针刺对CUMS抑郁大鼠肠内容物代谢水平的调节

李天英[1,2]，杜丽坤[1]，杨玉赫[2]，马俊[2]，彭萌[2]，徐雪娇[2*]

（1.黑龙江中医药大学附属第一医院，黑龙江 哈尔滨 150040；2.黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040）

摘要　目的：探究针刺治疗慢性温和应激（CUMS）抑郁大鼠前后肠道内容物代谢水平的变化，阐明针刺治疗抑郁症肠道水平相关机制。方法：大鼠随机分为对照组、CUMS组和针刺组。对照组除给予正常食水外不做任何特殊处理，CUMS组和针刺组先进行造模，造模成功后，针刺组大鼠进行针刺治疗。治疗期间每周固定时间进行糖水消耗实验，治疗结束后进行旷野实验。最终将肠道内容物进行GC－MS代谢组学分析。结果：造模后，与对照组相比，CUMS组大鼠糖水消耗显著降低（$P<0.01$）。针刺治疗前两周，针刺组大鼠糖水消耗呈现稳步上升状态，但仍未达到治愈水平，与对照组相比，差异具有统计学意义（$P<0.01$）。第三周针刺结束后，针刺组大鼠糖水消耗恢复对照组水平，二者比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），运动总距离无明显差异（$P>0.05$），针刺治疗后的大鼠，与对照组比较，中心运动时间无明显差异（$P>0.05$）。CUMS组大鼠肠道内容物中精胺、乙醇胺、L－酪氨酸、L－高丝氨酸、β－丙氨酸、L－组氨酸、L－丙氨酸、3,4－二羟基苯基丁酸、2－焦儿茶酸、丁香酸、海藻糖、α－D－葡萄糖、D－阿拉伯糖、草酸和苯乙酸在针刺治疗3周后被逆转。结论：针刺后能够逆转CUMS抑郁大鼠的欣快感缺失和抑郁样行为，初步证实针刺对抑郁症治疗有效。针刺逆转的差异代谢物主要涉及以下几个代谢途径：β－丙氨酸代谢、组氨酸代谢、乙醛酸代谢和二羧酸代谢。

关键词　针刺；抑郁症；CUMS大鼠；肠道内容物；代谢组学

中图分类号：R285.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2392（2025）10－0022－07

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250204

抑郁症的治疗目前已经成为全球关注的重点问题，如何做到有效的治疗，并且不易复发，副作用小，已经成为人们研究的热点。传统抗抑郁药常见的副作用包括嗜睡、失眠、头晕、头痛等。选择有效的治疗方法迫在眉睫。针刺作为中医学治疗疾病的主要手段，早在《黄帝内经》时期就提出针刺治疗情志疾病，《灵枢·癫狂》篇提出："癫疾始生，先不乐，头重痛，视举目赤……取手太阳、阳明、太阴，血变而止"。临床研究[1－2]也表明其治疗抑郁症具有确切疗效并且副作用仅为针刺痛感，但其具体抗抑郁机制仍不明确。代谢组学作为研究小分子代谢物的方法近年来广泛应用于神经精神疾病的研究中，包括疾病诊断和治疗等多方面，可用于多种体液和组织的检测，其中GC－MS平台最为常见。随着"微生物－肠－脑"轴概念的兴起，肠道内容物作为近年来的关注热点广泛应用于神经精神疾病的相关研究。CUMS抑郁模型是抑郁症常用的经典动物模型之一，在造模过程中模仿人类的抑郁症致病因素，大量应用于抑郁症的研究中[3－4]。本研究选择GC－MS代谢组学平台，研究针刺CUMS大鼠前后对肠道内容物代谢组学的影响。补充针刺治疗抑郁症肠道水平相关机制。

1　材料与方法

1.1　动物

17只雄性SD大鼠，体质量约220 g，购自黑龙江中医药大学实验动物中心，动物许可证编号：SCXK（黑）2018－003。实验室温度控制在21～23 ℃，湿度控制在45%～55%，12 h明暗交替照明。大鼠进入实验室后进行适应性喂养，单笼，统一提供饮食饮水（标

收稿日期：2025－04－14　　**修回日期**：2025－09－04

基金项目：国家自然科学基金项目（81704177）；中国博士后科学基金资助项目（2017M610215）；黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划（UNPYSCT－2017223）；黑龙江中医药大学国自然匹配项目（2017PT14）；黑龙江中医药大学优秀创新人才（青年教师）支持计划（2018RCQ11）；黑龙江省中医药管理局项目（ZHY2022－119，ZHY2023－012）；黑龙江省省属本科高校优秀青年教师基础研究支持计划资助（YQJH2023151）及配套项目（2024KY－010）；黑龙江中医药大学科研基金面上项目（2019MS36）

作者简介：李天英（1984－），男，博士，研究实习员，主要从事药物治疗抑郁症相关研究。

*通信作者：徐雪娇（1986－），女，博士，教授，硕士研究生导师，主要从事针刺治疗抑郁症相关研究。

准啮齿动物),放置于同一房间。

1.2 主要试剂与仪器

GC – MS 平台(7890A/5975C, Agilent);冷冻离心机(美国 Thermo);– 80 ℃冰箱(青岛海尔);移液器(德国 Eppendorf);漩涡混匀器(QL – 901,其林贝尔仪器公司);甲醇(德国 CNW 公司,批号:Q4891440);L – 2 – 氯 – 苯丙氨酸(上海恒创生物科技,批号:1080094)。

1.3 实验流程及分组

大鼠适应性喂养 1 周后,首先进行行为期 5 周的 2% 糖水适应训练,5 周后将大鼠随机分为两组,CUMS 组(11 只)和对照组(6 只),并将两组大鼠分别放在不同房间。之后开始造模,对照组每天提供正常饮食饮水,无任何刺激。CUMS 组开始进行造模。行为学选择糖水消耗和旷野实验,针刺选择百会和印堂。4 周后将 CUMS 大鼠分为 CUMS 组(6 只)和针刺组(5 只),随后针刺组大鼠开始进行针刺治疗。期间每周固定时间进行糖水消耗实验,在实验第 7 周进行旷野实验。最后取材。具体流程见图 1。

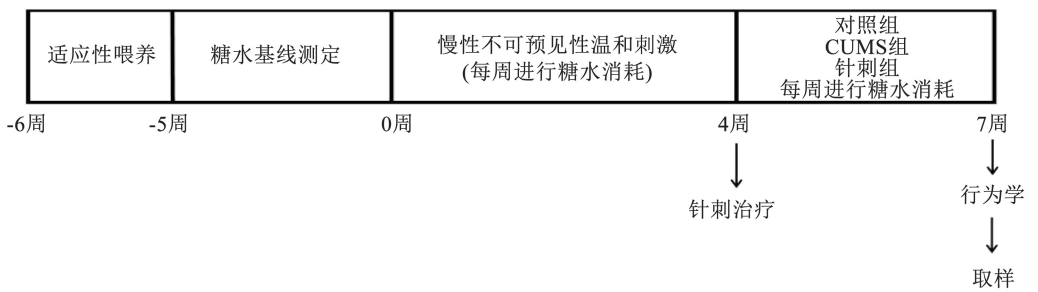


图 1 实验流程

1.4 CUMS 模型制备

采用国际认可的经典 CUMS 造模方法[5]。具体方法为合笼(4 ~ 6 h),倾斜鼠笼 45°,湿笼,白噪音和频闪等方法。具体见表 1。

表 1 CUMS 造模方法

	星期天		星期一	星期二	星期三		星期四		星期五	星期六
合笼(2 只/笼)	→		10:00		21:00	→	17:00		12:00	→
倾斜鼠笼 45°			13:00 – 19:00							
湿笼(300 mL)							19:00	→	12:00	
禁水	18:00	→	10:00							
空水瓶			10:00 – 11:00							
频闪仪(300 次/min)	13:00 – 18:00				18:00 – 20:00					
夜间光照	18:00	→	10:00				19:00	→	12:00	
白噪音(80 dB)									12:00 – 15:00	

1.5 行为学实验

1.5.1 糖水消耗

糖水消耗实验为国际公认的在抑郁模型造模过程中评价欣快感的实验方法。本研究造模前 5 周进行糖水适应训练,使大鼠认识并了解糖水,当糖水消耗数值达到一定程度时开始造模。糖水消耗数值测定前禁食禁水 20 ~ 24 h,然后进行 1 h 的糖水消耗总量测定。2% 的蔗糖水溶液需使用时再进行配制,以免温度过高变质而影响实验结果。对照组大鼠为了和模型组统一条件,采用相同的禁食禁水方法。每周更换一次垫料。糖水消耗值为糖水饮水量除以总饮水量。

1.5.2 旷野实验

旷野实验也是抑郁症模型常用的一种行为学检测方法,主要是用来观察大鼠的运动能力和是否有焦虑抑郁状态。实验时间尽量在白天的上午时间,并且在实验前 12 h 不能有任何刺激。实验用的箱体为 100 cm × 100 cm × 40 cm 的不透明磨砂黑色材料。实验开始时,每只大鼠放置在相同的角落,正式拍摄前大鼠有 30 s 的适应时间,然后记录固定时间内大鼠的运动情况,包括总距离、中心运动距离或时间,直立次数和理毛次数等。

1.5.3 数据分析

行为学数据使用统计学软件 SPSS 24.0,根据数据是否符合正态分布分别采用 t 检验或非参数检验。$P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

1.6 针刺治疗

先将大鼠四肢固定于鼠板,暴露头部,选取百会,印堂。首先用 75% 酒精分别对大鼠和针具进行消毒,进针 3 ~ 5 mm,根据大鼠的状态,确定留针时间,约为 15 ~ 20 min,期间行针 2 ~ 3 次,结束后拔针,消毒,并将大鼠放回鼠笼[6]。

1.7 样本采集

将大鼠麻醉后取肠道内容物,存放于 EP 管内。所有标本做好标记后存放于超低温冰箱内。

1.8 GC – MS 代谢组学

具体实验方法基于课题组前期已发表的文章[7-9]。

1.8.1 样品制备

首先向 1.5 mL 离心管中加入 30 mg 的样本,再依次加入甲醇水溶液(V∶V = 4∶1)和内标(0.3 mg/mL,甲醇配置,L – 2 – 氯 – 苯丙氨酸),容量分别为 600 μL 和 20 μL,最后放进两个小钢珠,然后将离心管放入 – 80 ℃冰箱,2 min 后研磨样本(60 Hz)2 min,再超声处理样本,10 min 后将离心管放置 30 min,此时温度保持 – 20 ℃;接着 4 ℃,13 000 r/min 离心 15 min;随后将离心后的上清液取出 400 μL,并装进玻璃衍生瓶中,使用离心浓缩干燥仪处理样本,使样本充分干燥,最后开始 GC – MS 衍生化。取全部样本的提取物以相同体积混匀形成新样本,称作质控样本(QC),制备过程中保证各 QC 的体积等于分析样本相等的体积。

1.8.2 质控

将各组样本的提取液混匀后形成的新样本称作质控样本,用与分析样本相同的措施分析和处理 QC,在仪器分析样本时,为检测分析样本过程的重复性,1 个 QC 样本中插入 8 个分析样本。

1.8.3 色谱条件

利用 GC – MS 系统,以不分流模式分析衍生化后的样本,样本容量为 1 μL。质谱检测前,先用 HP – 5MS 毛细管柱(30 m × 0.25 mm × 0.25 μm, Agilent J&W Scientific, Folsom, CA, USA)提取样本。载气物选择高纯氦气,流速是 6.0 mL/min,柱口温度是 280 ℃。升温流程是:先设置初始温度为 60 ℃,以 8 ℃/min 的速率提高到 125 ℃,再以 10 ℃/min 的速率提高至 190 ℃,接下来以 4 ℃/min 的速率提升至 210 ℃,最后以 20 ℃/min 的速率提高到 310 ℃,并在此温度下维持 8.5 min。

1.8.4 质谱条件

电子轰击离子源(EI)需要具备一定条件:电子能量为 70 eV,四极杆温度达到 150 ℃,且离子源温度满足 230 ℃。扫描时采用全扫描模式(SCAN),且全扫描时质量范围为 m/z 50 ~ 600。仪器连续分析样本时为防止信号波动的影响,样本的顺序必须随机决定。

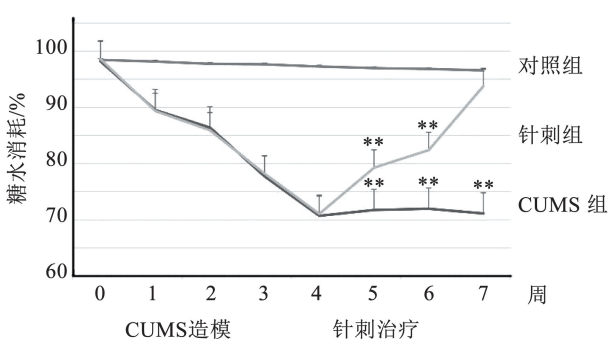
1.8.5 数据分析

经 GC – MS 系统分析的初始数据首先要经过预处理,选取软件 ChromaTOF(v 4.34, LECO, St Joseph, MI)分析后得到一个三维数据矩阵,这个矩阵的格式为 CSV,其中包含 3 个信息,即代谢物名称、质谱响应强度和样品信息,从数据矩阵中淘汰所有已知的假阳性峰(包含柱流失、噪音和衍生物化试剂峰)和内标峰后,对其去重和峰合并。将样本的质谱峰响应强度进行归一化,通过峰面积归一化法后得到新的数据矩阵。这个新的数据矩阵也需要分析处理,首先将它导入 SIMCA – P + 14.0 软件包(Umetrics, Umea, Sweden),然后使用无监督的主成分分析(PCA)处理样本,目的是查看分析过程的稳定性和每个样本之间的整体分布;最后通过有监督的(正交)偏最小二乘法分析(O)PLS – DA 处理各组样本,获得各组间的差异代谢物,以分辨每个样本组之间代谢轮廓的所有差异。(O)PLS – DA 分析过程中,差异变量是变量权重值(Variable important in projection, VIP) > 1 的变量。分析过程中需要查验模型质量,以避免模型过拟合,选择的方法是 200 次响应排序检验和 7 次循环交互验证。

2 结果

2.1 行为学实验结果

本研究全过程采用糖水消耗判定大鼠的欣快感从而判断抑郁程度。通过糖水适应性训练,大鼠已经达到基本统一的糖水消耗数值,各组之间糖水消耗无明显差异($P > 0.05$)。造模后,与对照组相比,CUMS 组大鼠糖水消耗显著降低($P < 0.01$)。在针刺治疗开始后前两周,针刺组大鼠糖水消耗呈现稳步上升状态,但仍未达到治愈水平,与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.01$)。第三周针刺结束后,针刺大鼠糖水消耗恢复正常对照组水平,两者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。



注:与对照组相比,** $P < 0.01$。

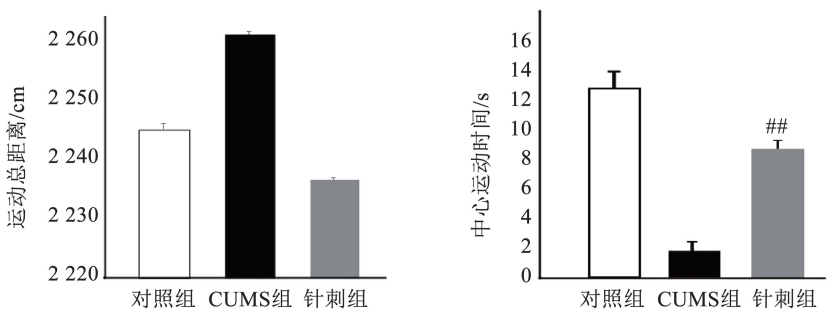
图 2 糖水消耗结果

旷野实验，又称为矿场实验，通过观察大鼠在旷野中运动的总距离和中心运动时间来判断大鼠的运动能力和抑郁状态。本研究结果表明，3 组大鼠运动总距离差异无统计学意义（$P>0.05$），表明 3 组大鼠具有相同的运动能力。针刺治疗后，与对照组比较，针刺组大鼠中心运动时间无明显差异（$P>0.05$），与 CUMS 组大鼠相比，中心运动时间差异具有统计学意义（$P<0.01$）。表明针刺可以逆转抑郁大鼠的抑郁状态。见图 3。

2.2 代谢组学结果

2.2.1 GC－MS 结果

如图所示，OPLS－DA 分析表明 3 组可被显著区分，且 3 组代谢水平存在明显差异。R^2X、R^2Y 和 Q^2 均为正数，表明该模型具有可靠性。从排列检验中发现，此模型的 R^2 与 Q^2 值显著大于其他置换的 R^2 与 Q^2，表明没有过拟合的现象。依据 OPLS－DA 载荷图，可鉴别出 123 种差异代谢物。通过进一步筛选这些差异代谢物，并进行统计分析，结果发现针刺治疗 3 周后，CUMS 大鼠肠道内容物中精胺、乙醇胺、L－酪氨酸、L－高丝氨酸、β－丙氨酸、L－组氨酸、L－丙氨酸、3,4－二羟基苯基丁酸、2－焦儿茶酸、丁香酸、海藻糖、α－D－葡萄糖、D－阿拉伯糖、草酸和苯乙酸发生了逆转。见表 2，图 4～5。



注：与 CUMS 组相比，$^{\#\#}P<0.01$。

图 3 旷野实验结果

表 2 针刺逆转的差异代谢物

代谢物 Metabolites	*VIP*－value(>1)	对照组 *vs* CUMS 组		CUMS 组 *vs* 针刺组	
		P－value($P<0.05$)	FC(对照组/CUMS 组)	*P*－value($P<0.05$)	FC(针刺组/CUMS 组)
精胺 Spermine	1.02	0.033 025	2.488 289	0.008 752	0.226 702
乙醇胺 Ethanolamine	1.26	0.001 086	5.453 958	0.001 708	0.228 088
L－酪氨酸 L－Tyrosine	1.15	0.020 676	0.694 484		
L－高丝氨酸 L－Homoserine	1.09	0.036 311	7.950 407	0.039 090	0.141 041
β－丙氨酸 beta－Alanine	1.16	0.000 552	1.817 076	0.000 172	0.536 051
L－组氨酸 L－Histidine	1.32	0.000 880	0.439 930		
L－丙氨酸 L－Alanine	1.34	0.000 858	0.089 045	0.002 851	6.077 893
3,4－二羟基苯基丁酸 3,4－Dihydroxyphenylbutyric acid	1.17	0.037 110	0.680 734	0.037 362	1.633 137
2－焦儿茶酸 2－Pyrocatechuic acid	1.11	0.008 288	0.032 931		
丁香酸 Syringic acid	1.04	0.003 906	85.907 500	0.005 698	0.067 727
海藻糖 Trehalose	1.23	0.038 568	8.326 180		
α－D－葡萄糖 Alpha－D－Glucose	1.37	0.001 427	2.268 959	0.001 146	0.404 662
D－阿拉伯糖 D－Arabinose	1.28	0.021 916	2.644 510	0.001 333	0.206 130
草酸 Oxalic acid	1.16	0.026 124	5.751 615	0.015 730	0.083 112
苯乙酸 Phenylacetic acid	1.23	2.39E－06	0.070 005	0.000 200	21.216 840

注：$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义；FC 表示变化倍数。

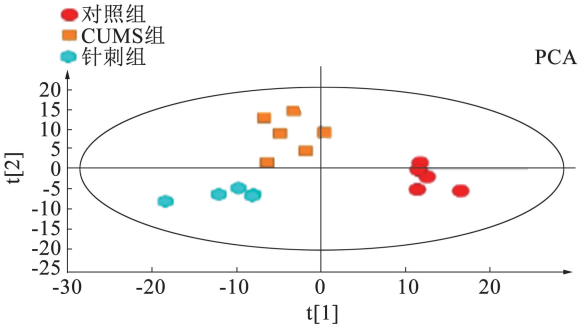


图 4　PCA 分析

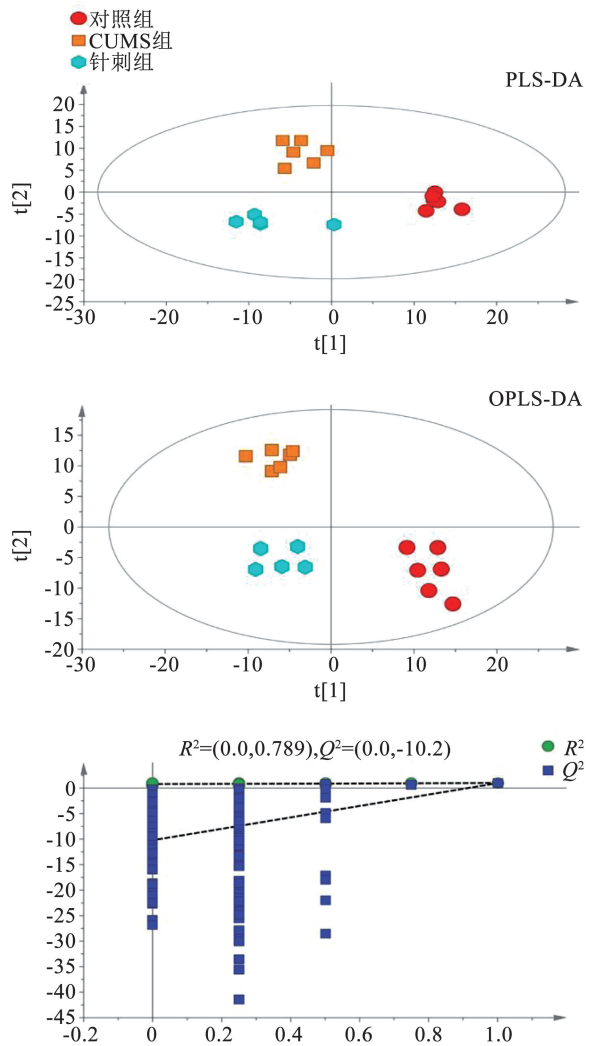


图 5　PLS－DA、OPLS－DA 分析及排列检验

2.2.2　代谢途径和网络分析

使用 KEGG 和 HMDB 将 13 种逆转代谢产物与潜在的相关途径联系起来，MetaboAnalyst 3.0 确定了相关途径的影响值。结果表明，3 种主要代谢途径受到影响，包括①β－丙氨酸代谢（β－ Alanine metabolism）；②组氨酸代谢（histidine metabolism）；③乙醛酸盐和二羧酸盐代谢（glyoxylate metabolism and dicarboxylic acid metabolism）（图 6，影响系数≥ 0.1）。代谢途径如图所示，标蓝为逆转的差异代谢物，见图 7。

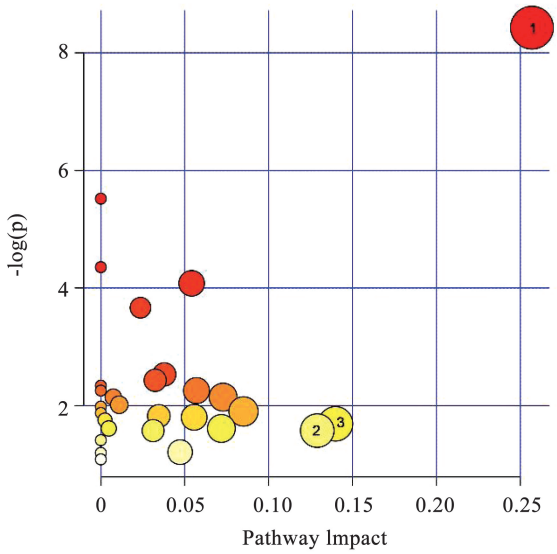


图 6　影响系数

3　讨论

随着生活工作压力的逐步增加，抑郁症的发病率呈现逐年上升的趋势，其以不同程度的情绪低落、快感丧失、记忆力减退、各种功能障碍为特点的神经精神类疾病，并且具有患病率高、易反复、致残率高以及常与其他疾病伴发的特点。世界卫生组织最新研究显示，抑郁症已经成为世界范围内高致残类疾病，在某种程度上已经超越心脑血管疾病。针刺治疗抑郁症的疗效在临床上已经得到大量的证实，具体机制仍在不断探究。

本研究讨论针刺 CUMS 大鼠，治疗前后肠道内容物代谢组学的改变。针刺治疗 3 周后发现逆转的代谢物有精胺、乙醇胺、L－酪氨酸、L－高丝氨酸、β－丙氨酸、L－组氨酸、L－丙氨酸、3，4－二羟基苯基丁酸、2－焦儿茶酸、丁香酸、海藻糖、α－D－葡萄糖、D－阿拉伯糖、草酸和苯乙酸。这些差异代谢物主要参与β－丙氨酸代谢、组氨酸代谢、乙醛酸盐和二羧酸盐代谢，主要与氨基酸代谢和能量代谢紊乱有关。这与以往大部分研究结果是相一致的，抑郁症的发生发展过程与氨基酸和能量代谢是密不可分的[10－12]。精胺是多胺途径的最终产物，过量的积累可能导致神经毒性。实验研究表明，多胺对葡萄糖、脂质和能量代谢有调节作用[13－14]。精胺治疗可有效降低肥胖小鼠的体质量并改善空腹血糖[15]。丙氨酸在纠正焦虑行为和调节神经元电活动方面发挥作用[16]。Li[17] 等发现 CUMS 大鼠粪便中丙氨酸的代谢与循环氨基酸的变化有关，并与抑郁行为相关。以往的研究[18] 表明，重度抑郁症伴有组氨酸代谢紊乱，氨基酸水平可能是抑郁症临床

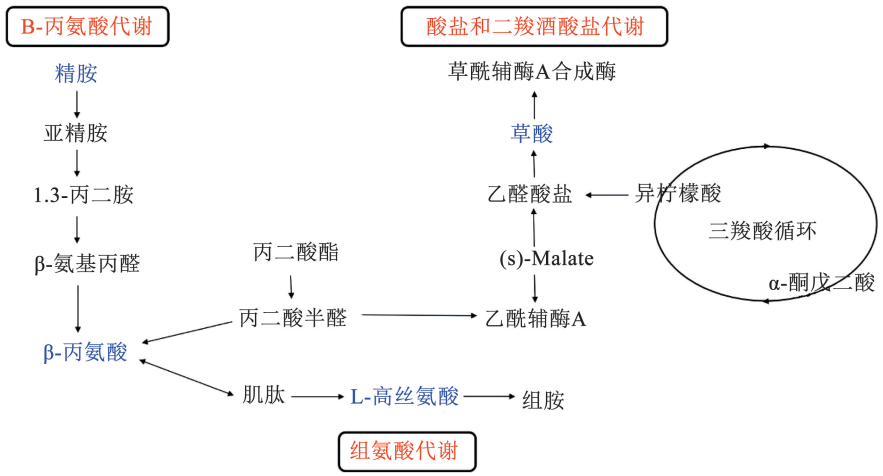


图 7 主要代谢途径

治疗的重要参考。本研究发现,组氨酸在治疗抑郁症的 β-丙氨酸和组氨酸代谢途径中发挥了关键作用。草酸容易与钙离子结合形成草酸钙,草酸钙通常被认为是矿物元素吸收和利用的拮抗剂。Liu 等[19]证实,草酸和硬脂酸的组合可能是重度抑郁症的诊断标志。本研究发现针刺治疗抑郁症同时逆转的肠道内容物差异代谢物,为针刺治疗抑郁症提供更多聚焦代谢物并丰富其治疗的理论依据。在研究肠道内容物代谢水平的同时也应聚焦肠道内容物的菌群水平,这些微生物菌群参与了肠道内代谢并能够有效调节相关代谢产物,这对以后的研究具有一定的提示,针刺在调节肠道内容物代谢水平的同时对肠道微生物有哪些调节作用,肠道内微生物与代谢水平具有怎样的平衡关系。

基于本实验结果,下一步计划做到以下几点:首先,本研究关注治疗前后肠道内容物的变化,接下来应该将本结果与针刺治疗过程中多时间点粪便代谢物变化结合分析。其次,本研究可能忽略生物学意义高但水平低的因素。下一步将针对性研究在肠-脑轴中扮演重要角色的代谢物。第三,本次研究关注肠道内容物的变化,在针刺治疗抑郁症期间,应密切关注脑代谢与肠道之间的关系。第四,进一步联合分析肠道内代谢物与菌群在针刺前后的变化关系。

参考文献:

[1] 白晶玉,吴雅丽,陈楚云. 基于脑功能磁共振成像系统评价针灸治疗抑郁症疗效[J]. 世界中西医结合杂志,2024,19(9):1737-1744.

[2] 吴倩,王舢泽,林德晖,等. 岭南疏肝调神针灸技术治疗抑郁障碍的理论与实践[J]. 四川师范大学学报(自然科学版),2024,47(6):753-761.

[3] LIU W N,XUE X L,XIA J,et al. Swimming exercise reverses CUMS-induced changes in depression-like behaviors and hippocampal plasticity-related proteins[J]. J Affect Disord,2018,227:126-135.

[4] 徐雪娇,李天英,马芸瑄,等. 抑郁症动物模型概述[J]. 医学综述,2021,27(7):1345-1349,1357.

[5] SHAO W H,FAN S H,LEI Y,et al. Metabolomic identification of molecular changes associated with stress resilience in the chronic mild stress rat model of depression[J]. Metabolomics,2013,9(2):433-443.

[6] WANG Y,JIANG H L,MENG H,et al. Antidepressant mechanism research of acupuncture:insights from a genome-wide transcriptome analysis of frontal cortex in rats with chronic restraint stress[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2017,2017:1676808.

[7] XU X J,ZHENG P,REN G P,et al. 2,4-Dihydroxypyrimidine is a potential urinary metabolite biomarker for diagnosing bipolar disorder[J]. Mol Biosyst,2014,10(4):813-819.

[8] ZHENG P,ZENG B,ZHOU C,et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. Mol Psychiatry,2016,21(6):786-796.

[9] 徐雪娇,李天英,汤思乔,等. 针刺对慢性温和刺激大鼠粪便代谢的影响[J]. 针灸临床杂志,2020,36(7):55-59.

[10] 王贤贤. 逍遥散改善 CUMS 大鼠糖异生-甘油磷脂代谢异常的抗抑郁作用机制验证[D]. 太原:山西大学,2024.

[11] 赵伟迪. 逍遥散改善抑郁大鼠运动能力的肝脏线粒体代谢组学研究[D]. 太原:山西大学,2023.

[12] 李若楠. 重度抑郁障碍潜在氨基酸代谢标志物及其通路研究[D]. 重庆:西南大学,2023.

[13] 张献强,孙浩然,孙延超,等. 母婴分离模型的常见行为范式评价及研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2020,30(5):114-119.

[14] 王笑言,陈东. 多胺在脂质代谢中的生理功能及作用机制[J]. 动物营养学报,2023,35(8):4891-4898.

[15] 乐洪波,马树华,程晓玲. 药物诱导的抑郁症动物模型的应用与评价[J]. 国际精神病学杂志,2009,36(1):33-36.

[16] 陈姣,楚世峰,陈乃宏. 糖皮质激素与抑郁发病相关机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2013,29(11):1493-1495.

[17] LI J,JIA X,WANG C,et al. Correction:Altered gut metabolome contributes to depression-like behaviors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. Translational Psychiatry,2019,9(1):275.

[18] 尉强,杨楠,刘雁勇. 常见啮齿类动物行为学实验在抑郁症研究中的应用[J]. 西藏科技,2020(6):10-13.

[19] LIU M Y,YIN C Y,ZHU L J,et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice[J]. Nat Protoc,2018,13(7):1686-1698.

Regulation of Acupuncture on Metabolic Levels of Intestinal Contents in CUMS Depressive Rats

LI Tianying[1,2], DU Likun[1], YANG Yuhe[2], MA Jun[2], PENG Meng[2], XU Xuejiao[2]

(1. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*;
2. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract Objective: To investigate the changes in metabolic levels of intestinal contents in rats with chronic unpredictable mild stress (CUMS) – induced depression before and after acupuncture treatment, and to elucidate the mechanism of acupuncture in treating depression at the intestinal level. Methods: Rats were randomly divided into a control group, a CUMS group, and an acupuncture group. The control group received no special treatment except normal food and water. The CUMS group and the acupuncture group were first subjected to model establishment. After successful modeling, the acupuncture group received acupuncture treatment. During the treatment period, a sucrose consumption test was conducted at fixed times each week. After the treatment, an open field test was performed. Finally, the intestinal contents were analyzed using GC – MS metabolomics. Results: After modeling, compared with the control group, the sucrose consumption of the CUMS group was significantly reduced ($P < 0.01$). In the first two weeks of acupuncture treatment, the sucrose consumption of the acupuncture group showed a steady increase but had not yet reached the level of recovery. Compared with the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After the third week of acupuncture treatment, the sucrose consumption of the acupuncture group returned to the level of the control group, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total movement distance ($P > 0.05$). Compared with the control group, the central movement time of the rats after acupuncture treatment showed no significant difference ($P > 0.05$). The intestinal contents of the CUMS group, including spermine, ethanolamine, L – tyrosine, L – homoserine, β – alanine, L – histidine, L – alanine, 3,4 – dihydroxyphenylbutyric acid, 2 – pyrocatechuic acid, syringic acid, trehalose, α – D – glucose, D – arabinose, oxalic acid, and phenylacetic acid, were reversed after three weeks of acupuncture treatment. Conclusion: Acupuncture can reverse anhedonia and depressive – like behaviors in CUMS rats, preliminarily confirming the efficacy of acupuncture in treating depression. The differential metabolites reversed by acupuncture are mainly involved in the following metabolic pathways: β – alanine metabolism, histidine metabolism, glyoxylate metabolism, and dicarboxylate metabolism.

Key words Acupuncture; Depression; CUMS rats; Intestinal contents; Metabolomics