

经前舒颗粒对经前烦躁障碍症肝气郁证大鼠海马小胶质炎症和肠道菌群的影响

王常麟¹, 任亚爽², 张艺伟¹, 宋春红^{3*}, 高 鹏^{1*}

(1. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355; 2. 菏泽市立医院临床药理学实验室, 山东 菏泽 274000; 3. 山东第一医科大学附属中心医院实验动物中心, 山东 济南 250013)

摘要: **目的** 探究经前舒颗粒对经前烦躁障碍症 (PMDD) 肝气郁证大鼠海马小胶质炎症和肠道菌群的影响。**方法** 采用激素诱导联合择时慢性束缚应激法构建 PMDD 肝气郁证大鼠模型, 分为空白组、模型组 (给予等体积生理盐水)、氟西汀组 (2.7 mg/kg) 和经前舒颗粒组 (10 g/kg), 旷场、强迫游泳和 Y 迷宫实验评价经前舒颗粒干预效果, ELISA 法检测大鼠血清 IL-6、TNF- α 、CRP、IL-10 水平, Western blot 法检测海马组织 IL-6、Iba1、CD86、CD206 蛋白表达, 高尔基染色法观察大鼠海马神经元树突和树突棘形态变化, 16S rRNA 测序检测大鼠肠道菌群变化。**结果** 与模型组比较, 经前舒颗粒组大鼠游泳悬浮不动时间缩短 ($P<0.05$), Y 迷宫自发轮行为得分升高 ($P<0.01$), 旷场中运动总距离和中央区运动距离差异无统计学意义 ($P>0.05$), 血清 IL-6、TNF- α 、CRP 水平降低 ($P<0.01$); 海马组织 IL-6、Iba1、CD86 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), CD206 蛋白表达升高 ($P<0.05$); 海马神经元树突棘密度增加, 分支变长, 突触复杂性增强, 神经损失改善。经前舒颗粒降低 Firmicutes/Bacteroidete 比值和 Firmicutes、Lachnospiraceae_NK4A136、Eubacterium_coprostanoligenes、Ruminococcus 相对丰度 ($P<0.05$, $P<0.01$), 提高 Bacteroidete 相对丰度 ($P<0.01$)。**结论** 经前舒颗粒能抑制大鼠海马小胶质炎症, 并在门、属水平上调控肠道菌群紊乱, 可能是其治疗 PMDD 肝气郁证的机制。

关键词: 经前舒颗粒; 经前烦躁障碍症 (PMDD); 肝气郁; 海马; 小胶质炎症; 肠道菌群

中图分类号: R285.5; R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)09-3126-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.09.037

经前烦躁障碍症 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) 是一种以情绪症状为主的周期性精神疾病^[1], 目前约有 3%~8% 的育龄妇女深受困扰, 造成严重的社会负担^[2]。流行病学调查研究显示, 肝气郁证是 PMDD 主要证型, 患者临床表现主要为月经前黄体期精神萎靡、抑郁寡欢, 月经来潮后症状减退或消失^[3]。在临床实践中, 女性经前负面情绪症状与外周血炎症水平高度相关, 表明神经炎症可能是 PMDD 发病的关键机制之一^[4]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞, 其激活和极化能调控炎症因子的释放, 在神经炎症、神经可塑性等方面都扮演着重要角色^[5]。肠-脑轴是精神障碍领域的研究热点, 肠道菌群通过神经、内分泌

和免疫等途径来影响脑功能^[6], 其中免疫途径主要依靠肠道代谢物激活小胶质细胞, 引起中枢神经炎症, 从而干扰大脑正常活动^[7]。海马是 PMDD 发病的关键脑区, 其功能和微观结构随着月经周期而发生变化^[8]。然而, 目前在海马小胶质炎症和肠道菌群方面对 PMDD 发病机制探索的报道较少。

西医临床治疗 PMDD 的药物有氟西汀、舍曲林等, 但存在应答率低、易引起恶心头痛等缺点^[9]。经前舒颗粒功效疏肝解郁、理气止痛, 对 PMDD 肝气郁证有良好的治疗效果^[10], 还能提高海马神经元活性, 增强海马脑区 5-羟色胺受体、 γ -氨基丁酸受体、雌激素受体表达^[11-12]。但由于中药复方具有多途径、多靶点的特性, 经前舒颗粒对

收稿日期: 2026-04-29

基金项目: 国家中医药管理局科技司科技共建项目 (GZY-KJS-SD-2024-003); 国家自然科学基金青年资助项目 (81403294); 山东省自然科学基金青年资助项目 (ZR2025QC937); 山东省自然科学基金面上资助项目 (ZR2020MH341); 济南市医疗卫生行业高层次人才专项经费资助 (202512)

作者简介: 王常麟 (1996—), 男, 博士, 助理研究员, 从事肝藏象生理病理、中药调肝方药药理研究。E-mail: wcl19960125@163.com

* **通信作者:** 宋春红 (1980—), 女, 博士, 主任药师, 从事中药精神神经药理研究。E-mail: sch04067@zxyy.cn

高 鹏 (1978—), 男, 博士, 教授, 从事中药创新药物现代化研究。E-mail: gaopeng@sdtcm.edu.cn

PMDD 肝气郁证大鼠海马脑区小胶质炎症和肠道菌群的影响尚不清楚。本研究构建 PMDD 肝气郁证大鼠模型,探究经前舒颗粒干预后大鼠海马小胶质炎症和肠道菌群变化,从而阐明其机制,为患者提供一种新型药物。

1 材料

1.1 动物 120 只 SPF 级 Wistar 雌性大鼠,6~8 周龄,体质量 120~150 g,购自北京维通利华有限公司[实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0011],置于特定环境中,12 h/12 h 光照/黑暗,温度(23±1)℃,相对湿度 40%~70%,适应性饲养 7 d 后进行实验。研究经济南市中心医院动物伦理审查委员会批准(批准编号 JNCHIACUC2021-78)。

1.2 药物与试剂 经前舒颗粒(秦皇岛市山海关药业有限责任公司,批号 20211201,6 g/袋);盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司,批号 9892A,20 mg/粒)。快速高尔基染色试剂盒(美国 FD NeuroTech 公司,批号 PK401-C);白细胞介素(interleukin, IL)-6 抗体(山东科研生物科技有限公司,批号 YP-Ab-16022);离子化钙结合适配分子 1(ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1)、CD206 抗体(英国 Abcam 公司,批号 ab178846、ab64693);CD86 抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号 13395-1-AP);IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)ELISA 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 EK0412、EK0374、EK0526、EK0978)。

1.3 仪器 实验动物行为视频采集分析系统(上海欣软信息科技有限公司,型号 X-maze);高速低温离心机(美国赛默飞世尔科技公司,型号 Micro21R);电泳仪(北京六一生物科技有限公司,型号 DYY-6C);多功能酶标仪(德国 Molecular Devices 公司,型号 SpectraMax iD5);凝胶成像仪(上海天能科技有限公司,型号 Tanon 2500)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 大鼠摘除双侧卵巢,恢复 1 周后按表 1 方法进行激素诱导^[13]。大鼠 1 个完整动情周期共 4 d,包括动情期(estrus, E)、动情后期(metestrus, M)、动情间 1 期(diestrus 1, D1)、动情间 2 期(diestrus 2, D2),其中 M、D1、D2 期为非接受(non-receptive, NR)期, E 期为接受(receptive, R)期。激素诱导 1 个动情周期后每天测量阴道电阻值,筛选 NR 期<3 kΩ、

R 期>3 kΩ、连续 2 个动情周期规律者,见图 1。

表 1 大鼠激素诱导程序

日期	时间	激素	浓度
第 1 天	12:00	苯甲酸雌二醇	0.5 μg/0.1 mL DMSO
第 2 天	20:00	雌二醇	0.5 μg/0.1 mL DMSO
第 3 天	8:00	孕酮	0.5 μg/0.1 mL DMSO
第 4 天	—	—	—

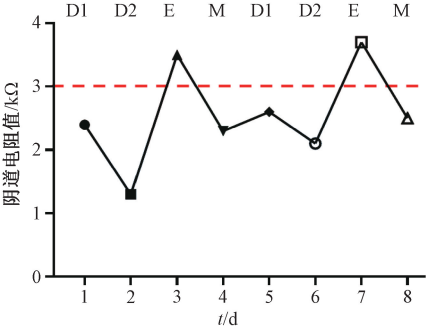


图 1 动情周期规律大鼠各阶段阴道电阻值

动情周期规律大鼠按体质量随机选出 12 只纳入空白组,剩余在 NR 期每天束缚 5 h,持续 2 个动情周期^[14]。于束缚第 3 个动情周期的 NR(D1)期和 R 期进行强迫游泳实验,根据两期游泳悬浮时间的差值,最终筛选出 36 只 PMDD 肝气郁证大鼠,随机分为模型组、氟西汀组和经前舒颗粒组,每组 12 只,各组大鼠按前期报道^[15]给药,即空白组和模型组给予等体积生理盐水,氟西汀组给予 2.7 mg/kg 药物,经前舒颗粒组给予 10 g/kg 药物,连续 2 个动情周期,在第 3 个动情周期的 NR(D1)期和 R 期进行行为学检测,动情周期的 NR(D1)期采集血液、全脑、海马和结肠粪便进行后续分析,流程见图 2。

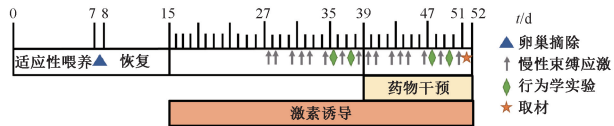


图 2 PMDD 肝气郁证大鼠模型构建及给药实验流程图

2.2 行为学评价

2.2.1 旷场实验 将大鼠置于旷场箱的中心位置,采用视频采集分析系统记录 5 min 内运动轨迹,分析在旷场中的运动总距离和中央区域运动距离。

2.2.2 强迫游泳实验 将大鼠置于温度(23±1)℃的含水透明塑料桶中游泳 6 min,收集后 4 min 数据。实验结束后,记录游泳悬浮不动时间。

2.2.3 Y 迷宫自发轮流行为实验 将大鼠置于 Y 迷宫的任一臂内末端,在 8 min 自由探索期中记录总进臂次数、最大轮流次数和总轮流次数,计算自

发轮流行为得分。

2.3 ELISA 法检测大鼠血清炎症因子水平 大鼠腹主动脉取血，静置 30 min，在 4 ℃ 下 3 500 r/min 离心 15 min，分离得到上层血清。在包被抗体的 96 孔板内加入标准品和样品，按照 ELISA 试剂盒说明书，在 450 nm 波长处测定吸光度，计算 IL-6、IL-10、TNF-α、CRP 水平。

2.4 Western blot 法检测大鼠海马组织相关蛋白表达 取大鼠海马组织，加入 RIPA 裂解液匀浆，BCA 法测定蛋白浓度，进行电泳和转膜，5% 脱脂牛奶封闭 4 h，分别加入 IL-6、Iba1、CD86、CD206、β-tubulin 一抗（稀释比例分别为 1：2 000、1：1 000、1：2 000、1：2 000、1：1 000、1：2 000），在 4 ℃ 下孵育过夜，TBST 洗涤，加入二抗，室温孵育 1 h（稀释比例为 1：5 000），采用化学发光法显影，ImageJ 软件分析条带灰度值，计算蛋白相对表达量。

2.5 高尔基染色观察大鼠海马组织神经元树突、树突棘变化 大鼠脑组织用 4% 多聚甲醛固定 24 h，切成 2 mm 厚的切片，染色液 A、B 按 1：1 比例混合均匀，将脑组织在避光条件下浸泡 14 d，取出，置于染色液 C 中，4 ℃ 脱水 3 d，切取 100 μm 薄片，置于显色液中浸泡 10 min，梯度乙醇和透明剂处理，甘油明胶封片，分别在光学显微镜 20、1 000 倍视野下观察海马神经元树突、树突棘变化。

2.6 16S rRNA 测序检测大鼠肠道菌群变化 采用试剂盒提取样本 DNA，引物（338F 5'-TACGGRAG

GCAGCAG-3' 和 806R 5'-AGGGTATCTAATCCT-3'）对 16S V3-V4 区进行扩增，产物进行电泳、纯化、定量和测序，采用 Vsearch 软件将序列归为多个操作分类单元（operational taxonomic unit，OTU），QIIME 软件包筛选出各 OTU 的代表序列，RDP classifier 软件将其与 Silva 数据库进行比对注释。保留置信区间>0.7 的注释结果。

2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism 8.0 软件进行处理，计量资料以($\bar{x}\pm s$) 表示，采用 Shapiro-Wilk 检验评估正态性，符合正态分布的数据组间比较采用单因素方差分析，方差齐时采用 SNK-*q* 检验，方差不齐时采用 Tamhane's T2 检验，而不符合正态分布者组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠抑郁症状及学习记忆能力的影响 在 R 期和 NR 期，各组大鼠在旷场运动总距离和中央区运动距离无显著差异 (*P*>0.05)。临床研究发现，PMDD 患者在经前期存在一定程度地认知功能障碍^[16]，故测定大鼠学习记忆能力。在 NR 期，与空白组比较，模型组大鼠游泳悬浮不动时间延长 (*P*<0.01)，自发轮流行为得分降低 (*P*<0.01)；与模型组比较，经前舒颗粒组和氟西汀组悬浮不动时间缩短 (*P*<0.05)，自发轮流行为得分升高 (*P*<0.01)。在 R 期，各组大鼠游泳悬浮不动时间、自发轮流行为得分无显著差异 (*P*>0.05)。见表 2。

表 2 各组大鼠行为学评价指标比较 ($\bar{x}\pm s$ ，*n*=12)

组别	运动总距离/m		中央区运动距离/m		悬浮不动时间/s		自发轮流行为得分/%	
	NR 期	R 期	NR 期	R 期	NR 期	R 期	NR 期	R 期
空白组	27.59±8.07	29.44±3.73	2.29±1.13	2.36±1.16	10.05±5.81	14.02±6.59	67.36±6.36	57.29±13.13
模型组	29.32±5.39	29.30±5.12	2.65±1.40	2.53±1.08	22.92±9.92 ^{##}	17.11±4.49	51.66±5.98 ^{##}	49.30±12.01
氟西汀组	28.86±6.47	27.09±5.41	2.10±1.35	2.15±1.55	13.35±6.05 [*]	16.96±6.12	65.97±10.41 ^{**}	52.01±11.45
经前舒颗粒组	28.91±6.62	28.61±7.36	1.81±0.59	2.02±0.78	13.26±7.04 [*]	13.11±3.84	64.24±9.38 ^{**}	53.48±15.79

注：与空白组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

3.2 经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠血清炎症因子水平的影响 与空白组比较，模型组大鼠血清 IL-6、TNF-α、CRP 水平升高 (*P*<0.01)，IL-10 水平降低 (*P*<0.05)；与模型组比较，经前舒颗粒组和氟西汀组大鼠血清 IL-6、TNF-α、CRP 水平降低 (*P*<0.05，*P*<0.01)，氟西汀组 IL-10 水平升高 (*P*<0.05)，而经前舒颗粒组虽有恢复趋势，但差异无统计学意义 (*P*>0.05)，见表 3。

3.3 经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠海马小胶质炎症的影响 与空白组比较，模型组大鼠海马脑

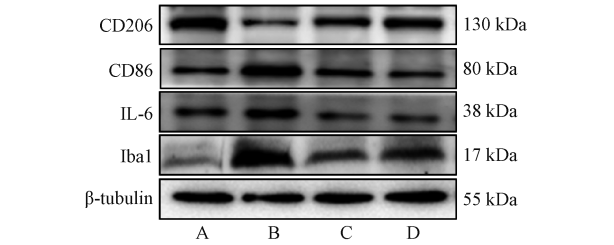
表 3 各组大鼠血清炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$ ，*n*=6)

组别	IL-6/ (pg·mL ⁻¹)	TNF-α/ (pg·mL ⁻¹)	CRP/ (pg·mL ⁻¹)	IL-10/ (pg·mL ⁻¹)
	(pg·mL ⁻¹)	(pg·mL ⁻¹)	(pg·mL ⁻¹)	(pg·mL ⁻¹)
空白组	0.22±0.08	6.00±1.37	2.67±0.88	1.93±0.61
模型组	0.81±0.28 ^{##}	9.93±1.12 ^{##}	5.71±0.68 ^{##}	0.46±0.33 [#]
氟西汀组	0.10±0.06 ^{**}	6.57±1.37 ^{**}	2.74±0.46 ^{**}	1.74±0.86 [*]
经前舒颗粒组	0.49±0.15 [*]	7.07±1.19 ^{**}	3.57±0.54 ^{**}	1.58±0.77

注：与空白组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

区中 IL-6、小胶质细胞激活标志物 Iba1、M1 促炎表型标志物 CD86 蛋白表达升高 (*P*<0.05)，M2 抗炎表型标志物 CD206 蛋白表达降低 (*P*<0.01)；

与模型组比较,经前舒颗粒组和氟西汀组 IL-6、Iba1 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), CD206 蛋白表达升高 ($P<0.05$), 经前舒颗粒组 CD86 蛋白表达降低 ($P<0.05$), 见图 3、表 4。



注: A 为空白组, B 为模型组, C 为氟西汀组, D 为经前舒颗粒组。
图 3 各组大鼠海马 CD206、CD86、IL-6、Iba1 蛋白条带

表 4 各组大鼠海马 CD206、CD86、IL-6、Iba1 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	CD206	CD86	IL-6	Iba1
空白组	0.94±0.08	0.55±0.14	0.69±0.16	0.66±0.21
模型组	0.40±0.16 [#]	1.16±0.13 [#]	1.11±0.11 [#]	1.17±0.10 [#]
氟西汀组	0.88±0.17 [*]	0.68±0.23	0.64±0.04 ^{**}	0.64±0.11 [*]
经前舒颗粒组	0.91±0.14 [*]	0.40±0.17 [*]	0.44±0.03 ^{**}	0.61±0.08 [*]

注: 与空白组比较, [#] $P<0.05$; 与模型组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

3.4 经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠海马神经元形态的影响 与空白组大鼠比较, 模型组大鼠海马神经元呈现明显的结构损伤特征, 树突和树突棘萎缩, 数量和密度减少, 分支缩短, 突触复杂性严重降低; 经前舒颗粒组和氟西汀组大鼠海马神经元树突棘数量增加, 分支变长, 突触复杂性增强, 神经损伤改善, 见图 4。

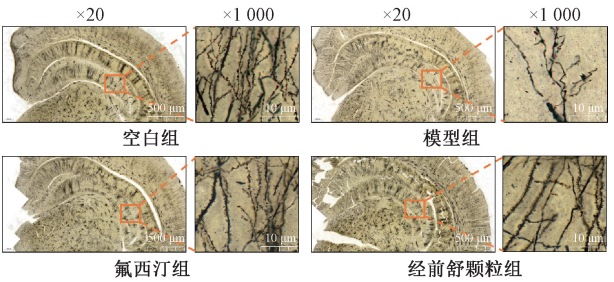
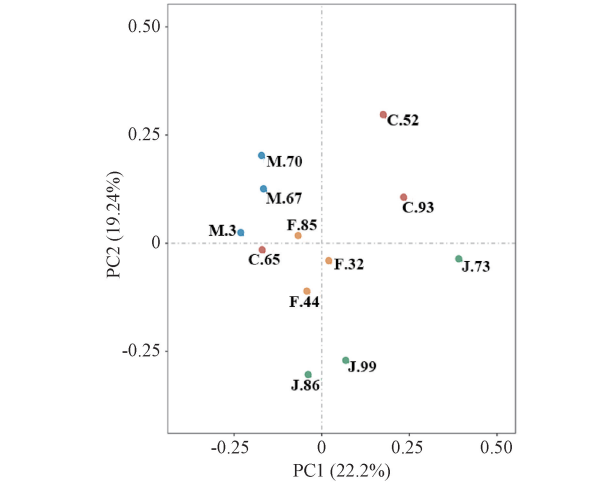


图 4 各组大鼠海马神经元形态比较

3.5 经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠肠道菌群多样性指数的影响 各组大鼠 Chao1、Shannon 指数无显著差异 ($P>0.05$), 见表 5。模型组、经前舒颗粒组样本点聚集在不同区域, 表明后者干预后大鼠肠道菌群结构出现变化, 见图 5。此外, 4 组重叠的扩增子序列变异 (ASV) 有 482 个, 空白组特有 342 个, 模型组特有 337 个, 氟西汀组特有 273 个, 经前舒颗粒组特有 302 个, 见图 6。

表 5 各组大鼠肠道菌群 α 多样性指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	Chao1 指数	Shannon 指数
空白组	425.52±27.52	6.33±0.17
模型组	473.67±17.64	6.41±0.07
氟西汀组	437.95±39.84	6.43±0.19
经前舒颗粒组	384.04±55.87	6.13±0.23



注: C 为空白组, M 为模型组, F 为氟西汀组, J 为经前舒颗粒组。

图 5 各组大鼠肠道菌群 PCoA 分析图

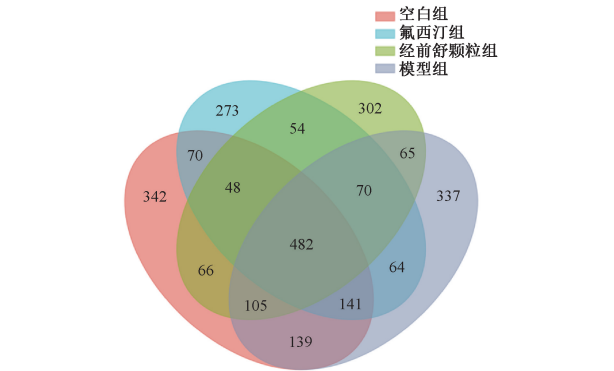


图 6 各组大鼠肠道菌群 ASV 的维恩图

3.6 经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠肠道菌群组成结构分析 在门水平上, 各组大鼠肠道菌群均以 Firmicutes (厚壁菌门) 和 Bacteroidetes (拟杆菌门) 为主。与空白组比较, 模型组 Firmicutes 相对丰度升高 ($P<0.05$), Bacteroidetes 相对丰度降低 ($P<0.05$), Firmicutes/Bacteroidetes 比值升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 经前舒颗粒组 Firmicutes 相对丰度降低 ($P<0.01$), Bacteroidetes 相对丰度升高 ($P<0.01$), 经前舒颗粒组和氟西汀组 Firmicutes/Bacteroidetes 比值降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。在属水平上, 与空白组比较, 模型组 *Lachnospiraceae_NK4A136*、*Eubacterium_coprostanoligenes*、*Ruminococcus* 相对丰度升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 经前舒

颗粒组和氟西汀组 *Lachnospiraceae* _ *NK4A136*、*Ruminococcus* 相对丰度降低 ($P<0.01$), 经前舒颗粒组 *Eubacterium_coprostanoligenes* 相对丰度降低 ($P<0.05$), 见图 7~8、表 6~7。

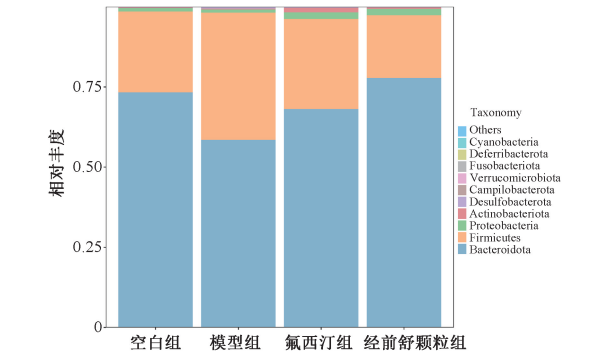


图 7 各组大鼠肠道菌群门水平图

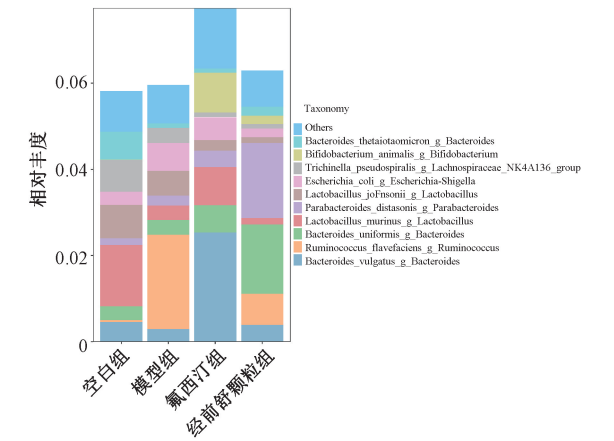


图 8 各组大鼠肠道菌群属水平图

表 6 各组大鼠肠道菌群在门水平上的相对丰度比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	Firmicutes	Bacteroidetes	Firmicutes/Bacteroidetes
空白组	0.25±0.03	0.73±0.03	0.35±0.05
模型组	0.40±0.01 [#]	0.58±0.01 [#]	0.68±0.01 [#]
氟西汀组	0.28±0.07	0.68±0.05	0.42±0.13 [*]
经前舒颗粒组	0.20±0.04 ^{**}	0.78±0.04 ^{**}	0.26±0.06 ^{**}

注: 与空白组比较, [#] $P<0.05$; 与模型组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

表 7 各组大鼠肠道菌群在属水平上的相对丰度比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	<i>Lachnospiraceae</i> _ <i>NK4A136</i>	<i>Eubacterium_coprostanoligenes</i>	<i>Ruminococcus</i>
空白组	0.031±0.002	0.013±0.003	0.020±0.005
模型组	0.091±0.022 ^{##}	0.061±0.028 [#]	0.038±0.005 [#]
氟西汀组	0.017±0.003 ^{**}	0.016±0.003	0.017±0.004 ^{**}
经前舒颗粒组	0.013±0.002 ^{**}	0.009±0.004 [*]	0.011±0.004 ^{**}

注: 与空白组比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

4 讨论

小胶质细胞活化是神经炎症的重要特征, 可快

速响应稳态失衡并提供防御机制^[17], 被激活后具有向 M1 促炎、M2 抗炎表型极化的功能可塑性^[18], 故调控小胶质细胞的极化方向已成为治疗神经性疾病的重要策略。研究证实, 葛根芩连片可通过抑制小胶质细胞 M1 型极化, 减轻海马神经炎症, 从而改善阿尔茨海默病大鼠的认知功能^[19]。M1 型小胶质细胞释放的炎症因子可直接作用于神经元受体, 诱发神经元的炎症应激反应, 导致神经元凋亡^[20], 还能对神经元突触过度吞噬, 导致突触损伤和神经网络连接破坏^[21]。本研究发现, 模型大鼠海马 Iba1、CD86、IL-6 表达升高, CD206 表达降低, 树突棘萎缩、数量和密度减少, 提示小胶质细胞激活并向 M1 型极化可能是 PMDD 肝气郁证发病的重要机制, 而经前舒颗粒能减轻其 M1 型极化介导的神经炎症, 改善神经元形态。

肠道菌群紊乱与海马小胶质炎症密切相关, 主要通过影响短链脂肪酸、脂多糖等代谢通路来诱导小胶质细胞 M1 型极化^[22]。短链脂肪酸不仅是结肠上皮细胞的能量来源, 还能通过血液循环透过血脑屏障来直接作用于小胶质细胞^[23]。研究证实, 肠道菌群紊乱时短链脂肪酸显著减少, 会促进海马小胶质细胞向促炎方向的 M1 型极化^[24], 其失调能使肠道屏障通透性增加, 脂多糖等内毒素穿越肠道屏障, 随血液循环直接进入海马, 被小胶质细胞表面的 Toll 样受体 4 所识别, 诱发小胶质细胞 M1 型极化^[25]。Firmicutes 和 Bacteroidetes 均是肠道菌群中最大的 2 个门类, 对维持肠道代谢功能至关重要, 重度抑郁患者的肠道粪便中 Firmicutes/Bacteroidetes 比值升高^[26]; 膳食纤维摄入不足会通过减少 *Bacteroidetes* 菌群数量、降低短链脂肪酸水平, 从而诱导海马小胶质细胞 M1 型极化^[27]。本研究发现, 模型大鼠 Bacteroidetes 相对丰度降低, Firmicutes 相对丰度升高, 前舒颗粒干预后可使 Firmicutes/Bacteroidetes 比值恢复至正常水平。在属水平上, *Lachnospiraceae* _ *NK4A136*、*Eubacterium_coprostanoligenes* 和 *Ruminococcus* 均为革兰氏阳性菌, 三者感染均使大鼠体内炎症反应增强^[28], 同时 *Lachnospiraceae* _ *NK4A136*、*Ruminococcus* 相对丰度均与小鼠快感缺失行为呈正相关^[29-30]。本研究证实, PMDD 肝气郁证大鼠肠道中 *Lachnospiraceae* _ *NK4A136*、*Eubacterium_coprostanoligenes*、*Ruminococcus* 相对丰度升高, 经前舒颗粒干预后得到改善, 提示它可能靶向门、属水平肠道菌群紊乱, 从而对 PMDD 肝气郁证产生治疗作用。

虽然本研究创新性地探索了经前舒颗粒对 PMDD 肝气郁证大鼠海马小胶质炎症和肠道菌群的影响,但仍存在一定局限性,如未深入明确它调控小胶质细胞极化的信号通路,缺乏基于肠道菌群干预的验证环节。因此,后续可在体内外实验中进一步探索经前舒颗粒调控小胶质细胞的深层机制,同时利用菌群移植验证肠道菌群改变对海马小胶质炎症和行为的影响,阐明其药理作用靶点,从而为相关临床应用提供科学依据。

参考文献:

[1] Lanza D S T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(4): 613-628.

[2] Wikman A, Sacher J, Bixo M, *et al.* Prevalence and correlates of current suicidal ideation in women with premenstrual dysphoric disorder[J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 35.

[3] Qiao M Q, Sun P, Wang H J, *et al.* Epidemiological distribution and subtype analysis of premenstrual dysphoric disorder syndromes and symptoms based on TCM theories[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4595016.

[4] Foster R, Vaisberg M, Bachi A, *et al.* Premenstrual syndrome, inflammatory status, and mood states in soccer players[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2019, 26(1): 1-6.

[5] Wang H X, He Y, Sun Z L, *et al.* Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 132.

[6] Cryan J F, Dinan T G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701-712.

[7] Carlessi A S, Borba L A, Zugno A I, *et al.* Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 222-235.

[8] Monteiro D C, Ramos C D S, Alves L E N N, *et al.* Functional and structural neuroimaging in premenstrual dysphoric disorder: A systematic review[J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 175: 205-210.

[9] Naguy A, El-Sheshai A, Thiguti S H, *et al.* Psychopharmacotherapy of premenstrual dysphoric disorder-new vistas[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2022, 52(3): 81-83.

[10] Zhou Z Z, Li W L, Liu Y F, *et al.* Efficacy and safety of Jingqianshu granules in patients with premenstrual syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Int J Clin Pharm*, 2025, 47(5): 1427-1436.

[11] 张惠云, 马 晶. 经前舒颗粒对经前期综合征肝气郁证大鼠下丘脑和海马雌激素受体 α 、 β mRNA 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(4): 489-492.

[12] 王 凤, 张惠云. 经前舒颗粒对海马神经元 5-HT1A 受体蛋白和 mRNA 表达水平的影响[J]. *药学与临床研究*, 2010, 18(2): 156-159.

[13] Geng X W, Wang X Y, Liu K, *et al.* ShuYu capsule alleviates emotional and physical symptoms of premenstrual dysphoric disorder: Impact on ALLO decline and GABA_A receptor delta subunit in the PAG area[J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155549.

[14] Wang X J, Xia X W, Song X L, *et al.* Therapeutic potential of rutin in premenstrual depression: evidence from *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1525753.

[15] Dong P, Dai W B, Zhao T T, *et al.* Jingqianshu granules mitigates premenstrual depression by regulating orexin signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1294122.

[16] Bäckström T, Das R, Bixo M. Positive GABA_A receptor modulating steroids and their antagonists: Implications for clinical treatments[J]. *J Neuroendocrinol*, 2022, 34(2): e13013.

[17] Gong K Y, Zhang S H, Pan Y J, *et al.* Alternate day fasting alleviates neuroinflammation in diabetic mice by regulating delta-valerobetaine-carnitine-microglia axis *via* enrichment of *Akkermansia muciniphila*[J]. *Microbiome*, 2025, 13(1): 202.

[18] Nieto-Quero A, Chaves-Pena P, Santin L J, *et al.* Do changes in microglial status underlie neurogenesis impairments and depressive-like behaviours induced by psychological stress? A systematic review in animal models[J]. *Neurobiol Stress*, 2021, 15: 100356.

[19] Wang L, Lu Y, Liu J M, *et al.* Gegen Qinlian tablets delay Alzheimer’s disease progression *via* inhibiting glial neuroinflammation and remodeling gut microbiota homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155394.

[20] Klawonn A M, Fritz M, Castany S, *et al.* Microglial activation elicits a negative affective state through prostaglandin-mediated modulation of striatal neurons[J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 225-234; e6.

[21] Werneburg S, Jung J, Kunjamma R B, *et al.* Targeted complement inhibition at synapses prevents microglial synaptic engulfment and synapse loss in demyelinating disease[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 167-182; e7.

[22] Yang J, Liu R J, Lu F, *et al.* Fast Green FCF attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior and downregulates TLR4/Myd88/NF-kappaB signal pathway in the mouse hippocampus[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 501.

[23] Cao Q Y, Shen M M, Li R Q, *et al.* Elucidating the specific mechanisms of the gut-brain axis: the short-chain fatty acids-microglia pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 133.

[24] Zhou F, Wang X, Han B Y, *et al.* Short-chain fatty acids contribute to neuropathic pain *via* regulating microglia activation and polarization[J]. *Mol Pain*, 2021, 17: 1744806921996520.

[25] Wang X T, Wang Z X, Cao J, *et al.* Gut microbiota-derived metabolites mediate the neuroprotective effect of melatonin in cognitive impairment induced by sleep deprivation[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 17.

[26] Lin P, Ding B Y, Feng C Y, *et al.* *Prevotella* and *Klebsiella* proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 207: 300-304.

[27] Shi H L, Ge X, Ma X, *et al.* A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 223.

[28] Neher J J, Brown G C. Neurodegeneration in models of Gram-positive bacterial infections of the central nervous system[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt5): 1166-1167.

[29] Liu D, Wang Q, Li Y, *et al.* *Fructus gardeniae* ameliorates anxiety-like behaviors induced by sleep deprivation *via* regulating hippocampal metabolomics and gut microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1167312.

[30] Davis D J, Hecht P M, Jasarevic E, *et al.* Sex-specific effects of docosahexaenoic acid (DHA) on the microbiome and behavior of socially-isolated mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 59: 38-48.