

植物多酚对抑郁症中枢神经炎症干预机制的研究进展

郭钰婷¹ 龚思淼¹ 张航¹ 李敏¹ 杨彦²

1. 成都中医药大学养生康复学院, 四川 成都 610075

2. 成都中医药大学第三附属医院, 四川 成都 610041

摘要: 神经炎症是中枢神经系统中各种促炎细胞因子和抗炎细胞因子合成及释放失调, 从而引起的炎症反应。越来越多的证据表明中枢神经炎症参与抑郁症的病理生理。现临床应用的抗抑郁药物多存在抗抑郁谱窄、不良反应大、易复发等缺点, 这促使研究人员从植物中寻找天然、高效、低毒的天然抗抑郁药。多酚是一种具有抗氧化和抗炎特性的广泛化合物, 其可能是治疗炎症相关抑郁症等神经精神症状的一种有前途和有效的辅助疗法。本文基于神经炎症通路总结了植物多酚提取物对改善抑郁症患者症状的临床证据及其可能作用机制, 为植物多酚的临床应用提供理论依据。

关键词: 多酚; 抑郁症; 神经炎症; 防治机制; 综述

抑郁症是一种以抑郁情绪、快感缺失和认知功能改变为临床特征的心理疾病, 重度患者可出现自杀行为, 我国抑郁症的终身患病率为 6.8%, 预计到 2030 年将成为疾病负担的主要原因^[1]。抑郁症的发病与单胺活性、神经发生、神经元活性和可塑性、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激素信号调节失调、氧化应激和炎症有关^[2]。多项研究发现中枢神经系统(CNS)的稳态、神经发生和情绪控制能够通过免疫系统调节神经传递和神经回路系统引起行为改变^[3, 4]。目前临床常用抗抑郁药多为化学合成类药物, 存在抗抑郁谱窄、不良反应明显、病情易复发等缺点。多酚是植物来源的天然化合物, 按结构分为酚酸、黄酮类化合物、二苯乙烯类化合物和木脂素, 前期研究已证实其可抑制神经元凋亡和刺激成人神经发生, 减少氧化应激炎症等发挥抗抑郁作用^[5]。因此, 从植物中寻找天然、高效、低毒的天然抗抑郁药是目前抗抑郁药物发展的一个趋势。本文通过植物多酚对抑郁症中枢神经炎症干预的机制展开综述, 为防治抑郁症提供新的靶点和思路。

抑郁症与中枢神经炎症 在免疫-炎症反应过程中, 免疫系统细胞通过 toll 样受体 4(TLR4)等模式识别机体所有组织的病理变化^[6], 并对病原体相关分子模式进行识别, 随后触发炎症信号通路, 导致促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-18 和肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生。这些促炎细胞因子诱导构成血脑屏障(BBB)的内皮细胞的改变, 导致更大的通透性。血脑屏障的破坏和随之增加的通透性使额外的细胞因子和免疫细

胞更容易进入大脑, 在那里它们激活小胶质细胞和星形胶质细胞反向产生炎症细胞因子^[7]。

1.1 小胶质细胞

小胶质细胞(MG)是中枢神经系统(CNS)的固有免疫细胞, 广泛存在于大脑和脊髓中, 其作为 CNS 的主动免疫屏障, 是 CNS 神经炎症的第一道防线^[8]。正电子发射断层扫描(PET)显示, 在重度抑郁症患者发作期间前扣带回皮质(ACC)中小胶质细胞增多, 同时小胶质细胞活化标志(TSPO 水平)升高^[9, 10]。MG 通过对细胞膜上损伤相关分子模式(DAMPs)或病原体相关分子模式(PAMPs)的识别可激活细胞内信号通路, 包括核因子 κ B(NF- κ B)和丝裂原活化激酶(MAPK)以及吲哚胺 2, 3-双加氧酶(IDO)途径引起免疫调节^[11], 活化出经典激活(M1)和替代激活(M2)两种表型。M1 小胶质细胞导致促炎细胞因子增加, 释放过量一氧化氮、氧自由基等炎症介质直接导致神经毒性作用^[12]。而 M2 小胶质细胞倾向于表达抗炎细胞因子、精氨酸酶-1(Arg1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)以及促进损伤神经的修复与再生神经营养因子, 从而发挥减轻或抑制炎症反应的作用^[13]。

NLRP3 炎症小体是含有胞质 NLRP3、接头蛋白 ASC 和促半胱天冬酶-1(caspase-1)的多分子复合体, 主要在中枢小胶质细胞和外周巨噬细胞表达^[14]。当 NLRP3 被重复应激激活时, 它调节 caspase-1 的激活, 而 caspase-1 的激活又促进了小胶质细胞中 IL-1 β 和 IL-18 的成熟^[15]。而 ATP 与嘌呤能 P2X7 受体结合导致

钾外流而造成 NLRP3 炎性小体的激活^[16], P2X7 受体编码基因与抑郁症的患病风险相关^[17]。因此小胶质细胞内 P2X7-NLRP3 炎性小体级联反应的激活导致的神经炎症是抑郁症病理生理学中的关键生物学过程。

1.2 星形胶质细胞

除了小胶质细胞外, 星形胶质细胞 (As) 已成为中枢神经系统对感染、神经退行性疾病和损伤先天免疫反应的关键贡献者。小胶质细胞对病原体或损伤更敏感, 首先像“先驱者”一样被激活 (M1), 通过常见的分子信号监测和传递“危险”以触发反应性星形胶质细胞 (A1)^[18]。数量占优势的星形胶质细胞作为“后备力量”并放大神经炎症, 上调许多基因、增加细胞骨架的大小、过程延伸、增加胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的表达和免疫反应性, 并形成胶质疤痕^[19, 20]。随着病理的进一步进展, A2 型星形胶质细胞在脑缺血等状态下被激活, 它上调神经营养因子水平(如转化生长因子- β 等)等抑制中枢神经炎症, 促进神经元存活, 调节髓鞘形成, 并增强细胞外基质功能, 显着促进神经元的存活和修复^[21]。此外, 星形胶质细胞作为神经血管单元 (NVU) 的重要组成部分之一, 还具有神经营养支持、促进突触活动和传递的形成和维持、调节脑血流量并决定 BBB 或 NVU 的某些功能和特性^[22]。当在代谢性谷氨酸受体-1 的刺激下, BBB 周围星形胶质细胞内的 Ca^{2+} 水平增加, 这触发了小动脉扩张, 增加了 BBB 的通透性, 导致更多的外周炎症因子进入中枢, 从而进一步加强中枢神经炎症的状态^[23]。活化的小胶质细胞和反应性星形胶质细胞可能通过在神经炎症中的相互交流与合作实现免疫“优化”。小胶质细胞和星形胶质细胞之间的炎症信号不仅可以被小胶质细胞激活的自我反馈回路放大, 还可以被免疫网络中星形胶质细胞独特的解剖结构放大^[18]。随着技术的进步, 小胶质细胞与星形胶质细胞的相互作用可能成为未来有效且准确的治疗靶点。

1.3 突触与神经元

如前所述, 星形胶质细胞作为多功能细胞与神经元和血管密切相关, 并与神经元突触前和突触后末端通信, 以通过释放谷氨酸、D-丝氨酸和 ATP 来帮助调节突触传递^[18, 24]。例如, 初级海马神经元的体外研究表明, TNF 信号通过增加谷氨酸受体的运输和减少表面 GABA 受体的数量来控制突触缩放^[25]。神经影像学研

一直报告重度抑郁症患者的前额叶皮层 (PFC) 和海马体积减少, 表明这些区域发生神经元萎缩^[26]。动物实验结果表明, 抑郁模型动物海马神经元体积缩小、突起减少、细胞核萎缩, 甚至有细胞缺失和神经突触数目大量减少的现象^[27], 而服用抗抑郁药能促进海马神经元突触形成, 并阻止神经元萎缩, 从而减轻抑郁样行为^[28]。总的来说, 这些发现表明, 应激诱导的小胶质细胞激活和随后的神经炎症可以通过细胞因子受体信号传导引发神经生物学效应, 这可能导致不同的神经可塑性, 从而导致抑郁样行为。

多酚通过抗神经炎症防治抑郁症 多酚类物质是植物王国中最丰富、分布最广的一类次生代谢物。它们包含 8000 多个结构变异, 虽然它们的结构差异很大, 但它们都共享一个带有一个或多个羟基取代基的芳香环^[29]。这些化合物在植物中起着至关重要的作用, 包括色素沉着、生长和生殖过程、防御其他病原体和紫外线辐射, 并作为化学信使发挥作用^[30, 31]。事实上, 人类自古以来就摄入多酚, 目前, 这些化合物广泛作为饮食的一部分和/或保健品摄入^[32], 并且经常摄入多酚对包括大脑在内的多种器官有益。在 InChianti 的队列研究中, 包括 1362 名 18-102 岁的参与者, 坚持富含蔬菜、橄榄油、谷物、水果、鱼的饮食模式, 适量摄入葡萄酒、红肉和加工肉类, 在 9 年的随访期内与抑郁症状的减轻相关^[33]。KellyLin^[34]研究了一项荟萃分析结果表明, 一系列多酚补充剂在降低抑郁水平和改善焦虑方面是有效的。以上研究表明, 多酚可以减轻抑郁症状, 但具体机制有待进一步阐明, 本文通过总结花青素、姜黄素、槲皮素、阿魏酸和白藜芦醇这五种常见多酚在这些临床前抑郁症模型中的机制, 为多酚的临床应用提供理论依据。

2.1 花青素

花青素是类黄酮的一大亚类, 主要存在于红色水果(如蓝莓)中^[35]。花青素在人类中的高摄入量, 以及抗氧化和抗炎活性^[35, 36], 这使其在预防和治疗如心脏代谢疾病、癌症、视力损害和神经系统疾病等方面有前景^[37]。此外, 花青素对神经炎症也有有益的影响。

研究结果发现, 富含花青素的果肉组分可以保护暴露于脂多糖 (LPS) 的小胶质细胞, 同时显著抑制 p38 和 NF- κ B 的活化, 降低 iNOS、COX-2 和 TNF- α 的水平^[38]。另一项研究表明, 从黑豆种皮中提取的花青素可

以阻止 LPS 诱导的小胶质细胞中 NF- κ B、PI3K/Akt 和 MAPKs 信号级联的激活,减少促炎介质的产生,包括一氧化氮(NO)、前列腺素 E2(PGE2)、TNF- α 和白细胞介素 IL-1 β [39]。桃金莓花青素提取物可以预防 LPS 暴露小鼠的记忆缺陷,产生类似的神经保护作用,包括恢复海马中的 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-10 水平,减少皮层和海马中的小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,同时抑制相同脑区的外周免疫细胞浸润[40]。同样, Khan 等人报道了大豆种皮花青素能够降低海马炎症标志物 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 的水平,并改善 LPS 处理小鼠的记忆障碍[41]。此外,有证据表明花青素可能调节神经元细胞死亡信号通路,调节线粒体功能,抑制蛋白聚集,增强自噬,并通过维持钙稳态来防止兴奋性毒性诱导的神经元细胞死亡[37]。

2.2 姜黄素

姜黄素是一种黄酮类植物疏水多酚,存在于姜黄植物的根状茎中,用于制作香料姜黄,它影响许多转录因子、促炎细胞因子、生长因子、蛋白激酶以及其他酶的功能,导致一系列生物效应,包括抗炎作用[42]。在重度抑郁症中,它调节多种参与抑郁症病理生理的神经生物学机制,包括与单胺能神经传递、HPA 轴功能、兴奋性毒性、神经可塑性和炎症通路相关的机制[43, 44]。

在分子水平上,姜黄素是一种具有毒性的 NF- κ B 天然抑制剂,从而调节多种基因的表达,如 NF- κ B 调控的环氧化酶-2、基质金属蛋白酶-9、诱导型一氧化氮合酶、白细胞介素-8 和抗凋亡蛋白[45]。慢性温和不可预测性应激(CUMS)暴露后大鼠表现出抑郁样行为,表现出 IDO 活性增强,炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)mRNA 表达增强, NF- κ B 信号通路和 P2X7R/NLRP3 炎症小体轴的激活以及海马 5-HT 浓度降低。姜黄素可逆转 CUMS 诱导的这些行为和神经免疫异常,有效降低促炎细胞因子的 mRNA 表达,抑制 NF- κ B 活化。姜黄素还能抑制应激诱导的 P2X7R/NLRP3 炎症小体轴的激活,同时减少 IL-1 β 向成熟 IL-1 β 的转化。添加姜黄素也能改善应激诱导的 IDO 的激活和 kynurenine/色氨酸比的升高。所有这些变化可能至少部分地促进了姜黄素的抗抑郁活性同时也提示姜黄素的抗抑郁样作用与抑制 NLRP3 炎症小体和通路有关[46]。姜黄素也可以通过下调大鼠腹内侧 PFC 中 IL-1 β /p38MAPK 信号通路

来减少抑郁样行为和神经元凋亡[47]。Z.Wang[48]发现姜黄素可以抑制脂多糖诱导的小胶质细胞活化、NF- κ B 信号通路和促炎细胞因子的上调,抑制脂多糖诱导的小鼠海马和 PFC 炎症因子 iNOS 和环氧化酶-2(COX-2)mRNA 的升高。据报道,不同浓度的姜黄素(10、30、40 和 50 μ M)对脂多糖刺激的小胶质细胞可降低 PI3K/Akt 通路的炎症反应。这些结果表明,姜黄素在对抑制胶质细胞的衰减中起主要作用,其机制涉及下调 PI3K/Akt 网络[49]。

2.3 槲皮素

槲皮素是一种黄酮醇植物化学物质,是洋葱、西兰花、浆果、柚子、苹果、红茶和绿茶、红葡萄、柑橘类水果、绿叶蔬菜和豆类等蔬菜和水果中最丰富的类黄酮[50, 51]。人们普遍认为它有许多促进健康的好处,包括降低神经系统疾病、癌症、心血管疾病、过敏等的几率,此外,它还有抗炎和抗氧化的特性[52]。其免疫调节特性包括可能下调细胞因子的分泌、炎症基因的表达和信号通路的激活,并且已被证明具有神经保护作用[53, 54]。

Mehta[55]报道了槲皮素在抑郁症慢性不可预测应激(CUS)模型中抗抑郁类作用的潜在神经生物学机制。暴露于 CUS 的小鼠会表现出焦虑和类似抑郁的行为,以及认知障碍。此外, CUS 增加小鼠海马中的炎症分子、OS 标记物(如硫代巴比托酸反应物质、NO)和减少抗氧化剂(总硫醇、CAT),导致海马神经元损伤。然而,槲皮素疗法通过抑制神经炎症介质和脑内 OS 有效地预防了 CUS 诱导的小鼠行为、认知和神经损伤。其他一些研究也表明,槲皮素通过下调促炎细胞因子(IL-1 β 和 TNF- α) [56]和炎症介质(NO 和 iNOS)[57],缓解了暴露于 CUMS 的啮齿动物的抑郁样行为。研究检查了槲皮素的抗氧化特性,并报道了槲皮素的保护作用与 MAPK 通路之间的密切联系,发现槲皮素可增加 LPS 刺激的小胶质细胞中 p38MAPK 的表达,诱导氧化应激,进而抑制 NO 的释放[58]。此外,槲皮素通过调节脂多糖暴露的小胶质细胞中 NF- κ B/HO 通路抑制 NO 和 iNOS 的表达[59, 60]。在斑马鱼模型中,槲皮素通过抑制 TNF- α 通路抑制 6-羟基多巴胺(6-OHDA)毒性介导的炎症反应[54]。此外,槲皮素还能降低脂多糖诱导的胶质细胞和星形胶质细胞 TNF 和 IL-1mRNA 表达[61],减少小胶质细胞和小胶质细胞介导的神经元细胞死亡[62]。槲皮素

还可改善激活的星形胶质细胞,并预防齐多夫定药物诱导的中枢神经系统神经炎症^[63]。激活的星形胶质细胞和小胶质细胞介导细胞因子和活性氧的激活,进而影响神经元细胞,触发神经元变性^[64]。据报道,槲皮素通过调节血红素加氧酶-1(HO-1)/核因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)和 NF- κ B 通路,通过预防神经炎症介导的神经退行性变,从而减轻锰诱导的神经毒性^[65]。此外,槲皮素在各种体外和体内小鼠模型中发现对神经退行性变具有神经保护作用^[62, 66]。

综上,槲皮素确实通过以上机制对人体有益,但浓度不同,槲皮素产生的作用效果却相反。低浓度的槲皮素可以改善鱼类的浅滩行为和焦虑行为,有利于鱼类的适应度。但槲皮素在高浓度(最高可达 1000 μ g/L)下会对这些行为产生不利影响^[67]。因此,寻求最适合改善炎症,促进突触及神经元生长的槲皮素浓度以及槲皮素与其他药物或多酚的联合使用为未来研究的方向及重点。

2.4 阿魏酸

阿魏酸是一种肉桂酸衍生物,存在于蔬菜、水果、小麦、谷物和大麦等多种植物^[264]以及当归、川芎、升麻、黄连、酸枣仁等中药中^[68]。阿魏酸具有许多有益的生物活性,包括抗氧化、抗过敏、保肝、抗癌、抗菌和抗炎活性^[69]。阿魏酸通过与多种受体或酶的相互作用影响各种促炎细胞因子、促凋亡信号通路以及多种神经信号机制的表达^[70]。阿魏酸治疗抑制了小胶质细胞的激活、NF- κ B 信号和 NLRP3 炎症,逆转促炎细胞因子的活化并降低的 CUMS 抑郁模型诱导小鼠的前额皮质中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA 的表达^[71]。表明阿魏酸的抗抑郁作用在 CUMS 诱导的小鼠中,这一过程是由抗炎机制介导的。并且研究发现阿魏酸通过降低磷酸化 IKK 的表达,抑制 NF- κ Bp65 核转位,从而降低 NF- κ B 结合位点驱动的 IL-6 转录活性来抑制 IL-6 的表达^[72]。除了抑制 NF- κ B 以及 NLRP3 炎症小体的表达,研究发现阿魏酸预处理可抑制 LPS 诱导的牛子宫内膜上皮细胞(BEECs)炎症反应中 MAPK 包括 p38 和 JNK 的磷酸化,从而降低促炎细胞因子 IL-1 β , IL-6、TNF- α 和 IL-8^[73]。阿魏酸及其衍生物可通过 BBB 以足够的浓度进入 CNS,并可产生多种神经治疗作用^[70, 74]。在另一项研究中, Xu^[75]使用利血平诱导的小鼠模型来研究阿魏酸的抗抑郁样活性。发现阿魏酸通过上调小

鼠大脑海马和额叶皮层中的单胺类神经递质,在较高剂量的阿魏酸处理后,在下丘脑中也发现 5-HT 和去甲肾上腺素增加,同时下调 IL-1 β 、TNF- α 、亚硝酸盐和脂质过氧化(LPO)来减轻行为障碍。此外,阿魏酸能上调小鼠海马 BDNF、PSD95 和突触蛋白 I 的水平^[76],促进海马神经发生改善认知功能。

阿魏酸的现代药理学研究证明其在氧化应激、炎症、血管内皮损伤、纤维化、细胞凋亡、等方面具有广泛的应用。且因其能促进肠收缩运动,改善患者服药痛苦、与常规抗抑郁药产生协同作用以及其基础分子结构,使其有望作为新型的“三重再摄取抑制剂”进行进一步开发。

2.5 白藜芦醇

白藜芦醇存在于各种有营养的食物,包括葡萄、花生、蓝莓、越橘、蔓越莓、紫葡萄汁、虎杖等^[77]。它已被证明下调促炎介质、转录因子和信号通路影响炎症反应的表达^[78]。在之前的研究中, Ge^[79]研究了白藜芦醇在 LPS 诱导的抑郁症中的抗抑郁作用的分子机制,其中白藜芦醇通过部分下调 NF- κ B 信号传导,降低促炎细胞因子水平,并上调小鼠大脑中磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(pCREB)和 BDNF 的表达,减轻了暴露于 CUMS 的大鼠的抑郁样行为症状。由 AKT/GSK3 β 信号通路诱导的神经炎症和细胞凋亡也在抑郁病因学中发挥作用。根据 Shen^[80],白藜芦醇在 CUMS 治疗的大鼠中的抗抑郁作用是通过诱导 AKT/GSK3 β 信号通路介导的,随后下调促炎细胞因子。Liu^[81]探讨了白藜芦醇在减轻卵巢切除(OVX)引起的焦虑和抑郁样行为症状中的抗神经炎症作用。在那项研究中,接受 OVX 手术的雄性小鼠表现出与抑郁症相关的行为障碍,以及小胶质细胞激活增加、NLRP3 和 NF- κ B 的 mRNA 表达,以及海马区 sirtuin-1 的 mRNA 表达减少。尽管如此,对小鼠施用白藜芦醇减轻了由 OVX 手术引起的行为和神经炎症异常。Sirtuin-1 是一种 sirtuin 蛋白家族成员,可使组蛋白和一些关键转录因子去乙酰化,导致许多炎症相关基因的转录抑制,因此在炎症调节中发挥重要作用。根据之前的研究,白藜芦醇在 OVX 小鼠中触发 sirtuin-1 激活,通过抑制海马中的 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路减轻焦虑和抑郁样行为,随后阻止神经炎症过程^[81]。

白藜芦醇水溶性差,机体吸收存在困难,致使其

口服生物利用度低。因此,可将药物包裹于纳米载体中也以使药物有一定的缓释性和靶向性,并能降低药物的毒副作用^[82]。随着当代药剂学的深入和相关学科的发展,制剂技术也在不断创新和优化,可考虑结合白藜芦醇自身理化性质和临床需要,研制出一种集保护、靶向和控释于一体的新型智能递药系统,藉以更好地发挥白藜芦醇的抗抑郁疗效而服务于临床。

小结与展望 随着抑郁症的发病率不断上升,需要采用一种更有针对性的方法来减少疾病发生的风险因素和抑郁症发展、减轻症状。神经炎症可能是一个潜在的治疗靶点,其干扰了广泛的神经结构和功能,涉及抑郁症的病理生理和进展。本文总结了使用多酚靶向抑郁症相关神经炎症通路的临床前动物研究的结果发现,多酚可以通过直接干扰炎症调节因子如 **NF- κ B** 和 **NLRP3** 炎症小体,以及通过改变大脑中驻留的免疫细胞、蛋白质或影响其激活的信号通路的活性来抑制促炎细胞因子的表达。在这些研究中,多酚还通过提高抗炎细胞因子水平,同时降低 **COX-2**、**NOS**、**ROS** 等炎症介质,从而缓解炎症相关的抑郁症状,从而防止持续的神经炎症反应。鉴于其显著的抗神经炎症潜能,多酚可能是治疗难治性抑郁症的一种很有前途的疗法。

药物或者植物中的多酚,具有进一步发现新抗炎候选物的潜能。可从抗炎化合物中筛选出先导化合物,对其进行结构修饰或改造,以提高其抗炎活性和稳定性,为药物开发提供更大的可能。但仍然有一些问题有待研究。第一,可以与益生菌结合或对多酚进行结构修饰来提高多酚的生物利用度以及吸收率,提高多酚作为营养补充剂的有效性。第二,临床实验方面存在样本量小、周期短、作用于人体的安全有效剂量尚缺乏统一的观点、临床疗效的判定易受到治疗过程中诸多因素干扰等问题。第三,在研发多酚类药物时我们须从有效性、安全性、经济性、顺应性和标签信息等方面对其进行系统综合评价。第四,多种植物多酚的配合使用以及多酚与抗抑郁药联合使用对改善抑郁症是否更为有效。第五,对于多酚的作用机制也还需进一步探索形成一个网络体系,为多酚防治抑郁症提供更多的科学依据。

参考文献:

[1] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of

mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.

[2] MARX W, LANE M, HOCKEY M, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(1): 134-150.

[3] LEE D H, LEE J Y, HONG D Y, et al. Pharmacological Treatment for Neuroinflammation in Stress-Related Disorder [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10).

[4] PETRALIA M C, MAZZON E, FAGONE P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2020, 19(5): 15.

[5] DONOSO F, EGERTON S, BASTIAANSEN T F S, et al. Polyphenols selectively reverse early-life stress-induced behavioural, neurochemical and microbiota changes in the rat [J].

Psychoneuroendocrinology, 2020, 116: 104673.

[6] ROMAN M, IRWIN M R. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: A clinical perspective on what we know so far [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2020, 83: 7-21.

[7] ERJAVEC G N, SAGUD M, PERKOVIC M N, et al. Depression: Biological markers and treatment [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, 105: 19.

[8] HERMAN F J, PASINETTI G M. Principles of inflammasome priming and inhibition: Implications for psychiatric disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 66-84.

[9] RICHARDS E M, ZANOTTI-FREGONARA P, FUJITA M, et al. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects [J]. *Ejnm Research*, 2018, 8: 9.

[10] LI H, SAGAR A P, KERI S. Translocator protein (18 kDa TSPO) binding, a marker of microglia, is reduced in major depression during cognitive-behavioral therapy [J]. *Progress in*

Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2018, 83: 1-7.

[11] 万腾, 高雪, 刘顺峰, et al. 小胶质细胞极化与抑郁症关系的研究进展 (英文) [J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(12): 1404-1413.

[12] BORIERO D, CARCERERI DE PRATI A, ANTONINI L, et al. The anti-STAT1 polyphenol myricetin inhibits M1 microglia activation and counteracts neuronal death [J]. Febs j, 2021, 288(7): 2347-2359.

[13] GU X H, XU L J, ZHENG L L, et al. Long non-coding RNA uc. 80- overexpression promotes M2 polarization of microglia to ameliorate depression in rats [J]. IUBMB Life, 2020, 72(10): 2194-2203.

[14] LI M X, ZHENG H L, LUO Y, et al. Gene deficiency and pharmacological inhibition of caspase-1 confers resilience to chronic social defeat stress via regulating the stability of surface AMPARs [J]. Molecular Psychiatry, 2018, 23(3): 556-568.

[15] INSERRA A, MASTRONARDI C A, ROGERS G, et al. Neuroimmunomodulation in Major Depressive Disorder: Focus on Caspase 1, Inducible Nitric Oxide Synthase, and Interferon-Gamma [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(6): 4288-4305.

[16] LI Z, HUANG Z, ZHANG H, et al. P2X7 Receptor Induces Pyroptotic Inflammation and Cartilage Degradation in Osteoarthritis via NF- κ B/NLRP3 Crosstalk [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8868361.

[17] IWATA M, OTA K T, LI X Y, et al. Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor [J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(1): 12-22.

[18] LIU L R, LIU J C, BAO J S, et al. Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1024.

[19] TALIFU Z, LIU J Y, PAN Y Z, et al. In vivo astrocyte-to-neuron reprogramming for central

nervous system regeneration: a narrative review [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(4): 750-755.

[20] TAMARU T, KOBAYAKAWA K, SAIWAI H, et al. Glial scar survives until the chronic phase by recruiting scar-forming astrocytes after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2023, 359: 114264.

[21] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 42.

[22] MARINA N, CHRISTIE I N, KORSACK A, et al. Astrocytes monitor cerebral perfusion and control systemic circulation to maintain brain blood flow [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 131.

[23] 何沙潼, 蒋梦若, 陈嘉豪, et al. 抑郁的中枢神经炎症机制相关研究进展 [J]. 生命的化学, 2022, 42(07): 1315-1321.

[24] CHENG T, XU Z, MA X. The role of astrocytes in neuropathic pain [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1007889.

[25] WOHLER E S, FRANKLIN T, IWATA M, et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression [J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(8): 497-511.

[26] HAN M, YUAN L, HUANG Y, et al. Integrated co-expression network analysis uncovers novel tissue-specific genes in major depressive disorder and bipolar disorder [J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 980315.

[27] PRICE R B, DUMAN R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(3): 530-543.

[28] PLANCHEZ B, SURGET A, BELZUNG C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects [J]. Curr Opin Pharmacol, 2020, 50: 88-95.

[29] DURAZZO A, LUCARINI M, SOUTO E B, et al. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health [J]. Phytother Res, 2019, 33(9): 2221-2243.

[30] OFOSU F K, DALIRI E B M, ELAHI F, et al. New

- Insights on the Use of Polyphenols as Natural Preservatives and Their Emerging Safety Concerns [J]. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 2020, 4: 14.
- [31] OLIVER S, VITTORIO O, CIRILLO G, et al. Enhancing the therapeutic effects of polyphenols with macromolecules [J]. *Polymer Chemistry*, 2016, 7(8): 1529–1544.
- [32] HU M, WU B, LIU Z. Bioavailability of Polyphenols and Flavonoids in the Era of Precision Medicine [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(9): 2861–2863.
- [33] VERMEULEN E, STRONKS K, VISSER M, et al. The association between dietary patterns derived by reduced rank regression and depressive symptoms over time: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(12): 2145–2153.
- [34] LIN K, LI Y, TOIT E D, et al. Effects of Polyphenol Supplementations on Improving Depression, Anxiety, and Quality of Life in Patients With Depression [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 765485.
- [35] KALT W, CASSIDY A, HOWARD L R, et al. Recent Research on the Health Benefits of Blueberries and Their Anthocyanins [J]. *Adv nutr*, 2020, 11(2): 224–236.
- [36] BLANDO F, CALABRISO N, BERLAND H, et al. Radical Scavenging and Anti-Inflammatory Activities of Representative Anthocyanin Groupings from Pigment-Rich Fruits and Vegetables [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): null.
- [37] HENRIQUES J F, SERRA D, DINIS T C P, et al. The Anti-Neuroinflammatory Role of Anthocyanins and Their Metabolites for the Prevention and Treatment of Brain Disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): null.
- [38] POULOSE S M, FISHER D R, LARSON J, et al. Anthocyanin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) fruit pulp fractions attenuate inflammatory stress signaling in mouse brain BV-2 microglial cells [J]. *J agr food chem*, 2012, 60(4): 1084–1093.
- [39] JEONG J W, LEE W S, SHIN S C, et al. Anthocyanins downregulate lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B and Akt/MAPKs signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1502–1515.
- [40] CARVALHO F B, GUTIERRES J M, BUENO A, et al. Anthocyanins control neuroinflammation and consequent memory dysfunction in mice exposed to lipopolysaccharide [J]. *Mol neurobiol*, 2017, 54(5): 3350–3367.
- [41] KHAN M S, ALI T, KIM M W, et al. Anthocyanins Improve Hippocampus-Dependent Memory Function and Prevent Neurodegeneration via JNK/Akt/GSK3 β Signaling in LPS-Treated Adult Mice [J]. *Mol neurobiol*, 2019, 56(1): 671–687.
- [42] MANTZOROU M, PAVLIDOU E, VASIOS G, et al. Effects of curcumin consumption on human chronic diseases: A narrative review of the most recent clinical data [J]. *Phytother res*, 2018, 32(6): 957–975.
- [43] LOPRESTI A L, MAES M, MAKER G L, et al. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study [J]. *J affect disorders*, 2014, 167(null): 368–375.
- [44] RAMAHOLIMIHASO T, BOUAZZAOUI F, KALADJIAN A. Curcumin in Depression: Potential Mechanisms of Action and Current Evidence—A Narrative Review [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11(null): 572533.
- [45] KARUNAWEEERA N, RAJU R, GYENGESI E, et al. Plant polyphenols as inhibitors of NF- κ B induced cytokine production—a potential anti-inflammatory treatment for Alzheimer's disease? [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8(null): 24.
- [46] ZHANG W Y, GUO Y J, HAN W X, et al. Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress [J]. *Int*

- immunopharmacol, 2019, 67(null): 138-144.
- [47] FAN C, SONG Q, WANG P, et al. Neuroprotective Effects of Curcumin on IL-1 β -Induced Neuronal Apoptosis and Depression-Like Behaviors Caused by Chronic Stress in Rats [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 516.
- [48] WANG Z, ZHANG Q, YUAN L, et al. The effects of curcumin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. Behav Brain Res, 2014, 274: 282-290.
- [49] CIANCIULLI A, CALVELLO R, PORRO C, et al. PI3k/Akt signalling pathway plays a crucial role in the anti-inflammatory effects of curcumin in LPS-activated microglia [J]. Int immunopharmacol, 2016, 36(null): 282-290.
- [50] SHANKAR G M, ANTONY J, ANTO R J. Quercetin and Tryptanthrin: Two Broad Spectrum Anticancer Agents for Future Chemotherapeutic Interventions [J]. Enzymes, 2015, 37(null): 43-72.
- [51] ROTHWELL J A, PEREZ-JIMENEZ J, NEVEU V, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content [J]. Database (Oxford), 2013, 2013(null): bat070.
- [52] ELUMALAI P, LAKSHMI S. Role of Quercetin Benefits in Neurodegeneration [J]. Adv Neurobiol, 2016, 12(null): 229-245.
- [53] SATO S, MUKAI Y. Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity [J]. J Inflamm Res, 2020, 13(null): 421-431.
- [54] GREWAL A K, SINGH T G, SHARMA D, et al. Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin [J]. Biomed pharmacother, 2021, 140(null): 111729.
- [55] MEHTA V, PARASHAR A, UDAYABANU M. Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress [J]. Physiol behav, 2017, 171(null): 69-78.
- [56] GUAN T, CAO C, HOU Y, et al. Effects of quercetin on the alterations of serum elements in chronic unpredictable mild stress-induced depressed rats [J]. Biometals, 2021, 34(3): 589-602.
- [57] GUAN Y, WANG J, WU X, et al. Quercetin reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior in vivo by involving nuclear factor-E2-related factor 2 [J]. Brain res, 2021, 1772(null): 147661.
- [58] SUN G Y, CHEN Z, JASMER K J, et al. Quercetin Attenuates Inflammatory Responses in BV-2 Microglial Cells: Role of MAPKs on the Nrf2 Pathway and Induction of Heme Oxygenase-1 [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141509.
- [59] CHEN J C, HO F M, PEI-DAWN LEE C, et al. Inhibition of iNOS gene expression by quercetin is mediated by the inhibition of IkappaB kinase, nuclear factor-kappa B and STAT1, and depends on heme oxygenase-1 induction in mouse BV-2 microglia [J]. Eur j pharmacol, 2005, 521(1-3): 9-20.
- [60] KAO T K, OU Y C, RAUNG S L, et al. Inhibition of nitric oxide production by quercetin in endotoxin/cytokine-stimulated microglia [J]. Life sci, 2010, 86(9-10): 315-321.
- [61] SHARMA B R, GAUTAM L N, ADHIKARI D, et al. A Comprehensive Review on Chemical Profiling of Nelumbo Nucifera: Potential for Drug Development [J]. Phytother res, 2017, 31(1): 3-26.
- [62] BUREAU G, LONGPRÉ F, MARTINOLI M G. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation [J]. J neurosci res, 2008, 86(2): 403-410.
- [63] YANG Y, LIU X, WU T, et al. Quercetin attenuates AZT-induced neuroinflammation in the CNS [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6194.
- [64] SHAL B, DING W, ALI H, et al. Anti-neuroinflammatory Potential of Natural Products in Attenuation of Alzheimer's Disease

- [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(null): 548.
- [65] BAHAR E, KIM J Y, YOON H. Quercetin Attenuates Manganese-Induced Neuroinflammation by Alleviating Oxidative Stress through Regulation of Apoptosis, iNOS/NF- κ B and HO-1/Nrf2 Pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): null.
- [66] KHAN A, ALI T, REHMAN S U, et al. Neuroprotective Effect of Quercetin Against the Detrimental Effects of LPS in the Adult Mouse Brain [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(null): 1383.
- [67] ZHANG J L, LIU M, CUI W, et al. Quercetin affects shoaling and anxiety behaviors in zebrafish: Involvement of neuroinflammation and neuron apoptosis [J]. *Fish shellfish immun*, 2020, 105(null): 359-368.
- [68] KUMAR N, PRUTHI V. Potential applications of ferulic acid from natural sources [J]. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2014, 4: 86-93.
- [69] 邹春明, 孙亚南, 王琪, et al. 阿魏酸抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(02): 569-576.
- [70] THAPLIYAL S, SINGH T, HANDU S, et al. A Review on Potential Footprints of Ferulic Acid for Treatment of Neurological Disorders [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1043-1057.
- [71] LIU Y M, SHEN J D, XU L P, et al. Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.
- [72] XIAO W, HODGE D R, WANG L, et al. NF-kappaB activates IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL6-AP1 site, but is independent of its IL6-NFkappaB regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(10): 1007-1017.
- [73] YIN P, ZHANG Z, LI J, et al. Ferulic acid inhibits bovine endometrial epithelial cells against LPS-induced inflammation via suppressing NK- κ B and MAPK pathway [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 126: 164-169.
- [74] PHADKE A V, TAYADE A A, KHAMBETE M P. Therapeutic potential of ferulic acid and its derivatives in Alzheimer's disease-A systematic review [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 98(5): 713-721.
- [75] XU Y, ZHANG L, SHAO T, et al. Ferulic acid increases pain threshold and ameliorates depression-like behaviors in reserpine-treated mice: behavioral and neurobiological analyses [J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4): 571-583.
- [76] LIU Y M, HU C Y, SHEN J D, et al. Elevation of synaptic protein is associated with the antidepressant-like effects of ferulic acid in a chronic model of depression [J]. *Physiol Behav*, 2017, 169: 184-188.
- [77] TIAN B, LIU J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(4): 1392-1404.
- [78] BERMAN A Y, MOTECHIN R A, WIESENFELD M Y, et al. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2017, 1.
- [79] GE L, LIU L, LIU H, et al. Resveratrol abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior, neuroinflammatory response, and CREB/BDNF signaling in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 768: 49-57.