

基于脑肠轴的归脾汤合甘麦大枣汤抗抑郁机制研究

陈梦静

浙江中医药大学附属第二医院, 浙江省新华医院 浙江杭州

【摘要】目的 观察归脾汤合甘麦大枣汤对 CUMS 模型小鼠抑郁样行为的改善作用, 并基于“脑-肠轴”视角探讨其多靶点机制。**方法** 采用蔗糖偏好实验、强迫游泳实验及旷场实验评价行为学; ELISA 检测血清 5-HT、TNF- α 、IL-10; 16S rRNA 测序分析肠道菌群; GC-MS 测定粪便短链脂肪酸。**结果** GMDZ-GP 可显著升高蔗糖偏好率、缩短强迫游泳不动时间、延长中央区停留时间; 上调血清 5-HT 水平, 降低 TNF- α 水平, 升高 IL-10 水平。菌群分析显示, GMDZ-GP 恢复 Shannon 多样性, 升高丁酸、丙酸含量。**结论** GMDZ-GP 通过“菌群-代谢-炎症-神经可塑性”网络整合调控脑-肠轴, 发挥多靶点抗抑郁效应。

【关键词】 归脾汤合甘麦大枣汤; 抑郁症; 脑肠轴; 肠道菌群

【基金项目】 浙江省医药卫生科技项目 (2023KY879); 浙江省中医药科技项目 (2023ZR097); 浙江中医药大学校级科研项目自然科学青年探索项目 (2025JKZKTS61); 浙江中医药大学附属第二医院 186 人才项目远志人才项目

【收稿日期】 2026 年 2 月 13 日 **【出刊日期】** 2026 年 3 月 9 日 **【DOI】** 10.12208/j.ircm.20260004

Study on the antidepressant mechanism of Guipi decoction and Ganmai Dazao decoction based on brain-gut axis

Mengjing Chen

The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Xinhua Hospital, Hangzhou, Zhejiang

【Abstract】 Objective To observe the effects of Guipi decoction and Ganmai Dazao decoction on depression-like behavior in CUMS model mice, and to explore the multi-target mechanism based on the perspective of “brain-gut axis”. **Methods** Sucrose preference test, forced swimming test and open field test were used to evaluate behavior. ELISA was used to detect serum 5-HT, TNF- α and IL-10. Gut microbiota was analyzed by 16S rRNA sequencing. Fecal short-chain fatty acids were determined by GC-MS. **Results** GMDZ-GP significantly increased sucrose preference rate, shortened the immobility time of forced swimming, and prolonged the time of staying in the central area. It upregulated the serum level of 5-HT, decreased the level of TNF- α and increased the level of IL-10. Microbiota analysis showed that GMDZ-GP restored Shannon diversity and increased the content of butyric acid and propionic acid. **Conclusion** GMDZ-GP integrates the brain-gut axis through the “microbiota-metabolism-inflammation-neuroplasticity” network to exert multi-target antidepressant effect.

【Keywords】 Guipi decoction combined with ganmai dazao decoction; Depression; Microbiota-gut-brain axis; Gut microbiota

1 引言

抑郁症是以持续情绪低落、兴趣减退及认知功能受损为核心症状的精神障碍^[1]。最新流调数据显示, 其终生患病率已超过 10%, 尽管 SSRIs 作为一线药物可缓解部分症状, 但常伴随恶心、失眠等不

良反应。因此, 寻找起效更快、副作用更少的新型干预策略, 已成为精神医学和药物研发领域的迫切议题^[2]。

近年来, 随着“微生物-肠-脑轴”概念的兴起, 肠道菌群失衡、肠屏障破坏和系统性低度炎症被认

为是抑郁症发病的重要推手。动物实验发现,将抑郁患者粪便移植至无菌小鼠可诱导抑郁样行为,为抑郁症的“肠源机制”提供了直接证据。

传统中医虽无“抑郁症”病名,但其症状散见于“郁证”“脏躁”“百合病”等篇章,核心病机为“心脾两虚、肝气郁结、神明失养”^[3],与MGBA“菌群-代谢-炎症-神经可塑性”网络高度契合^[4,5]。

归脾汤为治疗“心脾两虚型郁证”之代表方^[6];甘麦大枣汤主治“脏躁”情绪不宁。两方合用,既可补气生血、健脾助运,又能养心安神、缓急定志,形成“气血双调、心脾并治”的协同格局^[7,8-10]。然而,两方合用的协同效应及其对“菌群-代谢-炎症-神经可塑性”网络的整合调控尚未得到系统阐明。

基于此,本研究首次构建归脾汤合甘麦大枣汤复方,借助CUMS抑郁小鼠模型,整合行为学、16S rRNA测序、短链脂肪酸代谢组与分子生物学技术,从动物行为、神经递质、肠道菌群结构及其代谢产物等多维度,探讨其基于MGBA的多靶点抗抑郁机制,旨在为经典名方的现代化与临床精准应用提供实验依据与理论支撑。

2 材料与方法

2.1 实验动物与伦理

SPF级雄性C57BL/6J小鼠,6周龄,体质量18-22g。饲养条件为屏障环境,实验方案经浙江中医药大学实验动物伦理委员会批准。

2.2 分组与给药方案

随机分为6组,每组12只。所有组别均按“10 mL·kg⁻¹”体积灌胃,具体方案如下:①空白组:给予等体积蒸馏水。②CUMS模型组:给予等体积蒸馏水。③氟西汀阳性对照组:剂量为10 mg/kg,药液浓度1 mg/mL。④GMDZ-GPD低、中、高剂量组:19.44、9.72、4.86 g/kg/d。

2.3 CUMS模型建立

CUMS模型采用Willner改良法建立:将21种不同应激因子编入刺激池,每日9:00通过随机数表抽取1-2种施加于动物,且同一刺激不连续出现;应激持续21天。

2.4 行为学检测

2.4.1 蔗糖偏好实验(SPT)

每笼先放置两瓶1%蔗糖溶液,24小时后改为一瓶蔗糖加一瓶纯水,左右位置每日交替,以排除

位置偏好。小鼠禁食禁水4小时后,给予一瓶已称重的1%蔗糖水与一瓶已称重的纯水,1小时后再次称重,蔗糖偏好率=蔗糖消耗量/(蔗糖+纯水)×100%。

2.4.2 强迫游泳实验(FST)

装置为圆柱形玻璃缸,高25 cm、内径10 cm,水深15 cm,水温保持25±1℃。摄像6 min,取后4 min判定不动状态。

2.4.3 旷场实验(OFT)

敞箱为正方形,将小鼠面向任一侧箱壁放入,任其自由探索5 min,摄像结束后用15%乙醇擦拭箱底以去除气味。记录总路程、中央区停留时间及进入次数。

2.5 实验室检测

2.5.1 ELISA

血清5-HT、TNF-α与IL-10的定量均采用武汉华美生物出品的专用小鼠ELISA试剂盒。按说明书操作。

2.5.2 16S rRNA测序

使用Omega Soil DNA Kit提取盲肠内容物总DNA,经FastPrep-24 5G破碎、柱纯化及质检。以341F/806R引物扩增16S rRNA基因V3-V4区,PCR产物纯化后定量。使用NEB文库试剂盒构建文库,经片段选择及质检,于Illumina NovaSeq 6000平台进行PE250测序。

2.5.3 GC-MS测定SCFA

GC-MS定量SCFA时,取50mg盲肠内容物加500μL水匀浆,离心后取100μL上清,加20μL 15%磷酸与200μL乙醚萃取,涡旋2min,4℃,12000×g,5min;有机相100μL加10μL MTBSTFA,65℃衍生30min。

2.6 数据处理与统计

所有数据统一采用GraphPad Prism 9.5与SPSS 26.0进行整理与可视化,双侧 $p < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 行为学改善

与模型组相比,GMDZ-GPD中、高剂量显著升高蔗糖偏好率,缩短FST不动时间($P < 0.001$),延长OFT中央区时间($P < 0.01$),与氟西汀组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

3.2 神经递质与炎症因子

GMDZ-GP中剂量组血清5-HT升高($P < 0.01$),

TNF- α 下降 ($P < 0.01$), IL-10 升高 ($P < 0.01$), 见表 2。

3.3 肠道菌群

肠道菌群 PCA 分析显示, GMDZ-GP 干预组沿第一主成分 (PC1) 明显向空白组聚集, 与 CUMS 模型组在二维空间中形成显著分离 (PERMANOVA, $P < 0.01$), 表明复方整体菌群结构趋于正常; LEfSe

分析显示, GMDZ-GPD 富集双歧杆菌、乳酸杆菌等产丁酸有益菌, 并抑制产 LPS 的 *Desulfovibrio*, 差异菌的 LDA 值均 > 3.0 , 见图 1。

3.4 短链脂肪酸

GC-MS 结果显示, GMDZ-GP 中剂量组丁酸、丙酸含量升高 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 1 归脾汤合甘麦大枣汤对 CUMS 小鼠抑郁样行为的影响 ($n=12$, $\bar{x} \pm s$)

组别	蔗糖偏好率 (%)	FST 不动时间 (s)	OFT 中央区时间 (s)
空白组	82.3 \pm 4.1	78.5 \pm 12.3	45.2 \pm 6.8
模型组	58.7 \pm 5.6 ^{##}	135.4 \pm 15.7 ^{##}	28.1 \pm 5.3 ^{##}
氟西汀组	79.8 \pm 4.9*	82.3 \pm 10.1**	42.7 \pm 6.2**
GMDZ-GP 中剂量组	74.1 \pm 4.7**	91.2 \pm 11.4**	39.8 \pm 6.1**
GMDZ-GP 高剂量组	77.9 \pm 5.0**	84.7 \pm 10.8**	43.9 \pm 6.5**

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

表 2 GMDZ-GP 对 CUMS 小鼠血清神经递质与炎症因子的影响 ($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	5-HT (ng/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
空白组	156.3 \pm 12.1	18.4 \pm 3.2	38.7 \pm 5.1
模型组	98.6 \pm 10.5 ^{##}	40.0 \pm 5.8 [#]	22.4 \pm 4.0 [#]
氟西汀组	148.2 \pm 11.3**	20.1 \pm 3.5**	36.9 \pm 4.8**
GMDZ-GP 中剂量	144.7 \pm 10.8**	25.4 \pm 4.1**	34.1 \pm 4.6**

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

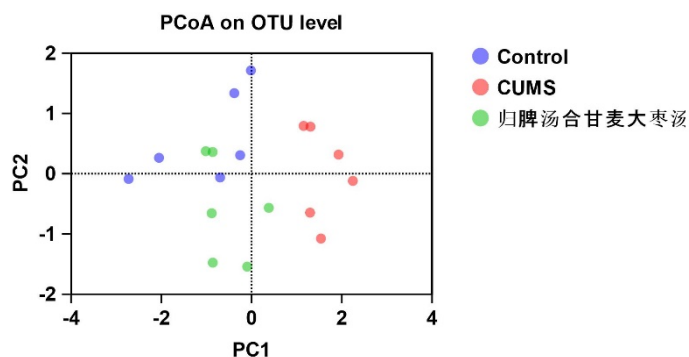


图 1 肠道菌群 PCA 分析

表 3 SCFAs 含量 ($\mu\text{g/g}$, $n=8$) ($\bar{x} \pm s$)

组别	乙酸	丙酸	丁酸	总 SCFAs
空白组	142.3 \pm 10.2	38.7 \pm 4.1	28.4 \pm 3.5	209.4 \pm 14.8
CUMS 组	118.5 \pm 9.6 [#]	25.3 \pm 3.7 ^{##}	17.2 \pm 2.9 ^{##}	161.0 \pm 12.1 ^{##}
GMDZ-GP 中剂量组	135.1 \pm 8.9*	39.2 \pm 4.3**	29.0 \pm 3.8**	203.3 \pm 13.5**

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

本研究首次从“微生物-肠-脑轴”整合视角阐明归脾汤合甘麦大枣汤的抗抑郁机制，证实其通过“菌群-代谢-炎症-神经可塑性”多维网络发挥协同效应。我们的数据显示，GMDZ-GPD 中剂量即可将血清 5-HT 水平提高，直接验证了复方“养心安神”的传统功效。

在神经炎症层面，本研究证实，GMDZ-GPD 显著减少下游 TNF- α 释放，同时提升抗炎因子 IL-10，体现了中医“邪去正安”的治则。菌群分析显示，复方通过增加 α 多样性、富集双歧杆菌与乳酸杆菌、抑制产 LPS 的 *Desulfovibrio*，削弱细菌壁成分向血液的渗漏，从而削弱外周-中枢炎症信号。

5 结论与展望

GMDZ-GPD 显著缓解 CUMS 小鼠抑郁样行为，其机制涉及恢复肠道菌群稳态、提升 SCFAs、抑制炎症通路、上调 5-HT，整合调控“脑-肠轴”功能。未来拟采用粪菌移植与无菌模型明确菌群因果角色，结合多组学深度学习构建“证-菌-靶”预测平台，推动个体化精准中医诊疗。

参考文献

- [1] WANG C, PAN R, WAN X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(5): 1729.
- [2] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *The Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-24.
- [3] (上古)黄帝等撰;李郁,任兴之编译;支旭仲主编. 黄帝内经 [M]. 西安: 三秦出版社, 2018.
- [4] 王永炎主编. 中医内科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997.
- [5] 程士德主编;王洪图,鲁兆麟编. 素问注释汇粹 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [6] (宋)严用和撰. 济生方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956.
- [7] 庄红艳, 贾竑晓, 刘杰, et al. 甘麦大枣汤干预多种抑郁症的疗效及药理探究 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(07): 1907-10+14.
- [8] 黄姗, 杨昆鹏, 万飞, et al. 甘麦大枣汤合归脾汤加减对 PSD(心脾两虚证)的疗效及肠道菌群变化 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(10): 1173-6+81.
- [9] 张晓美. 归脾汤治疗不寐合并焦虑抑郁临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(04): 94-6.
- [10] 王晓歌, 周斌. 归脾汤联合中医情志护理对成人抑郁症患者血清 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平的影响 [J]. *河南中医*, 2019, 39(08): 1213-6.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS