邓同兴, 何文华, 王敏丽, 等. 巴戟天提取物对慢性束缚抑郁小鼠肠道菌群的影响 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(2): 437−447. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010002

DENG Tongxing, HE Wenhua, WANG Minli, et al. Effects of *Morinda officinalis* How. on Gut Microbiota in Mice with Chronic Restraint Stress Depression[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(2): 437−447. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010002

·营养与保健·

巴戟天提取物对慢性束缚抑郁小鼠肠道菌群的影响

邓同兴[1], 何文华[1], 王敏丽[2], 张印坡[1], 陈旭东[1], 常　成[3], 范文娟[1], 金少举[1,*]

（1.漯河医学高等专科学校, 河南漯河 462002;
2.漯河医学高等专科学校第二附属医院, 河南漯河 462300;
3.郑州大学基础医学院人体解剖学系, 河南郑州 450001）

摘　要: 目的：探讨巴戟天对慢性束缚应激（CRS）抑郁模型小鼠肠道菌群的影响及其机制。方法：将 8 周龄雄性昆明小鼠按体重随机分为 6 组，即对照组、模型组、氟西汀组、巴戟天低（25 mg/kg/d）、中（50 mg/kg/d）、高（100 mg/kg/d）剂量组。利用 CRS 建立抑郁小鼠模型，通过糖水偏好实验（SPT）和悬尾实验（TST）观察抑郁样行为，HE 染色观察肝、肾、睾丸形态学改变，ELISA 法检测血清 5 羟色胺（5-HT）水平，16S rRNA 基因扩增子测序分析肠道菌群。结果：与对照组比较，模型组小鼠糖水偏好率显著降低，悬尾静止时间显著延长（P<0.05），血清 5-HT 水平明显升高（P<0.01），引起肝、肾、睾丸不同程度损伤，肠道菌群失调。干预后，50 mg/kg/d 巴戟天表现出良好的抗抑郁作用，其糖水偏好明显升高，悬尾静止时间明显缩短（P<0.05），5-HT 水平明显降低（P<0.01），肝、肾和睾丸损伤恢复至正常水平，显著增加 Proteobacteria 丰度（P<0.05），上调 *Oscillibacter*、*Eubacterium_xylanophilum*_group、*Kurthia* 和 unidentified 菌等有益菌丰度（P<0.05）。结论：50 mg/kg/d 巴戟天可调节 CRS 小鼠肠道菌群失调，改善抑郁样行为。

关键词: 抑郁症, 巴戟天, 肠道菌群, 慢性束缚应激, 5 羟色胺
中图分类号: R749.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)02−0437−11
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025010002
本文网刊:

Effects of *Morinda officinalis* How. on Gut Microbiota in Mice with Chronic Restraint Stress Depression

DENG Tongxing[1], HE Wenhua[1], WANG Minli[2], ZHANG Yinpo[1], CHEN Xudong[1], CHANG Cheng[3], FAN Wenjuan[1], JIN Shaoju[1,*]

（1.Luohe Medical College, Luohe 462002, China;
2.The Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462300, China;
3.Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China）

Abstract: Objective: To investigate the effects and mechanisms of *Morinda officinalis* How. on the gut microbiota of chronic restraint stress (CRS) depression model mice. Methods: Eight-week-old male Kunming mice were randomly divided into six groups based on their body weight: control, model, fluoxetine, and *M. officinalis* How. low- (25 mg/kg/d), medium- (50 mg/kg/d), and high-dose (100 mg/kg/d) groups were established. CRS was used to establish a mouse model of depression. Depression-like behavior was observed using the sucrose preference (SPT) and tail suspension tests (TST).

收稿日期: 2025−01−02
基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目（242102310088, 242102111058）; 漯河市自然科学和工程技术类青年拔尖人才培育计划（漯人才 [2024]1 号）; 漯河市医学动物实验公共技术创新型科技团队项目（漯科 [2023]54 号）; 漯河市科技创新领军人才培育计划（漯人才 [2024]1 号）; 漯河医学高等专科学校科技创新项目（KJCX202404, 2021LYZTDXM009, 2023ZD04）。
作者简介: 邓同兴（1983−）, 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 药食同源, E-mail: 345782607@qq.com。
*** 通信作者:** 金少举（1977−）, 男, 博士, 教授, 研究方向: 药食同源, E-mail: jinshaoju@163.com。

Morphological changes in the liver, kidneys, and testes were observed using hematoxylin and eosin (HE) staining. Serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Finally, the gut microbiota were analyzed using 16S rRNA gene amplicon sequencing. Results: Compared with the control group, the sucrose preference rate of mice in the model group was significantly reduced, tail suspension time was significantly prolonged (P<0.05), and serum 5-HT level was significantly increased (P<0.01). This caused varying degrees of damage in the liver, kidneys, and testicles, as well as gut microbiota imbalance. After the intervention, 50 mg/kg/d *M. officinalis* How. showed good antidepressant effects. Its sucrose preference rate was significantly increased, and tail suspension time was significantly shortened (P<0.05). 5-HT levels were significantly reduced (P<0.01), liver, kidney, and testicular damage returned to normal levels. The abundance of Proteobacteria was significantly increased (P<0.05), and the abundance of *Oscillibacter*, *Eubacterium_xylanophilum*_group, *Kurthia* and unidentified bacterium were increased (P<0.05). Conclusion: The 50 mg/kg/d *M. officinalis* How. regulates gut microbiota imbalance and improves depression-like behavior in CRS mice.

Key words: depression; *Morinda officinalis* How.; gut microbiota; chronic restraint stress; 5-hydroxytryptamine

抑郁症是世界上最常见的精神障碍之一，影响着全球约 2.8 亿人，主要表现为快感缺乏症、持续性情绪低落、认知功能受损以及睡眠障碍等，存在高流行率、高复发率和自杀倾向[1]。尽管抑郁症已经被研究了几十年，但导致抑郁症的确切机制仍然未知。近年来，肠道微生物组成变化或失调在精神疾病的发病机制中发挥的关键作用备受关注[2]。肠道-微生物-大脑轴双向交流可能参与抑郁症的发生和发展[3]。肠道微生物群失调增加抑郁症的易感性，抑郁也能通过改变肠道组织结构、菌群丰度和代谢、激素分泌、神经递质传递和免疫平衡来影响肠道微生物群稳态[4]。已有证据表明，肠道微生物群对情绪、认知和记忆有一定的影响，为抑郁症提供了一个潜在的治疗靶点[5]。

目前抑郁症治疗以西医为主，但成功治疗受限。然而，中药制剂如复方中药、中草药如巴戟天（*Morinda officinalis* How.）及其活性成分，具有调节通路多、包含成分多、影响靶点多、副作用少等优点，可直接进入肠道吸收并发挥药理作用[4]。巴戟天为食药两用植物，常作为功能性食品，其干燥根茎具有壮阳补肾、强筋健骨、祛风除湿、增强免疫等功效，在我国南方地区分布广泛，为南方四大名药之一[6]。巴戟天含有蒽醌类、环烯醚萜等多种生物活性成分，对神经系统、心血管系统、运动系统、生殖系统和免疫系统产生特定的影响[7]。近年来，巴戟天通过肠道菌群发挥抗抑郁效应受到人们的关注，但其不同剂量引起的菌群改变仍存在一定争议。Zhang 等[8] 综述了巴戟天抗抑郁的剂量效应关系，发现已有报道中小鼠的有效剂量为 10~300 mg/kg。然而，不同剂量巴戟天对肠道菌群的影响也存在一定差异。Chi 等[9] 发现 50 mg/kg 巴戟天可促进 Cyanobacteria 门丰度，抑制 *Anaerostipes*、*Lachnospiraceae incertae sedis*、*Oscillibacter*、*Prevotella*、Proteobacteria、*Streptococcus* 等发挥抗抑郁作用。而 Zhang 等[10] 则认为巴戟天（50 mg/kg 和 100 mg/kg）可显著降低 *Clostridium_sensu_stricto*_1、*Turicibacter*、*Blautia*、*Prevotella*_9、*Lachnospiraceae* UCG-005 菌群丰度，而 100 mg/kg 巴戟天可通过 *C. butyricum* 发挥抗抑郁效应。

抑郁症的主要致病因素为慢性应激，以此塑造的动物模型与临床患者具有较高的结构效度，其中慢性束缚应激（chronic restraint stress, CRS）常作为青年或成年期应激模型之一，对模拟抑郁心境和快感缺乏具有较高的模型表面效度[11]。因此，本研究基于动物实验，以 50 mg/kg 作为中间参考剂量，旨在探寻不同剂量巴戟天对 CRS 抑郁模型小鼠肠道菌群的影响及其机制，为抑郁症的预防和中医药治疗策略提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

健康雄性昆明小鼠　SPF 级，33~36 g，8 周龄，30 只，浙江维通利华实验动物技术有限公司 [SCXK（浙）2020-0002]，按照 GB 14925-2023《实验动物环境及设施》和《关于善待实验动物的指导性意见》（国科发财字〔2006〕398 号）的要求进行饲养，标准笼 5 只/笼，自动光/暗循环（12 h/12 h），自由进食水，维持室温 23±2 ℃，相对湿度 50%±5%；巴戟天提取物（98%）　陕西新天域生物科技有限公司；盐酸氟西汀（98%）　上海麦克林生化科技股份有限公司；5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）测试盒　南京建成生物工程研究所；苏木素-伊红（hematoxylin and eosin, HE）染色液　河南元炳生物科技有限公司。

Axiolab 5 TL 型生物显微镜　德国 ZEISS 公司；Histo Core Arcadia H 型组织包埋机、RM2235 型石蜡切片机、Histo Core PEARL 型全封闭自动脱水机、SPECTRA ST 型全自动染色机　徕卡显微系统（上海）有限公司；PPJ-A 型漂片机、TPJ-A 型摊片机　普瑞斯星（常州）医疗器械科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 CRS 抑郁小鼠模型建立及分组　所涉及动物实验由我校实验动物福利伦理审查委员会批准 [许可证号：SYXK（豫）2023-0002，伦理批号：IACUC-LYZ-2024-003]。小鼠适应性饲养 1 周后，除对照组

常规饲养外，其余小鼠参考文献 [12] 建立 CRS 抑郁小鼠模型，置于长 12 cm、直径 3 cm 两端可封闭的多孔塑胶管中，6 h/d，束缚时间固定于 9:00~15:00。束缚 28 d 后按体重随机分 5 组，每组 5 只，分为模型组，氟西汀组胃饲盐酸氟西汀 3.3 mg/kg/d，巴戟天干预组按剂量分低、中、高 3 组，分别胃饲巴戟天提取物 25、50、100 mg/kg/d。以上干预持续 28 d。为避免小鼠自我修复造成实验数据偏倚，模型组和干预组持续束缚直至药物干预结束。

1.2.2　抑郁样行为检测　药物干预结束次日即进行糖水偏好实验（sucrose preference test, SPT）[13]，将各组小鼠置于原屏障环境中单笼饲养，进食自由，第 1 d 先放置两瓶饮用水，第 2 d 更换为 1% 蔗糖水和饮用水，第 3 d 两瓶互换位置，第 4 d 禁食水，第 5 d 放置称取好的 1% 糖水和饮用水，第 6 d 记录剩余水的量。糖水偏好率（%）=蔗糖水减少量/（蔗糖水减少量+饮用水减少量）×100。在 SPT 适应阶段进行悬尾实验（tail suspension test, TST）[14]，用医用胶布将鼠尾固定在铁架上，头部悬挂向下，用秒表计时 6 min，记录第 3~6 min 间断性静止时间。

1.2.3　HE 染色　抑郁样行为检测完成后进行 HE 染色[15]。收集各组小鼠，腹腔注射 1% 的异戊巴比妥（40 mg/kg）全麻开腹，经心灌注含 4% 多聚甲醛的磷酸缓冲液，取肝、肾、睾丸放入 4% 多聚甲醛浸泡固定 48 h，4 ℃ 保存。取修切好的肝、肾、睾丸组织，经脱水机脱水浸蜡，包埋机包埋后，用切片机切片，片厚 3~4 μm（肝、肾厚 3 μm，睾丸厚 4 μm），漂摊片后入染色机染色，染色程序如下：二甲苯脱蜡 3 次，5 min/次，依次置于无水乙醇、95% 乙醇和 80% 乙醇，各 1 min，自来水冲洗 1 min；入苏木素前液 1 min，苏木素染 5 min，自来水洗 2 min；盐酸乙醇分化液分化 8 s，自来水洗 1 min；返蓝液返蓝 1 min，自来水洗 1 min；95% 乙醇 1 min，伊红染色 2 min；85% 乙醇分色 10 s，95% 乙醇 1 min，无水乙醇 1 min；二甲苯 2 次，2 min/次。中性树胶封片后用生物显微镜观察并摄片。

1.2.4　ELISA 法检测小鼠血清 5-HT 水平　各组小鼠灌注前先心脏取血 2 mL 进行 ELISA 法检测[16]，全血样品于室温放置 1 h 后 2~8 ℃ 下以 1000×g 离心 20 min，取上清液用 5-羟色胺测试盒测定。取稀释好的标准品 50 μL，生物素抗原工作液 50 μL 加入对应的标准孔（400、200、100、50、25 ng/mL）中，在样品孔中加各组血清和生物素抗原工作液各 50 μL，盖封板膜，37 ℃ 孵育 30 min 后，各孔加满洗涤液，静置 30 s 弃去，洗板 5 次；在吸水纸上拍干后加亲和素-辣根过氧化物酶工作液 50 μL，37 ℃ 孵育 30 min 后洗涤 5 次，拍干后各孔依次加入显色剂 A、B 各 50 μL，板上覆膜，37 ℃ 孵育 10 min；待标准孔前 4 孔出现明显蓝色梯度时各孔加终止液 50 μL，在酶标仪 450 nm 波长 10 min 内依序读取各孔 OD 值。

1.2.5　肠道菌群 16S rRNA 基因扩增子测序分析　药物干预结束次日收集各组小鼠新鲜粪便 4 粒/只，干冰冻存，由上海伟寰生物科技有限公司进行 16S rRNA 测序[17]。操作如下：使用粪便 DNA 提取试剂盒从小鼠粪便中提取总 DNA，由 Nanodrop（Spectrophotometer ND1000）测定其浓度，检测后采用特异性引物 341F/805R（引物 341F：5′-CCTACGGGNGGCWGCAG-3′，805R：5′-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3′）对细菌 V3/V4 区域进行扩增，扩增程序：98 ℃ 1 min；98 ℃ 15 s，58 ℃ 15 s，72 ℃ 15 s，25 个循环；72 ℃ 5 min；4 ℃ 保存。扩增子片段经磁珠纯化后再进行 PCR 产物扩增，重复 2 次，最终产物用 Nanodrop 定量。测序采用 Illumina NovaSeq PE250 获取下机原始数据后，使用 trimmomatic PE 得到有效序列，采用 Qiime 2 进行分析，每个扩增子序列变异（amplicon sequence variant, ASV）经物种注释后，进行基于 ASV table 的物种相对丰度、Alpha 多样性、Beta 多样性以及组间差异等分析。

1.3　数据处理

本实验所涉及统计数据分析均使用 SPSS 20.0 统计学软件处理，正态分布计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用单因素方差分析进行 LSD 检验；非正态分布数据两组间比较采用 Wilcox 秩和检验，多组间比较采用 kruskal-wallis 检验；计数资料以百分比（%）表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。酶标仪测得 OD 值使用 ELISAcalc 软件回归/拟合模型换算样品浓度。肠道微生物数据处理均在 APExBIO 云平台（https://cloud.apexbio.cn/#/dashboard）上分析完成，绘图由 R 软件生成。

2　结果与分析

2.1　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠抑郁样行为的影响

在 CRS 动物模型中，SPT 常用于衡量快感缺乏[13]，TST 用于观察行为绝望状态[14]。如图 1 所示，与对照组比较，模型组小鼠糖水偏好率下降了 31.55%，悬尾静止时间延长 71.34 s（$P<0.05$）。药物干预后，与模型组比较，干预组小鼠糖水偏好率升高了 29.13%~35.91%，悬尾静止时间缩短 48.17~54.00 s（$P<0.05$），但组间无明显差异，而巴戟天中剂量组以上数据与氟西汀组接近。这提示 CRS 可成功诱导小鼠出现抑郁样行为，中剂量巴戟天改善抑郁样行为的效果较好。Pan 等[18] 研究发现慢性轻度应激抑郁小鼠给予巴戟天后，糖水偏好明显升高，悬尾静止时间明显缩短，这与本研究结果一致。

2.2　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠肝、肾、睾丸形态学的影响

张明远等[19] 认为抑郁症最常见的症型为肝郁脾虚，肝为中心病位，且累及心、脾、肺、肾等脏器功能。因此，本研究对肝、肾、睾丸形态学结构进行比较。HE 染色结果显示，与对照组相比，模型组肝索

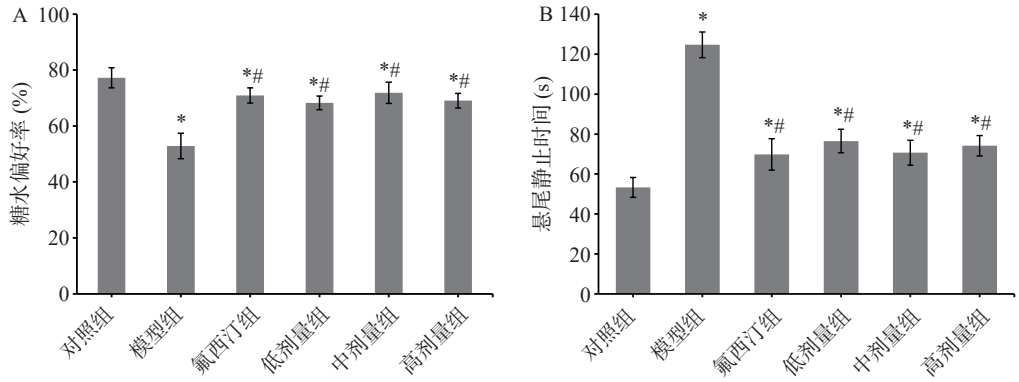


图 1　巴戟天对 CRS 小鼠抑郁样行为的影响(n=5)

Fig.1　Effects of *Morinda officinalis* How. on depressive-like behavior in CRS mice (n=5)

注: 与对照组比较, $^{*}P<0.05$; 与模型组比较, $^{\#}P<0.05$。

增宽且排列紊乱, 肝血窦变窄, 肝细胞轻度水肿, 出现点或灶状坏死(图 2B); 肾小管上皮细胞水肿, 血管球细胞增多(图 3B); 睾丸生精小管管壁细胞稀疏, 各级生精细胞及精子排布杂乱无序, 睾丸间质结缔组织增生明显(图 4B)。巴戟天干预后, 肝、肾、睾丸损伤趋于改善, 肝血窦扩张和细胞水肿减轻, 肝索结构趋于正常(图 2D~图 2F), 肾血管球细胞(图 3D~图 3F)和睾丸间质增生减少, 生精小管细胞增多, 生精细胞排布趋于有序(图 4D~图 4F)。这提示抑郁可引起小鼠肝、肾、睾丸不同程度损伤, 巴戟天可修复损伤。中医学认为巴戟天归肾、肝经, 可能通过多途径调节肝

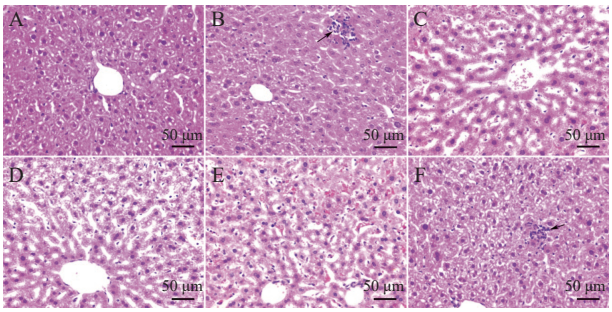


图 2　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠肝脏形态学的影响(n=5)

Fig.2　Effects of *Morinda officinalis* How. on liver morphology in CRS mice (n=5)

注: A: 对照组; B: 模型组; C: 氟西汀组; D: 巴戟天低剂量组; E: 巴戟天中剂量组; F: 巴戟天高剂量组; (→): 灶状坏死; 比例尺=50 μm, 图 3~图 4 同。

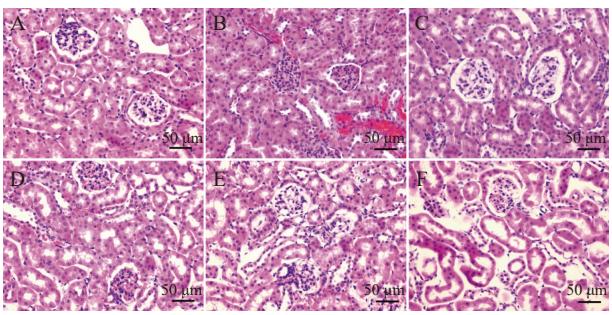


图 3　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠肾脏形态学的影响(n=5)

Fig.3　Effects of *Morinda officinalis* How. on kidneys morphology in CRS mice (n=5)

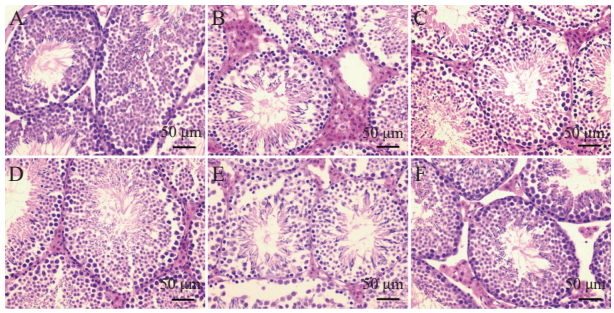


图 4　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠睾丸形态学的影响(n=5)

Fig.4　Effects of *Morinda officinalis* How. on testes morphology in CRS mice (n=5)

细胞自噬和改善脂质代谢稳态[20], 以及能量和氨代谢[8] 而发挥减轻肝损伤, 补肾壮阳, 提高生殖能力的作用。

2.3　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠血清 5-HT 水平的影响

5-HT 参与调节肌肉、心血管系统、消化系统和内分泌系统等不同生理功能, 是一种与抑郁症密切相关的单胺类神经递质[21]。研究表明, 大脑中 5-HT 包括其前体 5-羟基色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)水平, 在抑郁症的发生发展中发挥重要作用[10,22]。然而血清 5-HT 水平与抑郁症相关性存在一定争议。如图 5 所示, 模型组血清 5-HT 水平较对照

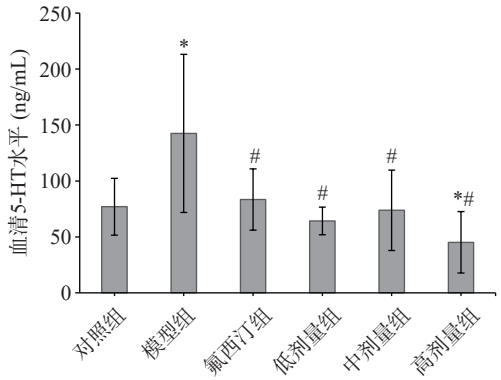


图 5　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠血清 5-HT 水平的影响(n=5)

Fig.5　Effects of *Morinda officinalis* How. on serum 5-HT levels in CRS mice (n=5)

注: 与对照组比较, $^{*}P<0.01$; 与模型组比较, $^{\#}P<0.01$。

组高 85.15%（P<0.01）。药物干预后，干预组 5-HT 水平均明显低于模型组（P<0.01），巴戟天中剂量组与对照组、氟西汀组接近。这表明抑郁可升高血清 5-HT 水平，中剂量巴戟天可使其恢复至正常水平。外周血 5-HT 主要由肠道菌群通过嗜铬细胞产生，抑郁小鼠血清 5-HT 升高可能与肠道菌群失调密切相关[10]。中剂量巴戟天可能通过调节肠道菌群增加 5-HTP 合成，抑制肠道 5-HT 代谢，二者只有 5-HTP 能透过血脑屏障进入大脑合成 5-HT，从而发挥抗抑郁作用[10]。

2.4　巴戟天对 CRS 抑郁小鼠肠道菌群的影响

2.4.1　α 多样性分析　30 只小鼠肠道菌群经过高通量测序后共获得 3040973 个洁净数据，>98%，测序错误率分布均在 0.06% 以下，测序数据的平均质量值主要分布在 Q30（≥80%）以上（表 1）。采用 ACE、Chao1、Simpson、Shannon 算法分析小鼠肠道菌群 α 多样性，其中 ACE、Chao1 指数代表物种丰富度，Shannon 和 Simpson 指数代表物种多样性。与对照组相比，模型组 ACE、Chao1 指数降低（图 6A、图 6B），Simpson、Shannon 指数升高（图 6C、图 6D），

表 1　各组小鼠粪便样本肠道菌群测序数据情况

Table 1　Sequencing data of gut microbiota of mice in each group

样本	原始数据	洁净数据	洁净数据GC含量(%)	洁净数据Q30(%)
对照组1	99427	97971	52.90	93.20
对照组2	106543	104948	53.45	93.24
对照组3	102102	100636	52.98	93.29
对照组4	104358	102856	53.67	93.56
对照组5	109488	107807	53.36	93.14
模型组1	96243	94816	53.47	90.65
模型组2	92043	90650	52.89	93.11
模型组3	104553	102854	53.27	93.34
模型组4	105092	103550	53.85	93.16
模型组5	102362	100830	53.15	92.27
氟西汀组1	94167	92670	52.83	92.00
氟西汀组2	104193	102641	52.88	92.62
氟西汀组3	103292	101709	53.10	92.38
氟西汀组4	82447	81178	53.81	92.07
氟西汀组5	83361	82077	53.77	92.32
低剂量组1	114091	112361	53.97	93.54
低剂量组2	114123	112317	53.59	93.20
低剂量组3	115078	113281	54.12	93.36
低剂量组4	117633	115988	53.54	93.25
低剂量组5	121428	119509	53.33	93.28
中剂量组1	114121	112363	53.04	92.77
中剂量组2	97889	96433	53.70	93.27
中剂量组3	112186	110515	53.52	93.08
中剂量组4	109101	107527	53.60	93.59
中剂量组5	99089	97627	53.36	92.18
高剂量组1	92255	90760	52.83	88.85
高剂量组2	115932	113827	54.41	92.21
高剂量组3	83016	81517	53.04	82.79
高剂量组4	102334	100889	54.45	92.07
高剂量组5	90181	88866	53.17	92.11

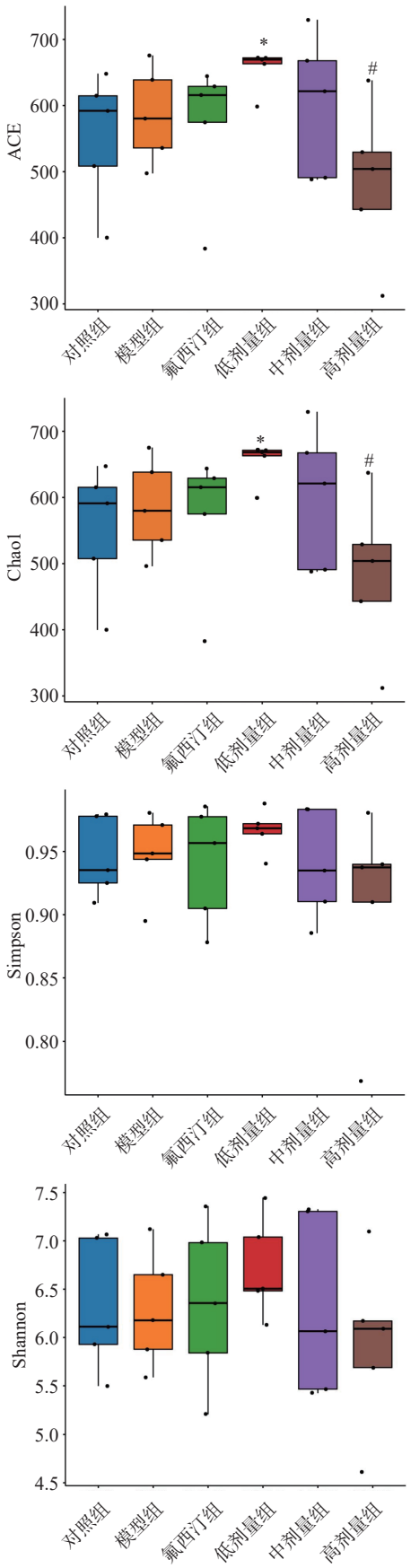


图 6　α 多样性分析（n=5）

Fig.6　Alpha diversity analysis (n=5)

注：与对照组比较，$^{*}P$<0.05；与低剂量组比较，$^{\#}P$<0.01。

但两组间无显著性差异(P>0.05)；氟西汀干预后，以上指数均有所增加，但与对照组比较无显著性差异(P>0.05)；巴戟天干预后，低剂量组以上指数呈不同程度增加，尤以 ACE、Chao1 指数升高明显(P<0.05)，随剂量增加各组指数值降低，但中剂量组与对照组、氟西汀组接近。结果表明，抑郁症并不改变肠道菌群 α 多样性，低剂量巴戟天可增加小鼠肠道菌群多样性，但随剂量增加多样性降低，而中剂量巴戟天可使小鼠肠道菌群 α 多样性与正常小鼠类似。

2.4.2 β 多样性分析 β 多样性主要比较不同样本之间物种多样性的相似性以及组间物种丰度分布差异程度。各样本间 Bray-Curtis 距离结果显示，各组内 β 多样性指数差异显著，说明样本间群落差异具有可重复性(P=0.00036，图 7A)。降维分析结果(图 7B、7C)显示各组间微生物群落相似度较高，其中巴戟天中、高剂量组与对照组差距不大，低、中剂量组与模型组存在明显分离；说明巴戟天中、高剂量组与对照组的物种组成相似，而低、中剂量组与模型组有显著差异。非度量多维尺度(non-metric multidimensional scaling, NMDS)分析结果(图 7D)显示 Stress=0.11901<0.2，说明此结果可以准确反映样本间的差异程度。相似性分析(analysis of similarities, ANOSIM)结果显示，组间差异显著大于组内差异(P=0.04，图 7E)。样本聚类分析(图 7F)结果显示，各组间样本聚类分散，其中巴戟天低剂量组与模型组之间距离最远，对照组与模型组之间距离较远，说明其菌群差异明显；而氟西汀组、巴戟天中剂量组与对照组相邻，说明氟西汀、中剂量巴戟天干预可逆转抑郁小鼠肠道菌群失调，使其恢复至健康状态。这与 McGuinness 等[23] 研究结果一致。

2.4.3 门、属和种水平菌群组成变化 在门、属和种水平探寻巴戟天对 CRS 抑郁小鼠肠道菌群组成的影响，以发现优势菌群及抗抑郁作用之间的关联性。在门水平上，发现小鼠肠道中有 3 种优势菌群(丰度>1%)，分别为 Firmicutes、Bacteroidota、Proteobacteria，其中 Firmicutes、Bacteroidota 占总数的 95%以上。Firmicutes/Bacteroidota(F/B)被广泛认为对维持正常肠道稳态有重要影响，可作为监测疾病活动和治疗反应的预测工具[24]。在本研究中，与对照组(1.71)比较，模型组 F/B 比值(1.50)降低，但两组间无显著差异(图 8A，P>0.05)。药物干预后 F/B 比值升高，巴戟天低剂量组(3.56)显著升高(P<0.05)，氟西汀组(1.79)、巴戟天中(1.84)、高(1.76)剂量组与对照组接近(图 8A)。这表明抑郁症可能引起肠道菌群失调，药物干预可使肠道菌群恢复至正常状态，但低剂量巴戟天可能加剧了肠道菌群紊乱。Tsai 等[24] 研究发现炎症性肠病患者肠道菌群 F/B 比值降低，经抗炎治疗后比值增加。本研究中抑郁症引起的肠道菌群紊乱可能与肠道炎症破坏肠道微生物稳态有关，氟西汀和中剂量巴戟天可能通过调整肠道菌群，抑制肠道炎症而发挥抗抑郁作用[25]。与对照组比较，模型组 Patescibacteria 丰度较高(P<0.05)，Proteobacteria 丰度较低(P<0.05)，而氟西汀组和巴戟天中剂量组与对照组无显著差异(图 8B)。这表明氟西汀和中剂量巴戟天干预可以改善肠道菌群失调，恢复稳定性。Patescibacteria 为厌氧菌，缺乏为肠道细胞自我保护提供能量的三羧酸循环元素，在腹泻型肠易激综合征大鼠肠道中富集[26]。Proteobacteria是类固醇降解菌，在抑郁症[27]、慢性不可预测轻度应激[28] 中丰度增加，而在溃疡性结肠炎[29]、严重急性口腔粘膜炎[30] 中丰度降低。本研究中抑郁小鼠出现 Proteobacteria 降低的异常情况，可能与肠道炎症有关，在炎性肠道中 Bacteroidota 与 Proteobacteria 可能出现竞争性抑制，诱发了厌氧菌 Patescibacteria 相对丰度增加，进而加剧肠道炎症发生和发展。因此，中剂量巴戟天可能通过增加 Proteobacteria 门丰度，下调 Patescibacteria 门菌丰度，重塑抑郁小鼠肠道微生物群，实现肠道菌群稳态[26]。

在属水平上，发现小鼠肠道中有 13 种优势菌群(图 8C，丰度>1%)，分别为 *Lactobacillus*、*Muribaculaceae*、*Lachnospiraceae*_NK4A136_group、*Alistipes*、*Bacteroides*、*Prevotellaceae*_UCG-001、*Alloprevotella*、*Clostridia*_UCG-014、*Rikenellaceae*_RC9_gut_group、*Roseburia*、*Prevotellaceae*_NK3B31_group、*Pseudomonas*、*Oscillibacter*。在相对丰度差异较大的前 10 个菌群中发现，与对照组比较，模型组 *Alistipes* 丰度显著升高(P<0.05)，A2(未定义菌)、*Bacteroides*、*Oscillibacter* 丰度显著降低(图 8D，P<0.05)。这表明抑郁症可改变属水平优势菌群组成，而 *Alistipes*(丰度>1%)占主导地位。*Alistipes* 可产生吲哚，影响色氨酸代谢，破坏肠道 5-HT 能系统的平衡，与肝纤维化、结直肠癌、心血管疾病和情绪障碍以及其他潜在疾病有关，在炎症和疾病中起着关键作用[31]。抑郁症与慢性低度炎症反应有关，长期慢性应激暴露可显著增加血脑屏障通透性，有利于致病菌及其产物从肠腔易位到中枢神经系统[32]。以上结果可推测，模型组中 *Alistipes* 介导了炎症的发展，并可能发挥关键作用。药物干预后有效逆转了抑郁引起的肠道菌群失调，且氟西汀组和巴戟天中剂量组菌群丰度接近对照组。与模型组比较，在氟西汀组和巴戟天中剂量组中 *Eubacterium_xylanophilum*_group、A2、*Oscillibacter* 丰度较高(图 8D，P<0.05)。这表明药物干预可逆转肠道菌群失调，中剂量巴戟天可使菌群改变接近于正常健康小鼠。*Oscillibacter* 可产生含有戊酸的主要代谢物，戊酸是 γ-氨基丁酸同源物，可以与 γ-氨基丁酸受体结合，参与神经系统调节神经元活性[33]。*Eubacterium_xylanophilum*_group 被认为是短链脂肪酸的生产者，参与肠道屏障功能的维持和抗炎过程[34]。综合以上结果可知，中剂量巴戟天可能通过增加以上菌群丰度以削弱 *Alistipes* 升高

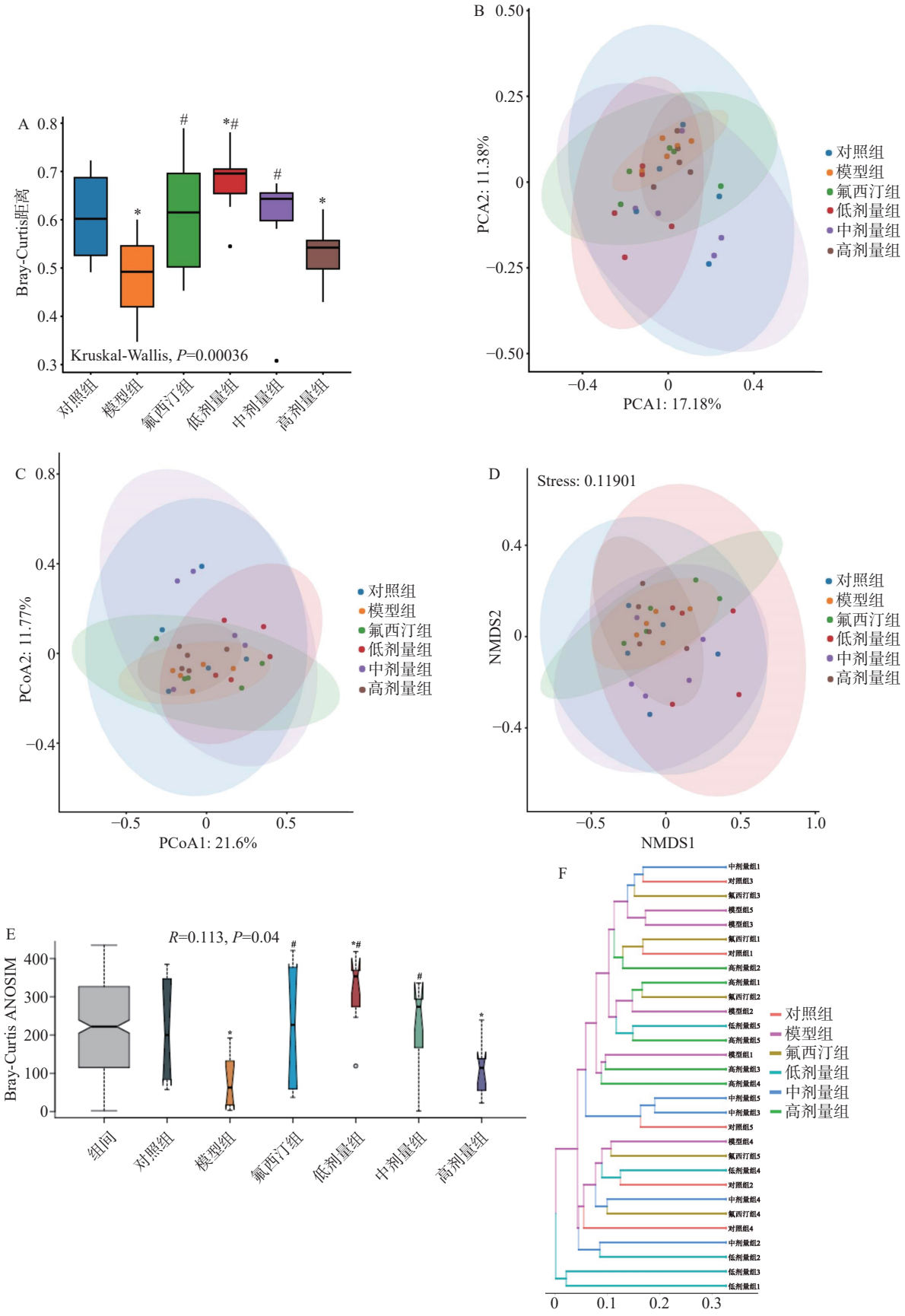


图 7　β 多样性分析(n=5)

Fig.7　Beta diversity analysis (n=5)

注：*P<0.05，与对照组比较；#P<0.05，与模型组比较；A：Bray-Curtis 距离；B：PCA 分析；C：PCoA 分析；D：NMDS 分析；E：ANOSIM 分析；F：样本进化树。

产生的效应来缓解抑郁。

在种水平上，发现小鼠肠道中有 3 种优势菌群（图 8E，丰度>1%），分别为 unidentified、*Mucispirillum_schaedleri*、*Lactobacillus_intestinalis*。在

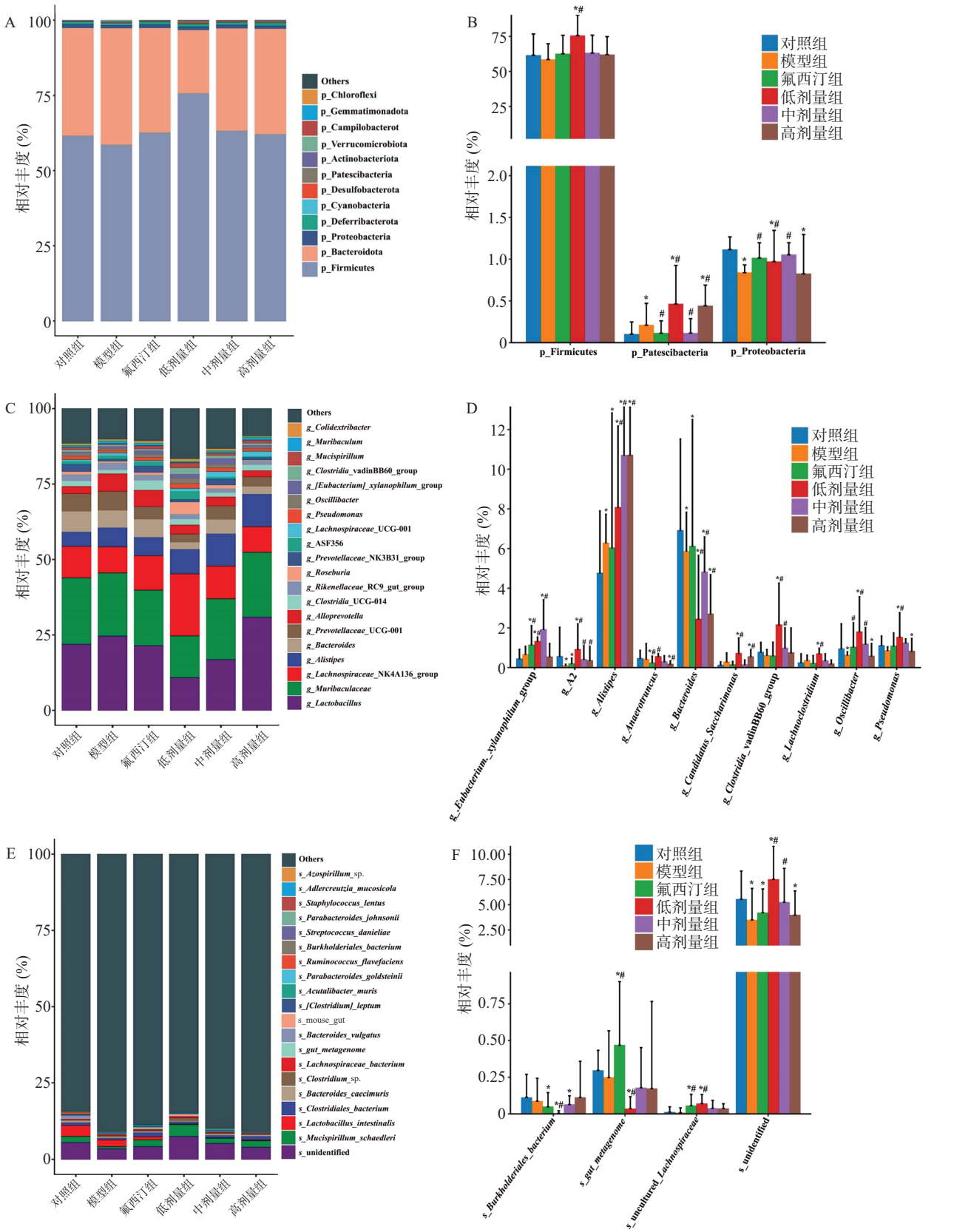


图 8 各组小鼠门、属和种水平菌群组成变化(n=5)

Fig.8 Changes of gut microbiota at the phylum, genus and species levels of mice in each group (n=5)

注: A: 门水平菌群组成; B: 门水平差异菌群; C: 属水平菌群组成; D: 属水平差异菌群 Top10; E: 种水平菌群组成; F: 种水平差异菌群; 与对照组比较, $^{*}P<0.05$; 与模型组比较, $^{\#}P<0.05$。

相对丰度差异较大的 4 个菌群中发现, unidentified 菌丰度为主要影响因素, 模型组显著低于对照组 ($P<0.05$), 而巴戟天低、中剂量组显著高于模型组 (图 8F, $P<0.05$), 中剂量组与对照组无显著差异。这提示 unidentified 菌可能为有益菌, 但其主要作用尚不清楚, 仍需进一步鉴别。

2.4.4　肠道菌群差异分析　本研究中，LEfSe 分析共鉴定出属水平上 13 个有显著差异的特征性物种（LDA>2）（图 9）。在对照组中，*Parasutterella* 丰度值较为显著（P<0.05）。该菌是人和动物肠道菌群中早期定植菌之一，为产琥珀酸共生菌，在肠道微生物相互作用和抵抗感染中发挥重要作用，参与色氨酸、胆汁酸代谢，维持肠粘膜稳态[35]。而模型组中 *Erysipelatoclostridiaceae* 丰度值显著高于对照组（P<0.05），该菌是产丁酸盐的细菌[36]，其成员通常被视为微生物群的典型成员，然而，在特定情况下，如 *Erysipelatoclostrium ramosum* 与全身感染和全身炎症反应综合征相关[37]。有研究发现在轻症新型冠状病毒感染患者肠道菌群中 *Erysipelatoclostridiaceae* 可编码和表达毒力因子和抗菌素耐药基因[38]。因此，本研究中 *Erysipelatoclostridiaceae* 在抑郁症小鼠肠道菌群中的富集可能与肠道炎症反应有关，可能作为抑郁症肠道炎症的微生物标记物之一。

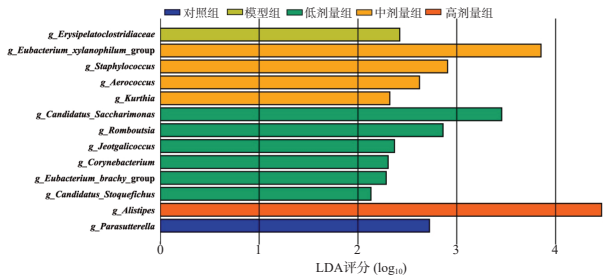


图 9　各组小鼠肠道菌群 Lefse 分析（n=5, LDA>2）

Fig.9　Lefse analysis of gut microbiota of mice in each group (n=5, LDA>2)

巴戟天干预后，低剂量组 *Romboutsia*、*Jeotgalicoccus*、*Candidatus_Stoquefichus*、*Candidatus_Saccharimonas*、*Corynebacterium*、*Eubacterium_brachy_*group 丰度差异显著。中剂量组 *Eubacterium_xylanophilum_*group、*Kurthia*、*Staphylococcus*、*Aerococcus* 有显著影响。从以上菌群组成可以看出，低、中剂量组均出现有益菌和有害菌共存现象。有益菌如 *Romboutsia* 可通过调节肠道基因表达抑制肠道炎症反应[39]，*Candidatus_Saccharimonas* 是预防或缓解结肠炎症的潜在新兴菌群[40]，*Eubacterium_xylanophilum_*group、*Eubacterium_brachy_*group 具有改善免疫反应及抗炎作用[34,41]，*Kurthia* 可产生微生物表面活性剂，具有微生物修复作用[42]。这些菌与短链脂肪酸有关，参与维持肠上皮屏障功能，改善肠道微生态平衡，预防或缓解肠道炎症。有害菌包括 *Corynebacterium*[25]、*Jeotgalicoccus*[26]、*Candidatus_Stoquefichus*[40]、*Staphylococcus*[43]、*Aerococcus*[44]，这些菌为条件致病菌，具有潜在的促炎作用，可破坏肠道屏障，引发内脏超敏反应，干扰肠道免疫系统，诱发肠道炎症发生。以上结果提示低、中剂量巴戟天干预存在有益菌和有害菌竞争现象，这可能与巴戟天通过牺牲有害菌为代价增加有益菌丰度来均衡肠道菌群，以减轻抑郁症对机体影响有关。在高剂量组中，*Alistipes* 丰度占比最高，该菌在抑郁症中富集，其中 *Alistipes uncictus* 和 *Alistipes senegalensis* 的富集可能是长期抑郁症的特征[45]。这表明高剂量巴戟天可能并未改善肠道菌群失调对抑郁症的潜在威胁。

3　结论

本实验旨在研究巴戟天对 CRS 抑郁小鼠肠道菌群的影响及其抗抑郁样行为的作用和机制。本研究中胃饲 50 mg/kg/d 巴戟天表现出良好的抗抑郁作用，其可能通过增加门水平 Proteobacteria 丰度，改善肠道菌群失调，上调属水平 *Oscillibacter*、*Eubacterium_xylanophilum_*group、*Kurthia* 和种水平 unidentified 菌等有益菌丰度，保护肠道黏膜屏障，缓解肠道炎症，增强免疫功能，同时刺激肠道嗜铬细胞合成 5-HTP，降低血清 5-HT 水平，从而改善 CRS 小鼠抑郁样行为。因此，肠道菌群可作为口服中药干预抑郁症调整治疗方案和给药剂量的参照指标之一。然而，本研究仍存在一定的局限性，如 CRS 模型应激方式单一，小鼠易适应引起造模失败；肠道菌群检测样本量较小；药物干预时间较短，未与临床治疗相结合等。未来可进一步观察 50 mg/kg/d 巴戟天干预与炎症因子、脑内相关神经分子和蛋白的变化，全面阐明巴戟天抗抑郁机制，为抑郁症精准治疗和食物干预提供实验依据。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] BREMSHEY S, GROß J, RENKEN K, et al. The role of serotonin in depression: A historical roundup and future directions[J]. Journal of Neurochemistry, 2024, 168(9): 1751−1779.

[2] GAO Mingxue, WANG Jizhi, LIU Penghong, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Translational Psychiatry, 2023, 13: 379.

[3] SIMPSON C A, DIAZ-ARTECHE C, ELIBY D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression–A systematic review[J]. Clinical Psychology Review, 2021, 83: 101943.

[4] BHATT S, KANOUJIA J, MOHANA LAKSHMI S, et al. Role of brain-gut-microbiota axis in depression: Emerging therapeutic avenues[J]. CNS & Neurological Disorders Drug Targets, 2023, 22(2): 276−288.

[5] SHEN Ruhui, LI Zhipeng, WANG Huiyun, et al. Chinese materia *Medica* in treating depression: The role of intestinal microenvironment[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2023, 51(8): 1927−1955.

[6] JIANG Yan, CHEN Lu, ZENG Jia, et al. Anti-inflammatory monoterpenes from *Morinda* (*Morinda officinalis* How.)[J]. Phytochemistry, 2024, 220: 114034.

[7] YUE Jiahui, XIA Wenxin, WANG Yushu, et al. Isolation, phytochemistry, characterization, biological activity, and application of *Morinda officinalis* How oligosaccharide: A review[J]. The

Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2024, 76(5): 437−461.
[8] ZHANG Jianhua, XIN Hailiang, XU Yueming, et al. *Morinda officinalis* How. –A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 213: 230−255.
[9] CHI Liandi, KHAN I, LIN Zibei, et al. Fructo-oligosaccharides from *Morinda officinalis* remodeled gut microbiota and alleviated depression features in a stress rat model[J]. Phytomedicine, 2020, 67: 153157.
[10] ZHANG Zhengwei, GAO Chunsheng, ZHANG Heng, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides increase serotonin in the brain and ameliorate depression *via* promoting 5-hydroxytryptophan production in the gut microbiota[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(8): 3298−3312.
[11] CZÉH B, FUCHS E, WIBORG O, et al. Animal models of major depression and their clinical implications[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2016, 64: 293−310.
[12] CHIBA S, NUMAKAWA T, NINOMIYA M, et al. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2012, 39(1): 112−119.
[13] PORSOLT R D, BERTIN A, JALFRE M. Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants[J]. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1977, 229(2): 327−336.
[14] STERU L, CHERMAT R, THIERRY B, et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice[J]. Psychopharmacology, 1985, 85(3): 367−370.
[15] FELDMAN A T, WOLFE D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining[J]. Methods in Molecular Biology, 2014, 1180: 31−43.
[16] TABATABAEI M S, AHMED M. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)[J]. Methods in Molecular Biology, 2022, 2508: 115−134.
[17] REN Jianwei, HE Fang, YU Detao, et al. 16S rRNA gene amplicon sequencing of gut microbiota affected by four probiotic strains in mice[J]. Veterinary Sciences, 2023, 10(4): 288.
[18] PAN Shuman, YIN Xuyuan, DAI Dongmei, et al. Unraveling the potential of *Morinda officinalis* oligosaccharides as an adjuvant of escitalopram in depression treatment and exploring the underlying mechanisms[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 328: 118124.
[19] 张明远, 许二平, 尚立芝, 等. 抑郁症中医辨证分型研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4251−4258.
[ZHANG Mingyuan, XU Erping, SHANG Lizhi, et al. Research progress on TCM syndrome differentiation and classification of depression[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(11): 4251−4258.]
[20] ZHU Lulin, DU Jinman, DAI Yuanyuan, et al. *Morinda officinalis* iridoid glycosides alleviate methotrexate-induced liver injury in CIA rats by increasing liver autophagy and improving lipid metabolism homeostasis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 333: 118486.
[21] PANNU A, K GOYAL R. Serotonin and depression: Scrutiny of new targets for future anti- depressant drug development[J]. Current Drug Targets, 2023, 24(10): 816−837.
[22] WANG Meiling, SONG Zhaoqi, LAI Shirong, et al. Depression-associated gut microbes, metabolites and clinical trials[J]. Frontiers in Microbiology, 2024, 15: 1292004.
[23] MCGUINNESS A J, DAVIS J A, DAWSON S L, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia[J]. Molecular Psychiatry, 2022, 27(4): 1920−1935.
[24] TSAI Y C, TAI Weichen, LIANG C M, et al. Alternations of the gut microbiota and the Firmicutes/Bacteroidetes ratio after biologic treatment in inflammatory bowel disease[J]. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection, 2025, 58(1): 62−69.
[25] LIU Xiaojie, LIU Huimin, WU Xiaoling, et al. Xiaoyaosan against depression through suppressing LPS mediated TLR4/NLRP3 signaling pathway in "microbiota-gut-brain" axis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 335: 118683.
[26] OUYANG Linqi, LIU Tao, HE Yang, et al. A multi-omics study reveals the therapeutic effect of Linderae *Radix* water extract on irritable bowel syndrome (IBS-D)[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 328: 118050.
[27] LI Di, LIU Ran, WANG Ming, et al. 3*β*-Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males[J]. Cell Host & Microbe, 2022, 30(3): 329-339. e5.
[28] CHEN Mengjing, WANG Lingfeng, LOU Yeliang, et al. Effects of chronic unpredictable mild stress on gut microbiota and fecal amino acid and short-chain fatty acid pathways in mice[J]. Behavioural Brain Research, 2024, 464: 114930.
[29] CHEN Deliang, DAI Yancheng, ZHENG Lie, et al. Features of the gut microbiota in ulcerative colitis patients with depression: A pilot study[J]. Medicine, 2021, 100(7): e24845.
[30] CHEN Ying, YE Xianghua, LI Xinke, et al. Dynamic change of gut microbiota in head and neck concurrent chemoradiotherapy patients and its potential value in the prediction of acute oral mucositis grade as well as quality of life[J]. Clinical & Translational Oncology, 2024, 26(12): 3191−3201.
[31] 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]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 906.
[32] SUN Lijuan, ZHANG Haohao, CAO Ying, et al. Fluoxetine ameliorates dysbiosis in a depression model induced by chronic unpredicted mild stress in mice[J]. International Journal of Medical Sciences, 2019, 16(9): 1260−1270.
[33] KHALEDI M, SAMENI F, GHOLIPOUR A, et al. Potential role of gut microbiota in major depressive disorder: A review[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33157.
[34] JAKOBI B, VLAMING P, MULDER D, et al. The gut-microbiome in adult Attention-deficit/hyperactivity disorder–A Meta-analysis[J]. European Neuropsychopharmacology, 2024, 88: 21−29.
[35] JU Tingting, KONG J Y, STOTHARD P, et al. Defining the role of *Parasutterella*, a previously uncharacterized member of the core gut microbiota[J]. The ISME Journal, 2019, 13(6): 1520−1534.
[36] YE Jixuan, YANG Huaao, HU Weidong, et al. Changed cecal microbiota involved in growth depression of broiler chickens induced by immune stress[J]. Poultry Science, 2023, 102(5): 102598.
[37] MILOSAVLJEVIC M N, KOSTIC M, MILOVANOVIC J, et al. Antimicrobial treatment of Erysipelatoclostridium ramosum invasive infections: A systematic review[J]. Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, 2021, 63: e30.

［38］ DE N L, GALATA V, MARTIN-GALLAUSIAUX C, et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 46.
［39］ LI Qinmei, CUI Yao, XU Baichang, et al. Main active components of Jiawei Gegen Qinlian decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner[J]. Pharmacological Research, 2021, 170: 105694.
［40］ WANG Jiali, HAN Xiao, LI Junxiang, et al. Differential analysis of intestinal microbiota and metabolites in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2022, 28(43): 6109−6130.
［41］ LI Yanning, SI Hongbo, MA Yujie, et al. Vitamin D3 affects the gut microbiota in an LPS-stimulated systemic inflammation mouse model[J]. Microbes Infect, 2023, 25(8): 105180.
［42］ 高云航, 王晓青, 赵化丹, 等. 库特氏菌属细菌的研究进展[J]. 生物资源, 2021, 43(1): 26−33. [GAO Yunhang, WANG Xiaoqing, ZHAO Huadan, et al. Research progress on the genus *Kurthia*[J]. Biotic Resources, 2021, 43(1): 26−33.]
［43］ HE Haili, ZHAO Zhihuang, XIAO Chenghong, et al. Gut microbiome promotes mice recovery from stress-induced depression by rescuing hippocampal neurogenesis[J]. Neurobiology of Disease, 2024, 191: 106396.
［44］ YI Bo, PAN Juan, YANG Zhaoming, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote tissue repair injury in rats with liver trauma by regulating gut microbiota and metabolism[J]. Molecular and Cellular Probes, 2024, 75: 101958.
［45］ LI Yubo, LI Junling, CHENG Ran, et al. Alteration of the gut microbiome and correlated metabolism in a rat model of long-term depression[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13: 1116277.