

肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展

吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 田俊生*

山西大学 中医药现代研究中心, 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 抑郁症的发病率呈逐年上升趋势, 但至今其发病机制并没有完全阐明。尽管不断有新的抗抑郁药物问世, 但减轻药物的不良反应及根治抑郁症仍然是一大难题。国内外越来越多的研究已证实, 菌群紊乱及其代谢失调与抑郁症发生发展息息相关。对脑-肠轴的现代与传统研究、肠道菌群及其代谢产物与抑郁症的相关性、中药对肠道菌群及其代谢产物的矫正作用进行综述, 为阐明抑郁症的发病机制和中药抗抑郁作用机制研究提供参考。

关键词: 肠道菌群; 菌群代谢产物; 抑郁症; 中药; 脑-肠轴

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)14-4713-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.14.031

Research progress on gut microbiota and its metabolites in treating depression with traditional Chinese medicine

WU Zhen-ning, WANG Qi, QIN Xue-mei, TIAN Jun-sheng

Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: The incidence of depression is increasing year by year, but its pathogenesis has not been fully elucidated so far. Although new antidepressant drugs continue to be developed, it remains a challenge to reduce adverse drug reactions and cure depression. In addition, an increasing number of studies at home and abroad have confirmed that disorders of gut microbiota and their metabolic dysregulation are closely related to the development of depression. The differences in gut microbiota between healthy people and patients with depression, the relationship between gut microbiota and its metabolites and depression, as well as the correction effect of traditional Chinese medicine intervention on gut microbiota and its metabolites were reviewed, to provide reference for elucidating the pathogenesis of depression and the anti-depression mechanism of traditional Chinese medicine.

Key words: gut microbiota; microbiota metabolites; depression; traditional Chinese medicine; brain-gut axis

抑郁症是一种常见的对患者身心健康具有严重影响的精神性疾病, 临床上主要表现为持续的情绪低落、行为和思维迟缓、意志消沉、注意力难以集中、常带有负罪感及认知功能发生改变等症状。全球抑郁症总患病数已超过 4 亿, 且发病率仍在逐年增加, 已经成为全球范围公认的健康难题。预计到 2030 年, 抑郁症将成为除心脑血管疾病外威胁人类健康的首要疾病^[1]。目前, 抑郁症的治疗仍以服用

化学药为主, 该类物质虽然可以缓解患者的抑郁症状, 但容易引起诸多不良反应。近年来, 国内外多项研究表明肠道菌群动态平衡和代谢紊乱可能是诱发抑郁症的潜在因素。

肠道菌群是由寄生在机体肠道内的细菌、真菌、病毒等微生物组成的群落, 是组成和保护机体肠道黏膜的一道生物屏障。肠道菌群被描述为机体进行新陈代谢的“虚拟器官”^[2-3], 可以与宿主进行交流,

收稿日期: 2023-01-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074147); 山西省基础研究计划项目 (202103021224026); 山西省重点研发计划项目 (202102130501010); 山西省科技厅平台基地项目 (202105D121009, 202204010931030)

作者简介: 吴振宁 (1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理作用机制。E-mail: wzn107813@163.com

***通信作者:** 田俊生, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药理与新药研发研究。Tel: (0351)7019297 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

并执行许多生理功能。肠道菌群在健康宿主体内呈动态平衡,但易受到内外环境因素的影响,导致菌群发生紊乱,增加宿主对疾病的易感性,不仅影响机体的基础性生物代谢和免疫系统的功能,还会引发胃肠道疾病及对大脑和中枢神经的功能产生负面影响^[4]。肠道菌群作为宿主肠道与大脑间的关键调节因子,与宿主的中枢神经系统存在双向交流,驱动大脑影响菌群的组成,进而影响宿主脑部功能^[5]。

中药对疾病治疗具有良好的疗效,且具有活性成分多、靶点机制多、不良反应小等特点^[6-7]。口服中药在体内主要通过肝脏和肠道菌群进行代谢,容易受到胃肠道环境、肠道菌群及其代谢酶系的影响,发生一系列的生物转化反应。中药和肠道微生物之间的作用主要体现在 2 个方面:(1) 中药可以把菌群当作干预的靶点,调节肠道菌群的数量、结构和功能;(2) 菌群可以通过复杂的生物转化对中药活性成分进行分解代谢或修饰,从而改变活性成分的利用度,促进其功效。

本文通过对脑-肠轴的现代与传统研究、肠道菌群及其代谢产物与抑郁症的相关性、中药对肠道菌群及其代谢产物的矫正作用进行综述,为阐明抑郁症的发病机制和中药抗抑郁机制研究提供参考。

1 脑-肠轴的现代与传统研究

脑-肠轴由机体大脑、肠道及肠道内所包含的微生物所构成,是胃肠道和大脑间的双向信号调节机制^[8-9],主要包括肠道微生物群、中枢神经系统、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)、胃肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)、神经内分泌系统、免疫系统、循环系统及下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)^[10-11]。脑与肠道间复杂的互作关系不仅可以协调整合胃肠道功能,而且对情绪意志、社交活动及更高的认知功能具有明显的影响^[12]。此外,脑-肠轴中任何环节出现异常(如 ANS 异常、HPA 轴异常、肠神经系统异常、循环系统异常等)都极有可能诱导抑郁症的发作。

传统中医理论上并没有提出关于脑-肠轴的明确概念,但中医治病强调“天人合一”的整体观及辨证论治的方法,认为人与外界环境及各脏腑、组织是一个完整的有机体,存在着密不可分的联系。脑-肠轴涉及多个系统的复杂网格,且各系统间互相联系和影响,将肠道和大脑连接起来,符合中医理论的整体观念^[10,13-14]。且在中医传统理论中,心为

君主之官,神明之府,藏神,主宰神明,为五脏六腑之大主;脑为元神之府,代心统神^[15],即中医认为人的精神意志和情志活动是以人的五脏所化精气为基础,水谷精微物质随气机升降浮沉、上滋脑髓,进而形成神明共统^[14]。“神者,水谷之精气也”,而“水谷”精微物质主要通过胃和肠而产生,通过经络通路循行至全身,充养脑髓^[16],进而造就“水谷”与“神”的系统统一,相互制衡。此外,脑位居头部,于人体上部,肠位居腹部,于人体至下部,二者虽距离较远,但从经络通路循行及中医整体观来看却有着千丝万缕的联系。

2 肠道菌群及其代谢产物和抑郁症的相关性

2.1 健康人群与抑郁症患者肠道菌群的差异

成年健康人群的肠道内具有 1000 多种微生物,数量级可达 $10^{13} \sim 10^{14}$,其所编码的基因数是人体自身基因总数的 150 倍^[17]。肠道细菌的总质量约 1 kg,相当于人体大脑的质量,故又被称为“第二基因库”或“第二大脑”,与宿主的健康有着密切的关系^[18]。在健康个体中,肠道菌群按照一定比例在肠道内定居繁殖,同时与肠道黏膜屏障及抑菌物质共同维持肠道微生态的相对平衡和稳定。肠道菌群可以归属于拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门,且这 4 个门水平的菌占据肠道细菌数量的 99%^[18-19]。肠道菌群在长期进化过程中,通过宿主的自身适应和自然选择,不同种的菌群之间,菌群与宿主之间,菌群、宿主与环境之间,始终处于动态平衡过程,形成一个互相依存、制约的系统。肠道微生物对系统代谢稳态具有重要影响,健康的肠道微生物对宿主的整体健康具有重要作用。

临床研究表明,抑郁症患者肠道菌群稳态发生紊乱,以菌群的多样性和相对丰度改变为主要特征。在门水平,Jiang 等^[1]发现抑郁症患者的肠道菌群中拟杆菌门、放线菌门及变形菌门的相对丰度显著升高,而厚壁菌门的丰度显著降低。在属水平,乳酸杆菌属、双歧杆菌属、粪球菌属和瘤胃球菌属丰度降低,而普雷沃氏菌属丰度增加^[20-21]。而通过给抑郁患者和抑郁动物补充 *Bifidobacterium breve* CCFM1025、*Bifidobacterium breve* Bif11 等可以缓解其抑郁行为,其抗抑郁机制包括减轻 HPA 轴的过度应答和抑制炎症因子表达、增强肠道和大脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达、改善短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)代谢紊乱和肠道通透性损伤^[22-24]等。更有研究表明抑郁

症的严重程度与放线菌门和拟杆菌门微生物群的相对丰度相关^[25]。综上,表明抑郁症患者和抑郁动物模型的肠道菌群发生紊乱,但能否作为与健康人群明确区分的依据仍需进一步研究证实。

2.2 肠道菌群代谢物和抑郁症的相关性

机体内肠道菌群可以通过吸收营养物质,将其代谢成对机体有益的产物,如 SCFAs、支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)、胆汁酸类、单胺类物质、色氨酸、大麻素等。这些菌群代谢产物是菌群与宿主沟通的媒介,对维持宿主生理尤为重要。菌群代谢产物可以直接或间接的透过肠道屏障,与肠道外的器官进行交流,从而影响宿主的生理功能。肠道菌群功能紊乱或代谢失调会诱发大脑炎症,导致抑郁症、焦虑症等神经性疾病的发作。

2.2.1 SCFAs 与抑郁症 SCFAs 是抑郁症的“生物标志物”,是肠道和大脑间相互交流的关键通讯物质,主要是肠道微生物将难以消化的膳食纤维等物质通过发酵得到的代谢产物,少部分通过有机酸和氨基酸代谢而来^[26]。Wu 等^[27]发现慢性应激诱导的抑郁小鼠 SCFAs 含量显著降低,且部分相对丰度降低的菌群与 SCFAs 的合成呈显著正相关。厌氧类杆菌、双歧杆菌和乳杆菌等是产生 SCFAs 的主要菌,厚壁菌门和拟杆菌门会优先产生丙酸^[28]。Li 等^[29]发现慢性不可预知性温和应激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠在接受丙酸盐治疗后,可显著改善其抑郁样行为。

在脑-肠轴中,SCFAs 可以直接作用于肠黏膜,改善肠道屏障的健康状况,防止肠道内微生物和脂多糖的外泄;还可以透过肠道屏障,间接调节神经炎症反应,最终改善抑郁症^[30]。SCFAs 缓解抑郁症的机制主要包含 3 个方面:(1)HPA 轴途径,SCFAs 可以减少盐皮质激素受体和促肾上腺皮质激素释放因子的基因表达水平,从而减轻抑郁症引起的 HPA 轴应答程度^[31];(2)色氨酸途径:色氨酸羟化酶 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)可以催化色氨酸形成 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP),5-羟色氨酸脱羧酶再将 5-HTP 转化成 5-HT,而 SCFAs 可以调节 TPH1 表达影响中枢神经递质 5-HT 的形成,进而缓解抑郁症^[32];(3)炎症反应途径,SCFAs 通过维持肠道健康状况和下调免疫炎症过程,对肠道完整性产生多种有益作用,进而达到抗炎效果^[33]。

2.2.2 BCAAs 与抑郁症 BCAAs 是亮氨酸、异亮

氨酸和缬氨酸 3 种常见氨基酸的统称,是目前机体健康的“潜在生物标志物”,在蛋白质合成、胰岛素和生长激素等激素的分泌与释放过程中具有重要作用^[34-35]。牛奶、肉类、乳制品等富含高蛋白的食物中含有大量的 BCAAs。Koochakpoor 等^[36]发现抑郁症患者的 BCAAs 水平显著降低,而通过增加高蛋白膳食的摄入可以显著增加血清中 BCAAs 的水平。BCAAs 自身并不是合成神经递质的前体物质,但其含量变化可间接影响大脑中其他氨基酸的有效性和可用性,进而对神经递质前体水平和机体的情感状态产生间接影响。Nasrallah 等^[37]发现通过给慢性社交挫败应激抑郁(chronic social defeat stress depression, CSDS)小鼠补充 BCAAs,发现 BCAAs 可以激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α /纤维连接蛋白 III 型结构域包含蛋白 5/脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号通路,增加海马中 BDNF 水平,从而缓解社交逃避行为;同时,给予 CSDS 小鼠高蛋白食物或加强运动亦可激活 BDNF 通路。Baranyi 等^[38]通过研究 BCAAs 是否在重度抑郁症患者中发生改变,发现缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸浓度与汉密尔顿抑郁评定量表和贝克抑郁量表得分呈显著负相关,且哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)表达显著降低,表明 BCAAs 的确实可以抑制 mTOR 途径,mTOR 及其上游和下游信号有望开发为新型抗抑郁药的重要靶点。

2.2.3 胆汁酸类与抑郁症 胆汁酸类是胆固醇类物质经过复杂的酶促反应在肝脏内产生,分泌到肠道的代谢产物,主要包括胆酸和鹅脱氧胆酸。大约 95% 的初级胆汁酸经过肠-肝循环被重新吸收到肝脏中,仅有 5% 的初级胆汁酸在肠道内通过菌群进行结构修饰,转化为次级或三级胆汁酸。胆汁酸类对肠道具有局部洗涤作用,还可以促进营养物质的消化和吸收等。在一定程度上,胆汁酸类的生理作用依赖于其化学结构和物理性质,而胆汁酸类的结构需要肠道微生物进行进一步修饰^[39]。

胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)是肠道微生物生长、繁殖过程中的代谢产物。BSH 能够水解结合态胆盐生成氨基酸和游离胆汁酸,阻止胆汁酸进入肠肝循环被肝脏重吸收。而机体肠道内近 1/3 的微生物菌株含有 BSH 类似物,如双歧杆菌属和拟杆菌属的代谢产物都具有 BSH 的生物活性^[40]。当机体肠道菌群发生紊乱,双歧杆菌属等有益菌的数

量减少, BSH 的活性显著降低, 大量的结合态胆汁酸被肝脏重吸收, 合成胆汁酸的酶促反应受到抑制, 导致胆汁酸分泌降低。此外, 肠道内环境发生紊乱后, 致病菌的含量急剧增加, 机体肠黏膜遭到破坏, 胆汁酸摄取也发生障碍。

已有研究表明, 胆汁酸代谢紊乱会诱发抑郁症。法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是一种可以参与胆汁酸生物合成、分泌及运输的核受体, 且可与细胞膜受体 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 联合激活胆汁酸信号通路^[41]。胆汁酸可以调节转录因子环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的活性, 进而抑制 *BDNF*、G 蛋白偶联胆汁酸受体、小异源二聚体伴侣受体等基因的转录^[42]。Chen 等^[43]发现在 CUMS 大鼠海马中 FXR 过度表达导致 *BDNF* 生物合成显著减少, 而敲除海马中 FXR 可以显著逆转慢性应激对 *BDNF* 表达的影响。

2.2.4 单胺类神经递质与抑郁症 单胺类神经递质被“消耗殆尽”可能是抑郁症发作的潜在因素^[44], 5-HT、多巴胺和去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 是最常见的 3 种单胺类神经递质, 其在维持内环境稳态和改善情绪障碍等方面具有重要作用。5-HT 和 NE 作为与抑郁症密切相关的单胺类神经递质, 成为多种抗抑郁药治疗抑郁症的潜在靶点。研究表明, 肠道微生物可以合成或释放某些神经递质和前体物质。在人体大脑中含有某些特定的可催化神经递质合成的酶, 而肠道内某些菌群也具有神经递质及其前体物质合成的酶类似物^[45]。

5-HT 作为分布范围最广的神经递质, 与昼夜节律、睡眠、情绪控制、食物摄入、认知活动及其他生物功能密切相关。大脑中 5-HT 的异常表达或功能性障碍, 与抑郁症和焦虑症等神经性疾病的发病过程有关。人体约 90% 的 5-HT 主要是由肠上表皮肠嗜铬细胞吸收膳食蛋白质中色氨酸作为底物来合成。机体 50% 以上的多巴胺是在肠道微生物的协同下合成的^[46], 多巴胺在注意力、心情愉悦、奖励刺激及情绪方面的作用较为显著, 有研究发现慢性应激可以引起神经适应性变化, 减弱多巴胺介导的奖赏机制, 进而诱发抑郁症; 并且抑郁症所表现出的疲劳状态与多巴胺功能的改变有关^[44]。NE 是交感神经系统的主要神经递质, 与人体警觉、记忆、注意力及在机体受到严重威胁的情况下的急性应激反应密切相关。人体的肾上腺髓质和脑内的蓝斑核是 NE 生物合成的首要部位, 有研究证实抑郁症患者

脑内合成 NE 的蓝斑途径受损, 进而导致抑郁症^[44]。

2.2.5 色氨酸与抑郁症 色氨酸是人类和动物蛋白质合成过程所必须的氨基酸, 是 5-HT 生物合成的唯一前体物质。色氨酸在肠道内可以被菌群直接吸收, 主要包括 3 条代谢途径: (1) 犬尿氨酸途径, 人体约 95% 的色氨酸被吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 和色氨酸 2,3-双加氧酶代谢生成犬尿氨酸^[47]。2 种双加氧酶会受到某些炎症因子和皮质酮等糖皮质激素的刺激, 影响犬尿氨酸代谢途径; (2) 5-HT 途径, 机体 1%~2% 的色氨酸在 TPH1 和 TPH2 的作用下生成 5-HTP, 5-HTP 最后脱羧生成 5-HT。而机体内的 TPH1 和 TPH2 分布于不同的部位, 前者分布于肠嗜铬细胞、胸腺和脾脏中, 后者分布于神经元细胞内。Donati Zeppa 等^[48]发现患有胃肠道功能障碍或抑郁症等神经性疾病的患者, 体内 TPHs 表达异常, 表明 TPHs 在 5-HT 途径有显著的调节作用; (3) 微生物途径, 在肠道共生微生物的协调作用下, 色氨酸可以直接被细菌酶转化衍生为吲哚类衍生物, 如吲哚乙酸、吲哚-3-醛及粪臭素等, 而这些吲哚类衍生物是 ENS 中芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 的配体^[49]。AHR 信号通路是机体局部免疫反应组成的关键, 在维持肠道内环境稳定具有重要作用。研究表明, 生物功能异常和无菌小鼠的肠道内缺少 AHR 激活剂, 导致抗炎因子的数量减少, 因此在遇到应激反应时, 小鼠表现出焦虑和抑郁样行为^[50]。

2.2.6 内源性大麻素系统 (endogenous cannabinoid system, ECS) 与抑郁症 ECS 主要由内源性大麻素 (endogenous cannabinoids, eCBs)、大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1R) 和 CB2R 及有关 eCBs 分泌合成、代谢和转运有关的酶类物质构成。ECS 对中枢和外周神经系统的多种生理效应具有调节作用, 还可以调节多巴胺、谷氨酸及 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 等神经递质在突触间的传递, 并且在机体情绪、认知、学习记忆及抑郁等方面都具有重要作用^[51]。此外, ECS 可以维持肠道上皮屏障的完整性, 调节肠道微生物群的共生关系。肠道内的 ECS 可以通过脑-肠轴与大脑内的 ECS 直接相连^[52]。

目前, 已经被证实的 eCBs 主要为 2-花生四烯酸甘油和 *N*-花生四烯酸氨基乙醇, 且在慢性不可预知应激模型中, 抑郁小鼠皮质边缘中 2-花生四烯酸甘油和 *N*-花生四烯酸氨基乙醇的含量显著降低^[53]。

CB1R 和 CB2R 均属于 G 蛋白偶联受体, 可以激活多条细胞信号通路, 调节神经递质的释放。CB1R 和 CB2R 可以在肠神经、肠细胞及免疫细胞中表达, 在炎症发病过程中, 也可以促进抗炎因子的产生, 进而减轻肠道炎症和胃损伤^[52]。

肠道微生物的改变可影响 ECS 的稳态, 进而影响肠道屏障的完整性。肠道共生微生物的衍生产物不仅包括 5-HT 和 GABA 等神经递质, 还包括能够调节宿主 ECS 稳态的类 eCBs 介质^[54]。相关的动物实验表明, 由基因修饰或药物引起的 ECS 损伤会诱发小鼠抑郁样行为, 且 CB1R 的损伤会增加 HPA 轴的活性, 影响海马神经形成和 BDNF 表达。CB1R 的激活有助于改善情绪, 产生与常规抗抑郁药物相似的作用, 还可以激活哺乳动物海马中 mTOR 信号通路^[55]。因此, eCBs 有望成为是替代传统抗抑郁药物的新型药物靶点。

3 中药调节肠道菌群及其代谢产物发挥抗抑郁作用的研究

无论是临床研究或是动物实验研究, 均表明抑郁症的发生发展与机体肠道菌群及其代谢产物改变有着密切的联系, 而中药及其复方可以通过调控肠道菌群和相关代谢途径改善抑郁症。中药不仅可以影响宿主肠道菌群的结构和功能等发挥抗抑郁作用, 而且菌群可以将中药活性物质代谢分解为活性更强的物质从而发挥药效^[56]。

逍遥散源自《太平惠民和剂局方》, 由柴胡、当归、白芍、茯苓、白术、生姜、薄荷和甘草组成, 具有疏肝解郁、调和肝脾等功效。现代药理研究发现, 逍遥散可以通过调节 CUMS 大鼠菌群的 α 和 β 多样性, 降低棒杆菌属和费克蓝姆氏菌属等有害菌的丰度, 提高乳杆菌属等有益菌的丰度以及恢复盲肠部分代谢物的异常, 从而缓解 CUMS 大鼠的抑郁样行为^[57]。此外, 逍遥散多糖可作为大鼠肠道菌群的营养源, 恢复肠道内优势菌群的结构和丰度, 增加丁酸和丙酸等 SCFAs 的含量并促使恢复到正常水平, 从而缓解 CUMS 大鼠的抑郁样行为发挥抗抑郁作用^[58]。赵映霞等^[59-60]发现由逍遥散化裁所得的抗抑郁新药柴归颗粒对 CUMS 大鼠不同肠段的调节作用明显不同, 对空肠菌群相对丰度的改善作用最为显著, 继而调节精氨酸代谢途径中多胺类物质的含量发挥抗抑郁作用。

醒脾解郁汤由石菖蒲、郁金、熟地黄和西洋参 4 味常用于治疗认知障碍的中药熬制而成。药理研

究发现, 醒脾解郁汤可以改善抑郁大鼠肠道和脑内的 IDO 酶、TPHs 异常表达, 改善色氨酸向犬尿氨酸的过度代谢, 恢复色氨酸的正常代谢能力。此外, 醒脾解郁汤还可以降低抑郁大鼠体内毒性产物的产生, 具有潜在的抗炎和免疫调节作用^[61]。柴胡疏肝散记载于《医学统旨》, 由柴胡、香附、枳壳、陈皮、芍药、甘草、川芎组成, 具有活血止痛、疏肝理气等功效。现代药理研究发现, 柴胡疏肝散可以逆转慢性可变应激导致大鼠乳杆菌属和颤螺菌属等菌属相对丰度的变化, 以及促使海马内 5-HT、多巴胺、NE、谷氨酸、GABA 等神经递质恢复到正常水平^[62]。Ma 等^[63]发现将经柴胡疏肝散处理的小鼠的粪菌液移植到 CUMS 小鼠体内, 可以显著恢复小鼠血清中猪胆酸和 7-酮脱氧胆酸的含量, 缓解小鼠抑郁症状; 且在海马中发现, 经柴胡疏肝散治疗的小鼠胆汁酸转运相关基因的表达减少, 而 BDNF 及其酪氨酸激酶受体 B 的表达增加。

管花肉苁蓉通过改善 CUMS 大鼠肠道内拟杆菌属和瘤胃球菌属等的相对丰度, 重塑肠道菌群的结构和组成, 恢复肠道 SCFAs 含量。此外, 还可以提高脑内 5-HT 和 BDNF 的含量及促进结肠中 5-HT 的表达, 作用于菌-肠-脑轴来发挥抗抑郁作用^[64]。刺五加可以通过降低 CUMS 小鼠放线菌门的相对丰度, 升高拟杆菌门和变形菌门的相对丰度, 逆转肠道菌群的多样性和结构变化。粪便代谢组学表明刺五加可以在不同程度上改善甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、氨酰基-tRNA 的生物合成等代谢通路紊乱进而发挥抗抑郁的作用^[65]。

芍药内酯苷在肠道内被菌群及其代谢酶分解转化为苯甲酸, 进而恢复 CUMS 诱导的肠道菌群失调和代谢紊乱, 改善肠道菌群的结构和功能, 提高其在宿主体内的生物利用度, 最终表现出抗抑郁的作用^[66]。梁梅丽等^[67]发现柴胡石油醚部位通过调节氨基酸代谢和能量代谢改善抑郁状态。柴胡石油醚部位可以增加 CUMS 大鼠肠道菌群的多样性, 调节苍白杆菌属、罗斯氏菌属等菌属的相对丰度, 并且对盲肠中内源性代谢物也有一定的回调作用。同时, 通过肠道菌群的体外代谢研究发现, 正常大鼠和 CUMS 大鼠肠道菌群对柴胡石油醚部位所含活性成分的代谢能力具有显著的差异, 可能是由于 CUMS 应激导致大鼠肠道菌群失衡^[68]。葛根素可以降低脱硫弧菌属、柔螺菌属等致病菌的相对丰度, 以及增加芽孢杆菌属、乳酸菌属等有益菌的丰度, 进而改

善 CUMS 小鼠的抑郁样行为^[69]。

以上的研究均表明,无论是中药复方、单味中药及提取物或中药单体均可以通过调节肠道菌群及其代谢稳态发挥抗抑郁作用,具体作用机制见图 1。虽然目前相关的研究已层出不穷,但也只建立了肠

道菌群与中药或活性成分间的相关性联系,无法确定到具体的菌种、基因或代谢酶。因此,后续研究中仍需采用多组学技术阐明中药是通过何种机制作用于何种肠道微生物发挥疗效,进而阐明中药在抑郁患者肠道内的代谢机制。

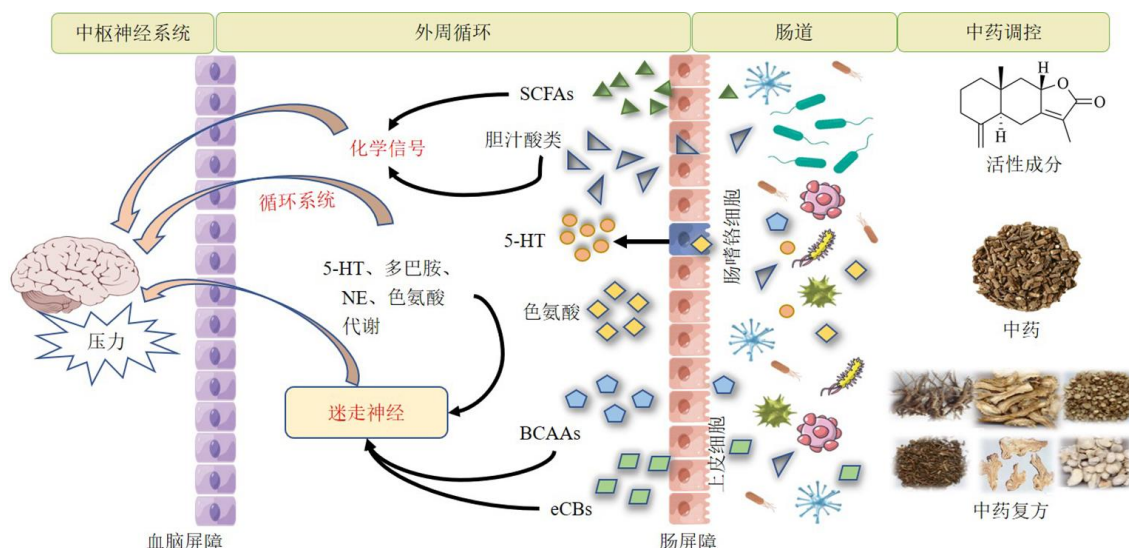


图 1 中药通过微生物群-肠-脑轴治疗抑郁症的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine intervention of depression through microbiota-gut-brain axis

4 结语与展望

通过改善肠道菌群及其代谢产物来治疗抑郁症是近些年医学研究的热点和难点。现有的研究表明中药可以通过促进有益菌的繁殖且减少有害菌的数量,促使肠道微生物的结构和代谢功能恢复至健康状态。然而,中药对抑郁症的治疗作用仍停留在标志微生物、菌群多样性及差异代谢产物的层面。因此,仍需要更进一步探究中药是如何改善宿主肠道菌群结构和功能、宿主肠道微生物是如何将中药活性成分转化成为作用于靶器官的代谢物及菌群代谢产物是如何对宿主发挥生物学作用。

在今后的研究中,需要加快多学科、多组学之间相互配合、相互融合的步伐,从多组分、多靶点和整体调控的角度阐明中药治疗抑郁症的机制,利用粪菌移植、补充差异菌群和代谢物及中药与肠道菌群共孵育的技术,填补“中药活性成分-肠道菌群-菌群代谢产物”间作用机制的空白。进一步通过动物实验和临床研究,对中药-肠道菌群联合干预来治疗抑郁症的药效进行反复验证,探索多学科整合医学的新兴领域。促进对抑郁症的病理机制的理解,并使个性化、精准化治疗抑郁症变为现实,为中医

药治疗抑郁症开阔一条新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jiang H Y, Ling Z X, Zhang Y H, *et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 186-194.
- [2] Grochowska M, Wojnar M, Radkowski M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders [J]. *Acta Neurobiol Exp*, 2018, 78(2): 69-81.
- [3] 叶路芬, 宋旭娇, 马浩. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与抑郁症关系的研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(7): 424-429.
- [4] 赵敏, 吴竞, 李丛勇, 等. 健康人群不同年龄组肠道菌群特征预测模型的研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(8): 734-739.
- [5] Thomann A K, Mak J W Y, Zhang J W, *et al.* Review article: Bugs, inflammation and mood—a microbiota-based approach to psychiatric symptoms in inflammatory bowel diseases [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(2): 247-266.
- [6] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒增效的现代研究及思考 [J]. *中草药*, 2023, 54(2): 386-395.
- [7] 刘佳宁, 李遇伯, 王玉丽, 等. 基于配伍相互作用的

- 药合理用药研究进展及监管思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 375-385.
- [8] 张艺, 许宁宁, 彭子翀, 等. 粪菌移植通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的研究进展 [J]. 微生物学通报, 2022, 49(2): 756-768.
- [9] Chang L J, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 182: 44-56.
- [10] 席晓明, 毕鸿雁, 曹海豪, 等. 基于脑肠轴理论的帕金森病中医康复模式述要 [J]. 山东中医杂志, 2022, 41(1): 120-125.
- [11] 徐春悦, 李宝玲. 基于中西医维度对脑肠轴的探讨 [J]. 中医研究, 2021, 34(4): 6-9.
- [12] Jang S H, Woo Y S, Lee S Y, *et al.* The brain-gut-microbiome axis in psychiatry [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7122.
- [13] 熊林林, 舒青龙, 唐芳瑞, 等. 基于“脑肠轴”的中医药微生态研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1438-1443.
- [14] 向岁, 石和元, 谭爱华, 等. 基于“脑肠轴”学说探讨血管性痴呆的中医脑肠同治思路 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2231-2233.
- [15] 栾思宇, 闫宫花, 殷玉婷. 中医药调控脑肠轴的有效途径与价值评估 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1457-1460.
- [16] 周胖, 钱海华, 张丹, 等. 基于肠道菌群与脑肠轴的相互作用机理探讨中医脑肠学说 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 119-122.
- [17] Qin J J, Li R Q, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [18] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [19] 方正. 通过 16S rRNA 序列分析探讨抑郁症与肠道菌群之间的相互联系 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [20] Liu Y X, Zhang L, Wang X Q, *et al.* Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11): 1602-1611.e5.
- [21] Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, *et al.* Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2016, 202: 254-257.
- [22] Tian P J, O'Riordan K J, Lee Y K, *et al.* Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice [J]. *Neurobiol Stress*, 2020, 12: 100216.
- [23] Tian P J, Chen Y, Zhu H Y, *et al.* *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100: 233-241.
- [24] Sushma G, Vaidya B, Sharma S, *et al.* *Bifidobacterium breve* Bif11 supplementation improves depression-related neurobehavioural and neuroinflammatory changes in the mouse [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 229: 109480.
- [25] Lai W T, Zhao J, Xu S X, *et al.* Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in bipolar disorder with current major depressive episode patients [J]. *J Affect Disord*, 2021, 278: 311-319.
- [26] Averina O V, Zorkina Y A, Yunes R A, *et al.* Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9234.
- [27] Wu M, Tian T, Mao Q, *et al.* Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 350.
- [28] Doifode T, Giridharan V V, Generoso J S, *et al.* The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105314.
- [29] Li J G, Hou L W, Wang C, *et al.* Short term intrarectal administration of sodium propionate induces antidepressant-like effects in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 454.
- [30] Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(4): 488-795.
- [31] Reigstad C S, Salmonsén C E, Rainey J F, *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. *FASEB J*, 2015, 29(4): 1395-1403.
- [32] van de Wouw M, Boehme M, Lyte J M, *et al.* Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations [J]. *J Physiol*, 2018, 596(20): 4923-4944.
- [33] Farzi A, Fröhlich E E, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 5-22.
- [34] Fellendorf F T, Platzer M, Pilz R, *et al.* Branched-chain amino acids are associated with metabolic parameters in

- bipolar disorder [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(10): 821-826.
- [35] Wang Q, Wu Z N, Xiang H, *et al.* Reveal the role of leucine in improving the social avoidance behavior of depression through the combination of untargeted and targeted metabolomics [J]. *Food Funct*, 2023, doi: 10.1039/d3fo01876h.
- [36] Koochakpoor G, Salari-Moghaddam A, Keshteli A H, *et al.* Dietary intake of branched-chain amino acids in relation to depression, anxiety and psychological distress [J]. *Nutr J*, 2021, 20(1): 11.
- [37] Nasrallah P, Haidar E A, Stephan J S, *et al.* Branched-chain amino acids mediate resilience to chronic social defeat stress by activating BDNF/TRKB signaling [J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 11: 100170.
- [38] Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, von Lewinski D, *et al.* Branched-chain amino acids as new biomarkers of major depression-A novel neurobiology of mood disorder [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160542.
- [39] 李淼, 谢贞, 郁昊. 精神疾病的胆汁酸标记物研究进展 [J]. *精神医学杂志*, 2022, 35(5): 540-542.
- [40] Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, *et al.* Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50.
- [41] 黄燕琳, 刘春琳, 陈立军, 等. 基于肠道菌群探讨抑郁症机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(20): 3984-3990.
- [42] 李静. 基于 FXR 调控胆汁酸稳态的柴胡低极性部位抗抑郁作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [43] Chen W G, Zheng J X, Xu X, *et al.* Hippocampal FXR plays a role in the pathogenesis of depression: A preliminary study based on lentiviral gene modulation [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 264: 374-379.
- [44] Hersey M, Hashemi P, Reagan L P. Integrating the monoamine and cytokine hypotheses of depression: Is histamine the missing link? [J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(9/10): 2895-2911.
- [45] Chen Y J, Xu J Y, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 2099.
- [46] Strandwitz P, Kim K H, Terekhova D, *et al.* GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(3): 396-403.
- [47] 王丽群, 庞日朝, 胡晓敏, 等. 肠道菌群对色氨酸代谢的影响研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4): 129-136.
- [48] Donati Zeppa S, Ferrini F, Agostini D, *et al.* Nutraceuticals and physical activity as antidepressants: The central role of the gut microbiota [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 236.
- [49] Lamas B, Natividad J M, Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(4): 1024-1038.
- [50] Lukić I, Getselter D, Koren O, *et al.* Role of tryptophan in microbiota-induced depressive-like behavior: Evidence from tryptophan depletion study [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 123.
- [51] Lowe H, Toyang N, Steele B, *et al.* The endocannabinoid system: A potential target for the treatment of various diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9472.
- [52] Jansma J, Brinkman F, van Hemert S, *et al.* Targeting the endocannabinoid system with microbial interventions to improve gut integrity [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 106: 110169.
- [53] Zhou D, Li Y, Tian T, *et al.* Role of the endocannabinoid system in the formation and development of depression [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(8): 435-439.
- [54] di Marzo V. The endocannabinoidome as a substrate for noneuphoric phytocannabinoid action and gut microbiome dysfunction in neuropsychiatric disorders [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2020, 22(3): 259-269.
- [55] 陈佳俊, 秦雪梅, 杜冠华, 等. 基于内源性大麻素系统的抑郁症发病机制及其在中药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2022, 53(19): 6273-6282.
- [56] 殷琳, 夏文睿, 黄国鑫, 等. 中药-肠道菌群互作与宿主自身代谢免疫稳态相关性的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2526-2538.
- [57] Lv M, Wang Y Z, Qu P, *et al.* A combination of cecum microbiome and metabolome in CUMS depressed rats reveals the antidepressant mechanism of traditional Chinese medicines: A case study of Xiaoyaosan [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114167.
- [58] 熊林林. 逍遥散多糖调节肠道总菌群/产 SCFAs 功能菌群改善 CUMS 大鼠抑郁样行为的机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [59] 赵映霞, 许腾, 田俊生, 等. 柴归颗粒对慢性不可预知温和刺激抑郁大鼠模型肠道菌群的作用 [J]. *中草药*, 2021, 52(3): 736-743.
- [60] 赵映霞. 柴归颗粒调节肠道菌群介导精氨酸代谢抗抑郁作用机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [61] 赵驰. 醒脾解郁方对肝郁脾虚抑郁大鼠脑及肠道色氨酸代谢的调控机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [62] Yu M, Jia H M, Zhang T, *et al.* Gut microbiota is the key to the antidepressant effect of Chaihu-Shu-Gan-San [J].

- Metabolites*, 2020, 10(2): 63.
- [63] Ma C, Yuan D, Renaud S J, *et al.* Chaihu-Shugan-San alleviates depression-like behavior in mice exposed to chronic unpredictable stress by altering the gut microbiota and levels of the bile acids hyocholic acid and 7-ketoDCA [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1040591.
- [64] 李瑒. 基于胃肠道代谢和“肠-脑”轴管花肉苁蓉抗抑郁物质基础及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [65] 宋静. 刺五加对慢性不可预知温和应激小鼠肝脏和粪便的代谢物组及肠道菌群的影响 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [66] 付苏凝. 基于靶向代谢组学研究方法探究芍药内酯苷通过调节肠道菌群抗抑郁的机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [67] 梁梅丽, 赵芳, 方媛, 等. 基于 LC-MS 技术的柴胡石油醚部位对抑郁症模型大鼠海马组织的代谢组学研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(10): 2291-2301.
- [68] 冯彦. 柴胡石油醚部位与 CUMS 模型大鼠肠道菌群的相互作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [69] Song X J, Wang W H, Ding S S, *et al.* Puerarin ameliorates depression-like behaviors of with chronic unpredictable mild stress mice by remodeling their gut microbiota [J]. *J Affect Disord*, 2021, 290: 353-363.

[责任编辑 赵慧亮]