

中蒙药结合SSRIs对抑郁患者肠道菌群影响的研究进展

张引^{1*}, 马睿婷², 张硕¹, 郑守晗¹, 仝利俊^{1,2#}

¹内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区精神卫生中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年1月6日; 录用日期: 2026年1月30日; 发布日期: 2026年2月10日

摘要

抑郁障碍是我国常见的精神疾病之一, 大量研究已证明肠道微生物可通过微生物-肠-脑轴参与抑郁症的发生发展, SSRIs作为临床一线抗抑郁药, 其疗效除影响中枢5-羟色胺系统的调节外, 还可能因为改变了肠道微生物种群而发挥抗抑郁作用, 中蒙药作为传统医学的重要组成部分, 很多药物在治疗抑郁症方面有着广泛的应用, 中蒙药与SSRIs联合治疗通过多靶点、多通路协同调控肠道菌群-肠-脑轴, 不仅增强抗抑郁效果, 还减少不良反应, 具有显著的临床应用前景, 本综述将系统梳理中蒙药、SSRIs单独及联合应用对肠道菌群的作用机制, 并展望该领域的未来研究方向与临床前景。

关键词

抑郁症, 中蒙药, SSRIs, 肠道菌群, 微生物-肠-脑轴; 联合治疗

Research Progress on the Effects of Traditional Chinese-Mongolian Medicine Combined with SSRIs on Gut Microbiota in Patients with Depression

Yin Zhang^{1*}, Ruiting Ma², Shuo Zhang¹, Shouhan Zheng¹, Lijun Tong^{1,2#}

¹School of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Inner Mongolia Mental Health Center, Hohhot Inner Mongolia

Received: January 6, 2026; accepted: January 30, 2026; published: February 10, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张引, 马睿婷, 张硕, 郑守晗, 仝利俊. 中蒙药结合 SSRIs 对抑郁患者肠道菌群影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2102-2111. DOI: 10.12677/acm.2026.162608

Abstract

Depressive disorder is one of the most common mental illnesses in China. Extensive research has demonstrated that gut microbiota participates in the onset and progression of depression through the microbiota-gut-brain axis. As first-line clinical antidepressants, the therapeutic effects of SSRIs are not only attributed to their regulation of the central 5-HT system but may also involve alterations in the gut microbial community. Traditional Chinese-Mongolian medicine, as an important component of traditional medicine, has been widely used in the treatment of depression. The combination of Chinese-Mongolian medicine and SSRIs exerts synergistic regulation of the gut microbiota-gut-brain axis through multiple targets and pathways, not only enhancing the antidepressant efficacy but also reducing adverse reactions, showing significant clinical application prospects. This review systematically summarizes the mechanisms of Chinese-Mongolian medicine and SSRIs, both individually and in combination, on gut microbiota, and discusses future research directions and clinical prospects in this field.

Keywords

Depression, Chinese-Mongolian Medicine, SSRIs, Gut Microbiota, Microbe-Gut-Brain Axis, Combination Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

抑郁障碍(Major depression, MD)是我国常见的精神疾病之一,临床上主要表现为情绪低落,兴趣丧失,意志活动缺乏,严重者有自杀的观念和和行为[1]。据我国最新流行病学调查研究发现,抑郁症患病率约占总人口的9.0%,且其发病率仍逐年上升[2]。据世界卫生组织报道,全球共有2.8亿人患抑郁症,且每年有70多万人由于过激行为而失去生命[3]。

大量研究[4][5]已证明肠道微生物可通过微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)参与抑郁症的发生发展,肠道微生物能够介导神经、内分泌、代谢、免疫等途径,继而与大脑进行双向调节[6]。

中蒙药作为传统医学的重要组成部分,很多药物在治疗抑郁症方面有着广泛的应用,复方制剂(如逍遥散、柴胡疏肝散等)通过多成分、多靶点整体调节的方式刺激肠道有益菌繁衍,抑制有害菌生长,并且调节菌群的重要代谢产物如短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)、色氨酸代谢物[7]-[9],从而使抑郁症患者的临床症状得到明显的改善[10]-[12]。

SSRIs作为临床一线抗抑郁药,其疗效除影响中枢5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)系统的调节外,还可能因为改变了肠道微生物种群而发挥抗抑郁作用,如氟西汀、艾司西酞普兰能在胃肠道达到较高浓度,通过抑制细菌外排泵、调节氨基酸转运等机制改变菌群结构,提高*Lactobacillus*丰度,减少*Clostridiales*比例[13]-[15]。

SSRIs单药使用存在见效慢、个体差异大及消化道不良反应等问题,部分患者因菌群紊乱出现了耐药现象[16][17]。中蒙药联合SSRIs可能通过协同调控菌群-肠-脑轴实现多靶点干预,增加疗效,减少副作用。丹栀逍遥散联用SSRIs能够调整*Bacteroides coprophilus*和*Ruminococcus gnavus*等细菌,提高色

氨酸 - 犬尿氨酸的代谢水平, 提升患者对 SSRI 的反应率[18], 此外中蒙药中的多糖、寡糖等成分也可作为益生元, 为经过 SSRI 诱导的有益菌提供营养支持, 增强菌群调节作用[11] [19]。

本综述将系统梳理中蒙药、SSRI 单独及联合应用对肠道菌群的作用机制, 并展望该领域的未来研究方向与临床前景。

2. 肠道菌群在抑郁症发生发展中的作用机制

2.1. 肠道菌群结构与功能异常与抑郁症的关联

肠道菌群失调在抑郁症的发生和发展中起重要作用, 相关临床观察表明, 与健康人相比, 患者肠道菌群 α 多样性降低, β 多样性改变, 生态系统稳定性受损[20] [21]。从结构上讲, 抑郁患者肠道菌群 *Firmicutes* 与 *Bacteroidetes* 门比值(F/B 比值)异常, 与代谢紊乱、炎症状态相关: 例如, 重度抑郁(Major Depressive Disorder, MDD)患者粪便中 *Firmicutes* 丰度降低, 同时 *Paraprevotella* 属菌丰度随抑郁程度升高而升高[20]。且有研究表明, 在抑郁患者中存在着产短链脂肪酸菌数量减少及促炎菌数量增多的现象[21] [22]。这些结构性变化可能直接参与了抑郁症的发生发展。

肠道菌群功能异常同样关键。宏基因组与代谢组均证明, 抑郁患者菌群在氨基酸代谢通路、神经递质合成通路及短链脂肪酸产生通路上存在一定差异。色氨酸代谢失衡是核心机制之一: 菌群 IDO 活性升高, 菌群将更多的色氨酸转化为神经毒性物质犬尿氨酸(Kynurenine, Kyn)和喹啉酸(Quinolinic Acid, QA), 减少了 5-HT 的形成[21]; 同时可以发挥抗神经炎症作用的吲哚类化合物(如吲哚丙酸)下降[6]。除色氨酸代谢外, 氨基酸代谢、脂代谢、能量代谢途径异常均可通过影响神经可塑性、氧化应激等因素加重抑郁症状[23] [24]。

2.2. 微生物 - 肠 - 脑轴的信号传导途径

肠道菌群与中枢神经系统相互联系并形成肠道菌群 - 肠 - 脑轴多通路共同交流, 功能异常参与了抑郁症的发生过程。从免疫通路看, 菌群紊乱破坏肠屏障, LPS 等物质进入血液循环中后激活 TLR4/NF- κ B 通路, 分泌 IL-6、TNF- α 等促炎因子, 而促炎因子又是形成神经炎症的关键因素, 神经炎症通过损伤海马、前额叶等部位的神经可塑性使机体出现抑郁样行为[25] [26]。例如 CUMS 模型中, 来自菌群的 IL-1 β 激活海马 NLRP3 炎症小体, 下调 BDNF 等蛋白表达, 诱发抑郁样行为[27] [28]。神经内分泌方面, 菌群紊乱影响 HPA 轴: SCFAs 生成减少使对 CRH 神经元的抑制减弱, 导致 HPA 轴过度激活, 造成 CORT 水平升高, 长期 CORT 高分泌状态可导致海马神经元损伤及肠屏障进一步破坏, 形成恶性循环[23]。此外, 菌群还会影响性激素和甲状腺激素代谢而参与 HPA 轴调节, 尤其在产后抑郁中影响较大[23] [29]。

在代谢与神经通路方面, SCFAs 如丁酸作为菌群关键代谢产物, 可通过 G 蛋白偶联受体调节色氨酸等神经活性物质的分泌, 抑郁患者中产 SCFA 菌减少致其水平下降[9] [27]。菌群还直接参与合成 GABA、多巴胺等神经递质, 例如 *Lactobacillus* 可生成 GABA, *Enterococcus* 可代谢酪氨酸影响多巴胺水平, 这些代谢物可经血液或迷走神经传入中枢[6] [15]。迷走神经是肠 - 脑沟通的重要通道, 可感知菌群及代谢物变化并传递至情绪相关脑区。研究显示 SSRI 如氟西汀的部分抗抑郁效应依赖迷走神经传导, 其促进的有益菌增殖可上调前额叶 5-HT_{1A} 受体[15]。而迷走神经切断则会阻断中蒙药如逍遥散的菌群调节及抗抑郁作用[8] [30]。菌群还可通过影响肠嗜铬细胞释放 5-HT, 经肠神经网络和迷走神经将信号传至中枢[31] [32]。

综上所述, 肠道菌群通过免疫、神经内分泌、代谢及神经通路等多条途径影响中枢神经系统功能, 肠道菌群结构及功能异常是抑郁症发病过程中的重要因素, 深入了解肠道菌群信号传导通路有助于从病

因角度进一步探索抑郁症的发病机制，也为以肠道菌群为靶点的抑郁症治疗方法提供理论支持。

3. 中蒙药对抑郁症患者肠道菌群的影响及其机制

3.1. 常用中蒙药复方对肠道菌群结构的调节作用

中蒙药复方在抑郁症治疗中历史悠久，通过调节机体整体功能及重塑肠道菌群来发挥作用。有报道证实，逍遥散(XYS)可逆转 CUMS 模型大鼠菌群 α 和 β 多样性的降低，增加 *Lachnospiraceae* 和 *Roseburia* 等有益菌，降低 *Bacteroidaceae* 和 *Parabacteroides* 比例，且其抗抑郁效应依赖于对 *Lactobacillus reuteri* 等产 SCFA 菌的特异性富集[33][34]。柴胡疏肝散(CSGS)则通过恢复 *Firmicutes* 门丰度、纠正 F/B 比值并抑制 *Proteobacteria* 过度增殖来改善抑郁行为及 5-HT 水平[7]。丹栀逍遥散(DZXYS)联合 SSRI 可降低患者肠道内 *Bacteroides coprophilus* 和 *Ruminococcus gnavus* 等有害菌，增加 *Alloprevotella* 与 *Bifidobacterium* 等有益菌，调节色氨酸和胆汁酸代谢并产生神经保护物质[18][35]。919 糖浆(919 TJ)通过调节 *Mucispirillum schaedleri* 和 *Bifidobacterium pseudolongum* 等菌，改善甘油磷脂代谢和 GABA 能功能[29]。单味药如肉苁蓉总苷(TG)可剂量依赖性地增加 *Bifidobacterium* 和 *Akkermansia*，抑制致病菌，并通过增强肠屏障功能来抑制炎症[11][12]；天麻水提物(WGE)富集 *Defluviitaleaceae_UCG-011* 等菌，调节 SCFAs 代谢及 TLR4/NF- κ B 通路来改善行为和认知能力[36]。这些研究表明，中蒙药可通过多靶点、多途径调控菌群结构，从而发挥抗抑郁作用。

3.2. 中蒙药活性成分对肠道菌群的直接与间接影响

中蒙药中的多种活性成分构成其调节肠道菌群的物质基础，能够直接或间接精准调控菌群结构。多酚类(如槲皮素、木犀草素)可抑制有害菌酶活性并促进 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 增殖，同时清除 ROS 以改善菌群微环境[35][37]；姜黄素则能抑制致病菌毒素与生物膜形成，缓解肠道炎症[31][35]。苷类成分如京尼平苷在抑郁状态下经菌群 β -葡萄糖苷酶代谢为活性苷元，增强抗抑郁疗效，形成“疾病-菌群-药物”动态调控环路[32][38]；远志寡糖酯通过促进产 SCFA 菌增殖并激活 GPR43 通路，改善屏障与神经炎症[39]。多糖类如黄芪多糖可发酵产生 SCFAs (尤其丁酸)，促进益生菌定植并调节免疫网络[35][40]-[42]；肉苁蓉多糖通过改变肠道微生态发挥益生元效应[11][19]。生物碱类如青藤碱可抑制产硫化氢菌以减轻炎症[43]；异土木香内酯通过调节菌群结构与丁酸合成发挥抗抑郁作用[27]。此外，挥发油及萜类等成分(如苍术酮)也可通过抑制毒力因子协同调控菌群[44]。这些成分共同构成中蒙药复方菌群调控的多维物质基础，为其传统疗效提供科学依据，并为靶向菌群的药物研发提供资源。

3.3. 中蒙药通过肠道菌群改善抑郁症的关键代谢途径

中蒙药通过调节肠道菌群代谢，影响宿主关键代谢通路，干预抑郁症的病理过程。在色氨酸代谢方面，柴胡疏肝散可降低 IDO 活性、减少色氨酸向犬尿氨酸转化，并且通过增加 TPH 的表达，促进 5-HT 合成，其机制与增加 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 等产 SCFAs 菌相关[7][10][21]；逍遥散则促进肠道菌群产生吲哚丙酸(Indolepropionic Acid, IPA)，并激活 AhR-Nrf2 通路抑制神经炎症，在临床上可使患者血清 IPA 水平升高及改善症状[8][9][12]；远志寡糖酯(Polygalae Radix Oligosaccharide Esters, PROEs)通过增加特定菌属，促进 5-HTP 转化并减少神经毒性 QA 生成，其作用取决于菌群-色氨酸代谢轴[32][39]。在 SCFAs 代谢中，丹栀逍遥散可促进产丁酸菌增殖，提高粪便丁酸水平，并与海马 BDNF 表达呈正相关[18][26]；肉苁蓉总苷通过增加 GPR43 表达和抑制 HDAC3 活性，增强丁酸介导的抗炎及屏障保护功能[19][26]；天麻水提物富集产 SCFAs 菌提高丙酸水平，并经 GPR41 和迷走神经抑制 HPA 轴过度激活[36]。在胆汁酸代谢途径中，黄连小檗碱可抑制菌群 7α -脱羟基酶的活性，降低神经毒性次级胆汁酸产生量，并

且通过 FXR 信号抑制神经炎症[31] [33] [42]; 栀子豉汤则通过提升 BSH 活性菌丰度, 提高游离型胆汁酸的比例, 激活 TGR5, 以促进产热并抑制炎症, 临床上证实其可显著改善患者的胆汁酸谱与抑郁评分[32] [38]。综上所述, 可见中蒙药经菌群代谢调控了多条通路协同抗抑郁的机制。

除上述主要的代谢通路外, 中蒙药可通过调节氨基酸代谢(如酪氨酸、苯丙氨酸)、嘌呤代谢、脂质代谢等途径影响抑郁症的病理发展, 越鞠丸可调节 *Eubacterium*、*Roseburia* 等菌属, 来改善嘌呤、谷氨酸的代谢水平, 抑制黄嘌呤氧化酶的活性以及降低谷氨酸的兴奋毒性[32]。许多相关文献表明, 中蒙药通过肠道菌群调节的代谢网络具有多靶点、多通路的特点, 其综合疗效可能涉及多条代谢通路协同作用的结果, 在解析其中交叉调控机制的基础上, 可能有助于进一步探索中蒙药精确定量分析与创制新药的研究方法。

4. SSRI 类药物对抑郁症患者肠道菌群的影响及其机制

4.1. SSRI 对肠道菌群结构的直接与间接影响

SSRI 作为一线抗抑郁药物, 其与肠道菌群的相互作用备受关注。口服药物后, 约 10%~30% 被吸收入结肠并达到较高局部浓度, 可直接作用于菌群: 如氟西汀可抑制 *E. coli* 外排泵、提高肠壁通透性以杀灭细菌[15]; 艾司西酞普兰竞争性抑制乳酸菌色氨酸转运蛋白(TnaB), 影响其代谢[16] [24]。临床研究显示, 许多患者在服用 SSRI 一定时间后, 其肠道菌群发生了变化, 这可能与 SSRI 治疗可重塑菌群结构有关, 如艾司西酞普兰治疗 6 周后, 患者菌群 α 多样性降低、F/B 比值下降、*Clostridiales* 减少而 *Lactobacillus* 与 *Bifidobacterium* 增加, *Faecalibacterium prausnitzii* 富集度越高则其疗效越好, 且与 5-HT 水平呈正比[16] [20]。SSRI 还可间接影响菌群, 如通过抑制肠上皮 SERT, 增加肠腔 5-HT 浓度来促/抑肠腔中微生物的数量[31] [32]; 改变肠道蠕动及黏液分泌[15] [17]; 以及抑制肠黏膜炎症, 为益生菌生长创造有利环境[15] [17]。不同 SSRI 对菌群的作用具有一定的药物特异性, 例如帕罗西汀调节菌群效应强于氟西汀, 氟伏沙明因肠内浓度高、舍曲林因与 P-gp 存在相互作用等也可能会形成不同的菌群影响类型[15] [17], 这些差异对个体化治疗意义重大。

4.2. SSRI 通过肠道菌群影响抑郁症治疗效应的机制

除了依赖中枢作用外, SSRI 的抗抑郁疗效还可通过调节肠道菌群间接影响神经功能。其中菌群介导的神经递质代谢是一个重要环节: SSRI 可以增加 *Lactobacillus* 等菌的丰度, 促进色氨酸转化为 5-HT, 降低 Kyn/Trp 比值, 提高肠源性和中枢 5-HT 水平, 发挥协同作用[15] [16]。此外, 氟西汀可增加 *Bifidobacterium longum*, 减少 GABA 降解, 提高抑制性神经递质水平; 舍曲林促进 *Enterococcus faecalis* 增殖, 通过酪胺调节多巴胺能神经传递[30] [32]。SCFAs 也起到重要作用: SSRI 可促进产丁酸等 SCFAs 菌的生长, SCFAs 通过激活 GPR43, 促进 GLP-1 分泌, 之后经血液循环到达海马发挥作用, 促进神经发生及突触可塑性, 还可经抑制 HDAC 上调 BDNF 表达, 发挥改善神经可塑性的效果[16] [17]。SSRI 还通过改善菌群结构增强肠屏障、减少 LPS 易位, 抑制 TLR4/NF- κ B 通路及 IL-6 等促炎因子释放, 产生抗神经炎症的效果[24] [26]。迷走神经是重要的传导通路, 研究显示切断迷走神经会减弱氟西汀对菌群及 BDNF 的上调作用及抗抑郁效应, 其机制可能与菌群-SCFAs 激活迷走神经-GPR41-ERK/CREB/BDNF 通路有关, 为 SSRI 类抗抑郁药个体疗效差异及迷走神经靶向增效提供了依据[15] [30]。

4.3. SSRI 治疗中肠道菌群紊乱相关不良反应及其机制

SSRI 临床使用中会发生一系列不良反应, 如恶心、腹泻、便秘等消化系统副作用, 发生率高达 30%~40%, 严重影响患者的依从性, 发生可能与 SSRI 影响肠道菌群有关[13] [17]。治疗初期即可引起菌群 α 多样性降低、*Bacteroidetes* 增加和 *Firmicutes* 减少, 且紊乱程度与胃肠道症状严重程度呈正相关; 此

外也有文献报道服用抗生素能缓解氟西汀造成的高肠道敏感和腹泻,表明菌群紊乱是主要介导因素[14][17]。其机制可能是:*Bacteroidetes* 过度生长分泌黏液酶导致肠黏膜被降解,乳杆菌等益生菌减少使屏障功能受损,上皮细胞通透性增加造成抗原移位和肠道炎症反应[17][24];另外菌群代谢紊乱造成肠道动力异常,如 *Clostridiales* 减少致丙酸等 SCFAs 下降引起便秘, *E. coli* 过度生长产气以及生物胺增多诱发腹胀和腹泻[31]。除了胃肠系统症状外,长期服用 SSRI 类药物会通过菌群紊乱出现增重和胰岛素抵抗的问题,其具体机制为: *Blautia* 和 *Ruminococcus* 富集促进脂肪合成, *Bifidobacterium* 减少使乙酸降低进而破坏能量平衡调节[24][41]。菌群紊乱还与治疗抵抗有关,无应答者常表现为 *Paraprevotella* 升高、*Faecalibacterium* 下降以及色氨酸-犬尿氨酸代谢的过度活化,这些会影响 5-HT 的合成和抗炎功能,并且持续的神经炎症会造成对治疗的抵抗;因此,动物实验中移植无应答者的粪菌可削弱氟西汀抗抑郁效应,并加剧神经炎症反应,这表明调节菌群可能是 SSRI 药物疗效提升的一条新途径[21]。

5. 中蒙药与 SSRI 类药物联合应用对肠道菌群的协同调节作用

5.1. 中蒙药与 SSRI 联合应用对肠道菌群结构的协同影响

中蒙药与 SSRI 联合应用可协同优化抑郁症患者肠道菌群结构,显著提升菌群多样性、调节关键菌属并增强稳定性。临床研究显示,丹栀逍遥散(DZXYS)与艾司西酞普兰联用使患者菌群 α 多样性(Shannon 指数)显著高于单药组,且菌群结构更接近健康对照[16][18]。中蒙药中的多糖、寡糖等成分为菌群提供益生元环境,而 SSRI 抑制 *Paraprevotella* 等有害菌,二者协同促进有益菌定植[11][18]。中蒙药中的多糖(如人参多糖、黄芪多糖、铁皮石斛多糖等)多不能被人体消化酶分解,进入大肠后可被肠道菌群发酵利用,作为碳源促进特定菌群增殖并产生短链脂肪酸(SCFAs)等代谢物[45], Rong 等[46]发现黄芪多糖可通过肠道菌群协同降解生成丁酸,人参多糖能支持多种拟杆菌生长,而铁皮石斛多糖可特异性被解纤维拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)利用。在关键菌属调控方面,联用可显著增强对 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 等有益菌的促生作用,如逍遥散与氟西汀联用使大鼠模型中二者丰度分别增加 42% 和 35% [8][9],并缓解 SSRI 对部分共生菌如 *Akkermansia muciniphila* 的不良影响,同时特异性上调 *Lachnospiraceae* NK4A136 和 *Roseburia* 等具有代谢协同功能的产 SCFAs 菌[14]。此外益生元及传统中蒙药可通过调节肠道菌群与肠屏障功能,降低 SSRI 治疗过程中由肠道炎症引发的全身副作用[47],其中拟杆菌属等菌群的稳态调控是关键环节。蒙药 Tonglaga-5 在乳果糖诱导的肠损伤模型中,通过上调 Occludin、Claudin-1 等紧密连接蛋白表达、抑制 NF- κ B 炎症通路,同时调节肠道菌群结构,显著修复肠黏膜机械屏障并降低内毒素水平[48],其明确的肠屏障保护作用提示该类蒙药可直接针对性缓解 SSRI 所致肠道通透性增加及相关腹泻、胃肠道不适。联合治疗还可提高菌群时间稳定性,减少 SSRI 单药所致菌群波动或二次紊乱,其机制包括多成分多靶点减轻选择压力、调节免疫微环境及提供多样菌群底物;研究证实联用可显著提升模型动物菌群稳定性指数并维持至停药后,提示或有助于降低抑郁复发风险。

5.2. 联合用药对微生物-肠-脑轴关键信号通路的协同调控

中蒙药与 SSRI 联合应用通过协同调控微生物-肠-脑轴的多条信号通路,发挥抑郁症多靶点干预的作用。在免疫炎症方面,中蒙药(如丹栀逍遥散中的槲皮素)通过促进 *Lactobacillus* 增殖而抑制 TLR4/NF- κ B 通路,减少 IL-6 和 TNF- α 释放,与 SSRI 协同抑制小胶质细胞激活使海马 IL-1 β 下降(联用降 58%,单药仅 30%),临床研究也发现中蒙药联合用药组能明显降低患者的血清 CRP 水平且与菌群调节有关[15][16][18]。在 HPA 轴调控中,中蒙药通过菌群-SCFAs 途径,如逍遥散增加 *Roseburia* 及丁酸含量,激活 GPR43,抑制 CRH 神经元,与 SSRI 协同上调海马 GR 表达,降低血浆皮质酮,改善昼夜节律[33]。神经递质系统方面,联合用药通过菌群代谢互补协同调节 5-HT、GABA 及多巴胺等多系统,如肉苁蓉总苷

通过 *Bifidobacterium* 促进肠源 5-HT 合成, 氟西汀阻断中枢 5-HT 再摄取, 两者共同提高突触 5-HT 浓度, 协同增加 GABA 能和多巴胺代谢[11] [15] [16] [32]。在代谢 - 神经可塑性通路上, 中蒙药与 SSRIs 通过菌群代谢产物共同促进神经发生与突触可塑性的激活, 比如越鞠丸与帕罗西汀联用, 可经菌群 - 嘌呤代谢 - 腺苷和 5-HT-TrkB 机制协同激活 BDNF/TrkB/ERK 通路, 显著提高海马 BDNF 表达, SCFAs 还可通过抑制 HDAC3, 增强突触可塑性基因表达, 共同改善认知功能与远期预后[17]。

5.3. 联合用药的临床疗效与安全性: 基于肠道菌群的视角

中蒙药与 SSRIs 联合治疗抑郁症具有显著的临床增效作用, 该效应与肠道菌群的协同调节密切相关。随机对照试验表明, 联合用药可显著提高治疗应答率和缓解率, 例如丹栀逍遥散与艾司西酞普兰联用 8 周后应答率达 76.7%, 显著高于单药组[16] [18]。治疗应答者中 *Lactobacillus/Bacteroidetes* 比值较高且短链脂肪酸水平与抑郁评分改善呈负相关, 提示菌群标志物可能预测疗效[16] [18]。联合治疗还能将 SSRIs 的起效时间从 2~4 周缩短至 1~2 周, 逍遥散与氟西汀联用 1 周即可显著改善 HAMD 评分, 其快速起效可能与中药多糖促进乳酸杆菌增殖、增加肠道 5-HT 释放有关[8] [9] [15]。此外, 联合用药可改善睡眠、食欲等躯体症状, 并与色氨酸等菌群代谢物的快速变化相关[18] [29]。从安全性角度看, 联合治疗显著减少 SSRIs 引起的恶心、腹泻等胃肠道不良反应, 机制包括调节 *Clostridiales* 丰度和增强乳酸杆菌的黏膜保护作用[13] [14] [17]。同时, 联合用药还能减轻 SSRIs 相关的体重增加, 并与 *Akkermansia* 菌丰度变化有关[11] [24], 且未显著增加肝肾功能异常风险。未来需基于肠道菌群特征推行个体化治疗, 例如依据 *Paraprevotella* 或 *Faecalibacterium* 等菌群的基线水平选择中蒙药配伍, 并通过动态监测菌群变化以优化治疗方案, 进一步提高疗效 - 风险比[20] [35]。

6. 中蒙药结合 SSRIs 类药物调节肠道菌群的临床应用前景与挑战

6.1. 基于肠道菌群的联合用药策略优化

基于肠道菌群特征优化中蒙药与 SSRIs 的联合用药策略是实现抑郁症精准治疗的重要途径。治疗前的菌群标志物可预测疗效, 如 *Faecalibacterium prausnitzii* 丰度 > 0.1%、*Lactobacillus/Bacteroidetes* 比值 > 0.5 或丁酸水平 > 12 $\mu\text{mol/g}$ 的患者应答率显著更高[14] [16] [18]。治疗过程中需动态监测菌群变化以指导调整: 若 *Escherichia coli* 丰度较基线增加 > 50%, 提示需加用小檗碱等抑菌成分或调整 SSRIs 剂量; 若 *Bifidobacterium* 持续偏低, 则应增加含益生元的中蒙药[19]。此外, 应根据 SSRIs 对菌群的特异性影响选择配伍中药, 如氟西汀会降低 *Akkermansia*, 可联用肉苁蓉促进其生长; 艾司西酞普兰影响 *Clostridiales*, 可合用逍遥散以协同增效[36]。针对 SSRIs 引起的菌群代谢紊乱, 可选用远志寡糖酯、越鞠丸等中蒙药进行调节[39]。通过上述基于菌群靶点的精准策略, 有望最大化联合治疗的协同效应。

6.2. 联合用药的安全性警示与应对策略

中蒙药与 SSRIs 联合治疗虽具优势, 但仍需关注药物 - 菌群 - 药物相互作用(DMDI)等潜在风险。许多中蒙药活性成分可直接调控肝脏药物代谢酶和肠道药物转运体, 从而改变 SSRIs 的药代动力学, 例如圣约翰草可诱导菌群 CYP3A4 酶和 P-糖蛋白(P-gp)活性, 加速 SSRIs 代谢, 降低 SSRIs 血药浓度, 增加治疗失败风险; 甘草酸经菌群代谢为甘草次酸后, 可抑制肠道 P-gp 表达, 增加 SSRIs 蓄积, 导致血药浓度异常升高, 诱发 5-HT 综合征等毒性反应, 故应避免联用圣约翰草和甘草并开展治疗药物监测[49] [50]。长期联用还可能通过选择压力促进肠道耐药基因(如 *tetM*、*ermB*)富集, 建议遵循“中病即止”原则并定期检测耐药基因[31] [35]。此外, 中蒙药成分批次差异(如柴胡皂苷含量波动)可能导致菌群调节效应不稳定, 需建立基于菌群生物活性的质控标准并推广标准化提取物, 以提高联合治疗的可重复性和安全性。

6.3. 未来研究方向与展望

未来在中蒙药与 SSRI 联合调节肠道菌群治疗抑郁症方面还需要开展下面的工作：一是需要进一步明晰联合用药“菌群-代谢-脑轴”系统调控作用的机理。二是通过多组学(宏基因组、转录组等)整合分析,结合无菌动物建立多维的网络体系,并通过无菌动物模型研究探讨特异性菌群(如 *Lactobacillus reuteri*)对大脑中央靶点的因果关联。三是开展个体化联合用药模式研究,通过菌群分型建立患者分层,搭建菌群引导的精准配伍算法,并探究其与粪菌移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)联合应用的增效方案,提高效/险比值。四是加强临床转化,做好大量的随机对照试验研究工作,从理论上搞清最优剂量与时长、长期防止复发的实际意义、对高龄抑郁和产后抑郁等人群是否有效,并开展药经学研究,在此基础上,施行“菌群-代谢-脑轴”,即基于菌群调节的多药联合治疗将成为打破抑郁症顽疾的重要突破口。

基金项目

自治区卫生健康委 2023 年首府地区公立医院高水平临床专科建设科技项目 2023SGGZ045; 公立医院科研联合基金科技项目 2023GLLH0149; 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目 YSXH2024KYF015。

参考文献

- [1] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z., Yu, X., Yan, J., *et al.* (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30511-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30511-x)
- [2] 杨潇, 董再全, 王瑜, 等. 抑郁症病因学和治疗学的研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(11): 1678-1691.
- [3] Cohen, S.P., Vase, L. and Hooten, W.M. (2021) Chronic Pain: An Update on Burden, Best Practices, and New Advances. *The Lancet*, **397**, 2082-2097. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00393-7)
- [4] Witkin, J.M., Golani, L.K. and Smith, J.L. (2023) Clinical Pharmacological Innovation in the Treatment of Depression. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **16**, 349-362. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2198703>
- [5] Li, B., Xu, M., Wang, Y., Feng, L., Xing, H. and Zhang, K. (2023) Gut Microbiota: A New Target for Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Depression. *Journal of Ethnopharmacology*, **303**, Article ID: 116038. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116038>
- [6] Nazir, M.M., Ghaffar, W., Mustafa, G., Saeed, S., Ijaz, M.U. and Ashraf, A. (2025) Modulating Depression through the Gut-Brain Axis: The Role of Gut Microbiota in Therapeutic Interventions. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **398**, 16893-16911. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04464-6>
- [7] Qu, W., Liu, S., Zhang, W., Zhu, H., Tao, Q., Wang, H., *et al.* (2019) Impact of Traditional Chinese Medicine Treatment on Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression-Like Behaviors: Intestinal Microbiota and Gut Microbiome Function. *Food & Function*, **10**, 5886-5897. <https://doi.org/10.1039/c9fo00399a>
- [8] Fan, L., Peng, Y., Wang, J., Ma, P., Zhao, L. and Li, X. (2021) Total Glycosides from Stems of *Cistanche tubulosa* Alleviate Depression-Like Behaviors: Bidirectional Interaction of the Phytochemicals and Gut Microbiota. *Phytomedicine*, **83**, Article ID: 153471. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153471>
- [9] Qu, Z., Wu, S., Zheng, Y., Bing, Y., Liu, X., Li, S., *et al.* (2024) Fecal Metabolomics Combined with Metagenomics Sequencing to Analyze the Antidepressant Mechanism of Yueju Wan. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **238**, Article ID: 115807. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115807>
- [10] Yu, M., Jia, H., Zhang, T., Shang, H., Zhang, H., Ma, L., *et al.* (2020) Gut Microbiota Is the Key to the Antidepressant Effect of Chaihu-Shu-Gan-San. *Metabolites*, **10**, Article 63. <https://doi.org/10.3390/metabo10020063>
- [11] Hao, W., Wu, J., Yuan, N., Gong, L., Huang, J., Ma, Q., *et al.* (2021) Xiaoyaosan Improves Antibiotic-Induced Depressive-Like and Anxiety-Like Behavior in Mice through Modulating the Gut Microbiota and Regulating the NLRP3 Inflammasome in the Colon. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 619103. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.619103>
- [12] Yang, Y., Zhong, Z., Wang, B. and Wang, Y. (2022) Xiaoyao San Ameliorates High-Fat Diet-Induced Anxiety and Depression via Regulating Gut Microbiota in Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **156**, Article ID: 113902. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113902>
- [13] McGovern, A.S., Hamlin, A.S. and Winter, G. (2019) A Review of the Antimicrobial Side of Antidepressants and Its

- Putative Implications on the Gut Microbiome. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, **53**, 1151-1166. <https://doi.org/10.1177/0004867419877954>
- [14] Shen, Y., Yang, X., Li, G., Gao, J. and Liang, Y. (2021) The Change of Gut Microbiota in MDD Patients under SSRIs Treatment. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 14918. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94481-1>
- [15] Lee, Y., Cho, Y. and Kim, J. (2025) The Unique Role of Fluoxetine in Alleviating Depression and Anxiety by Regulating Gut Microbiota and the Expression of Vagus Nerve-Mediated Serotonin and Melanocortin-4 Receptors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **182**, Article ID: 117748. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117748>
- [16] Jiang, Y., Qu, Y., Shi, L., Ou, M., Du, Z., Zhou, Z., et al. (2024) The Role of Gut Microbiota and Metabolomic Pathways in Modulating the Efficacy of SSRIs for Major Depressive Disorder. *Translational Psychiatry*, **14**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03208-z>
- [17] Zhang, M., Zhou, Y., Huang, L., Hong, W., Li, Y., Chen, Z., et al. (2024) Paroxetine Alleviates Ulcerative Colitis in Mice via Restoring Intestinal Microbiota Homeostasis and Metabolism. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **136**, e14114. <https://doi.org/10.1111/bcpt.14114>
- [18] Zhu, X., Wu, S., Zhou, Y., Xiao, T., Xia, L., Wang, Y., et al. (2023) The Pharmacological Actions of Danzhi-Xiaoyao-San on Depression Involve Lysophosphatidic Acid and Microbiota-Gut-Brain Axis: Novel Insights from a Systems Pharmacology Analysis of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **42**, 9309-9324. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2251067>
- [19] Zhao, L., Li, D., Chitrakar, B., Li, C., Zhang, N., Zhang, S., et al. (2023) Study on *Lactiplantibacillus plantarum* R6-3 from Sayram Ketteki to Prevent Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression in Mice through the Microbiota-brain Axis. *Food & Function*, **14**, 3304-3318. <https://doi.org/10.1039/d2fo03708d>
- [20] Liśkiewicz, P., Kaczmarczyk, M., Misiak, B., Wroński, M., Bąba-Kubiś, A., Skonieczna-Żydecka, K., et al. (2021) Analysis of Gut Microbiota and Intestinal Integrity Markers of Inpatients with Major Depressive Disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **106**, Article ID: 110076. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110076>
- [21] Lin, P., Li, D., Shi, Y., Li, Q., Guo, X., Dong, K., et al. (2023) Dysbiosis of the Gut Microbiota and Kynurenine (KYN) Pathway Activity as Potential Biomarkers in Patients with Major Depressive Disorder. *Nutrients*, **15**, Article 1752. <https://doi.org/10.3390/nu15071752>
- [22] Wan, L., Ge, W., Zhang, S., Sun, Y., Wang, B. and Yang, G. (2020) Case-Control Study of the Effects of Gut Microbiota Composition on Neurotransmitter Metabolic Pathways in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 127. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00127>
- [23] Qiao, Y., Chen, H., Guo, J., Zhang, X., Liang, X., Wei, L., et al. (2024) A Study on the Effects of Metacinnabar (β -HgS) on Weight and Appetite Recovery in Stressed Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **335**, Article ID: 118663. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118663>
- [24] Yao, J., Zhu, C., Sun, Y., Huang, Y., Li, Q., Liao, H., et al. (2025) Insulin Resistance: The Role in Comorbid Type 2 Diabetes Mellitus and Depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **175**, Article ID: 106218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106218>
- [25] Sun, Y.Z., Zhao, H.B. and Wang, Z.Y. (2023) Mechanism of Stress-Induced Microglial Activation in Depression and Traditional Chinese Medicine Regulation. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **48**, 4285-4294.
- [26] Kang, X., Cheng, E., Guo, P., Xi, L., Xiang, C., Xu, S., et al. (2025) Jing an Decoction Alleviates Neuroinflammation in Tourette Syndrome by Regulating Butyrate-Mediated Microbiota-Gut-Brain Axis. *Phytomedicine*, **145**, Article ID: 157009. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157009>
- [27] Wang, S., Cai, Q., Xu, L., Sun, Y., Wang, M., Wang, Y., et al. (2023) Isoalantolactone Relieves Depression-Like Behaviors in Mice after Chronic Social Defeat Stress via the Gut-Brain Axis. *Psychopharmacology*, **240**, 1775-1787. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06413-8>
- [28] Zhu, L., Han, R., He, L., Pan, B., Zhong, W., Li, Y., et al. (2025) Innovative Strategies for Post-Stroke Depression: Integrating Traditional Chinese Medicine with Neurobiological Insights, Including the Gut-Brain Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1539357. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1539357>
- [29] Tian, X., Xing, J., Zheng, Q. and Gao, P. (2021) 919 Syrup Alleviates Postpartum Depression by Modulating the Structure and Metabolism of Gut Microbes and Affecting the Function of the Hippocampal Gaba/Glutamate System. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 694443. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.694443>
- [30] Jiang, S., Wang, M., Gao, L., Zhang, Q., Tang, C. and Dong, Y. (2025) Adjusting the Composition of Gut Microbiota Prevents the Development of Post-Stroke Depression by Regulating the Gut-Brain Axis in Mice. *Journal of Affective Disorders*, **381**, 242-259. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.03.195>
- [31] Tu, X., Ren, H. and Bu, S. (2023) Therapeutic Effects of Curcumin on Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Is Associated with Modulating Gut Microbiota and Neurotransmitters. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article

1274559. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1274559>
- [32] Ruan, S., Li, Y., Ning, Z., Li, Y., Liu, Q., Fang, W., *et al.* (2025) Gut Microbe-Derived Aromatic Trace Amines Mediate Individual Variability in Response to Herbal Medicine CDD-2101 for Functional Constipation. *Pharmacological Research*, **217**, Article ID: 107810. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107810>
- [33] Li, J., Qu, W., Hu, C., Liu, Z. and Yan, H. (2023) Antidepressants Amitriptyline, Fluoxetine, and Traditional Chinese Medicine Xiaoyaosan Caused Alterations in Gut DNA Virome Composition and Function in Rats Exposed Chronic Unpredictable Mild Stress. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article 1132403. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1132403>
- [34] Liu, L., Zhu, J., Wu, J., Li, M., Lu, M., Yu, Y., *et al.* (2024) Insomnia and Intestinal Microbiota: A Narrative Review. *Sleep and Breathing*, **29**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1007/s11325-024-03206-x>
- [35] Xia, L., Li, C., Zhao, J., Sun, Q. and Mao, X. (2025) Rebalancing Immune Homeostasis in Combating Disease: The Impact of Medicine Food Homology Plants and Gut Microbiome. *Phytomedicine*, **136**, Article ID: 156150. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156150>
- [36] Huang, H., Lin, Y., Panyod, S., Chen, R., Lin, Y., Chai, L.M.X., *et al.* (2023) Anti-Depressive-Like and Cognitive Impairment Alleviation Effects of *Gastrodia Elata* Blume Water Extract Is Related to Gut Microbiome Remodeling in ApoE^{-/-} Mice Exposed to Unpredictable Chronic Mild Stress. *Journal of Ethnopharmacology*, **302**, Article ID: 115872. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115872>
- [37] Hao, W., Gan, H., Wang, L., Huang, J. and Chen, J. (2022) Polyphenols in Edible Herbal Medicine: Targeting Gut-Brain Interactions in Depression-Associated Neuroinflammation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **63**, 12207-12223. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2099808>
- [38] Gao, F., Chen, X., Cui, L., Zhai, Y., Liu, J., Gao, C., *et al.* (2023) Gut Microbiota Mediates the Pharmacokinetics of Zhi-Zi-Chi Decoction for the Personalized Treatment of Depression. *Journal of Ethnopharmacology*, **302**, Article ID: 115934. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115934>
- [39] Chen, Q., Jia, T., Wu, X., Chen, X., Wang, J. and Ba, Y. (2023) Polygalae Radix Oligosaccharide Esters May Relieve Depressive-Like Behavior in Rats with Chronic Unpredictable Mild Stress via Modulation of Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13877. <https://doi.org/10.3390/ijms241813877>
- [40] Sang, T.T., Guo, C.J., Guo, D.D., *et al.* (2018) Effect of Traditional Chinese Medicine in Inhibiting Obesity and Inflammatory Diseases by Regulating Gut Microbiota. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **43**, 3235-3242.
- [41] Li, D., Tang, W., Wang, Y., Gao, Q., Zhang, H., Zhang, Y., *et al.* (2023) An Overview of Traditional Chinese Medicine Affecting Gut Microbiota in Obesity. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1149751. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149751>
- [42] Li, D., You, H., Hu, G., Yao, R., Xie, A. and Li, X. (2023) Mechanisms of the Ping-Wei-San Plus Herbal Decoction against Parkinson's Disease: Multiomics Analyses. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 945356. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.945356>
- [43] Zhu, C., Chen, Z.J., Zhou, Y.T., Xiao, S.L., Zhou, Q.C., Ou, J.Y., *et al.* (2020) Antibiotic-Driven Gut Microbiome Disorder Alters the Effects of Sinomenine on Morphine-Dependent Zebrafish. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 946. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00946>
- [44] Yang, Y., Xiao, G., Cheng, P., Zeng, J. and Liu, Y. (2023) Protective Application of Chinese Herbal Compounds and Formulae in Intestinal Inflammation in Humans and Animals. *Molecules*, **28**, Article 6811. <https://doi.org/10.3390/molecules28196811>
- [45] Qu, Z., Liu, H., Yang, J., Zheng, L., Huang, J., Wang, Z., *et al.* (2025) Selective Utilization of Medicinal Polysaccharides by Human Gut *Bacteroides* and *Parabacteroides* Species. *Nature Communications*, **16**, Article No. 638. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-55845-7>
- [46] Rong, X., Zhu, L. and Shu, Q. (2025) Synergistic Gut Microbiome-Mediated Degradation of *Astragalus membranaceus* Polysaccharides and *Codonopsis pilosula* Polysaccharides into Butyric Acid: A Metatranscriptomic Analysis. *Microbiology Spectrum*, **13**, e0303924. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03039-24>
- [47] Kaur, S., Jangli, A., Giridharan, V.V. and Dandekar, M.P. (2025) A Systematic Review on Gut Microbiota Consortium in the Management of Depression: Preclinical and Clinical Evidence. *Psychoneuroendocrinology*, **181**, Article ID: 107615. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2025.107615>
- [48] Ma, C., Buren, Q., Eerde, M., Qing, M., Bao, X., Zhao, L., *et al.* (2025) Molecular Assessment of Traditional Mongolian Medicine Tonglaga-5 in Lactulose Induced Diarrhea: An *in Vivo* Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 6145-6181. <https://doi.org/10.2147/ddt.s527657>
- [49] Tan, J., Li, X., Zhu, Y., Sullivan, M.A., Deng, B., Zhai, X., *et al.* (2022) Antidepressant Shugan Jieyu Capsule Alters Gut Microbiota and Intestinal Microbiome Function in Rats with Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 828595. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.828595>
- [50] Sun, C., Chen, L. and Shen, Z. (2019) Mechanisms of Gastrointestinal Microflora on Drug Metabolism in Clinical Practice. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **27**, 1146-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.09.011>