

## 交泰丸和 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗对抑郁症患者短链脂肪酸、神经炎症标志物及神经营养因子调节作用的临床研究

杨 彤<sup>1</sup>, 何媛媛<sup>1</sup>, 黄梦楠<sup>2</sup>, 李宇婷<sup>1</sup>, 高 杉<sup>1\*</sup>, 于春泉<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津市中医研究院附属医院, 天津 300120

**摘要:** 目的 评价交泰丸和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 治疗抑郁症患者的临床疗效, 并探讨其作用机制。方法 基于前期的多中心、随机、阳性药平行对照临床试验生物样本数据, 将纳入的 83 例抑郁症患者被分为交泰丸组 ( $n=25$ )、交泰丸联合 SSRIs 组 ( $n=29$ ) 和 SSRIs 组 ( $n=29$ )。采用混合线性模型分析各组治疗前后短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、神经炎症标志物 [环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)] 及脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的变化; 通过 Spearman 相关性分析与结构方程模型探索治疗后生物标志物与临床症状 [汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression rating scale, HAMD) 评分] 的关联及中介路径。结果 3 组患者 HAMD 评分均较基线显著下降 ( $P<0.001$ ), 但组间无统计学差异。交泰丸组表现出丁酸水平的显著升高 ( $P=0.002$ ) 并维持较高乙酸、丙酸水平; SSRIs 组异戊酸、异丁酸、己酸水平升高; 交泰丸联合 SSRIs 组治疗后异丁酸、异戊酸和异己酸水平均显著提升, 乙酸水平显著下降; 交泰丸联合 SSRIs 组治疗后 BDNF 水平显著高于其他两组 ( $P<0.05$ )。相关性分析显示, 治疗后交泰丸联合 SSRIs 组的 PGE<sub>2</sub> 与 BDNF 呈强正相关 ( $r=0.609$ ,  $P<0.001$ ), SSRIs 组的 COX-2 与 HAMD 评分呈正相关 ( $r=0.451$ ,  $P=0.014$ ), 交泰丸组的异己酸与 BDNF 呈正相关 ( $r=0.445$ ,  $P=0.026$ )。中介分析提示, 在交泰丸联合 SSRIs 组中, PGE<sub>2</sub> 通过 BDNF 影响 HAMD 评分的间接效应  $= -0.065$ ,  $P=0.093$ 。结论 交泰丸、SSRIs 单独治疗及交泰丸联合 SSRIs 治疗均能有效缓解抑郁症状, 但在调节肠道 SCFAs 谱、神经炎症及神经营养因子方面表现出不同的作用模式。交泰丸联合 SSRIs 治疗可能通过调节支链脂肪酸代谢, 并促进 PGE<sub>2</sub> 与 BDNF 之间的正向关联, 形成了潜在的有别于单一疗法的作用路径。这些发现为理解不同抗抑郁策略的差异化机制提供了初步证据, 提示个性化治疗需考虑患者特定的生物学特征。

**关键词:** 抑郁症; 交泰丸; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 短链脂肪酸; 神经炎症; 脑源性神经营养因子; 环氧合酶-2; 前列腺素 E<sub>2</sub>; 差异化调节; 中介分析

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2026)02-0574-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.02.017

## Clinical study on regulatory effects of Jiaotai Wan and selective serotonin reuptake inhibitors on short-chain fatty acids, neuroinflammatory markers, and neurotrophic factors in depressed patients

YANG Tong<sup>1</sup>, HE Yuanyuan<sup>1</sup>, HUANG Mengnan<sup>2</sup>, LI Yuting<sup>1</sup>, GAO Shan<sup>1</sup>, YU Chunquan<sup>1</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

**Abstract: Objective** To investigate clinical efficacy of Jiaotai Wan (JTW, 交泰丸), and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in patients with depression, and to explore their underlying mechanisms. **Methods** Based on biological sample data from a previous multicenter, randomized, active-controlled parallel clinical trial, a total of 83 depression patients were divided into three groups: JTW group ( $n=25$ ), JTW combined with SSRIs group ( $n=29$ ), and SSRIs alone group ( $n=29$ ). A mixed linear model was

收稿日期: 2025-11-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074220)

作者简介: 杨 彤, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病及心身疾病中医临床研究。E-mail: yangtuott@163.com

\*通信作者: 高 杉, 副研究员, 从事抑郁症中药药理研究。E-mail: gaoshan@tjutcm.edu.cn

于春泉, 研究员, 博士生导师, 研究方向为心脑血管疾病、心身疾病及中医证候学。E-mail: yuqjtutcm@foxmail.com

used to analyze changes in short-chain fatty acids (SCFAs), neuroinflammatory markers [cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)] and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) before and after treatment in each group. Spearman correlation and structural equation modeling were used to explore the relationships between post-treatment biomarkers and clinical symptoms [Hamilton depression rating scale (HAMD) scores], and potential mediating pathways. **Results** HAMD scores decreased significantly from baseline in all three groups ( $P < 0.001$ ), but there was no significant differences between the groups. The JTW group showed a significant increase in butyrate levels ( $P = 0.002$ ) and maintained higher levels of acetate and propionate. The SSRIs group was associated with increased levels of isovalerate, isobutyrate, and hexanoate. After treatment, the JTW + SSRIs group showed significant increases in isobutyrate, isovalerate, and isohexanoate levels, and a significant decrease in acetate levels. The combined group had significantly higher BDNF levels than the other two groups ( $P < 0.05$ ). The PGE<sub>2</sub> levels in the combined group were also higher than in the JTW group both at baseline and after treatment ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed a strong positive correlation between PGE<sub>2</sub> and BDNF in the combined group after treatment ( $r = 0.609$ ,  $P < 0.001$ ). In the SSRIs group, COX-2 was positively correlated with HAMD score ( $r = 0.451$ ,  $P = 0.014$ ). In the JTW group, isohexanoate was positively correlated with BDNF ( $r = 0.445$ ,  $P = 0.026$ ). Mediation analysis suggested a potential indirect effect in the combined group, where PGE<sub>2</sub> influenced HAMD scores through BDNF (indirect effect =  $-0.065$ ,  $P = 0.093$ ). **Conclusion** JTW alone, SSRIs alone and JTW combined with SSRIs all can effectively alleviate depressive symptoms. However, they showed different patterns in regulating gut SCFAs, neuroinflammation, and neurotrophic factors. JTW combined with SSRIs may modulate branched-chain fatty acid metabolism and promote a positive association between PGE<sub>2</sub> and BDNF, thereby creating a distinct pathway that differs from single therapies. These findings provide preliminary evidence for understanding the differential mechanisms of various antidepressant strategies, suggesting that personalized treatment should consider patients' specific biological characteristics.

**Key words:** depression; Jiaotai Wan; selective serotonin reuptake inhibitors; short-chain fatty acids; neuroinflammation; brain-derived neurotrophic factor; cyclooxygenase-2; prostaglandin E<sub>2</sub>; differential regulation; mediation analysis

抑郁症是常见心理疾病, 表现为显著持续的情绪低落、兴趣减退, 严重时可出现自伤、自杀倾向, 其病理生理机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。在传统单胺类神经递质假说指导下, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 作为抑郁症的一线治疗药物, 疗效确切<sup>[2]</sup>, 但存在起效延迟和个体差异等问题<sup>[3]</sup>。

近年来, “肠-脑轴” 作为连接胃肠道与中枢神经系统的重要桥梁, 在抑郁症发病机制中的作用日益受到关注。肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 不仅对维持肠道健康至关重要, 还能通过调节神经炎症和神经营养因子影响大脑功能<sup>[4-5]</sup>。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是产生一系列炎症细胞因子的关键酶。在炎症细胞因子和丝裂原的刺激下, COX-2 可以催化花生四烯酸产生前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), 影响中枢神经系统的炎症反应和神经可塑性<sup>[6]</sup>, 神经营养因子如脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的不足也被认为是抑郁症的关键病理环节<sup>[7]</sup>。交泰丸是中医经典方剂, 由黄连和肉桂组成, 常用于治疗辨证属心肾不交的抑郁症, 症见心烦、不寐等<sup>[8]</sup>, 现代研究表明其具有抗炎和神经保护潜力<sup>[9]</sup>。然而, 不同治疗手

段如何调节 SCFAs, 进而影响神经炎症与神经营养因子, 最终改善抑郁症状, 这一链式机制尚不清晰。前期的研究已证实, 交泰丸能显著改善抑郁症心肾不交证患者的抑郁症状, 其机制与调控 COX-2/PGE<sub>2</sub> 信号通路及脑肠肽介导的环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A (cyclic-AMP dependent protein kinase A, PKA)-响应性元件结合蛋白 (cAMP responsive element-binding protein, CREB)-BDNF 通路有关<sup>[10-11]</sup>。

然而, 这些研究主要聚焦于单一通路的纵向变化, 不同治疗方案对 SCFAs、神经炎症和神经营养因子是否存在差异化的调节模式, 以及不同治疗方案下三者之间是否存在因果的中介路径尚不清楚。因此, 基于前期的同一临床队列研究<sup>[10]</sup>, 本研究不再重复验证交泰丸的临床疗效, 而是聚焦于利用该队列中收集的血液与粪便生物样本数据, 深入探讨 3 种治疗措施的差异化调节作用, 并通过构建中介模型来揭示其潜在的作用路径, 为理解不同抗抑郁策略的作用机制提供新的证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 试验设计与一般资料

本研究试验设计为多中心、随机、阳性药平行对照。采用 SAS 9.4 软件进行区组随机化, 将合格受试

者分为交泰丸组、交泰丸联合 SSRI 组及 SSRI 组。本研究旨在探讨交泰丸和 SSRI 治疗对特定生物标志物的影响。因此,从前期临床研究<sup>[1]</sup>纳入随机患者中,筛选出在基线及治疗第 8 周均提供了完整有效血液样本的受试者,构成本研究分析数据集。样本量计算采用 PASS 15.0 软件进行优效性检验( $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.95$ ),估算出每组至少需 28 例患者,为确保代表性,计划每组纳入 40 例。随机方案的分配与隐匿由专人负责,采用密闭信封法实施。

本研究方案已获天津中医药大学伦理委员会批准(TJUTCM-EC20210006)。患者来源于 2021 年 10 月—2022 年 10 月天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、天津市人民医院、天津市第一中心医院的心身科门诊。所有患者均签署了知情同意书。

## 1.2 诊断与纳入、排除标准

**1.2.1 西医诊断标准** 符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)中抑郁发作的诊断要点。

**1.2.2 中医诊断标准** 中医“心肾不交证”的辨证严格依据中华中医药学会发布的《中医内科常见病诊疗指南西医药部分》(标准号:ZYYXH/T133-2008)<sup>[2]</sup>中关于“抑郁症”的辨证标准执行。主症为情绪低落、心绪不宁;次症包括形体消瘦、足膝酸软、手足心热、口干津少、盗汗、入睡难、早醒多梦、心悸健忘;舌脉为舌红或暗红,脉细数。所有患者的辨证均由 1 位经过上述标准专项培训、具有相关疾病诊疗经验的中医师执行。辨证时需逐项核对指南中的症状条目并记录。

**1.2.3 纳入标准** ①同时满足西医诊断与中医辨证标准;②年龄 18~65 岁;③患者健康问卷(PHQ-9)得分 $\geq 5$ 分且 $< 15$ 分,广泛性焦虑量表(generalized anxiety disorder scale, GAD-7)得分 $\leq 9$ 分;④汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD-24)评分介于 20~35 分;⑤汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)总分 $\leq 21$ 分,且其中抑郁心境项 $\geq 2$ 分、焦虑心境项 $< 3$ 分;⑥抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)标准分处于 50~70 分。

**1.2.4 排除标准** ①由其他精神疾病或躯体疾病引发的继发性抑郁,或伴有严重精神病性症状(如双相障碍);②存在明显自杀倾向者;③合并严重心、肝、肾功能不全或其他系统严重疾病者;④患有颅内脑血管疾病、神经变性疾病、颅内肿瘤,以

及高血压、糖尿病等可能影响脑部血流的全身性疾病;⑤正在使用抗生素、益生菌或其他肠道微生态制剂者;⑥近 2 周内有明显腹泻、便秘,或曾进行胃肠镜检查;⑦处于妊娠期、哺乳期或计划妊娠的妇女;⑧研究者判定存在其他不适合参与本试验的情况。脱落标准参考 Nöbberlin 等<sup>[3]</sup>的方法。

## 1.3 干预措施

3 组患者均接受为期 8 周的干预。交泰丸组口服交泰丸配方颗粒剂(黄连:肉桂=10:1,黄连颗粒剂批号 21020067,肉桂颗粒剂批号 21100229;其质量依据天津市质量标准进行检验,黄连的检测报告编号为 100221-21001,主要成分为小檗碱,肉桂的检测报告编号为 100383-21011,主要成分为肉桂醛,具体检测报告参考文献报道<sup>[10]</sup>),由四川绿色药业有限公司提供,每次 1 格,每日 2 次。交泰丸联合 SSRI 组在服用相同交泰丸的基础上,联用 1 种 SSRI 类药物,包括草酸艾司西酞普兰(四川科伦药业股份有限公司,批号 H20080788)10 mg/d、氢溴酸艾司西酞普兰(四川科伦药业股份有限公司,批号 H20041200)20 mg/d、舍曲林(津药药业股份有限公司,批号 H20051076)50 mg/d 或氟伏沙明(丽珠医药集团股份有限公司,批号 H20058921)100 mg/d。SSRI 组则仅使用上述 SSRI 类药物之一进行治疗。

## 1.4 观察指标

**1.4.1 人口学资料** 收集患者的人口学资料,包括性别、年龄、血压、身高、体质量。

**1.4.2 临床疗效指标** 以 HAMD 评分进行评估。

**1.4.3 生物标志物检测**

(1)炎症标志物与神经营养因子:采集患者空腹静脉血 4 mL 于 EDTA 抗凝管中。血浆样本的制备严格遵循 ELISA 试剂盒规范:室温静置 10~20 min 后,于 4 °C、3 000 r/min(离心半径 17 cm)条件下离心 15 min,仔细分离上层血浆。分装后立即保存于-80 °C超低温冰箱,所有样本均单次冻存直至统一检测。3 组患者的所有样本在采集、处理、储存至检测的全流程中保持完全同步,最大限度地降低了因样本降解或预处理差异引入的系统误差。

血浆中 COX-2、PGE<sub>2</sub> 及 BDNF 水平均采用 ELISA 方法进行检测。试剂盒均购自武汉基因美生物科技有限公司。所有检测操作均严格按照各试剂盒说明书进行,并实施全面的质量控制方案。

(2)粪便 SCFAs:采集患者 0、8 周的粪便样本

5 g, 于 $-80^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱中保存。检测时, 样本于 $4^{\circ}\text{C}$ 冰箱中解冻, 称取 20 mg 粪便样品 (以实际取样量为准) 于 2 mL 研磨管中, 加入 800  $\mu\text{L}$  0.5% 磷酸水 (含内标 2-乙基丁酸 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 作为提取溶剂, 将样本冷冻研磨 3 min (50 Hz), 然后超声 10 min,  $4^{\circ}\text{C}$ 、13 000 $\times g$  离心 15 min; 取出上清 200  $\mu\text{L}$  至 1.5 mL 离心管, 然后加入 200  $\mu\text{L}$  正丁醇溶剂萃取; 涡旋 10 s, 低温超声 10 min,  $4^{\circ}\text{C}$ 、13 000 $\times g$  离心 5 min, 取上清溶液至进样小瓶上机, 采用安捷伦 8890B-7000D 气相色谱-质谱联用系统, 配合 HP-FFAP 色谱柱, 在优化的色谱与质谱参数条件下对 SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸、异己酸) 进行定量分析。

### 1.5 统计分析

所有统计分析均使用 R 软件 (版本 4.1.0) 完成。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料以例数 (百分比) 表示。组间基线资料比较, 分别采用单因素方差分析 (计量资料) 或  $\chi^2$  检验 (计数资料)。采用混合线性模型分析各组指标随时间的变化, 模型纳入组别、时间及其交互项作为固定效应, 并调整年龄、性别、身体质量指数、收缩压和舒张压、基线 HAMD 评分为协变量, 既往文献资料<sup>[13-15]</sup>报告这些人口学

指标可能影响炎症水平和抑郁症发病。模型拟合优度通过赤池信息量准则 (akaike information criterion, AIC) 和贝叶斯信息量准则 (Bayesian information criterion, BIC) 进行评价, 事后比较采用相应校正方法。采用 Spearman 相关性分析考察治疗后各生物标志物与临床症状间的关联。进一步基于相关性分析中显著的变量, 采用结构方程模型进行简单中介效应分析, 并使用 Bootstrap 法 (重复抽样 5 000 次) 计算间接效应的 95% 置信区间。 $P < 0.05$  被认为差异具有统计学意义。

### 1.6 数据共享声明

为本研究结果提供支持的数据可在合理请求下从通信作者处获取。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者基线资料比较

最终共纳入 83 例患者 (交泰丸组 25 例、交泰丸联合 SSRIs 组 29 例、SSRIs 组 29 例)。事后效能分析表明, 此样本量统计效力仍高于 80%。3 组患者的基线资料均衡可比 ( $P > 0.05$ ), 表明该数据集具有良好的代表性。所有连续变量 (年龄、性别、身体质量指数、收缩压、舒张压及 HAMD 评分) 的组间比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 基线资料见表 1。

表 1 3 组患者基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of baseline characteristics among three groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

| 变量   | 交泰丸组 ( $n=25$ )   | 交泰丸联合 SSRIs 组 ( $n=29$ ) | SSRIs 组 ( $n=29$ ) | $P$ 值 |
|--|-------------------|--------------------------|--------------------|-------|
| 年龄/岁                                       | $38.64 \pm 12.75$ | $42.03 \pm 13.71$        | $44.66 \pm 14.20$  | 0.275 |
| 男性/例 (占比/%)                                | 9 (36.00)         | 15 (51.72)               | 9 (31.03)          | 0.246 |
| 身体质量指数/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) | $23.91 \pm 3.97$  | $23.85 \pm 4.40$         | $23.90 \pm 3.75$   | 0.998 |
| 收缩压/mmHg                                   | $118.72 \pm 7.87$ | $122.66 \pm 8.53$        | $120.10 \pm 9.62$  | 0.246 |
| 舒张压/mmHg                                   | $80.32 \pm 8.26$  | $80.38 \pm 7.66$         | $78.86 \pm 8.20$   | 0.724 |
| HAMD 评分                                    | $24.88 \pm 3.66$  | $24.83 \pm 4.83$         | $24.10 \pm 3.74$   | 0.734 |

### 2.2 混合线性模型分析

混合线性模型 (表 2) 分析显示, HAMD 评分存在显著的时间主效应 ( $P < 0.001$ ), 而组别主效应及组别与时间的交互作用均不显著 ( $P > 0.05$ )。事后检验证实, 所有 3 组患者在接受 8 周治疗后, HAMD 评分均较基线水平出现极显著下降 ( $P < 0.001$ ), 但在任一时间点上, 组间两两比较均未发现统计学差异。该结果表明, 交泰丸、交泰丸联合 SSRIs 以及 SSRIs 治疗方案均能有效改善抑郁症状, 且 3 种干预措施的临床疗效相当。

在神经营养因子方面, 血清 BDNF 水平表现出

显著的时间主效应 ( $P < 0.001$ )。事后分析揭示, 在治疗第 8 周, 交泰丸联合 SSRIs 组的 BDNF 水平显著高于交泰丸组或 SSRIs 组 ( $P < 0.05$ ), 而后 2 组之间无显著差异。

在炎症标志物方面, COX-2 仅存在显著的时间主效应 ( $P < 0.001$ ), 事后检验提示 SSRIs 组与交泰丸联合 SSRIs 组的 COX-2 水平在治疗后显著降低。与之不同, PGE<sub>2</sub> 表现出显著的组别主效应 ( $P = 0.008$ ), 值得注意的是, 交泰丸联合 SSRIs 组的 PGE<sub>2</sub> 水平在基线和治疗第 8 周均高于交泰丸组 ( $P < 0.05$ ), 由于 ‘时间 $\times$ 组别’ 交互作用不显著

表 2 混合线性模型分析结果

Table 2 Results of mixed linear model analysis

| 变量               | 组别主效应 <i>P</i> 值 | 时间主效应 <i>P</i> 值 | 交互作用 <i>P</i> 值 | 模型 AIC    | 模型 BIC    |
|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------|-----------|
| HAMD 评分          | 0.941            | <0.001           | 0.362           | 1 016.994 | 1 057.450 |
| BDNF             | 0.054            | <0.001           | 0.286           | 2 651.642 | 2 692.098 |
| COX-2            | 0.391            | <0.001           | 0.517           | 2 761.329 | 2 801.784 |
| PGE <sub>2</sub> | 0.008            | 0.496            | 0.581           | 1 470.588 | 1 511.043 |
| 乙酸               | <0.001           | 0.141            | 0.100           | 2 738.683 | 2 779.139 |
| 丙酸               | <0.001           | 0.624            | 0.523           | 2 375.019 | 2 415.475 |
| 异丁酸              | 0.229            | <0.001           | 0.068           | 1 637.791 | 1 678.247 |
| 丁酸               | <0.001           | 0.065            | 0.020           | 2 410.013 | 2 450.469 |
| 异戊酸              | 0.048            | <0.001           | 0.157           | 1 718.100 | 1 758.556 |
| 戊酸               | 0.020            | 0.266            | 0.783           | 1 863.526 | 1 903.982 |
| 异己酸              | <0.001           | <0.001           | 0.153           | 1 774.049 | 1 814.505 |
| 己酸               | 0.004            | 0.079            | 0.238           | 838.287   | 878.743   |

模型调整年龄、性别、身体质量指数、收缩压和舒张压、基线 HAMD 评分。

Model adjusts for age, gender, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, and baseline HAMD scores.

( $P=0.581$ )，这一结果提示，联合治疗组较高的 PGE<sub>2</sub> 水平是观察到的固有组间差异，而非由治疗方案所引起。

对粪便中 SCFAs 的分析显示，多数指标(乙酸、丙酸、丁酸、异戊酸、戊酸、异己酸、己酸)均存在显著的组别主效应( $P<0.05$ )，提示 3 组患者的 SCFAs 谱存在本质差异。其中，丁酸的组别与时间交互作用显著( $P=0.020$ )，是唯一动态变化模式因组别而异的 SCFA。

事后比较结果显示 3 组不同的调节模式：交泰丸组表现出丁酸的特异性升高，其治疗后丁酸水平显著上升( $P=0.002$ )，其在第 8 周的丁酸水平显著高于其他两组( $P<0.001$ )。同时，该组在治疗后维持了较高的乙酸和丙酸水平；SSRIs 组的治疗特征与异戊酸、异丁酸、己酸水平的升高显著相关；交泰丸联合 SSRIs 组治疗后异丁酸、异戊酸和异己酸水平均显著提升，乙酸水平显著下降。

### 2.3 相关性分析结果

为初步探索不同干预措施下各生物标志物与临床症状的关联模式，本研究首先对 3 组患者治疗后的关键指标进行了 Spearman 相关性分析(图 1)。

交泰丸组的相关性分析显示，异己酸与 BDNF 水平呈显著正相关( $r=0.445$ ,  $P=0.026$ )，表明异己酸水平越高，BDNF 表达越强。同时，COX-2 与 PGE<sub>2</sub> 也表现出显著正相关( $r=0.522$ ,  $P=0.007$ )，验证了炎症指标间的内在一致性。然而，BDNF 与

HAMD 评分之间未发现显著相关性( $r=0.017$ ,  $P=0.936$ )。

交泰丸联合 SSRIs 组中，PGE<sub>2</sub> 与 BDNF 呈现出极显著正相关( $r=0.609$ ,  $P<0.001$ )，提示炎症因子 PGE<sub>2</sub> 与神经营养因子 BDNF 之间存在强关联。COX-2 与 PGE<sub>2</sub> 也呈现显著正相关( $r=0.444$ ,  $P=0.016$ )。

SSRIs 组的相关性分析显示，COX-2 与 HAMD 评分呈显著正相关( $r=0.451$ ,  $P=0.014$ )，证明炎症因子水平与抑郁严重程度之间的关联性。

### 2.4 简单中介效应分析结果

基于相关性分析发现的显著关联，本研究进一步采用结构方程模型检验这些生物标志物是否通过中介路径影响抑郁症状(表 3 和图 2)。

交泰丸组的中介分析检验了异己酸→BDNF→HAMD 路径。结果显示，异己酸对 BDNF 具有显著的正向预测作用( $\beta=9.713$ ,  $P=0.007$ )，但 BDNF 对 HAMD 的影响不显著( $\beta=0.000$ ,  $P=0.826$ )，使完整的异己酸→BDNF→HAMD 中介路径不显著(间接效应= $-0.003$ ,  $P=0.814$ )。同时检验的 COX-2→PGE<sub>2</sub>→HAMD 路径中，COX-2 对 PGE<sub>2</sub> 具有强正向预测( $\beta=0.019$ ,  $P<0.001$ )，PGE<sub>2</sub> 对 HAMD 具有显著负向预测( $\beta=-0.146$ ,  $P=0.049$ )，但间接效应未达显著性(间接效应= $-0.003$ ,  $P=0.153$ )。

交泰丸联合 SSRIs 组重点检验了 PGE<sub>2</sub>→BDNF→HAMD 路径。PGE<sub>2</sub> 对 BDNF 表现出极显著的正向预测( $\beta=36.686$ ,  $P<0.001$ )，BDNF 对 HAMD 具有显著的负向预测( $\beta=-0.002$ ,  $P=$

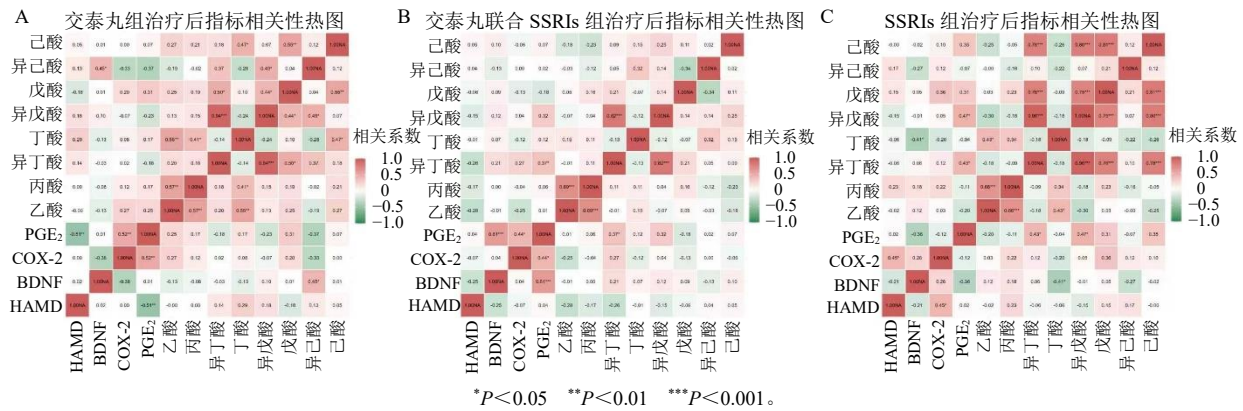


图 1 3 组患者治疗后 HAMD、炎症标志物、BDNF、SCFAs 相关性热图

Fig. 1 Heatmap of correlations among HAMD, inflammatory markers, BDNF, and SCFAs after treatment in three groups of patients

表 3 3 组患者治疗后 HAMD、炎症标志物、BDNF、SCFAs 中介效应分析结果

Table 3 Results of mediating effect analysis of HAMD, inflammatory markers, BDNF, and SCFAs after treatment in three groups of patients

| 组别         | 路径                     | 估计值    | 标准误   | P 值    | 模型类型 |
|------------|------------------------|--------|-------|--------|------|
| 交泰丸        | 异己酸→HAMD               | 0.012  | 0.051 | 0.810  | 路径系数 |
|            | 异己酸→BDNF               | 9.713  | 3.601 | 0.007  | 路径系数 |
|            | BDNF→HAMD              | 0.000  | 0.001 | 0.826  | 路径系数 |
|            | 间接效应                   | -0.003 | 0.013 | 0.814  | 间接效应 |
| 交泰丸联合 SSRI | PGE <sub>2</sub> →HAMD | 0.049  | 0.073 | 0.503  | 路径系数 |
|            | PGE <sub>2</sub> →BDNF | 36.686 | 9.142 | <0.001 | 路径系数 |
|            | BDNF→HAMD              | -0.002 | 0.001 | 0.049  | 路径系数 |
|            | 间接效应                   | -0.065 | 0.039 | 0.093  | 间接效应 |
| SSRI       | COX-2→HAMD             | 0.004  | 0.002 | 0.050  | 路径系数 |
|            | COX-2→BDNF             | 0.889  | 0.401 | 0.027  | 路径系数 |
|            | BDNF→HAMD              | -0.002 | 0.001 | 0.085  | 路径系数 |
|            | 间接效应                   | -0.001 | 0.001 | 0.134  | 间接效应 |
| 交泰丸        | COX-2→HAMD             | 0.002  | 0.002 | 0.430  | 路径系数 |
|            | COX-2→PGE <sub>2</sub> | 0.019  | 0.004 | <0.001 | 路径系数 |
|            | PGE <sub>2</sub> →HAMD | -0.146 | 0.074 | 0.049  | 路径系数 |
|            | 间接效应                   | -0.003 | 0.002 | 0.153  | 间接效应 |
| 交泰丸联合 SSRI | 乙酸→HAMD                | -0.002 | 0.001 | 0.077  | 路径系数 |
|            | 乙酸→BDNF                | -0.072 | 0.255 | 0.778  | 路径系数 |
|            | BDNF→HAMD              | -0.001 | 0.001 | 0.047  | 路径系数 |
|            | 间接效应                   | 0.000  | 0.000 | 0.804  | 间接效应 |

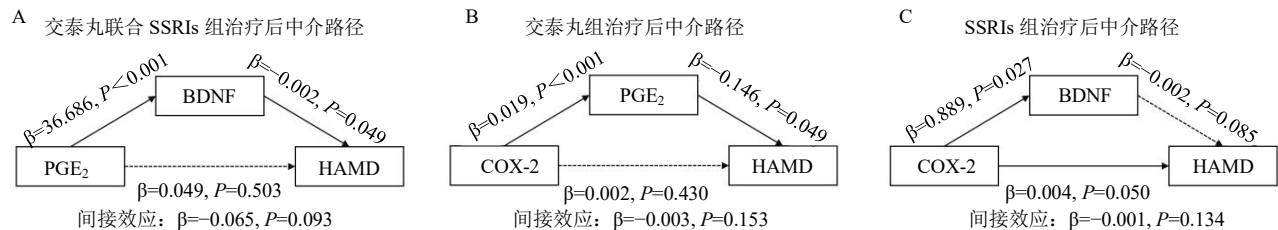


图 2 3 组患者治疗后 HAMD、炎症标志物、BDNF 中介路径

Fig. 2 Mediation pathways of HAMD, inflammatory markers, and BDNF after treatment in three groups of patients

0.049),  $\text{PGE}_2$  通过 BDNF 影响 HAMD 的间接效应  $= -0.065$ ,  $P = 0.093$ 。这一结果与相关性分析中  $\text{PGE}_2$  与 BDNF 的强正相关相呼应, 并在控制其他变量后发现 BDNF 对 HAMD 的显著影响。

SSRIs 组检验的  $\text{COX-2} \rightarrow \text{BDNF} \rightarrow \text{HAMD}$  路径中,  $\text{COX-2}$  对 BDNF 具有显著正向预测 ( $\beta = 0.889$ ,  $P = 0.027$ )。

### 3 讨论

本研究通过比较交泰丸、交泰丸联合 SSRIs 及 SSRIs 3 种干预方案, 深入探讨了它们在调节 SCFAs、神经炎症、BDNF 及其与临床症状关联模式上的异同。主要发现尽管 3 组在主要疗效指标 HAMD 评分上显示出相似的改善程度, 但在生物标志物层面却呈现出显著不同的调节模式, 这提示其潜在的作用机制可能存在差异。

#### 3.1 不同干预方案的调节特征

在生物标志物的调节上, 本研究观察到了显著的组别特异性效应。交泰丸单独治疗特异性地提升了丁酸水平, 并维持了较高的乙酸和丙酸水平。丁酸作为一种重要的组蛋白去乙酰化酶抑制剂和 G 蛋白偶联受体激动剂, 具有抗炎、增强肠道屏障和神经保护作用, 其升高可能是交泰丸发挥疗效的关键环节<sup>[16-17]</sup>。SSRIs 治疗主要与异丁酸、异戊酸及己酸水平的升高相关。而交泰丸联合 SSRIs 组则呈现出一种独特的代谢重塑模式: 在显著提升异丁酸、异戊酸及异己酸水平的同时, 降低了乙酸水平。这表明联合治疗可能特异性地调节了肠道菌群的功能, 使其发酵产生的代谢物从以乙酸为主转变为以支链脂肪酸为主。这种功能变化暗示了独特的菌群互作机制, 可能是联合方案协同作用的基础。交泰丸联合 SSRIs 治疗还在神经营养层面展现出独特特征, 其治疗后 BDNF 水平显著高于其他两组。需要说明的是, 尽管外周血 BDNF 能否完全等同于中枢神经系统 (尤其是海马区) 的 BDNF 水平仍存在学术讨论<sup>[18-19]</sup>, 但多项研究表明, 在抑郁症患者中, 外周血 BDNF 水平与中枢 BDNF 水平呈正相关<sup>[20]</sup>, 且其变化与抗抑郁治疗反应及海马体积改变相关联<sup>[21]</sup>。因此, 外周血 BDNF 水平变化可能为反映中枢神经营养状态改善提供参考依据。

#### 3.2 潜在作用路径的中介分析启示

中介与相关性分析提示了不同的潜在作用路径。在交泰丸组中, 异己酸与 BDNF 呈显著正相关, 且能显著提升 BDNF 水平, 但后续路径不成

立, 提示其抗抑郁效应可能通过 BDNF 以外的机制实现<sup>[22]</sup>。此外, “ $\text{COX-2} \rightarrow \text{PGE}_2 \rightarrow \text{HAMD}$ ” 路径中  $\text{PGE}_2$  对 HAMD 评分表现出直接的负向预测作用, 这与传统认为  $\text{PGE}_2$  是促炎神经毒性因子的观点不同, 基于本研究数据, 提示在交泰丸的药理背景下,  $\text{PGE}_2$  可能扮演了有益的神经调节角色<sup>[23]</sup>, 然而目前这一解释缺乏直接的实验证据支持, 仅为基于数据关联的假设。

在 SSRIs 组中,  $\text{COX-2}$  对 BDNF 和 HAMD 评分产生方向相反的效应, 可能导致其中介路径不显著。

交泰丸联合 SSRIs 组的核心发现是  $\text{PGE}_2$  与 BDNF 呈现强正相关, 且 “ $\text{PGE}_2 \rightarrow \text{BDNF} \rightarrow \text{HAMD}$ ” 路径的间接效应为  $-0.065$  ( $P = 0.093$ )。尽管未达到传统显著性水平, 但此发现可能提示了一种潜在的效应趋势: 在联合用药创造的特定药理环境下,  $\text{PGE}_2$  的功能可能被重塑, 与神经营养系统形成协同。这一发现挑战了神经炎症与神经营养作用在抑郁症中互相拮抗的理论<sup>[24]</sup>。有研究指出,  $\text{PGE}_2$  可通过前列腺素  $\text{E}_2$  受体 2 型 (prostaglandin  $\text{E}_2$  receptor EP2 subtype, EP2) 和 4 型 (prostaglandin  $\text{E}_2$  receptor EP4 subtype, EP4) 受体激活 CREB 等下游信号, 进而促进 BDNF 表达<sup>[25]</sup>。交泰丸可能通过其多成分体系调节了炎症信号平衡, 使  $\text{PGE}_2$  导向促进神经营养的方向, 从而与 SSRIs 的神经可塑性促进作用产生协同。

#### 3.3 研究的局限性

本研究存在一定局限性。第一, 样本量相对有限, 可能影响了一些统计效力。第二, 未能收集和控制患者的饮食、运动等生活方式信息, 这些因素可能混淆 SCFAs 的调节效应。第三, 中介分析基于治疗后数据, 虽能提示路径存在, 但无法确立严格因果关系。第四, 随访周期为 8 周, 无法评估生物标志物的长期稳定性及动态演变轨迹。第五, 由于 SCFAs 是肠道菌群的重要产物, 本研究未包括肠道菌群组成的测序分析, 且所有神经生化指标均来源于外周血, 外周指标与中枢神经系统特定脑区 (如海马) 功能状态之间的直接关联仍缺乏在本研究队列中的实证。第六, 本研究的中医辨证未采用双人独立辨证或量表化评分等客观验证方法。第七, 本研究中部分生物标志物如  $\text{PGE}_2$  在基线时即存在组间差异。尽管采用混合线性模型进行了分析, 但基线的不均衡性仍可能对疗效比较产生潜在的混杂

偏倚,未来研究需通过更严格的随机设计以确保基线可比性。

未来的研究需要扩大样本,结合宏基因组学、功能性磁共振成像等技术,探究外周 BDNF 水平与海马等情绪相关脑区活动或连接的关联,并在更多时间点或进行长期随访动态监测指标,以更好地描绘其因果关系和动态机制。应整合双盲独立辨证、量表工具或生物标志物,以构建更客观、可重复的中医证型评价体系。

#### 4 结论

本研究提示,交泰丸、交泰丸联合 SSRIs 及 SSRIs 治疗均能有效缓解抑郁症状,但它们发挥作用的具体机制存在差异。交泰丸可能对丁酸等 SCFAs 水平的提升有作用;交泰丸联合 SSRIs 治疗不仅表现出独特的 SCFAs 代谢重塑模式,还侧重于炎症因子 PGE<sub>2</sub> 与神经营养因子 BDNF 之间的强关联及其中介作用,提示其协同作用可能通过调节菌群代谢及相关通路实现;SSRIs 治疗则与异丁酸、异戊酸及己酸水平的升高相关。这些发现为理解不同抗抑郁策略的作用机制提供了初步证据,提示未来在个性化治疗中,或可考虑根据患者特定的生物学特征进行分层:对于丁酸水平偏低或对 SCFAs 调节敏感的患者,交泰丸可能是优选方案;而对于呈现 PGE<sub>2</sub> 与 BDNF 强关联特征的或特定脂肪酸代谢模式的患者,交泰丸与 SSRIs 的联合治疗可能带来额外获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 吕志远,曹玲玲,游佩进,等.天然多糖通过微生物-肠-脑轴缓解抑郁症的作用机制与治疗潜力[J].中草药,2025,56(19):7222-7236.
- [2] 吴梅,阮彬彬,李天平.选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)类抗抑郁药的快速评价[J].药物评价研究,2025,48(4):952-963.
- [3] Marks S. A clinical review of antidepressants, their sexual side-effects, post-SSRI sexual dysfunction, and serotonin syndrome[J]. *Br J Nurs*, 2023, 32(14): 678-682.
- [4] Agirman G, Yu K B, Hsiao E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [5] Młynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1921.
- [6] Chen Q, Luo Y, Kuang S N, et al. Cyclooxygenase-2 signalling pathway in the cortex is involved in the pathophysiological mechanisms in the rat model of depression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 488.
- [7] Zhang J C, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2016, 14(7): 721-731.
- [8] 汪冉,张忠晶,曹定雯,等.交泰丸调节脑源性神经营养因子改善老年心肾不交型脑梗死患者抑郁和睡眠障碍的临床研究[J].微循环学杂志,2021,31(4): 22-26.
- [9] 陈佩瑶,戴国梁,王艳军,等.交泰丸入脑成分通过 PTEN/AKT/NF-κB 通路抑制 LPS 诱导 BV2 细胞炎症的机制研究[J].中国医院药学杂志,2025,45(6): 614-621.
- [10] Huang M N, He Y Y, Yang T, et al. Jiaotaiwan activates serum SCFAs and upregulates cAMP-PKA-CREB-BDNF signaling pathway for antidepressant effects: A multicenter, randomized, controlled study[J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(4): 790-797.
- [11] 黄梦楠,何媛媛,杨彤,等.交泰丸治疗抑郁症心肾不交证患者的中医证候疗效及对 COX2/PGE<sub>2</sub> 信号通路的影响[J].天津中医药,2025,42(1): 15-19.
- [12] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南·西医病证部分[M].北京:中国中医药出版社,2008: 294-296.
- [13] Nöbbein L, Bogren M, Mattisson C, et al. Incidence of melancholic depression by age of onset and gender in the Lundby population, 1947—1997[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 273(5): 1163-1173.
- [14] Malmir H, Mirzababaei A, Moradi S, et al. Metabolically healthy status and BMI in relation to depression: A systematic review of observational studies[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1099-1103.
- [15] Ofori M A, Mensah D K, Nizeyimana I, et al. High blood pressure and depression among the working population of Ghana: A generalized linear model of the risk factors[J]. *Depress Anxiety*, 2024, 2024(1): 5261760.
- [16] 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]. *Neurochem Int*, 2016, 99: 110-132.
- [17] Li Y T, Liu A F, Chen K J, et al. Sodium butyrate alleviates lead-induced neuroinflammation and improves cognitive and memory impairment through the ACSS2/H3K9ac/BDNF pathway[J]. *Environ Int*, 2024, 184: 108479.
- [18] Ichimura-Shimizu M, Kurrey K, Miyata M, et al. Emerging insights into the role of BDNF on health and disease in periphery[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 444.

- [19] Tikhonova M A, Zhanaeva S Y, Shvaikovskaya A A, *et al.* Neurospecific molecules measured in periphery in humans: How do they correlate with the brain levels? A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9193.
- [20] Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: Evidence from Meta-analyses [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 308.
- [21] Puhlmann L C, Linz R, Valk S L, *et al.* Association between hippocampal structure and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy adults: A registered report [J]. *Neuroimage*, 2021, 236: 118011.
- [22] Skonieczna-Żydecka K, Grochans E, Maciejewska D, *et al.* Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1939.
- [23] Golia M T, Poggini S, Alboni S, *et al.* Interplay between inflammation and neural plasticity: Both immune activation and suppression impair LTP and BDNF expression [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 484-494.
- [24] Mehdi S, Wani S U D, Krishna K L, *et al.* A review on linking stress, depression, and insulin resistance via low-grade chronic inflammation [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 36: 101571.
- [25] Hutchinson A J, Chou C L, Israel D D, *et al.* Activation of EP2 prostanoid receptors in human glial cell lines stimulates the secretion of BDNF [J]. *Neurochem Int*, 2009, 54(7): 439-446.

[责任编辑 潘明佳]