. Laxative use and clinical correlates in hospitalized patients with obsessive-compulsive

- disorder: a retrospective descriptive study [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2018, 14 (2): 933-936. DOI: 10.2147/NDT.S151396.
- [22] LI X, FENG R, WU H, et al. Psychological characteristics and GoNogo research of patients with functional constipation [J]. *Medicine*, 2016, 95 (52): e5685. DOI: 10.1097/MD.0000000000005685.
- [23] LI Y, SHI L, YUE L, et al. Hippocampal gene expression profiling in a rat model of functional constipation reveals abnormal expression genes associated with cognitive function [J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 675 (5): 103-109. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.03.023.
- [24] 李同据, 赵阳, 董国明, 等. 肠道菌群与阿尔茨海默病 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2016, 59 (1): 15-19, 32. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2016.01.003.
LI T J, ZHAO Y, DONG G M, et al. Gut microbiota and Alzheimer's disease [J]. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 2016, 59 (1): 15-19, 32. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2016.01.003.
- [25] 李康琪, 张广钦. 硫化氢对中枢神经系统作用的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15 (10): 1183-1188.
LI K Q, ZHANG G Q. Research advances of the effects of hydrogen sulfide on central nervous system [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2010, 15 (10): 1183-1188.
- [26] 刘登群, 胡志安. 中枢神经系统 H₂S 的作用及机制研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2004, 35 (2): 170-173. DOI: 10.1088/1009-0630/6/5/011.
LIU D Q, HU Z A. Roles of hydrogen sulphide played in central nervous system [J]. *Progress in Physiological Science*, 2004, 35 (2): 170-173. DOI: 10.1088/1009-0630/6/5/011.
- [27] BANSAL T, ALANIZ R C, WOOD T K, et al. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107 (1): 228-233. DOI: 10.1073/pnas.0906112107.
- [28] 陈启仪, 姜军. 功能型便秘与脑-肠-菌群轴的关系 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20 (12): 1345-1347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.005.
CHEN Q Y, JIANG J. Relationship between functional constipation and brain-gut-microbiota axis [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2017, 20 (12): 1345-1347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.005.
- [29] SHARON G, SAMPSON T R, GESCHWIND D H, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. *Cell*, 2016, 167 (4): 915. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.027.
- [30] MARION S, CLÉMENTE H, JULIAN A P, et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism [J]. *Molecular Psychiatry*, 2018, 23 (12). DOI: 10.1038/s41380-018-0086-5.
- [31] ELENI M, ALEXIOU V G, GEORGE P, et al. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review [J]. *BMC Gastroenterology*, 2008, 8 (1): 5. DOI: 10.1186/1471-230X-8-5.
- [32] 王李, 童卫东. 基础研究在慢性便秘临床疗效提高中的推进作用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20 (12): 1348-1350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.006.
WANG L, TONG W D. Promotion of basic research in efficacy enhancement of chronic constipation [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2017, 20 (12): 1348-1350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.006.
- [33] NØHR M K, PEDERSEN M H, GILLE A, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes [J]. *Endocrinology*, 2013, 154 (10): 3552-3564.
- [34] 李喆, 孙学礼. 下丘脑-垂体-肾上腺轴与抑郁症的相关性 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10 (42): 130-133. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2006.42.058.
LI Z, SUN X L. Correlation between hypothalamus-pituitary-adrenal gland and depression [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2006, 10 (42): 130-133. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2006.42.058.
- [35] JOHNSON K V A, FOSTER K R. Why does the microbiome affect behaviour? [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018: 1. DOI: 10.1038/s41579-018-0014-3.
- [36] 方秀才. 罗马IV功能性肠病诊断标准的修改对我国的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26 (5): 481-483. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.05.001.
FANG X C. Do the changes of Rome IV diagnostic criteria for functional bowel diseases impact our practice? [J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 26 (5): 481-483. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.05.001.
- [37] GALLIGAN J J, AKBARALI H I. Molecular physiology of enteric opioid receptors [J]. *Am J Gastroenterol Suppl*, 2014, 2 (1): 17-21. DOI: 10.1038/ajgsup.2014.5.
- [38] GRUBER S A, SILVERI M M, YURGELUN-TODD D A. Neuropsychological consequences of opiate use [J]. *Neuropsychology Review*, 2007, 17 (3): 299-315. DOI: 10.1007/s11065-007-9041-y.
- [39] 武力勇, 贾建平. 精神活性物质所致认知功能障碍的研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2008, 34 (1): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2008.01.021.
WU L Y, JIA J P. Research progress on cognitive dysfunction caused by psychoactive substances [J]. *Chinese Journal of Nerves and Mental Diseases*, 2008, 34 (1): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2008.01.021.

(收稿日期: 2019-02-22; 修回日期: 2019-06-27)

(本文编辑: 毛艳红)