

白雨禾. 天然产物多糖对抑郁症缓解作用及其机制的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(22): 394–401. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023030197

BAI Yuhe. Advances in the Study of Natural Product Polysaccharides for the Relief of Depression and Their Mechanisms[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(22): 394–401. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023030197

· 专题综述 ·

天然产物多糖对抑郁症缓解作用及其机制的研究进展

白雨禾

(天津科技大学食品科学与工程学院, 天津 300457)

摘要: 抑郁症是一种常见的精神障碍类疾病, 临床上对抑郁症的缓解和治疗多采用抗精神病类药物, 但长期使用此类药物会使患者产生嗜睡、恶心、记忆力下降等严重后遗症。因此, 有效地预防或缓解抑郁症, 减少抑郁症患者治疗过程的痛苦及副作用, 提高抑郁症的治愈率成为当今研究热点。多糖是一种从天然产物中提取的具有生物活性的物质, 许多研究表明, 天然产物中的多糖能够有效缓解抑郁症, 本文综述了天然产物中的多糖通过调控大脑神经元功能障碍、调节 HPA 轴功能异常、调节机体炎症、调节微生物-肠-脑轴功能对抑郁症的缓解作用及其机制, 并依据这些作用机制提出未来可将多糖制品与药物进行交联使用作为预防、缓解和治疗抑郁症新的治疗策略, 为治疗抑郁症提供新的靶点和候选化合物。

关键词: 天然产物, 多糖, 抑郁症, 机制

中图分类号: TS201.4; R749.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)22-0394-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023030197



本文网刊:

Advances in the Study of Natural Product Polysaccharides for the Relief of Depression and Their Mechanisms

BAI Yuhe

(School of Food Science and Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Depression, as a common mental disorder, is often alleviated and treated with antipsychotic drugs in clinical practice. However, long-term use of such drugs can lead to serious sequelae such as drowsiness, nausea and memory loss in patients. Therefore, effective prevention or relief of depression, reducing the pain and side effects of treatment for depressed patients and increasing the cure rate of depression have become current research hotspots. Polysaccharides are biologically active substances derived from natural products, and many studies have shown that polysaccharides in natural products are effective in alleviating depression. This paper reviews the effects and mechanisms of polysaccharides in natural products on the alleviation of depression by modulating neuronal dysfunction in the brain, modulating HPA axis abnormalities, modulating inflammation in the body, modulating microbial-gut-brain axis functions, and propose the cross-linking of polysaccharide products with drugs as a new therapeutic strategy for the prevention, alleviation and treatment of depression in the future based on these mechanisms of action. The study also suggests new targets and candidate compounds for the treatment of depression.

Key words: natural products; polysaccharides; depression; mechanism

抑郁症作为一种常见的精神障碍疾病, 严重危害着人类的身心健康。抑郁症患者通常表现出思维迟钝、情绪低落和意志力下降等症状^[1]。由于重症患

者常伴有自我伤害和自杀倾向, 使得抑郁症成为世界上自杀率最高的疾病。同时, 该疾病会严重影响甚至损害病人的消化系统、免疫系统和神经系统^[2]。抑郁

收稿日期: 2023-03-21

作者简介: 白雨禾 (2002-), 女, 大学本科, 研究方向: 食品营养与健康, E-mail: baiyuhe0209@163.com。

症发病机制十分复杂,其致病机理尚未清楚。现有研究表明抑郁症的主要特征是患者神经递质水平异常、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能异常、机体激素失调并伴有炎症、发生肠道菌群相关疾病等^[3]。

目前,主要使用化学药物—抗精神病类药物进行治疗,其可分为第一代和第二代药物^[4]。第一代药物主要是多巴胺受体阻断剂,其通过阻断中枢神经系统多巴胺通路中的多巴胺受体而具有抗精神病作用,长期使用会造成嗜睡、心律紊乱等副作用。针对第一类药物在治疗中所产生的问题,第二代药物则兼顾了疗效和低副作用,代表药物有氟西汀、帕罗西汀等,主要通过抑制 5-羟色胺(5-HT)的再摄取来改善抑郁症和缓解焦虑^[4]。5-HT 作为吲哚衍生物之一,是一种能在神经内分泌系统中发挥抑制作用的神经递质,具有调节情绪、改善记忆及提高认知等作用,被认为是快乐的信使^[5],其水平的降低与抑郁、焦虑的发生具有密切相关性。然而第二代药物往往起效缓慢,抗焦虑作用弱并伴有长时间认知损害^[6]。同时,抗精神病类药物只能作用在一个位点或一种类型靶位,具有局限性。由此导致抑郁症具有低缓解率、高复发率和对患者具有明显副作用等特点,且只有 12.7% 的患者接受最低限度的充分治疗^[7]。

因此,开发一种高效、长期使用且低副作用的抗抑郁药物成为近期的研究热点。多糖是一种由单糖通过糖苷键连接形成的具有生物活性的大分子,由多羟基聚合物及其衍生物形成,广泛存在于高等植物、动物、微生物和藻类等天然产物中^[8]。大量研究表明多糖具有消炎、抗氧化、抗病毒、免疫调节、降糖和降血脂、调节肠道菌群等作用^[9]。同时现有研究证明,天然产物中的多糖分子可有效缓解抑郁症,其作用机制引起研究者的广泛关注^[10]。有研究者指出其机制是通过调节大脑功能、生物和免疫屏障等来实现,并且通常可以用于多个靶点,具有显著的治疗效果和较少的副作用^[11]。然而,关于多糖与抑郁症的关系报道较少。本文综述了近年来天然产物多糖对抑郁症的缓解作用及其作用机制的研究进展,为进一步研究预防、缓解和治疗抑郁症以及治疗药物的开发提供参考。

1 天然多糖通过调控大脑神经元功能障碍缓解抑郁症

尽管抑郁症的发病机制仍在探索之中,但近年来,神经元假说已成为当前的研究热点^[12]。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)是一种主要用于大脑中兴奋性突触传递的受体^[13],它在海马神经元的突触形成和突触可塑性中都起着重要作用^[14],与抑郁症密切相关。AMPA 受体有 GluR1、GluR2、GluR3、GluR4 四种亚型。最近的研究表明,在抑郁症患者和抑郁症动物模型中,海马区的 GluR1 表达水平明显降低。另一方面,抗抑郁药物氯胺酮和氟西汀也是通过调节 AMPA 受体的表达或活性来发挥

其抗抑郁作用^[15-16]。此外,在抑郁症的发生和发展过程中,由于脑神经受损,相关神经递质的分泌紊乱通常伴随着其上游和下游效应分子的变化^[17-18]。抑郁症通常会显著损害海马组织中的神经递质传递功能^[19-20]。因此,在抑郁症的实验模型中,检测海马组织中的神经递质水平被用作评估抑郁的一般方法^[21]。图 1 表示了与抑郁症相关的神经递质可能会给人带来的负面情绪,这些神经递质包括海马组织多巴胺(dopamine, DA)、5-HT、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸(glutamate, GLU)等^[21-23]。其中,DA 缺乏能够引起悲伤和自我否定^[24];5-HT 作为中枢系统中抑郁过程中的重要靶点,其分泌减少能够诱发人类抑郁与自杀行为^[25],色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)是合成 5-HT 的关键限速酶,分为 TPH1 和 TPH2 两种异构体^[26],可表征 5-HT 合成正常与否;脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)与认知功能障碍有关^[27];GABA 直接作用于人类的认知和焦虑情绪^[23],海马组织中 GLU 水平的异常升高可引发兴奋性神经毒性,进而促使抑郁情绪的产生,通常通过 GABA/GLU 比例的变化判定大脑中兴奋性抑制功能失调与否^[28]。

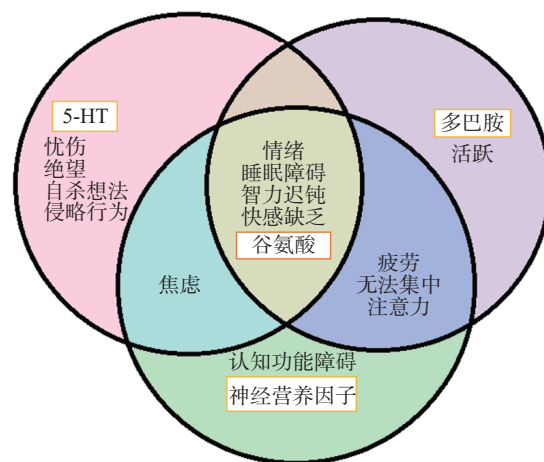


图 1 抑郁症和神经递质的关系

Fig.1 Relationship between depression and neurotransmitters

基于大脑神经元功能对抑郁症的研究,周鸿铭等^[29]以慢性不可预测性温和应激法(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导被摘除卵巢的大鼠形成抑郁动物模型,实验结果表明,与抑郁症模型组相比,硫酸化茯苓多糖(sulfated polysaccharide of *Poria cocos*, SP)(25、50、100 mg/kg)剂量组给药 21 d 后,大鼠的空间学习与记忆能力显著提高($P<0.05$);通过尼氏染色结果表明,模型组大鼠的海马神经元分层不良、排列混乱、细胞膜皱缩、染色质聚集并且核仁不清晰,SP 处理组的上述病理损伤均有所减轻;大鼠海马 AMPA 受体 GluR1 与其磷酸化 p-GluR1 表达水平明显增加($P<0.05$),表明 SP 可以减轻海马神经元的损伤。实验还发现,与 SP 高剂量组(100 mg/kg)

相比, SP 与 AMPA 受体拮抗剂共同作用会降低 SP 的抗抑郁作用, 同时 GluR1 和 p-GluR1 的表达量均显著降低($P<0.05$), 这表明, SP 的抗抑郁作用可能是通过调节 AMPA 受体 GluR1 的表达来传导的。汤娟等^[30] 同样用 CUMS 诱导大鼠抑郁症模型, 实验结果显示, 通过 SP(分别设置 25、50、100 mg/kg 剂量组) 干预可以显著提高模型大鼠的 GluR1 和 p-GluR1 表达水平($P<0.05$), 并明显减轻海马神经元损伤; SP 通过刺激 BDNF 和磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(phosphorylated cyclic AMP response element binding protein, p-CREB)的表达, 发挥出抗抑郁活性。已有研究表明, p-CREB 和 BDNF 信号分子参与了由神经系统疾病(如抑郁症)引起的认知障碍^[31]。因此, SP 的抗抑郁机制可能与增加海马 GluR1 受体介导的突触传递, 进而激活 BDNF 蛋白表达, 上调海马 p-CREB 水平有关。

除上述研究之外, 丁超等^[32] 用 CUMS 诱导抑郁症小鼠模型来研究当归多糖(polysaccharide of *Angelica*, AP)对抑郁模型小鼠的影响及其机制。结果显示, 模型组小鼠海马组织中的 TPH1 表达明显减少, 表明小鼠大脑中 5-HT 合成受损; 在高剂量 AP 组小鼠海马组织中, TPH1 mRNA 表达增加, 表明 AP 可能与 TPH1 mRNA 表达增加导致的 5-HT 合成增多有关。将这一结果与大脑神经递质含量的变化结果相结合, 表明 AP 可通过上调 TPH1 表达改善慢性应激引起的小鼠大脑中 5-HT 合成受损的情况。在以后的研究中, 可进一步讨论天然多糖对大脑中神经递质上下游效应分子的影响。

新的研究表明, 在海马神经未发生变化的情况下, 激活新生神经元海马齿状回(dentate gyrus, DG)可产生抗抑郁作用^[33], DG 的神经发生也可以影响与海马相关的学习、记忆等认知功能。神经元假说提出抑郁症与机体神经元受损有关, 而抗抑郁药物往往通过增加神经元活性产生效果。因此, 今后的研究有待探索出更多天然多糖调控大脑功能障碍缓解抑郁症的神经元作用靶点。

2 天然多糖通过调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴过度激活缓解抑郁症

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴中包括下丘脑、垂体、肾上腺和相应的下游靶器官, 是人体神经内分泌免疫网络的调节中心, 在维持内环境稳态中发挥着重要作用^[34], 它的特点是调节糖皮质激素的级联反应。如图 2 所示, 当机体受到应激时, 参与应激反应的 HPA 轴就会被激活, 导致下丘脑旁核中的促肾上腺皮质激素释放激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)分泌增加, 刺激垂体前叶释放促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-hormones, ACH), 进一步刺激肾上腺皮质释放皮质醇(啮齿类动物中为皮质酮(corticosterone, CORT))。CORT 的增加通过糖皮质激素受体(glucocorticoid

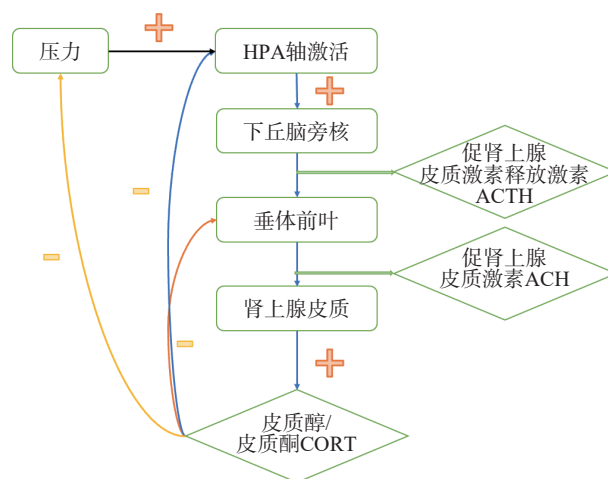


图2 HPA轴对抑郁症的作用

Fig.2 Effect of the HPA axis on depression

receptors, GR)发挥负反馈作用, 抑制 HPA 轴活跃以恢复 CORT 水平^[35]。如果长期存在此应激反应, 机体负反馈调节就会受损, HPA 轴被过度激活, 导致机体神经功能紊乱, 形成恶性循环, 使得其成为抑郁症发生的重要原因之一。临床研究表明, HPA 轴的异常在抑郁症患者中广泛存在, 而 HPA 轴功能会随着抑郁症患者康复后显著改善。由此可见, HPA 轴与抑郁症有密切的联系。

在研究多糖通过调节 HPA 轴缓解抑郁症时, Shen 等^[36] 采用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和 CUMS 诱导抑郁症小鼠模型评价黄精多糖(polysaccharide of *Polygonatum sibiricum*, PSP)的抗抑郁作用和机制。通过实验表明, 模型构建成功, 且与对照组相比, 模型组小鼠血清中的皮质激素水平显著增加。说明 PSP(设置剂量为 400 mg/kg)通过下调抑郁症小鼠的血清皮质激素水平抑制 HPA 轴功能亢进。刘佳蕾等^[37] 通过 CUMS 构建小鼠抑郁模型探讨了百合多糖(polysaccharide of *Lily*, LLP)与黄芪多糖(polysaccharide of *Astragalus*, APS)的联合作用机制(设置 LLP+APS, 0.1 g/kg+0.1 g/kg 剂量组)。结果表明, 与空白组比较, 模型组小鼠抑郁行为显著, 且小鼠血浆中 ACTH 和 CORT 水平极显著升高($P<0.01$); 与模型组比较, LLP 组、ASP 组和 LLP+APS 组小鼠抑郁行为均有极显著改善($P<0.01$), LLP+APS 的抗抑郁作用大于单一多糖的抗抑郁作用; 各多糖组血清中 ACTH 和 CORT 水平显著降低($P<0.05$)。在这项研究中, 两种多糖被结合起来, 二者联用后, 增加了甘露糖与葡萄糖的比例。由于甘露糖和葡萄糖均可被神经元细胞直接摄取, 为其提供能量, 抑制神经元细胞凋亡, 进而发挥抗抑郁的作用^[38-39], 抑制 HPA 轴和神经元细胞的损伤。

HPA 轴的过度活动是抑郁症发生和发展的一个重要病理学基础^[40]。最近的研究表明, HPA 轴过度活动主要受兴奋性氨基酸递质和受体的高活性与抑制性氨基酸递质和其受体的低活性的综合影响。因

此,未来的研究可侧重于多糖抑制兴奋性氨基酸递质及其受体和刺激抑制性氨基酸递质及其受体的机制及靶位点。

3 天然多糖通过降低神经炎症因子水平缓解抑郁症

大量的证据证实了抑郁症与神经炎症之间密切而复杂的关系。神经炎症是一种由细胞因子和趋化因子介导的先天机制,它可以保护宿主免受任何可能的伤害。特别是促炎症细胞因子,如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 L-1 家族的细胞因子被认为是引发炎症的原因。大脑中的炎症反应通过吸引白细胞到炎症部位并激活促炎症因子,从而产生抗炎因子和其他因子进行免疫调节。大量的研究表明,抑郁症患者体内一直伴随存在促炎因子升高的情况,如图 3 所示,主要包括白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , $\text{IL-1}\beta$)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , $\text{TNF-}\alpha$) 在抑郁症患者体内过度激活^[41],从而导致神经炎症的发生。在接受抗抑郁药物治疗后,当这些促炎细胞因子水平正常化时,抑郁症的临床症状会得到缓解,然而治疗反应欠佳则与炎症因子水平久高不降有关^[42]。炎性小体 NLRP3(Nod-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3) 是细胞内的一种多蛋白复合体,由 NLRP3 受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC) 和半胱氨酸天门冬氨酸酶

(caspase-1) 组成,它作为神经炎症中发挥作用的靶点,当 NLRP3 炎症小体被激活时,受体蛋白经 ASC 传导, caspase-1 作为效应蛋白便会自切割,促进促炎因子等成熟,从而引起神经系统受损^[43-44]。在中枢神经系统受到损伤的时候,小胶质细胞会首先作出反应,激活的小胶质细胞分泌多种促炎介质,从而诱导星形胶质细胞产生多种继发性炎症分子,诱导神经炎症发生,神经炎症诱导海马神经发生减少,从而导致抑郁症的发生。

基于多糖与抑郁症神经炎症假说, Liu 等^[46] 通过建立 CUMS 小鼠抑郁模型观察忍冬多糖(polysaccharide of *Lonicera japonica*, LJP) 对炎症因子水平及相关炎症信号通路的调控作用。结果表明,与空白组相比,模型组小鼠海马组织中 NLRP3、caspase-1、 $\text{IL-1}\alpha$ 的蛋白表达均显著上调($P<0.05$)。然而, LJP 给药(设置 30、100 mg/kg 剂量组)后,显著抑制了这种上调。推测 LJP 可能通过调节 NLRP3 炎症通路来抑制抑郁症的发生。陈可琢等^[47] 通过 CUMS 结合孤养法构建抑郁症大鼠模型,设置 1.0、3.0、5.0 mg/kg 不同剂量茯苓酸性多糖(acidic polysaccharides of *Poria cocos*, AP) 组进行实验。结果表明, AP 给药后,能改善大鼠的抑郁样行为,降低血清中 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-18 、 $\text{TNF-}\alpha$ 炎症因子水平以及 NLRP3、ASC、caspase-1 表达水平。通过实验证明, AP 具有显著的抗抑郁活性,其作用机制可能与调节 NLRP3

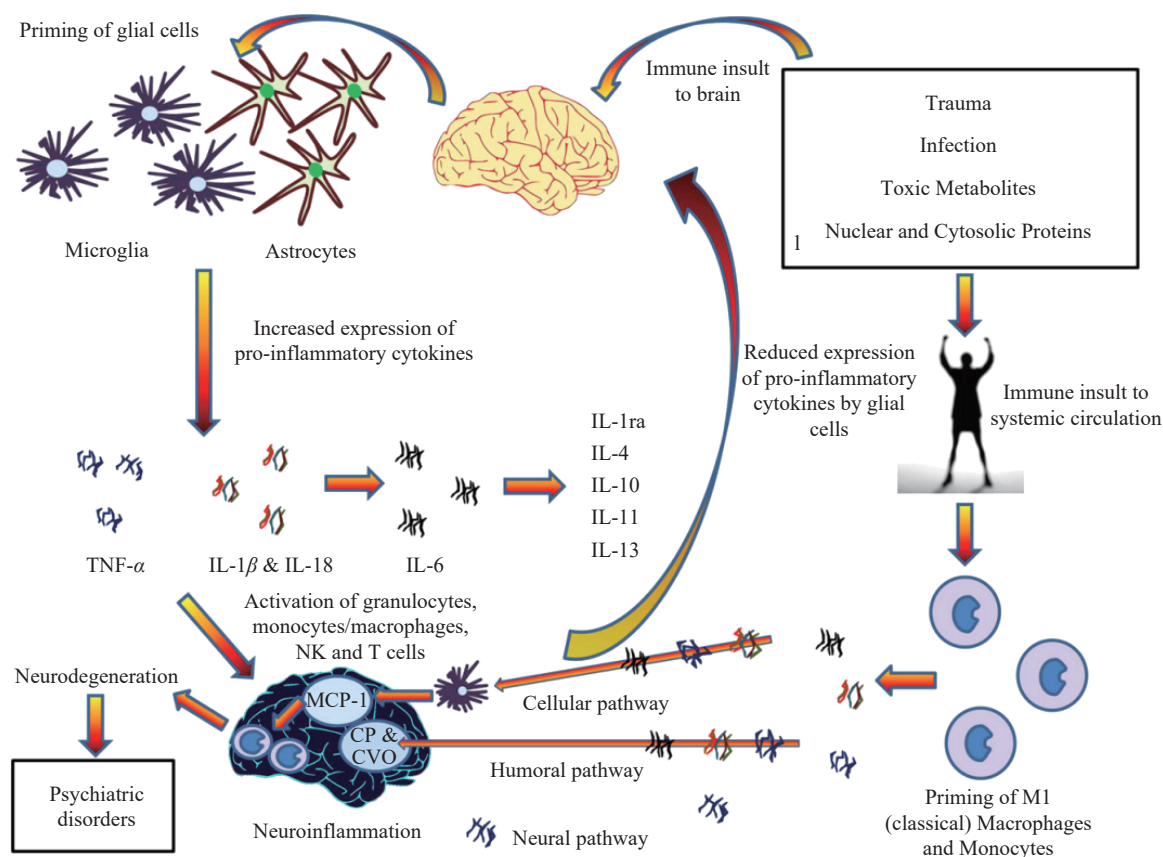


图 3 神经炎症假说示意图^[45]

Fig.3 Schematic representation of the neuroinflammatory hypothesis^[45]

炎症小体信号通路有关。史云静等^[48]通过脂多糖(LPS)引起小鼠焦虑和抑郁行为,发现茯苓多糖(*Poriacocos polysaccharide*, PPS)(设置 4、8、16 $\mu\text{mol/L}$ 剂量组)能缓解 LPS 处理的 BV-2 细胞 TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子的表达($P<0.01$),显著降低海马组织 NLRP3、ASC、Cleaved caspase-1 水平($P<0.01$),抑制 NLRP3 炎性体信号传导,降低炎症水平,缓解 LPS 诱导的焦虑和抑郁样行为。丁继红等^[49]采用单笼孤养及慢性轻度不可知应激刺激建立大鼠抑郁模型,结果显示,刺五加多糖(*Acanathopanax senticosus polysaccharides*, ASPs)(设置 60、120 mg/kg 剂量组)给药后大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平显著降低($P<0.05$ 、 $P<0.01$),CAT、SOD 活性及 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达显著增加($P<0.05$ 、 $P<0.01$),这表明 ASPs 能够缓解抑郁症,其机制与调控 PI3K/Akt/mTOR 通路及抗炎、抗氧化应激作用有关。以上结果表明,多糖能通过调节神经炎症缓解抑郁症,且与神经炎症相关的信号通路不止一种。

利用多糖靶向各种与氧化应激和炎症相关的细胞信号通路,例如 MAPK、NFKB 和 PI3K/Akt^[50-52] 信号通路,正在成为预防和治疗抑郁症的新方法。研究表明,多糖类化合物可以通过下调信号转导途径的关键信号介质,抑制与炎症相关的细胞信号通路,显著降低炎症反应的发生与发展。因此,确定多糖调节相关信号通路的潜在机制,将为开发预防和治疗抑郁症的功能化合物提供重要依据。

4 天然多糖通过调节微生物-肠-脑轴功能缓解抑郁症

随着不断对抑郁症发病机制与肠道菌群方面的交联研究,专家学者们发现很多神经系统疾病与肠道菌群稳态之间存在着密切的联系,如图 4 所示,肠道菌群对脑功能、神经发育有重要意义^[53]。研究人员通过灌胃的方式将抑郁症患者粪便中的微生物群移植到处理后的大鼠(微生物群耗尽)体内。结果表明,抑郁症患者的肠道微生物群诱导了受体动物产生抑

郁行为和相关的生理特征,包括快感缺乏和焦虑行为^[54]。此外,研究表明,肠道微生物群失调可导致代谢紊乱,增加炎症细胞因子的水平,减少神经保护因子的产生,并误导神经元蛋白产生错误的免疫反应,这些都强调了肠道微生物群失调作为抑郁症的潜在风险因素的作用机制。肠-脑轴通过双向通信网络组成,它监测和整合肠道功能,并将它们与大脑的认知和情感中心联系起来,其组成包括中枢神经系统、肠道神经系统和自主神经系统,以及神经内分泌、肠道内分泌和神经免疫系统^[55-57]。肠道微生物菌群通过迷走神经通路和免疫系统向大脑发送信号,调节大脑的功能和活动,进而影响抑郁症的发病机制^[58-59]。有相当多的证据表明,由肠道微生物菌群与肠-脑轴互动构建的微生物-肠-脑轴在调节大脑功能和行为方面发挥着重要作用。

基于微生物-肠-脑轴的研究,Yan 等^[60]通过 CUMS 模型诱导小鼠的焦虑和抑郁行为,从而探究黄秋葵多糖(polysaccharide of *Okra*, OP)的抗抑郁作用机制。实验发现,400 mg/kg 的 OP 处理后,肠道菌群的代谢产物乙酸、丙酸和丁酸水平增加,说明 OP 可调节肠道微生物群的分布和组成;与模型组小鼠相比,OP 减少了小鼠结肠的组织病理学损伤;OP 几乎完全逆转了大脑中枢神经系统中海马区 toll 样受体 4/核因子 κB (TLR4/NF- κB)信号及其下游级联的增加。TLR4/NF- κB 通路是一种存在于大脑海马区中与抑郁症相关的信号转导通路^[61]。当 TLR4 被其配体激活,它可以通过 MyD88 适配器激活 NF- κB 信号通路,并与诸多促炎介质的转录相连接^[62-63],然而炎症因子的增加可进一步刺激 NF- κB 信号的激活,导致炎症因子进一步释放,减少神经保护因子的产生,并误导神经元蛋白发生错误反应导致细胞死亡,影响大脑的认知和情感中心,最终导致抑郁的产生。实验结果表明,OP 对 CUMS 诱导小鼠的抗抑郁样作用可能是通过抑制微生物-肠-脑轴来实现的。

有研究表明^[64],源自植物的水溶性多糖经机体微生物发酵可产生一系列代谢物,其中最主要的是短链脂肪酸,它是一种参与肠-脑轴交联的介质,可影响大脑功能和人类情绪。短链脂肪酸可以诱导具有阿魏酸酯酶基因的细菌释放阿魏酸^[65],阿魏酸可调节肠道生理,甚至进入血液,影响全身健康^[66]。阿魏酸可以通过调节 5-HT 系统发挥抗抑郁作用^[67]。到目前为止,针对抑郁症的关键菌群尚未确定,且目前的研究还局限于动物实验,人体临床试验相对较少,通过调节肠道菌群治疗抑郁症具有更广阔的研究空间。多糖干预改善肠道菌群失衡为预防和治疗抑郁症提供了新的治疗策略。

5 展望

综上所述,多种天然多糖均可直接或间接缓解抑郁症。在目前报道的文献资料中,食物来源的天然

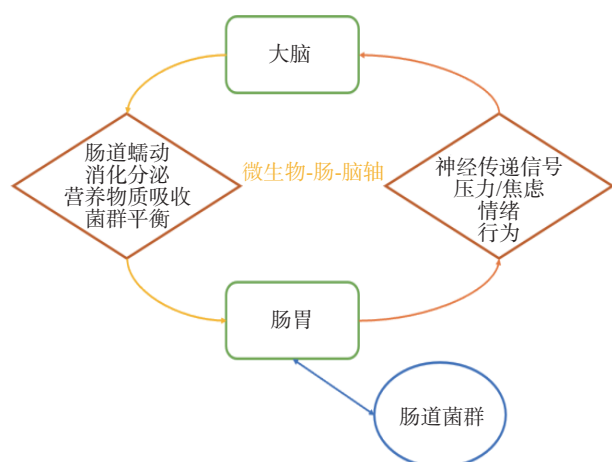


图 4 微生物-肠-脑轴模式图

Fig.4 Microbiome-gut-brain axis pattern diagram

多糖缓解抑郁症机制主要涉及调控大脑神经元功能障碍、调节 HPA 轴功能异常、调节机体炎症、调节微生物-肠-脑轴功能等。由于大脑的各个组成部分具有高度关联性,所以在今后的研究中可以寻找上述组成部分之间的交叉点,从而更加有效地预防、缓解和治疗抑郁症。

目前,抑郁症研究和潜在抑郁保护剂的测试最常用的模型是小鼠和大鼠。与哺乳动物相比,啮齿类动物模型具有显著的优点,包括其代谢及疾病特点与人类高度类似,且体型较小、性情温顺、易于饲养等。然而,已知啮齿类动物在大脑、神经结构组织上与哺乳动物有很大的不同,因此在今后的研究中需要多关注啮齿类动物的特异性。由于人相较其他物种在思维、情感上具有更高的复杂性,与啮齿动物相比,非人灵长类动物的大脑更像人类,所以关于多糖对抑郁症的缓解和治疗作用还需要进一步利用高等动物进行临床前的研究,并最终通过人体进行真正的临床试验进行验证。

临床上引起抑郁症的原因多种多样,主要概括为遗传、精神状态以及社会环境等。多糖对抑郁症的抑制作用也分为多方面,文中已述,在此不再赘述。值得注意的是,许多抑郁患者还伴随强迫症、焦虑症等其余精神疾病。因此,在今后的研究中,可交叉检查多糖在共病因素中共病模型的疗效,运用联合治疗提高或优化治疗抑郁症的效果。随着社会对抑郁症的逐渐重视,以及科学家们对抑郁症了解的程度不断加深,未来可通过开发多糖类食物或者药物或多糖与药物的交联使用来有效地预防或缓解抑郁症,减少抑郁症患者治疗过程的痛苦,提高抑郁症的治愈率。此外,食品天然多糖的分子量和化学结构在一定程度上影响其生物活性,多糖组成与抑郁症的构效关系,包括其分子量、单糖组成、糖苷连锁等,以及两种及两种以上多糖共同作用都是今后研究的重点方向,开发由天然产物多糖改善肠道微生物菌群从而缓解和治疗抑郁症的食物或药物也将是今后研究重点之一。

参考文献

- [1] GERHARD D M, WOHLER E S, DUMAN R S. Emerging treatment mechanisms for depression: Focus on glutamate and synaptic plasticity[J]. *Drug Discovery Today*, 2016, 21(3): 454-464.
- [2] CHERRY J D, OLSCHOWKA J A, O'BANION M K. Neuroinflammation and M2 microglia: The good, the bad, and the inflamed[J]. *J Neuroinflamm*, 2014, 11(1): 98.
- [3] CHISHOLM D, SWEENEY K, SHEEHAN P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: A global return on investment analysis[J]. *Lancet Psychiat*, 2016, 3(5): 415-424.
- [4] REN L, CHEN G. Rapid antidepressant effects of Yueju: A new look at the function and mechanism of an old herbal medicine[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017, 203(5): 226-232.
- [5] 张建萍, 王钰. 高频经颅磁刺激辅助治疗卒中后抑郁的疗效及对 5-羟色胺水平的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(12): 645-646. [ZHANG J P, WANG Y. Efficacy of high-fre-

quency transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for post-stroke depression and its effect on 5-hydroxytryptamine levels[J]. *Neurological Injury and Functional Reconstruction*, 2019, 14(12): 645-646.]

[6] 李雪, 郝铭, 罗有才, 等. 出血性卒中后抑郁患者认知功能与生活质量研究[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(11): 1545-1547. [LI X, HAO M, LUO Y C, et al. Study on cognitive function and quality of life in depressed patients after hemorrhagic stroke[J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2017, 46(11): 1545-1547.]

[7] HERRMAN H, PATEL V, KIELING C, et al. Time for united action on depression: A Lancet-World Psychiatric Association Commission[J]. *Lancet (London, England)*, 2022, 399(10328): 957-1022.

[8] HONG X Y. The application of natural plant products in cosmetics[J]. *Subtrop Plant Sci*, 2017, 46(3): 297-300.

[9] CAMPELO M D, NETO J F C, LIMA A B N, et al. Polysaccharides and extracts from *Agaricus brasiliensis* Murill-A comprehensive review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 1697-1714.

[10] JI X L, HOU C Y, GUO X D. Physicochemical properties, structures, bioactivities and future prospective for polysaccharides from *Plantago* L. (Plantaginaceae): A review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 135: 637-646.

[11] ZENG H, HUANG L, ZHOU L, et al. A galactoglucan isolated from *Cistanche deserticola* Y. C. Ma. and its bioactivity on intestinal bacteria strains[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 223: e115038.

[12] LEE M M, REIF A, SCHMITT A G. Major depression: A role for hippocampal neurogenesis[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2013, 14: 153-179.

[13] 张建军. AMPA 受体增强剂在慢性应激中的抗抑郁作用[J]. *中国医药杂志*, 2010, 13(9): 1207-1218. [ZHANG J J. Antidepressant effects of AMPA receptor enhancers in chronic stress[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2010, 13(9): 1207-1218.]

[14] DIERING G H, HUGANIR R L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2018, 100(2): 314-329.]

[15] SVENNINGSSON P, TZAVARA E T, WITKIN J M, et al. Involvement of striatal and extrastriatal DARPP-32 in biochemical and behavioral effects of fluoxetine (Prozac)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(5): 3182-3187.

[16] MAENG S, ZARATE C A, DU J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: Role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 349-352.

[17] KESSLER R C, BERGLUND P, DEMLER O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R)[J]. *JAMA*, 2003, 289(23): 3095-3105.

[18] SHAO R, ZHANG H-J, LEE T M C. The neural basis of social risky decision making in females with major depressive disorder[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 67: 100-110.

[19] LI W, GUO B, TAO K, et al. Inhibition of SIRT1 in hippocampal CA1 ameliorates PTSD-like behaviors in mice by protections of neuronal plasticity and serotonin homeostasis via NHLH2/MAO-A pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 518(2): 344-350.

[20] BOKU S, NAKAGAWA S, TODA H, et al. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(1): 3-12.

[21] JEANETTE M, BRIJESH S. Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review[J]. *Biomedicine*

& Pharmacotherapy, 2018, 104: 343–365.

[22] MCMURRAY K M J, RAMAKER M J, BARKLEY-LEVENSON A M, et al. Identification of a novel, fast-acting GABAergic antidepressant[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(2): 384–391.

[23] WANG J C, CHENG C L, XIN C, et al. The antidepressant like effect of flavonoids from *Trigonella foenum-graecum* seeds in chronic restraint stress mice via modulation of monoamine regulatory pathways[J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1105.

[24] YADAV R K, KHANDAY M A, MALLICK B N. Interplay of dopamine and GABA in substantia nigra for the regulation of rapid eye movement sleep in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 30(376): 112–169.

[25] KIM E Y, KIM S H, LEE H J, et al. A randomized, double-blind, 6-week prospective pilot study on the efficacy and safety of dose escalation in non-remitters in comparison to those of the standard dose of escitalopram for major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2019, 259: 91–97.

[26] RAHMAN M S, THOMAS P. Molecular cloning, characterization and expression of two tryptophan hydroxylase (TPH-1 and TPH-2) genes in the hypothalamus of atlantic croaker: Down-regulation after chronic exposure to hypoxia[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(2): 751–765.

[27] FELDMAN L, LAPIN B, BUSCH R M, et al. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 81: 18–24.

[28] DONG Y, YANG F M. Insomnia symptoms predict both future hypertension and depression[J]. *Preventive Medicine*, 2019, 123: 41–47.

[29] 周鸿铭, 李铁臣. 硫酸茯苓多糖抗抑郁作用机制的探讨[J]. 皖南医学院学报, 2020, 39(3): 209–213. [ZHON H M, LI T C, Antidepressant mechanism of sulfated pachymaran[J]. *Journal of Wannan Medical College*, 2020, 39(3): 209–213.]

[30] 汤娟, 张倩, 丁伯平, 等. 硫酸茯苓多糖对抑郁症大鼠海马 AMPA 受体表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 449. [TANG J, ZHANG Q, DING B P, et al. Effects of *Poria cocos* polysaccharide sulfate on AMPA receptor expression in the hippocampus of depressed rats[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2019, 33(6): 449.]

[31] NICIU M J, LONESCU D F, MATHEWS D C, et al. Second messenger/signal transduction pathways in major mood disorders: Moving from membrane to mechanism of action, part 1: Major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2013, 18(5): 231–241.

[32] 丁超, 许寅, 葛韵芝. 当归多糖对慢性应激抑郁小鼠的行为影响及其机制研究[J]. 西部中医药, 2021, 34(6): 21–27. [DING C, XU Y, GE Y Z. Research on the mechanism and the effects of angelica polysaccharide on the behavior of chronic stress depression mice[J]. *Western Chinese Medicine*, 2021, 34(6): 21–27.]

[33] ŁUKASZ M, FILIP M, PAWEŁ M B, et al. Overexpression of STIM1 in neurons in mouse brain improves contextual learning and impairs long-term depression[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, 1864(6): 1071–1087.

[34] 刘雨涵, 王婕. 抑郁症发病机制及 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(26): 84–86.

[LIU Y H, WANG J. Research progress on the pathogenesis of depression and 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitor therapy[J]. *World Abstract of the Latest Medical Information*, 2019, 19(26): 84–86.]

[35] DICKENS M J, PAWLUSKI J L. The HPA axis during the

perinatal period: Implications for perinatal depression[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(11): 3737–3746.

[36] SHEN F, SONG Z, XIE P, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide prevents depression-like behaviors by reducing oxidative stress, inflammation, and cellular and synaptic damage[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 275: 114–164.

[37] 刘佳蕾, 王宇亮, 赵宏, 等. 百合多糖与黄芪多糖联用对慢性应激小鼠抑郁行为的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 62–70. [LIU J L, WANG Y L, ZHAO H, et al. Effect and mechanism of lily polysaccharide combined with astragalus polysaccharide on depressive behavior in chronic stress mice[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2022, 28(5): 62–70.]

[38] RASTEDT W, BLUMRICH E M, DRINGEN R. Metabolism of mannose in cultured primary rat neurons[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(8): 2282–2293.

[39] ZHANG W, CHENG H, GUI Y Y, et al. Mannose treatment: A promising novel strategy to suppress inflammation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 756–920.

[40] MILLER A H, MALETIC V, RAISON C L. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. *Biological Psychiatry*, 2009, 65(9): 732–741.

[41] YE G, YIN G Z, TANG Z, et al. Association between increased serum interleukin-6 levels and sustained attention deficits in patients with major depressive disorder[J]. *Psychol Med*, 2018(15): 2508–2514.

[42] KAUFANN F N, COSTA A P, GHISLENI G, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 367–383.

[43] LAN T, HU Y, HU F, et al. Hepatocyte glutathione S-transferase mu 2 prevents non-alcoholic steatohepatitis by suppressing ASK1 signaling[J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 76(2): 407–419.

[44] ZHANG L, PREVIN R, LU L, et al. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 352–359.

[45] SINGHAL G, JAEHNE E J, CORRIGAN F, et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2014, 8: 315.

[46] LIU P, BAI X Y, ZHANG T, et al. The protective effect of *Lonicera japonica* polysaccharide on mice with depression by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 7(24): 811.

[47] 陈可琢, 陈实, 任洁怡, 等. 茯苓酸性多糖抗抑郁作用及其调节神经递质和 NLRP3 通路机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 5088–5095. [CHEN K Z, CHEN S, REN J Y, et al. Anti-depressant effect of acidic polysaccharides from *Poria* and their regulation of neurotransmitters and NLRP3 pathway[J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 46(19): 5088–5095.]

[48] 史文静, 李玉霞. 茯苓多糖通过 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路调节脂多糖引起的焦虑和抑郁样行为[J]. 食品工业技术, 2023, 44(12): 371–377. [SHI Y J, LI Y X. *Poria cocos* polysaccharides regulate anxiety and depression-like behaviors induced by lipopolysaccharide through NF- κ B and NLRP3 signaling pathways[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2023, 44(12): 371–377.]

[49] 丁继红, 姜春玉, 杨乐, 等. 刺五加多糖调控 PI3K/Akt/mTOR 通路改善大鼠抑郁行为的作用[J]. 食品工业技术, 2022, 43(11): 369–375. [DING J H, JIANG C Y, YANG L, et al. Ameliorative effect of *Acanathopanax senticosus* polysaccharides on de-

- pressive behavior in rats by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(11): 369–375.]
- [50] YU J, LI Y, ZHANG Z, et al. Genome-wide identification of MKK and MAPK gene families and their expression analysis under abiotic stress in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) [J]. *Aquaculture*, 2022, 561: 688738.
- [51] HU Y, LU Y, XING F, et al. FGFR1/MAPK-directed brachyury activation drives PD-L1-mediated immune evasion to promote lung cancer progression[J]. *Cancer Letters*, 2022, 547: 215867.
- [52] JIN Z, TAO S, ZHANG C, et al. KIF20A promotes the development of fibrosarcoma via PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Experimental Cell Research*, 2022, 420(1): 113322.
- [53] YONG S J, TONG T, CHEW J, et al. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1361.
- [54] KELLY J R, BORRE Y, BRIEN C O', et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82(C): 109–118.
- [55] GRENHAM S, CLARKE G, CRYAN J F, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease[J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 94.
- [56] MAYER E A, TILLISCH K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62(1): 381–396.
- [57] WILHELMSEN I. Brain-gut axis as an example of the biopsychosocial model[J]. *Gut*, 2000, 47(Suppl 4): iv5–iv10.
- [58] ELFIL M, KAMEL S, KANDIL M, et al. Implications of the gut microbiome in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(6): 921–933.
- [59] SUDO N, CHIDA Y, AIBA Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice[J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 1): 263–275.
- [60] YAN T, NIAN T, LIAO Z, et al. Antidepressant effects of a polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L) Moench) by anti-inflammation and rebalancing the gut microbiota[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 144: 427–440.
- [61] ABU-ELFOTUH K, AL-NAJJAR A H, MOHAMMED A A, et al. Fluoxetine ameliorates Alzheimer's disease progression and prevents the exacerbation of cardiovascular dysfunction of socially isolated depressed rats through activation of Nr2H0-1 and hindering TLR4/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104: 108488.
- [62] TAN S J, WANG Y, CHEN K, et al. Ketamine alleviates depressive-like behaviors via down-regulating inflammatory cytokines induced by chronic restraint stress in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8): 1260–1267.
- [63] ZHANG L, CHOOP M, LIU X, et al. Combination therapy with VEICADE and tissue plasminogen activator is neuroprotective in aged rats after stroke and targets microRNA-146a and the toll-like receptor signaling pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8): 1856–1864.
- [64] MACARON C, MANKANEY G N, HAIDER M, et al. Chemoprevention considerations in patients with hereditary colorectal cancer syndromes[J]. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2022, 32(1): 131–146.
- [65] BRENNER L A, STEARNS-YODER K A, STAMPER C E, et al. Rationale, design, and methods: A randomized placebo-controlled trial of an immunomodulatory probiotic intervention for Veterans with PTSD[J]. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2022, 28: 100960.
- [66] MAKKI K, DEEHAN E C, WALTER J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 705–715.
- [67] ZENI A L, ZOMKOWSKI A D, MARASCHIN M, et al. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic system[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 679(1–3): 68–74.