

百合地黄汤及其配伍对抑郁症大鼠肠道菌群及短链脂肪酸代谢的影响

唐 林¹, 赵洪庆², 刘 检¹, 张水寒³, 胡 超^{1*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 3. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410208)

摘要: **目的** 探讨百合地黄汤对抑郁症大鼠肠道菌群与短链脂肪酸 (SCFAs) 代谢的调节作用及配伍机制。**方法** 大鼠随机分为正常组、模型组、百合组、地黄组、百合地黄组, 建立慢性不可预知性温和刺激 (CUMS) 大鼠模型。通过旷场实验、糖水偏好实验评价 CUMS 大鼠抑郁样行为; 苏木精-伊红 (HE) 染色观察大鼠海马组织病理变化; ELISA 法检测大鼠海马组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、IL-18 水平。收集大鼠粪便, 进行肠道菌群 16S rRNA 测序分析和 SCFAs 含量测定。**结果** 百合地黄汤不仅可以改善大鼠抑郁样行为 ($P<0.05$, $P<0.01$), 还可以降低海马促炎症因子水平 ($P<0.05$, $P<0.01$), 并调节肠道菌群失衡及 19 种菌群标志物, 提高 SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸) 含量 ($P<0.01$)。此外, 百合地黄汤对菌群标志物和 SCFAs 回调率显著优于地黄组以及百合组, 且百合与地黄对菌群标志物以及 SCFAs 调节作用展现出较好互补性以及协同性。**结论** 百合地黄汤可能通过改善肠道菌群紊乱, 并调控 SCFAs, 从而改善抑郁样行为。

关键词: 百合地黄汤; 抑郁症; 配伍; 慢性不可预知性温和刺激; 16S rRNA 测序; 短链脂肪酸

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)08-2739-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.08.034

抑郁症是由多种因素引起的高发病率、高致死率、易复发的精神障碍类疾病。中医药防治抑郁症疗效突出, 但其作用机制仍然有待深入研究^[1]。目前的研究表明, 肠道菌群在抑郁症的防治中发挥重要作用。抑郁症患者肠道菌群与正常人显著不同, 抑郁症模型动物和正常对照动物之间的肠道菌群亦存在显著差异, 抑郁患者的粪便菌群移植到无菌小鼠可诱发其抑郁样行为^[2-3]。逍遥散、开心散、远志可通过调节肠道菌群来改善慢性不可预知温和刺激 (chronic unpredicted mild stress, CUMS) 大鼠的抑郁样行为^[4-6]。而短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 是肠道菌群代谢产物, 在抑郁症预防及治疗方面展现出了极大的研究及应用前景^[7]。因此, 维护肠道菌群平衡及调控菌群代谢产物是中药抗抑郁作用机制研究的新思路。

百合地黄汤最早记载于《金匱要略》, 由百合、生地黄组成。越来越多研究表明, 其抗抑郁疗效显著, 药效明确^[8-9], 具有巨大的开发潜力。课题组前期研究发现, 百合地黄汤抗抑郁作用显著优

于百合或生地黄单味药^[10], 但其配伍增效机制尚不明确。因此, 本研究通过比较百合、地黄配伍前后对 CUMS 模型大鼠肠道菌群及和 SCFAs 调节作用, 探究百合地黄汤治疗抑郁症的配伍机制, 以期为百合地黄汤的开发与临床应用提供新思路。

1 材料

1.1 仪器 SMART 3.0 型动物行为学视频记录与分析系统 (西班牙 Panlab 公司); RT-6100 型酶标仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司); ABI GeneAmp® 9700 型聚合酶链式反应 PCR 仪 (美国 ABI 公司); Illumina Miseq PE300 高通量测序仪 (美国 Illumina 公司); DYY-6C 电泳仪 (北京六一生物科技有限公司); 8890B-7000D 气相色谱-质谱联用仪 (美国 Agilent 公司)。

1.2 试剂与药物 百合饮片 (批号 20230201, 产地湖南龙山)、生地黄饮片 (批号 20230101, 产地河南焦作) 均购自湖南南国药都中药饮片有限公司, 经湖南中医药大学第一附属医院制剂中心张裕民教授鉴定为正品, 且符合 2020 年版《中国药

收稿日期: 2026-01-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82505002); 湖南省自然科学基金项目 (2025JJ60642); 湖南省三尖创新人才工程湖湘青年英才项目 (2022RC1226); 湖南省卫生健康高层次人才项目 (湘卫函 [2024] 182 号)

作者简介: 唐 林 (1990—), 男 (土家族), 博士, 副主任药师, 从事中药多组学分析、药效物质基础与新药研发。E-mail: tanglin0018@163.com

*** 通信作者:** 胡 超 (1991—), 女, 硕士, 主管药师, 从事中药抑郁症防治研究。Email: 348009051@qq.com

典》一部的相关规定；盐酸文拉法辛缓释胶囊（批号 CN3193D，规格 0.15 g/粒）购自辉瑞爱尔兰药品公司。FastPure Stool DNA 抽提试剂盒（货号 YH-fecesT10-100）购自上海美吉生物医药科技有限公司；PCR clean-up kit DNA 凝胶回收试剂盒（货号 C01-10000）购自上海美吉逾华生物公司；NextSeq™ 1000/2000 P2 XLEAP-SBS™ reagent kit（600 Cycles）建库试剂盒（批号 20100984）购自美国 Illumina 公司；苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色试剂盒购自武汉赛维尔生物科技有限公司；肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、IL-18 ELISA 试剂盒（货号 2302R12、2302R06、2302R09、2302R19）购自江苏艾迪生生物科技有限公司；E. Z. N. A.® soil DNA kit（美国 Omega Bio-Tek 公司）。

1.3 实验动物 60 只雄性 SD 大鼠，体质量（200±20）g 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK（湘）2021-0002]，饲养在湖南中医药大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK（湘）2019-0009]，饲养环境温度（22±2）℃，相对湿度（60±5）%，光照昼夜节律正常，环境安静，适应性饲养 7 d。动物实验经湖南中医药大学第一附属医院动物保护与使用委员会批准（伦理号 ZYFY20210813-56），符合现行动物福利指导方针。

2 方法

2.1 药液制备 分别称取百合、生地黄、百合和生地黄，参照课题组前期方法^[7]制备百合地黄汤，分别加 10 倍量水浸泡 30 min，武火煮沸后文火煎煮 1.5 h，滤过，滤液备用。药渣继续加 8 倍量水煎煮，滤过，合并 2 次滤液，分别减压浓缩至生药量 1.6 g/mL，冷藏备用。

2.2 分组及造模 48 只大鼠按体质量随机分为正常组、模型组、文法拉辛组、百合地黄汤组、百合组、地黄组，每组 8 只。除正常组外，其余组均采用 CUMS 诱导造模，主要包括 45℃ 热刺激（5 min）、4℃ 冰水游泳（5 min）、夹尾（2 min）、80 分贝噪音刺激（3 h）、昼夜颠倒（24 h）、足底电击（50 V，每隔 10 s 电击 1 次，每次持续 2 s，共 10 次）、禁水（24 h）、禁食（24 h）和束缚（3 h），每天给予 1~2 种应激，同种应激不连续出现。适应性饲养 1 周后，进行 28 d CUMS 造模程序和药物干预。通过行为学指标（糖水偏好实验、

旷场实验）观测判定造模成功与否。

2.3 给药 于造模第 1 天开始给药，造模前 30~60 min 灌胃给药。文法拉辛组灌胃给予文拉法辛 13.5 mg/kg（临床等效剂量的 2 倍）。百合组、地黄组、百合地黄汤组根据前期实验结果^[8,11-13]分别灌胃给予百合、地黄、百合地黄汤水煎液 16 g/kg。对照组和模型组灌胃给予等量去离子水，给药体积 10 mL/kg，每天 1 次，连续 28 d。

2.4 行为学检测

2.4.1 旷场实验 将大鼠放入 80 cm×80 cm×40 cm 且底部划分为 25 个方格的黑色敞箱中央，待其自由活动 30 s 后，记录 5 min 内大鼠自主活动总距离及进入中央区域总距离。

2.4.2 糖水偏好实验 分为适应和测试 2 个阶段。适应期间，首先给予每只小鼠 2 瓶 2% 蔗糖水 24 h，接下来 24 h 则给予糖水、蒸馏水各 1 瓶，并在 12 h 时切换两者位置，而后禁水不禁食 12 h。测试期间，测试接下来 2 h 的糖水和蒸馏水摄入量，为了避免位置偏好，于测试 1 h 时调换两者位置。计算糖水偏好率，公式为糖水偏好率= [糖水摄入量/（糖水摄入量+蒸馏水摄入量）] ×100%

2.5 ELISA 法检测海马组织 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平 大鼠腹腔注射戊巴比妥钠（60 mg/kg）麻醉，取海马组织 30 mg，加入 4℃ PBS 缓冲液 300 μL，使用组织研磨仪研磨匀浆，4℃、13 000 r/min 离心 10 min，提取上清液。严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作，检测海马组织 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平。

2.6 HE 染色观察海马组织病理形态 将海马组织放入 4% 多聚甲醛中充分固定 24 h，梯度乙醇脱水，二甲苯透明，经石蜡包埋后切 5 μm 片；切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后，依次使用苏木精、伊红染液染色；染色结束后，依次经梯度乙醇脱水、二甲苯透明，中性树胶封片。于光学显微镜下观察海马组织病理形态，并采集图像进行分析。

2.7 粪便 16S rRNA 分析

2.7.1 DNA 抽提和 PCR 扩增 根据 E. Z. N. A.® soil DNA 试剂盒说明书进行粪便微生物群落总 DNA 抽提，使用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的提取质量，使用 NanoDrop2000 测定 DNA 浓度和纯度；使用 338F（5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3'）和 806R（5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'）引物对 16S rRNA 基因 V3-V4 可变区进行 PCR 扩增，扩增程序为 95℃ 预变性 3 min；95℃ 变性

30 s, 55 ℃退火 30 s, 72 ℃延伸 30 s, 27 个循环; 72 ℃稳定延伸 10 min, 最后在 4 ℃进行保存。PCR 反应体系为 5×TransStart FastPfu 缓冲液 4 μL、2.5 mmol/L dNTPs 2 μL、正反向引物 (5 μmol/L) 各 0.8 μL、TransStart FastPfu DNA 聚合酶 0.4 μL、模板 DNA 10 ng、ddH₂O 补足至 20 μL。

2.7.2 Illumina Miseq 测序 将同一样本的 PCR 产物混合后使用 2% 琼脂糖凝胶回收 PCR 产物, 利用 AxyPrep DNA Gel Extraction Kit 进行回收产物纯化, 2% 琼脂糖凝胶电泳检测, 并用 Quantus™ Fluorometer 对回收产物进行检测定量。使用 NEXTFlex™ Rapid DNA-Seq Kit 进行建库, 步骤为 (1) 接头链接; (2) 使用磁珠筛选去除接头自连片段; (3) 利用 PCR 扩增进行文库模板的富集; (4) 磁珠回收 PCR 产物得到最终的文库。利用 Illumina 公司的 Miseq PE300 平台进行测序 (上海美吉生物医药科技有限公司)。

2.7.3 数据处理 使用 fastp (<https://github.com/OpenGene/fastp>) version 0.20.0 软件对原始测序序列进行质控, 使用 FLASH (<http://www.cbcb.umd.edu/software/flash>) version 1.2.11 软件进行拼接, 使用 UPARSE (<http://drive5.com/uparse/>) version 7.1 软件, 根据 97% 相似度对序列进行 OTU 聚类并剔除嵌合体。利用 RDP classifier (<http://rdp.cme.msu.edu/>) version 2.2 软件对每条序列进行物种分类注释, 比对 Silva 16S rRNA version 138 数据库, 设置比对阈值为 70%。通过分类学组成分析、α 多样性分析、β 多样性分析和差异代谢物分析等对粪便肠道菌群进行分析。

2.7.4 短链脂肪酸测定

2.7.4.1 混合标准品储备液制备 取乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸标准品适量, 用正丁醇稀释配制成系列梯度混合标准溶液。

2.7.4.2 样品溶液制备 精密称定 25 mg 大鼠粪便, 加入 500 μL 水 (含 0.5% 磷酸), 冷冻研磨 (50 Hz) 3 min, 超声处理 10 min, 4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 加正丁醇 (含内标 2-乙基丁酸 10 μg/mL) 萃取, 涡旋 10 s, 低温超声处理 10 min, 4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 即得。

2.7.4.3 气相色谱条件 HP FFAP 毛细管柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm); 载气高纯氮气; 体积流量 1.0 mL/min; 进样口温度 180 ℃; 进样体积

1 μL; 分流进样, 分流比 10 : 1, 溶剂延迟时间 2.5 min。程序升温: 柱温箱初始温度 80 ℃, 以 20 ℃/min 升温至 120 ℃, 5 ℃/min 升温至 160 ℃, 后运行 220 ℃保持 3 min。

2.7.4.4 质谱条件 电子轰击离子源, 离子扫描模式; 离子源温度 230 ℃; 四级杆温度 150 ℃; 传输线温度 230 ℃; 电子能量 70 eV。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理, 实验数据以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 首先进行正态性和方差齐性检验, 满足正态性和方差齐性, 组间比较采用单因素方差分析及多重比较; 不满足正态性或者方差不齐, 则采用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

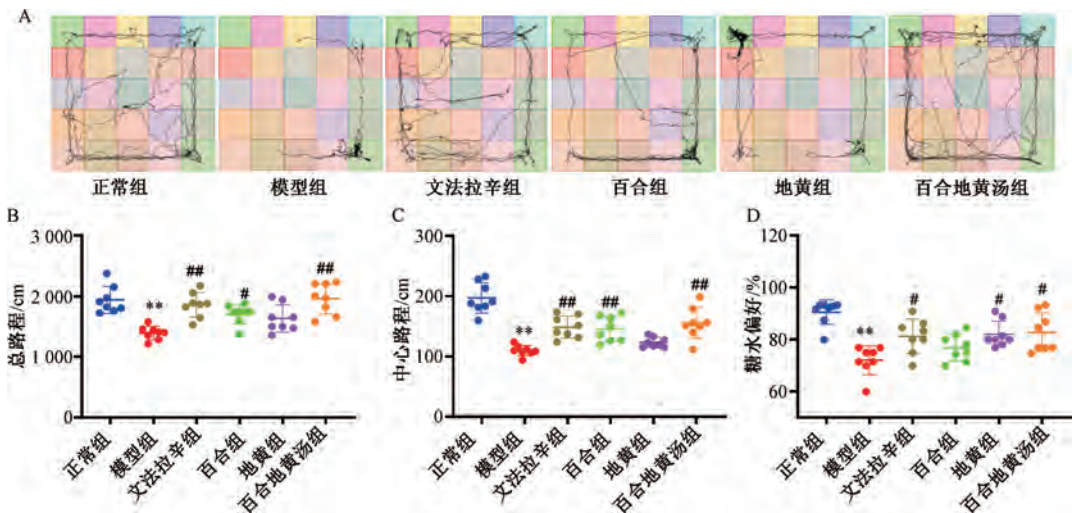
3 结果

3.1 百合、地黄配伍前后对 CUMS 大鼠抑郁样行为的影响 如图 1 所示, 与正常组比较, 模型组大鼠蔗糖偏好率、自主活动总距离和中心区域距离均降低 ($P<0.01$), 表明 CUMS 模型大鼠构建成功; 与模型组比较, 文法拉辛组、百合地黄汤组和百合组大鼠自主活动总距离及中心区域距离均增加 ($P<0.05$, $P<0.01$), 文法拉辛组、百合地黄汤组和地黄组蔗糖偏好率增加 ($P<0.05$)。综合比较, 百合地黄汤组对抑郁样行为调节作用优于百合组及地黄组。

3.2 百合、地黄配伍前后对 CUMS 大鼠海马组织炎症因子水平的影响 如表 1 所示, 与正常组比较, 模型组大鼠海马组织炎症因子 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平均升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 百合地黄组和地黄组海马组织 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 百合组海马组织 IL-18、TNF-α 水平均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。综合比较, 百合地黄汤组对大鼠海马组织炎症因子的调节作用优于地黄组及百合组。

3.3 百合、地黄配伍前后对 CUMS 大鼠海马组织病理形态的影响 如图 2 所示, 与正常组比较, 模型组大鼠海马神经元排列稀疏, 细胞萎缩甚至碎裂, 神经元数量减少, 细胞间隙变大; 百合地黄汤组和地黄组上述病理变化明显改善, 表明百合地黄汤、生地黄对 CUMS 诱导的大鼠海马神经元损伤具有良好的保护作用。

3.4 百合、地黄配伍前后对 CUMS 大鼠肠道菌群多样性的影响 α 多样性分析如图 3A~3C 所示, 与正常组比较, 模型组大鼠 Chao、Ace 指数升高 ($P<0.01$), 菌群丰富度及多样性增加; 与模型组



注：A 为各组大鼠旷场实验活动轨迹，B 为各组大鼠旷场实验自主活动总距离，C 为各组大鼠旷场实验自主活动中心区域距离，D 为各组大鼠糖水偏好率。与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图 1 各组大鼠抑郁样行为比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

表 1 各组大鼠海马组织 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平比较 (pg/g, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α	IL-18
正常组	339.01±34.47	377.52±19.08	282.29±17.97	190.39±1762
模型组	413.22±13.14**	506.71±30.31**	348.48±25.94**	228.45±14.58**
百合组	398.23±36.98	489.34±21.28	321.80±11.41#	203.65±4.42##
地黄组	370.52±21.40##	455.51±30.61#	308.90±32.95#	201.32±17.90#
百合地黄汤组	359.62±27.17##	451.62±13.34##	291.57±28.51##	192.79±19.13##

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

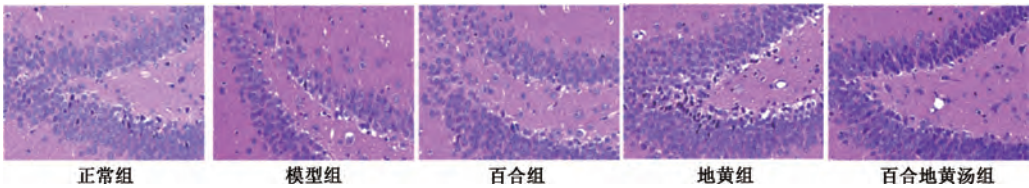


图 2 各组大鼠海马组织病理形态变化 ($\times 200$)

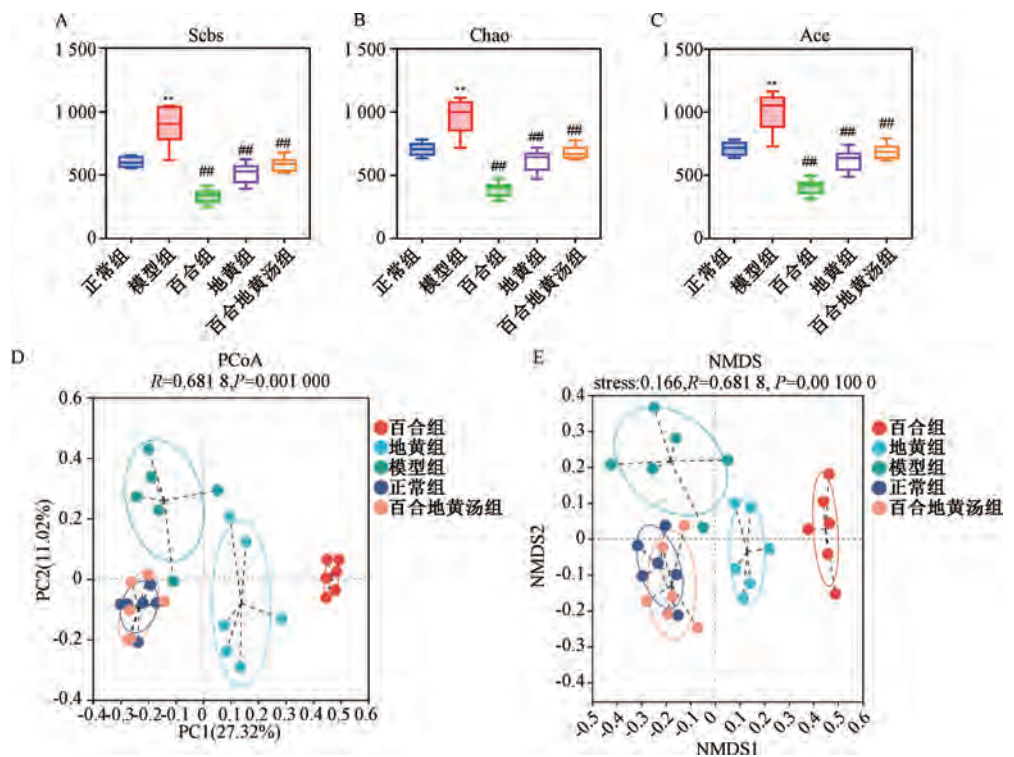
比较，百合地黄汤组、百合组、地黄组 Chao、Ace 指数均降低 ($P<0.01$)，提示百合地黄汤、百合、生地黄均能调节 CUMS 引起的菌群丰富度及多样性失衡。

β 多样性分析如图 3D 所示，主坐标分析 (principle co-ordinate analysis, PCoA) 显示正常组、模型组与给药组之间存在明显差别，其中百合地黄汤组群落组成与正常组接近。非度量多维标度分析法 (non-metric multidimensional scaling, NMDS) 分析结果与 PCoA 的结果相似，见图 3E。以上结果表明，CUMS 显著地干扰了大鼠粪便样本微生物群落，而百合地黄汤能调节 CUMS 大鼠肠道菌群趋于正常组发展。

3.5 百合、地黄配伍前后对 CUMS 大鼠肠道菌群组成的影响 用韦恩图来显示肠道微生物群的共有

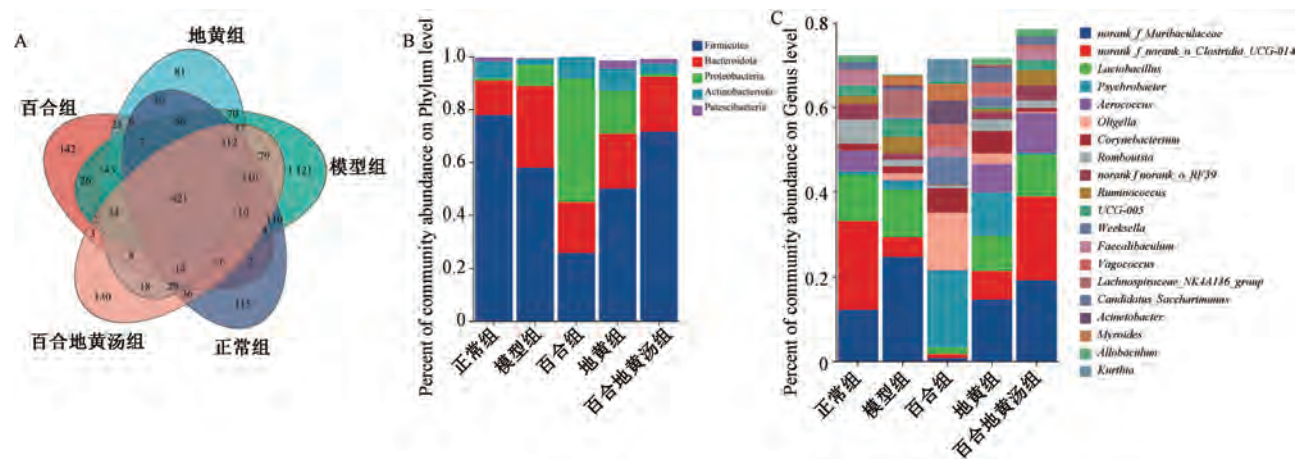
或独特的菌群种类，见图 4A。结果显示，正常组、模型组、百合组、地黄组和百合地黄汤组中 OTUs 的独特种类分别为 115、1 121、142、81、130。与正常组比较，模型组中 OTU 数的独特种类增加；与模型组比较，百合组、地黄组和百合地黄汤组中的独特种类减少。

如图 4B~4C 所示，各组大鼠粪便肠道菌群在门、属水平组成存在一定差异。如图 5 所示，在门水平和属水平，百合地黄汤显著改变了 19 种菌群标志物；百合组、地黄组分别显著调节 9、12 个菌群标志物。由表 2 可知，百合地黄汤组、百合组和地黄组对菌群标志物回调率之和分别为 2 076.59%、1 243.25%、1 684.15%。对菌群标志物的调节程度在百合、地黄配伍前后存在差异，百合地黄汤组对厚壁菌门 (Firmicutes)、阿德勒克罗



注：A~C 分别为各组大鼠肠道菌群 Alpha 多样性分析，D 为各组大鼠肠道菌群 PCoA 分析，E 为各组大鼠肠道菌群 NMDS 分析。与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，## $P<0.01$ 。

图 3 各组大鼠肠道菌群多样性比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)



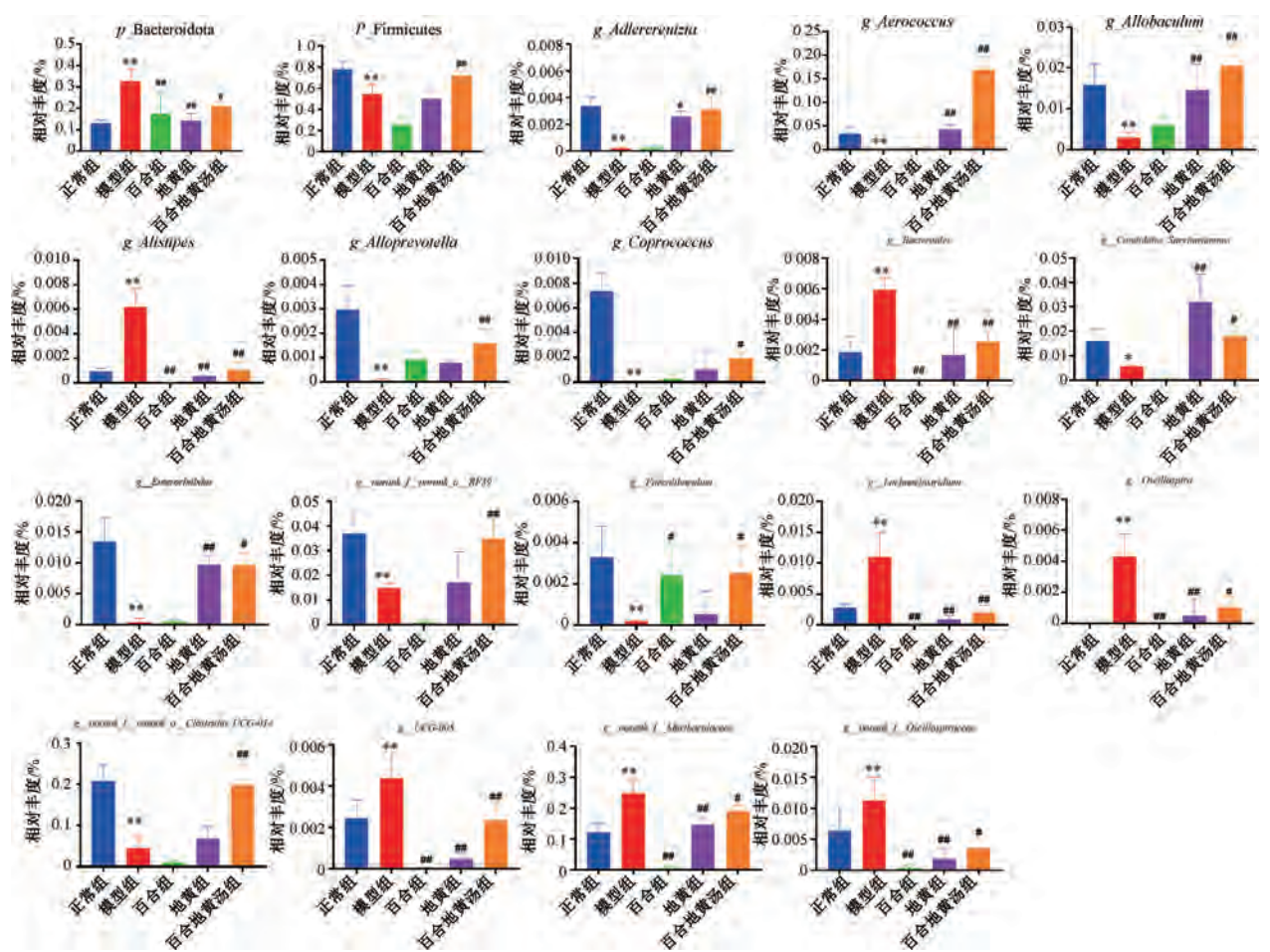
注：A 为各组大鼠肠道菌群 OTUs 分布差异，B 为各组大鼠肠道菌群门水平相对丰度差异，C 为各组大鼠肠道菌群属水平相对丰度差异。

图 4 各组大鼠肠道菌群组成比较 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

伊茨菌属 (*Adlercreutzia*)、气球菌属 (*Aerococcus*)、异杆菌属 (*Allobaculum*)、粪杆菌属 (*Faecalibaculum*)、拟普雷沃菌属 (*Alloprevotella*)、粪球菌属 (*Coprococcus*) 的调节作用强于百合组或地黄组。百合组对另枝杆菌属 (*Alistipes*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、蓝绿藻菌属 (*Lachnoclostridium*)、UCG-005、*norank_f_Muribaculaceae*、*norank_f_Oscillospiraceae* 的调节作用强于百合地黄汤组或地黄组。地黄组对拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、*Candidatus* _

Saccharimonas、肠杆菌属 (*Enterorhabdus*) 和颤螺菌属 (*Oscillospira*) 的调节作用强于百合地黄组或百合组。此外,百合地黄汤组对厚壁菌门 (*Firmicutes*)、*norank_f_norank_o_Clostridia_UCG-014*、*norank_f_norank_o_RF39* 显示独特的调节作用。图 6 直观地显示了各组菌群标志物水平的变化趋势,可知百合地黄汤能调节 CUMS 大鼠差异菌群趋于正常组发展。

3.6 百合、地黄配伍前后对 CUMS 大鼠 SCFAs 含量的影响 各组样本中乙酸、丙酸、丁酸含量占比



注：与正常组比较，**P*<0.05，***P*<0.01；与模型组比较，#*P*<0.05，##*P*<0.01。

图5 各组大鼠门水平及属水平差异菌群相对丰度比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

表2 各组大鼠肠道菌群回调率比较 (% , $\bar{x}\pm s$, *n*=6)

编号	差异菌群	百合组	地黄组	百合地黄汤组
1	<i>p_Bacteroidota</i>	77. 31	93. 61	59. 23
2	<i>p_Firmicutes</i>	—	—	72. 72
3	<i>g_Adlercreutzia</i>	—	75. 44	92. 02
4	<i>g_Aerococcus</i>	4. 48	128. 14	515. 93
5	<i>g_Alistipes</i>	117. 53	107. 74	98. 71
6	<i>g_Allobaculum</i>	23. 94	89. 33	135. 21
7	<i>g_Alloprevotella</i>	29. 52	25. 12	52. 41
8	<i>g_Bacteroides</i>	144. 79	105. 11	83. 40
9	<i>g_Candidatus_Saccharimonas</i>	—	253. 17	117. 89
10	<i>g_Coprococcus</i>	3. 41	13. 71	26. 17
11	<i>g_Enterorhabdus</i>	—	70. 81	70. 59
12	<i>g_Faecalibaculum</i>	71. 86	10. 93	75. 40
13	<i>g_Lachnoclostridium</i>	133. 76	122. 93	109. 78
14	<i>g_Oscillospira</i>	1. 00	89. 12	76. 22
15	<i>g_UCG-005</i>	223. 06	202. 03	106. 22
16	<i>g_norank_f_Muribaculaceae</i>	191. 30	81. 01	44. 59
17	<i>g_norank_f_Oscillospiraceae</i>	221. 29	191. 33	156. 31
18	<i>g_norank_f_norank_o_Clostridia_UCG-014</i>	—	14. 14	93. 22
19	<i>g_norank_f_norank_o_RF39</i>	—	10. 49	90. 58
总回调率		1 243. 25	1 684. 15	2 076. 59

注：—表示未检测到。

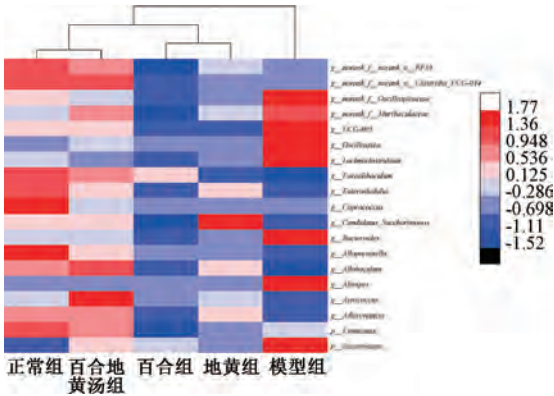


图 6 各组大鼠门水平及属水平差异菌群 heatmap

最高。如表 3 所示，与正常组比较，模型组乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸含量减少 ($P<0.05$, $P<0.01$)；与模型组比较，百合地黄汤组乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸含量增加 ($P<0.01$)，百合组乙酸、丁酸含量增加 ($P<0.01$)，地黄组丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸含量增加 ($P<0.05$, $P<0.01$)。如表 4 所示，百合地黄汤组、百合组和地黄组对 SCFAs 总回调率分别为 822.94%、220.50%、579.87%。

4 讨论

百合地黄汤组能明显改善 CUMS 大鼠蔗糖偏好率、旷场实验自主活动总距离及中心区域距离，百

表 3 各组大鼠粪便 SCFAs 含量比较 (μg/mg, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	乙酸	丙酸	丁酸	异丁酸	戊酸
正常组	1.49±0.33	0.64±0.11	1.15±0.21	0.10±0.01	0.15±0.01
模型组	0.90±0.16**	0.46±0.08*	0.39±0.11**	0.04±0.01**	0.07±0.02**
百合组	1.30±0.07##	0.59±0.08	0.78±0.07##	0.05±0.01	0.08±0.02
地黄组	1.15±0.15	0.70±0.21#	1.53±0.62##	0.11±0.03##	0.18±0.04##
百合地黄汤组	1.32±0.07##	1.06±0.18##	1.86±0.07##	0.10±0.03##	0.17±0.02##

注：与正常组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

表 4 各组大鼠粪便 SCFAs 回调率比较 (% , $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	乙酸	丙酸	丁酸	异丁酸	戊酸	总回调率
百合组	67.80	72.22	51.32	16.67	12.50	220.50
地黄组	42.37	133.33	150.00	116.67	137.50	579.87
百合地黄汤组	71.19	333.33	193.42	100.00	125.00	822.94

合组能明显改善 CUMS 大鼠旷场实验自主活动总距离及中心区域距离，地黄组则明显改善 CUMS 大鼠蔗糖偏好率。由以上结果可知，在改善抑郁行为强度方面，百合地黄汤组对抑郁样行为的改善作用强于百合组及地黄组。百合地黄组、地黄组能显著降低 CUMS 大鼠海马组织 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α 水平，百合组则显著降低 CUMS 大鼠海马组织 IL-18、TNF-α 水平。由以上结果可知，在调节炎症因子方面，百合地黄汤组对大鼠海马组织炎症因子调节作用优于地黄组或百合组。

本研究发现模型组大鼠菌群 α、β 多样性发生显著变化，且与文献研究一致^[5,14]，经百合地黄汤、百合、生地黄处理后，可有效改善 CUMS 模型大鼠肠道菌群结构，其中百合地黄汤组大鼠肠道菌

群结构更接近正常组。在门水平，厚壁菌门和拟杆菌门的失衡是抑郁症患者肠道菌群的典型特征^[14-16]。本研究发现，模型大鼠拟杆菌门相对丰度显著升高，厚壁菌门相对丰度显著降低；百合地黄汤组大鼠拟杆菌门相对丰度显著降低，厚壁菌门相对丰度显著升高，百合组和地黄组大鼠则只对拟杆菌门相对丰度具有显著调节作用。以上结果表明，百合地黄汤通过改善肠道菌群结构发挥抗抑郁作用源于百合与地黄的互补协同作用。

Adlercreutzia、*Oscillibacter*、*Alistipes*、*Candidatus-Sscharimonas*、*Bacteroides* 相对丰度与肠道通透性及炎症密切相关。其中，抑郁症患者中发现高丰度的 *Oscillibacter*^[17]。*Oscillibacter* 是革兰氏阴性细菌，可释放脂多糖，在肠屏障受损后被吸收到血液中诱导外周和中枢促炎细胞因子的释放，进而促进小胶质细胞激活及神经炎症^[18]。*Alistipes* 相对丰度在抑郁症患者中增加^[19]，可通过破坏 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统平衡进而诱导抑郁样行为^[20-22]。*Adlercreutzia*、*Candidatus-Sscharimonas* 具有免疫调节特性，可吸收 IL-1β、IL-6 等炎症因

子,减轻机体的神经炎症反应,从而缓解抑郁症状^[23-24]。*Candidatus-Sscharimonas* 可通过调节菌群产物 penmacric acid,减轻炎症反应,缓解大鼠抑郁样行为^[25]。本研究发现,百合地黄汤对上述菌群及炎症因子均有显著调节作用。百合组对 *Alistipes*、*Bacteroides*、*Oscillibacter* 表现出更强调节作用,地黄组则对 *Candidatus-Sscharimonas* 表现出更强调节作用,提示百合地黄汤对炎症密切相关的肠道菌群调节源于百合与地黄的互补协同作用。

脑-肠-菌轴是肠道与大脑之间双向的神经、内分泌和免疫通讯系统。SCFAs 作为肠道菌群衍生代谢产物与脑-肠-菌轴密切相关,一方面,适量的 SCFAs 可通过抑制中枢神经炎症抑制小胶质细胞的炎症反应,从而影响抑郁症炎症性损伤;另一方面,SCFAs 穿过血脑屏障,并通过迷走神经传入神经向大脑发出信号,从而与“脑-肠-菌”轴的系统相互作用^[26-28]。*Allobaculum*、*Faecalibaculum*、*Alloprevotella*、*Coprococcus* 是 SCFAs 产生菌。*Allobaculum*、*Faecalibaculum*、*Coprococcus* 的主要产物是丁酸盐^[29-31]。丁酸是结肠细胞的重要能量底物,能促进结肠中钠与水分的吸收,并对小肠细胞产生营养功能。丁酸能够提高脑源性神经营养因子的表现,还可促进色氨酸羟化酶 1 的转录,增强色氨酸羟化酶的释放,促进肠源性 5-HT 的合成,抑制肠道环境中吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 的活性,进而增加体内色氨酸的利用度,从而发挥抗抑郁作用^[32]。*Alloprevotella* 主要产生琥珀酸盐和乙酸盐,保护肠黏膜屏障并抑制炎症,从而调节大脑功能^[33-34]。本研究发现,百合地黄汤对上述菌群及 SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸) 均有显著调节作用,而百合组则仅对乙酸、丁酸以及 *Faecalibaculum* 表现出显著调节作用,地黄组则对丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸以及 *Allobaculum* 表现出显著调节作用,表明百合地黄汤对 SCFAs 及产生 SCFAs 的肠道微生物群的调节作用显著优于百合组或地黄组,且百合与地黄对 SCFAs 及产生 SCFAs 的肠道微生物具有互补性以及协同性。由此推测,百合地黄汤可有效改善抑郁症肠道菌群,进而提高肠道菌群代谢产物 SCFAs 水平,从而缓解脑内炎症反应,而 SCFAs 是通过何种途径缓解脑内炎症,则有待进一步研究。

综上所述,百合地黄汤具有多层次、多靶点抗抑郁作用,不仅体现在对神经功能和神经炎症等功能的改善,还表现为对肠道微生物群的改善和菌群

代谢物 SCFAs 水平的提高,更依赖于百合和生地黄的互补协同配伍作用。本研究结果从“脑-肠-菌”轴的角度创新性地证明了百合地黄汤抗抑郁作用和“相须为用”的配伍机制,为中药配伍研究提供了新的视角和方法。

参考文献:

[1] 许 鹏,章程鹏,周 童. 中医药改善抑郁症发病机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 244-250.

[2] Cheung S G, Goldenthal A R, Uhlemann A C, et al. Systematic review of gut microbiota and major depression[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 34.

[3] Collins S M, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11): 735-742.

[4] Cao C, Liu M, Qu S, et al. Chinese medicine formula Kai-Xin-San ameliorates depression-like behaviours in chronic unpredictable mild stressed mice by regulating gut microbiota-inflammation-stress system[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113055.

[5] 陈启军, 于 岚, 赵文文, 等. 远志提取物对抑郁大鼠肠道菌群的作用研究[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2313-2323.

[6] Lv M, Wang Y, 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.

[7] 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.

[8] 赵洪庆, 唐 林, 刘 洋, 等. 百合地黄汤激活 AMPA 受体改善慢性不可预见性应激小鼠焦虑和抑郁样行为的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 1955-1960.

[9] Mao Q, Zhang H, Zhang Z, et al. Co-decoction of *Lilii bulbos* and *Radix Rehmannia Recens* and its key bioactive ingredient verbascoside inhibit neuroinflammation and intestinal permeability associated with chronic stress-induced depression via the gut microbiota-brain axis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155510.

[10] 唐 林, 赵洪庆, 刘 检, 等. 基线等比增减设计结合熵权 TOPSIS 法优选百合生地黄抗焦虑抑郁最佳配比[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(9): 2125-2129.

[11] Tang L, Liu J, Yang H, et al. Microbiome metabolomic analysis of the anxiolytic effect of Baihe Dihuang Decoction in a rat model of chronic restraint stress[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 2227-2248.

[12] 赵洪庆, 唐 林, 吴碧茹, 等. 百合地黄汤抑制 NLRP3 炎症小体激活改善焦虑性抑郁症模型大鼠海马神经元损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 7-14.

[13] 胡 超, 杨 蕙, 赵洪庆, 等. 基于代谢组学与网络药理学的百合地黄汤抗抑郁作用机制研究[J]. 中国中药杂志,

2025, 50(1): 10-20.

[14] Guo Y, Xie J P, Deng K, *et al.* Prophylactic effects of *Bifidobacterium adolescentis* on anxiety and depressionlike phenotypes after chronic stress: A role of the gut microbiota-inflammation axis[J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 126.

[15] Julia D, Magdalena G, Barbara M. The role of gut microbiota and gut-brain interplay in selected diseases of the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10028.

[16] 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.

[17] Barandouzi Z A, Starkweather A R, Henderson W A, *et al.* Altered composition of gut microbiota in depression: a systematic review[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 541.

[18] Song J J, Tian W J, Kwok L Y, *et al.* Effects of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* LIP-1 on the gut microbiota of hyperlipidaemic rats[J]. *Br J Nutr*, 2017, 118: 481-492.

[19] Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, *et al.* Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(4): 510-520.

[20] Caso J R, MacDowell K S, González-Pinto A, *et al.* Gut microbiota, innate immune pathways, and inflammatory control mechanisms in patients with major depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 645.

[21] 刘 行, 陈嘉鑫, 胡 娜, 等. 亚麻醉剂量氯胺酮对抑郁小鼠肠道菌群的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(9): 1018-1024.

[22] Parker B J, Wearsch P A, Veloo A C M, *et al.* The genus *Alistipes*: Gut bacteria with emerging implications to inflammation, cancer, and mental health[J]. *Front Immunol*, 2020, 9(11): 906.

[23] Wang Y, Jiang R, Wu Z, *et al.* Gut microbiota is involved in the antidepressant-like effect of (S)-norketamine in an inflammation model of depression[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2021, 207: 173226.

[24] Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, *et al.* The gut microbiota in multiple sclerosis: An overview of clinical trials[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(12): 1507-1527.

[25] 蔡聪聪. 玉郎伞多糖对慢性应激抑郁大鼠代谢和肠道菌群的调控作用研究[D]. 太原: 山西大学, 2023.

[26] 贾雪冰, 周芝兰, 张博枏, 等. 适宜浓度短链脂肪酸混合物对小胶质细胞炎症抑制及机制研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(5): 504-512.

[27] 李 薇, 雷诗卉, 王瑾茜, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠肠道菌群和短链脂肪酸代谢的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 208-215.

[28] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16: 461.

[29] Ye X, Liu Y, Hu J, *et al.* Chlorogenic acid-induced gut microbiota improves metabolic endotoxemia[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 762691.

[30] Lin L, Trabi E B, Xie F, *et al.* Comparison of the fermentation and bacterial community in the colon of Hu sheep fed a low-grain, non-pelleted, or pelleted high-grain diet[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(5): 2071-2080.

[31] Zheng Z, Lyu W, Ren Y, *et al.* *Allobaculum* involves in the modulation of intestinal ANGPTL4 expression in mice treated by high-fat diet[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 690138.

[32] Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard S R, *et al.* Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111661.

[33] Li Y, Guo Y, Wen Z, *et al.* Weaning stress perturbs gut microbiome and its metabolic profile in piglets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 18068.

[34] Wan X, Li T, Liu D, *et al.* Effect of marine microalga *Chlorella pyrenoidosa* ethanol extract on lipid metabolism and gut microbiota composition in high-fat diet-fed rats[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16: 498.