

· 综 述 ·

植物多糖抗抑郁作用机制和构效关系的研究进展

张瑛毓¹, 刘雨培¹, 孙晶¹, 刘佳萌¹, 范蓓^{1,2}, 白亚娟^{1,2}, 卢聪^{1,2,3*}, 王凤忠^{1,2*}

1. 中国农业科学院农产品加工研究所, 北京 100193

2. 海南省农业科学院三亚研究院, 海南 三亚 572025

3. 三亚中国农业科学院国家南繁研究院, 海南 三亚 572025

摘要: 抑郁症已成为严重的全球健康问题。以化学药物为主的临床治疗方案呈现出不同程度的不良反应和耐药性。植物多糖来源丰富, 是研究最广泛的一种多糖类物质, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗衰老、抗抑郁等多种生物活性。植物多糖可以通过调节神经递质及其受体表达、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经营养因子、抗氧化应激损伤以及调节色氨酸代谢、肠道菌群发挥抗抑郁作用。植物多糖结构与抗抑郁功效关系的大多数研究仅仅停留在描述其单糖组成, 单糖在植物多糖抗抑郁功效中发挥的作用还未涉及。因此就植物多糖的抗抑郁作用机制、相关信号通路以及构效关系进行综述, 为用于抗抑郁植物多糖产品的开发提供参考。

关键词: 植物多糖; 抗抑郁; 神经递质; 炎症反应; 神经营养因子; 抗氧化应激损伤; 肠道菌群; 单糖; 构效关系

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)06-1517-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.038

Research progress on antidepressant effects mechanism of plant polysaccharides and its structure-activity relationship

ZHANG Ying-yu¹, LIU Yu-pei¹, SUN Jing¹, LIU Jia-meng¹, FAN Bei^{1,2}, BAI Ya-juan^{1,2}, LU Cong^{1,2,3}, WANG Feng-zhong^{1,2}

1. Institute of Food Science and Technology, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

2. Sanya Institute, Hainan Academy of Agricultural Sciences, Sanya 572025, China

3. Sanya National Research Institute of Southern Reproduction, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Sanya 572025, China

Abstract: Depression has become a serious global health problem. Clinical use of chemical drugs for treatment presents varying degrees of adverse reactions and drug resistance. As one of the most widely studied polysaccharides, plant polysaccharides are rich in sources and have various biological activities such as anti-oxidation, anti-tumor, anti-inflammation, anti-aging, anti-depression and other effects. Plant polysaccharides play an anti-depression role by regulating the expression of neurotransmitters and their receptors, inflammatory response, hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), neurotrophic factors, antioxidant stress injury, and regulating tryptophan metabolism and intestinal flora. Most studies on the relationship between the structure of plant polysaccharides and their antidepressant effects have only focused on describing their monosaccharide composition, and the role of monosaccharides in the antidepressant effects of plant polysaccharides is not yet known. This article reviews the antidepressant mechanisms, related signaling pathways, and structure-activity relationships of plant polysaccharides, hoping to provide reference for the development of antidepressant plant polysaccharide products.

Key words: plant polysaccharide; anti-depression; neurotransmitter; inflammatory response; neurotrophic factor; antioxidant stress injury; intestinal flora; monosaccharide; structure-activity relationship

收稿日期: 2023-02-13

基金项目: 国家大豆产业技术体系 (CARS-04-PS29); 三亚中国农业科学院国家南繁研究院南繁专项 (YYLH05); 中国农业科学院基本科研业务费专项院级统筹项目 (Y2022LM09); 中国农业科学院农产品加工研究所创新工程 (CAAS-ASTIP-2023-IFST)

作者简介: 张瑛毓 (1995—), 女, 博士研究生, 主要研究方向为食品功能因子挖掘及功效研究。E-mail: zhangyy0427@163.com

*通信作者: 卢聪 (1989—), 女, 副研究员, 博士, 主要研究方向为食品功能因子挖掘、功效评价及机制研究。E-mail: lucong198912@126.com

王凤忠 (1972—), 男, 博士, 研究员, 主要研究方向为农产品多维品质评价、综合利用研究。E-mail: wangfengzhong@sina.com

抑郁症是一种以慢性、反复发作和危及生命的症状为特征的情感性精神障碍,已成为严重的全球健康问题。据世界卫生组织统计,抑郁症已成为世界第 3 大疾病,预测到 2030 年抑郁症将成为全球疾病负担第 1 位的疾病^[1]。抑郁症的病理机制十分复杂,多种途径的调控作用共同诱导了抑郁症的发生、发展,同时长期以化学药物为主的临床治疗方案呈现出不同程度的不良反应和耐药性。因此从种类丰富、来源广泛的天然产物中寻找更有效和安全的抗抑郁活性成分十分有意义,同时也能够为抗抑郁产品的研发提供新思路。植物多糖来源丰富,是研究最广泛的一种多糖类物质,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗衰老、抗抑郁等多种生物活性^[2]。近年来,越来越多的研究聚焦在植物多糖抗抑郁作用,主要集中在药食同源植物多糖,如黄精多糖^[3]、玉郎伞多糖^[4]、附子多糖^[5]。植物多糖可以通过调节神经递质及其受体的表达、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴、神经营养因子、抗氧化应激损伤以及调节色氨酸代谢、肠道菌群发挥抗抑郁作用。植物多糖结构与抗抑郁功效关系的大多数研究仅仅停留在描述其单糖组成,单糖在植物多糖抗抑郁功效中发挥的作用还未涉及。因此本文就植物多糖的抗抑郁作用机制、相关信号通路以及构效关系进行综述,为用于抗抑郁的植物多糖产品开发提供参考。

1 植物多糖抗抑郁作用机制

1.1 调节神经递质及其受体表达

脑内神经递质是抑郁症发病机制中最早被研究的方向,这些神经递质主要包括多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、五羟色胺(5-HT)等单胺类递质和谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)等非单胺类递质^[6]。

黄精是一种传统的药食两用植物,其中黄精多糖是黄精的主要活性成分之一。急性行为绝望小鼠抑郁模型中,黄精多糖(100、200、400 mg/kg)能够显著缩短小鼠在悬尾和强迫游泳实验中的不动时间,小鼠皮层中 5-HT、DA 和 NE 水平较模型组显著升高^[3];在脂多糖诱导的抑郁小鼠模型和慢性不可预测应激抑郁小鼠模型中,黄精多糖也能够改善小鼠的抑郁样行为,同时能够显著提高小鼠海马 5-HT 水平^[7-8]。说明黄精多糖的抗抑郁作用与调节脑内单胺类神经递质有关。玉郎伞多糖(300、600 mg/kg)也可以通过提高脑组织中 5-HT、DA 和 NE

水平发挥抗抑郁作用^[4]。当归多糖是从当归中分离得到的主要活性成分之一,用当归多糖(20、40 mg/kg)连续 5 周 ig 给药慢性应激抑郁小鼠,发现 40 mg/kg 当归多糖能够明显缩短小鼠强迫游泳、悬尾累积不动时间,提高糖水偏好率,增加小鼠海马组织中 DA、5-HT 含量,升高 5-HT 合成过程中的重要限速酶色氨酸羟化酶的 mRNA 表达量和 GABA/Glu 比率,表明当归多糖可以通过调节单胺类神经递质传导、纠正小鼠兴奋抑制功能紊乱而发挥抗抑郁作用^[9]。

张建英等^[10]采用卵巢摘除加慢性不可预测应激法构建大鼠抑郁模型,研究了硫酸茯苓多糖抗抑郁作用与 AMPA 受体的关系。AMPA 受体是 Glu 受体的一种,主要介导脑内兴奋性突触传递,AMPA 受体功能失调与抑郁症的发生密切相关^[11]。研究发现硫酸茯苓多糖(50、100 mg/kg)给药 21 d 后,海马神经元损伤减轻,AMPA 受体 GluR1 和 p-GluR1 表达水平均升高,而 AMPA 受体抑制剂 GYKI52466 完全抑制了硫酸茯苓多糖的抗炎以及上调 AMPA 受体的作用,表明硫酸茯苓多糖抗抑郁效果可能是通过调节 AMPA 受体 GluR1 表达而实现的。除了茯苓多糖,香菇多糖(5、12.5、20 mg/kg)可以增强模型小鼠大脑前额叶 p-GluR1 表达水平,GYKI52466 能够阻断香菇多糖的抗抑郁效果^[12]。灵芝多糖(1、5、12.5 mg/kg)也可以增加慢性社会挫败应激模型小鼠海马中 p-GluA1、GluA1 和 GluA2 的表达水平^[13]。

N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)是 Glu 的特异性受体之一, NR2B 是 NMDAR 最重要的功能单位。过度应激可引起 Glu 释放量增加, NMDAR 过度激活,引起 Ca^{2+} 内流,继而激活细胞内信号通路,导致神经元萎缩和死亡,产生情绪失调和抑郁样症状^[14]。用枸杞多糖(25、50、100 mg/kg)连续 3 周 ig 给药大鼠,能够抑制大鼠前额叶皮质 NR2B 的过度激活,降低 NMDAR 下游重要信号分子钙调蛋白激酶 II (CaMK II) 的表达,改善创伤后应激障碍大鼠的抑郁样行为^[15]。

1.2 调节炎症反应

白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子被认为是抑郁症的生物标志物^[16]。促炎因子过度分泌会诱发神经元损伤、凋亡,影响神经递质传递,激活 HPA 轴,改变相关信号通路,加重抑郁症不同亚型的发展,

主要涉及磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、核因子- κ B (NF- κ B)、NLRP3/ASC/caspase-1 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路。

1.2.1 调节 PI3K/Akt 信号通路 刺五加多糖 (60、120 mg/kg) 能够改善慢性不可预测应激所致大鼠抑郁样行为, 显著降低大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平, 大鼠海马组织 PI3K、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 磷酸化水平显著提高, 表明刺五加多糖可以激活抑郁模型大鼠 PI3K/Akt/mTOR 通路^[17]。天麻多糖干预能改善脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为, 其海马中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 水平显著降低, 尼氏体数量有所增加、体积变大、染色变深^[18]。苦瓜多糖 (200、400 mg/kg) 也可以降低海马 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平, 改善慢性社会挫败应激小鼠抑郁样行为, 显著上调慢性社会挫败应激抑郁小鼠海马中 PI3K 活性和 Akt 的磷酸化水平, 而 PI3K 抑制剂 LY294002 能够部分抑制苦瓜多糖的抗抑郁作用^[19]。

1.2.2 调节 NF- κ B 信号通路 大量研究显示, 调节抑郁动物海马过度激活 NF- κ B 信号通路可减轻其抑郁样行为^[20]。黄芪多糖干预可显著降低慢性不可预测应激抑郁大鼠海马 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 同时显著降低 NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、p-I κ B α 水平和 NF- κ B p65 的 DNA 结合活性, 其中 p65 是 NF- κ B 的 1 个亚单位, 在与 DNA 结合、转录活化中发挥重要作用, 表明黄芪多糖的抗抑郁作用可能与抑制 NF- κ B 信号过度激活以及调控下游炎症因子有关^[21-23]。在脂多糖诱导和慢性不可预测应激抑郁小鼠模型中, 黄精多糖干预可通过抑制 NF- κ B 表达激活和核转位, 降低海马 IL-1 β 和 TNF- α 水平而发挥抗抑郁作用^[7-8]。脑损伤时产生的内源性配体可激活 Toll 样受体 4 (TLR4), 活化的 TLR4 通过 MyD88 依赖性信号通路激活 NF- κ B, 并且与许多促炎因子的转录相关^[24]。Yan 等^[25]研究显示秋葵多糖干预抑制了慢性不可预测应激抑郁小鼠海马中 TLR4、MyD88 的表达和 NF- κ B 的核转位, 表明 TLR4/NF- κ B 可能是大脑中秋葵多糖的作用通路。

1.2.3 调节 NLRP3/ASC/caspase-1 信号通路 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症通路在抑郁症发生、发展过程中起着非常重要的作用^[26]。活化的 NLRP3 炎症小体能使 pro-IL-1 β 剪切为活化的 IL-1 β , 进而导致炎症的发生和扩大, NLRP3 炎症小体的激活也同时促进小胶质细胞激

活和抑制海马神经发生^[27]。茯苓酸性多糖能够使慢性不可预测应激模型大鼠前额叶皮质中 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、IL-18 的 mRNA 和蛋白表达水平显著降低, pro-caspase-1、pro-IL-1 β 、pro-IL-18 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高, 表明茯苓酸性多糖可能通过调节与 NLRP3 相关的 mRNA 和蛋白表达水平抑制 NLRP3 炎症小体通路, 逆转血清中炎症因子水平^[28]。在脂多糖诱导的抑郁小鼠模型中, 黄精多糖抑制了脂多糖诱导的 NLRP3、ASC、caspase-1、cleaved-caspase-1、IL-1 β 表达增加, 降低了小胶质细胞活化标志物 Iba-1 和星形胶质细胞活化标志物 GFAP 的表达, 抑制了小胶质细胞和星形胶质细胞的激活^[8]。

1.2.4 调节 MAPKs 信号通路 细胞外调节激酶 (ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)/应激活化蛋白激酶 (SAPK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 是目前最主要的 3 条 MAPK 通路^[29]。MAPK 信号通路过度激活参与了抑郁症的发生。秋葵多糖干预可以显著降低慢性不可预测应激抑郁小鼠的炎症因子水平, 同时可以显著下调 ERK1/2、JNK 和 p38 的磷酸化表达, 表明秋葵多糖可能通过介导 MAPKs 通路对炎症反应的调控, 从而发挥其抗抑郁作用^[25]。黄精多糖可能通过抑制 ERK 磷酸化介导的 NF- κ B 激活、调控炎症反应, 从而改善抑郁样行为^[7]。黄芪多糖干预可以显著降低脂多糖诱导的抑郁大鼠海马 ERK1/2、JNK、p38 及其磷酸化表达, 下游磷酸化的 c-Fos、c-Jun 水平较模型组也显著降低, 表明秋葵糖可通过抑制 MAPK 进一步抑制激活蛋白-1 (AP-1), 调控炎症反应, 从而改善抑郁样行为^[30]。

1.3 调节 HPA 轴

HPA 轴参与机体的应激反应, 是神经内分泌系统的重要组成部分。长期压力和应激条件下, 血清皮质醇 (CORT) 水平会维持高状态, 丧失对促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的负反馈调节作用, 导致 HPA 轴持续亢进, 影响内分泌平衡, 损伤神经细胞等, 从而诱发或加重抑郁^[31]。在脂多糖诱导的抑郁小鼠模型和慢性不可预测应激抑郁小鼠模型中, ig 给药黄精多糖, 可以显著降低血清 CORT 水平, 表明黄精多糖可以抑制 HPA 轴的功能亢进来发挥抗抑郁作用^[7-8]。枸杞多糖可以显著降低创伤后应激障碍模型大鼠血清 CORT 水平, 通过抑制 HPA 轴的功能亢进来发挥抗抑郁作用^[15]。

1.4 调节神经营养因子

脑源性神经营养因子(BDNF)是哺乳动物脑内含量最多的神经营养因子,广泛分布在海马等中枢神经部位,在神经可塑性和神经细胞的生长、分化、凋亡等过程中起到重要作用,目前已经有许多研究证明了神经营养因子与抑郁症之间的关系^[32]。在植物多糖抗抑郁作用研究中,植物多糖对于 BDNF 的调节也有见报道。茯苓酸性多糖能改善慢性不可预测应激大鼠的抑郁样行为,提高海马组织中 BDNF、5-HT、5-HIAA、DA、NE 水平,降低 Glu 水平,结果表明茯苓酸性多糖能够通过调节抑郁大鼠相关营养因子和神经递质水平达到抗抑郁的效果^[28]。陆玉丹等^[33]用玉郎伞多糖(600、1200 mg/kg)连续 21 d 给药慢性不可预测应激抑郁模型小鼠,显著提高了小鼠海马内 BDNF 表达,通过 BDNF/TrkB 信号通路起到抗抑郁的作用。灵芝多糖也可以增加慢性社会挫败应激小鼠海马中 BDNF 的表达水平^[13]。

1.5 抗氧化应激损伤

氧化应激水平的异常升高被认为是抑郁症发病机制的关键因素之一,抑制升高的氧化应激水平是减轻抑郁样行为和治疗抑郁的重要策略。植物多糖主要通过调节核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路调节抗氧化酶发挥抗抑郁作用^[34]。Nrf2 是一个重要的调控抗氧化酶系的转录因子,当脑部处于应激状态时,过量活性氧(ROS)刺激可使 Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1 解离,并诱导 Nrf2 转移至细胞核,与抗氧化反应元件 ARE 结合,调节超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、血红素氧合酶-1(HO-1)等抗氧化酶基因表达,提高抗氧化和神经保护能力^[35]。黄芪多糖干预提升了抑郁大鼠海马 Nrf2 基因、Nrf2 总蛋白和核蛋白水平,表明黄芪多糖可增加抑郁大鼠 Nrf2 表达,并促进 Nrf2 活化和核转位,同时黄芪多糖能够提高 SOD、GSH-Px、CAT、HO-1 活性,可见其激活了抑郁大鼠海马的 Nrf2-ARE 通路^[36]。在脂多糖诱导的抑郁模型小鼠和慢性不可预测应激抑郁模型小鼠中,黄精多糖干预也可通过促进 Nrf2 和 HO-1 的表达来改善氧化损伤^[8]。刺五加多糖干预能够使大鼠海马组织 CAT、SOD 活性显著增加、丙二醛(MDA)水平显著降低^[17]。香菇多糖(2.5、5 mg/kg)干预也能够使慢性不可预测应激抑郁小鼠海马中 SOD 活性显著增加、MDA 水

平显著降低^[37]。

1.6 调节色氨酸(Trp)代谢

Trp 代谢途径在抑郁焦虑等情绪活动中具有重要的作用。Trp 主要有两条代谢途径,首先可在色氨酸羟化酶(TPH)的作用下代谢成 5-HT,继而在血清单胺氧化酶的作用下代谢为 5-HIAA;Trp 第 2 条代谢途径为在吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)或色氨酸-2,3-双加氧酶的作用下生成犬尿氨酸,进而在犬尿氨酸-3-单氧化酶的作用下生成 3-羟基犬尿氨酸(3-HK),3-HK 可引起氧化应激和产生神经毒性^[38]。植物多糖可以通过调节关键酶活,促进 Trp 向 5-HT 代谢,抑制 Trp 向 3-HK 代谢,起到调节和平衡具有特定神经活性特性的代谢产物的作用。黄精多糖干预能够下调行为绝望模型小鼠海马中 Trp 和 3-HK 水平,结合 5-HT 水平升高结果,推测黄精多糖可能通过增强 TPH 酶活、抑制 IDO 酶活等途径使 Trp 的代谢向 Trp/5-HT 通路偏移,并降低向犬尿氨酸的代谢,降低下游 3-HK 水平,从而发挥其抗抑郁作用^[3]。肉苁蓉总糖苷可以显著提高慢性不可预测应激大鼠血清 Trp 水平,降低血清中犬尿氨酸水平,同时大鼠结肠中 IDO 酶表达显著降低,说明其可以通过抑制色氨酸向犬尿氨酸代谢,从而发挥抗抑郁作用^[39]。

1.7 调节肠道菌群

研究表明,肠道菌群失调与抑郁症的发生有关。肠道菌群丰度改变、功能紊乱导致肠道组织损伤,肠黏膜的稳定性和完整性被破坏,引发一系列炎症反应;其次,肠道菌群可以产生多种代谢产物,如短链脂肪酸、5-HT 等,代谢产物与大脑相互作用诱发抑郁症状;肠道菌群还可以通过影响 HPA 轴功能引发抑郁^[40]。植物多糖作为一种益生元,具有能够被肠道微生物利用、刺激有益健康的肠道细菌生长的特点,并且植物多糖可以通过肠道菌群-肠-脑轴起到抗抑郁作用。

Chen 等^[41]研究了银杏叶多糖抗抑郁作用与肠道菌群的关系,用银杏叶多糖(300 mg/kg)连续 ig 给药 28 d 慢性不可预测应激抑郁模型小鼠,显著缩短了抑郁小鼠悬尾和强迫游泳试验中的不动时间,增加小鼠脑部 5-HT 和 DA 水平,逆转了慢性不可预测应激小鼠肠道微生物失调,增加了乳酸杆菌物种的丰富度,其中罗伊氏乳杆菌在抑郁症的治疗中发挥着重要作用。Yan 等^[25]研究了秋葵多糖抗抑郁作用与肠道菌群的关系,结果显示秋葵多糖干预可

以显著降低慢性不可预测应激抑郁小鼠的炎症因子水平,同时可以从不同分类水平上回调肠道菌群组成,并增加肠道短链脂肪酸浓度,表明秋葵多糖抗抑郁的作用机制与通过调节炎症反应实现微生物-肠-脑轴的双向联系密切相关。铁皮石斛多糖(150、300、600 mg/kg)可预防卵巢切除加慢性轻度应激所致围绝经期小鼠的抑郁样行为,能够通过

微生物-肠-脑轴减轻炎症反应,并抑制 HPA 轴过度激活^[42]。肉苁蓉总糖苷通过调节慢性不可预测应激大鼠的肠道菌群紊乱,减轻了结肠中的炎症反应,降低了肠屏障破坏程度,说明肉苁蓉多糖的抗抑郁作用也与肠道菌群的调节有关^[39]。

不同来源的植物多糖能够通过多种作用机制发挥抗抑郁作用,相关信息见表 1。

表 1 植物多糖的抗抑郁作用机制和信号通路

Table 1 Antidepressant mechanism and signaling pathway of plant polysaccharides

多糖名称	作用机制	信号通路	参考文献
黄精多糖	提高 5-HT、DA、NE 水平,上调 GluA1、GluA2 蛋白表达,下调 GluN2A、GluN2B 蛋白表达;降低 IL-1 β 、TNF- α 水平;降低 CORT 水平;提高 SOD 活性;调节 TRP 代谢	Akt/mTOR; ERK1/2; NF- κ B; Nrf2-Calpain-1-NLRP3	3、7-8
玉郎伞多糖	提高 5-HT、DA、NE 水平;提高 BDNF、TrkB、p-CREB 表达;提高 cAMP 水平	BDNF/TrkB	4、33
当归多糖	提高 5-HT、DA、TPH1 mRNA 表达、GABA/Glu 比率		9
茯苓多糖	提高 5-HT、5-HIAA、DA、NE 水平,提高 p-GluR1 表达;降低 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 水平;提高 BDNF、p-CREB 表达	NLRP3/ASC/caspase-1	10、28
灵芝多糖	提高 p-GluA1、GluA1、GluA2 表达;降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,提高 IL-10 水平;提高 BDNF 表达	Dectin-1 受体通路	13
香菇多糖	提高 p-GluR1、5-HT1A 表达;降低 IL-6、TNF- α 水平;提高 SOD 活性		12、37
枸杞多糖	抑制 NR2B 过度激活;降低 CORT 水平	NR2B-CaMK II	15
刺五加多糖	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平;提高 CAT、SOD 活性	PI3K/Akt/mTOR	17
天麻多糖	降低 TNF- α 、IL-1 β 水平		18
苦瓜多糖	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平	JNK3/PI3K/Akt	19
黄芪多糖	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平;提高 SOD、GSH-Px、CAT、HO-1 活性	NF- κ B/PPAR- γ ; Nrf2/ARE; MAPK	21-22、30、36
秋葵多糖	降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平;调节肠道微生物	TLR4/NF- κ B; MAPK	25
银杏叶多糖	提高 5-HT、DA 水平;调节肠道微生物		40
肉苁蓉总糖苷	增加血清 TRP 水平,降低犬尿氨酸含量,降低结肠IDO 酶表达;调节肠道微生物,减轻结肠损伤程度;降低结肠 TNF- α 和 IFN- γ 含量;抑制 HPA 轴亢进		39
铁皮石斛多糖	抑制 HPA 轴亢进;降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平;调节肠道微生物		42

2 植物多糖抗抑郁作用的结构关系

植物多糖的功效与其结构关系密切,包括多糖的相对分子质量、单糖组成、糖苷键类型和位置、主链支链、化学修饰等。研究植物多糖的构效关系对其生物活性的深入研究以及开发利用具有重要意义。在植物多糖抗氧化、抗衰老、抗炎、免疫调

节等功效的研究中,均有关于植物多糖构效关系的研究^[43]。然而,目前关于植物多糖结构与抗抑郁功效关系的研究非常少,大多数研究仅仅停留在描述其单糖组成^[44]。

单糖组成是研究多糖的基础和前提,也是进一步探究其构效关系的重要组成部分。大部分植物多

糖主要由葡萄糖 (Glc)、半乳糖 (Gal)、甘露糖 (Man)、阿拉伯糖 (Ara)、鼠李糖 (Rha)、葡萄糖醛酸 (GlcA)、半乳糖醛酸 (GalA) 组成, 见表 2。但单糖在植物多糖抗抑郁功效中发挥怎样的作用还未可知。刘佳蕾等^[45]研究了百合多糖联用黄芪多糖对慢性不可预测应激小鼠抑郁行为的影响, 发现两者联用后抗抑郁效果显著增强, 具有良好的正协同性。两者联用后, Man、Glc 和 Gal 的含量大大增加。研究者考虑到 Man 可以抑制由应激分泌的炎症因子对 HPA 轴和神经元细胞的损伤, 同时 Man 和

Glc 均可以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, 因此推测两者联用抗抑郁效果优于单一多糖可能与增加 Man 和 Glc 的含量密切相关。黄精多糖中单糖组成占比中, 前 3 位的分别为 Glc、Man 和 Gal; 秋葵多糖中单糖组成占比中 GalA、GlcA 最高; 银杏叶多糖的单糖组成中, 占比前 3 位的分别为 Man、Rha 和 GlcA; 玉郎伞多糖中 Glc 占比高达 90.79%。这些结果也提示了 Glc、Man 和 Gal 及其糖醛酸可能在多糖抗抑郁作用中发挥着重要作用。

表 2 植物多糖中的单糖组成

Table 2 Monosaccharide composition in plant polysaccharides

多糖	单糖组成	参考文献
黄精多糖	Ara、Glc、GlcA、Gal、GalA、Man、Rha、核糖 (Rib) 比例 13.7 : 82.9 : 3.7 : 36.2 : 4.3 : 52.5 : 3.3 : 1.0	7
秋葵多糖	GalA、GlcA、Gal、Ara、Rha 占比 42.01%、39.25%、7.12%、5.51%、6.11%	25
银杏叶多糖	Man、Rha、GlcA、Gal、Ara 比例 29.73 : 31.54 : 24.81 : 5.72 : 8.30	40
黄芪多糖	Man、Rha、GlcA、GalA、Glc、Gal 比例 29.12 : 1.89 : 4.00 : 1.35 : 1 : 81.97	45
百合多糖	Man、GlcA、N-乙酰氨基葡萄糖、Glc、Gal、岩藻糖 (Fuc) 比例 1 : 0.19 : 0.32 : 0.46 : 0.57 : 0.25	45
玉郎伞多糖	Glc、Ara 占比 90.79%、9.21%	46

3 结语与展望

目前, 许多研究证实了植物多糖的抗抑郁作用, 并从不同方面阐述了其作用机制, 并持续有关于植物多糖抗抑郁机制的研究报道。植物多糖作为植物中主要活性成分之一, 具有广泛的生物学活性, 开展植物多糖的抗抑郁作用研究对于植物多糖抗抑郁产品的开发和利用具有重要意义。

关于植物多糖抗抑郁作用研究仍存在许多问题需要深入。首先, 抑郁症的发病机制多样且复杂, 植物多糖大多以多种途径综合发挥作用, 这使得多糖抗抑郁机制更加复杂, 虽然多糖抗抑郁作用研究已经从一般性观察发展到分子水平上的机制研究, 但其抗抑郁的信号通路和机制研究仍不够明确和深入。其次, 多糖在细胞和动物水平上的研究越来越多, 临床研究比较少, 随着研究的不断推进, 如何将多糖抗抑郁作用研究推广到人体水平仍将是等待突破的重点。最后, 多糖的物理性质、初级结构、高级结构、化学修饰等与多糖的生物活性关系密切, 研究同种功效的不同多糖间的构效关系对其生物活性的深入研究具有重要意义。然而, 目前关

于植物多糖结构与抗抑郁功效关系的研究还处于初级阶段, 随着当前多糖分离纯化、结构解析等方面技术的发展以及研究的逐渐深入, 这可能成为今后植物多糖抗抑郁作用的一个新的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability [J]. *Neurosci Biobehav R*, 2019, 99: 101-116.
- [2] Meng Y, Lyu F, Xu X, et al. Recent advances in chain conformation and bioactivities of triplehelix polysaccharides [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21 (5): 1653-1677.
- [3] 韦震, 宋洪波, 安凤平, 等. 黄精多糖对急性抑郁小鼠模型的改善作用及机制 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(6): 351-357.
- [4] 梁霜, 王乃平, 黄仁彬, 等. 玉郎伞多糖抗抑郁作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(1): 241-242.
- [5] 龙亚秋, 谢文源, 李华, 等. 附子多糖对抑郁大鼠模型的影响 [J]. *河北医学*, 2017, 23(6): 1029-1031.
- [6] Xiao M, Xie K, Yuan L, et al. Effects of huolisu oral

- solution on depression-like behavior in rats: Neurotransmitter and HPA axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 893283.
- [7] 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]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114164.
- [8] Shen F, Xie P, Li C, et al. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtonema* hua reduce depression-like behavior in mice by inhibiting oxidative stress-calpain-1-NLRP3 signaling axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2566917.
- [9] 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.
- [10] 张建英, 汤娟, 张倩, 等. 硫酸茯苓多糖对抑郁症大鼠海马 AMPA 受体表达的影响 [J]. 中国临床心理学杂志, 2019, 27(6): 1086-1091.
- [11] Shirayama Y, Iwata M, Fyjita Y, et al. The toll-like receptor 4 antagonist tak-242 induces antidepressant-like effects in a rat learned helplessness model of depression through BDNF-TrkB signaling and AMPA receptor activation [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 423: 113769.
- [12] 孙丽娟. 香菇多糖的抗抑郁作用及其对谷氨酸 AMPA 受体功能的影响 [D]. 昆明: 云南大学, 2016.
- [13] Li H R, Xiao Y H, Han L, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorated depression-like behaviors in the chronic social defeat stress depression model via modulation of dectin-1 and the innate immune system [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 171: 16-24.
- [14] Abdoulaye I A, Wu S S, Chibaatar E, et al. Ketamine induces lasting antidepressant effects by modulating the NMDAR/CAMK II-mediated synaptic plasticity of the hippocampal dentate gyrus in depressive stroke model [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 6635084.
- [15] 楚胜. 枸杞多糖对创伤后应激障碍大鼠抑郁的保护作用研究 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(14): 2622-2625.
- [16] Carnieln B P, Rocha N S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression [J]. *Prog Neuropsychoph*, 2021, 108: 110151.
- [17] 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]. 食品工业科技, 2022, 43(11): 369-375.
- [18] 刘萌萌, 张伊, 张耀元, 等. 天麻多糖对脂多糖诱导抑郁小鼠的作用及机制研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2018-2023.
- [19] Deng Z, Yuan C, Yang J, et al. Behavioral defects induced by chronic social defeat stress are protected by *Momordica charantia* polysaccharides via attenuation of JNK3/PI3K/AKT neuroinflammatory pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(1): 6.
- [20] Lin L W, Tsai F H, Lan W C, et al. Steroid-enriched fraction of *Achyranthes bidentata* protects amyloid β peptide 1-40-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5671-5688.
- [21] 刘丽珠, 刘薇, 樊琳, 等. 黄芪多糖对大鼠脑卒中后抑郁的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 11-14.
- [22] 王元元, 邓卫平, 李晓强, 等. 黄芪多糖提高脑卒中后抑郁模型大鼠学习能力的实验观察 [J]. 实验动物与比较医学, 2019, 39(6): 443-448.
- [23] 王煜, 李承德, 曲敬蓉, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 836-840.
- [24] Brancato S K, Thomay A A, Daley J M, et al. Toll-like receptor 4 signaling regulates the acute local inflammatory response to injury and the fibrosis/neovascularization of sterile wounds [J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(4): 624-633.
- [25] Yan T X, Nan T T, Liao Z Z, et al. Antidepressant effects of a polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L) Moench) by anti-inflammation and rebalancing the gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144: 427-440.
- [26] Bian H T, Yan F, Li W L, et al. Tert-butylhydroquinone prevents neuroinflammation and relieves depression via regulation of NLRP3 signaling in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108723.
- [27] Tastan B, Arioz B I, Tufekci K U, et al. Dimethyl fumarate alleviates NLRP3 inflammasome activation in microglia and sickness behavior in LPS-challenged mice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 737065.
- [28] 陈可琢, 陈实, 任洁贻, 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.
- [29] 王金梦, 杨玉, 刘星玥, 等. 基于信号通路的中药抗抑郁作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 115-118.
- [30] 李承德. 黄芪多糖的抗抑郁作用及其机制的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [31] Song L, Wu X, Wang J, et al. Antidepressant effect of catalpol on corticosterone-induced depressive-like behavior involves the inhibition of HPA axis hyperactivity, central inflammation and oxidative damage probably via dual regulation of NF- κ B and Nrf2 [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177: 81-91.

- [32] Ju L, Yang J, Zhu T, *et al.* BDNF-TrkB signaling-mediated upregulation of Narp is involved in the antidepressant-like effects of (2R,6R)-hydroxynorketamine in a chronic restraint stress mouse model [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 182.
- [33] 陆玉丹. 玉郎伞多糖对慢性应激抑郁模型小鼠海马 BDNF 通路的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.
- [34] Wigner P, Sliwinski T. The role of oxidative and nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway in the pathogenesis of depression [J]. *Postepy Biochemii*, 2022, 68(1): 80-95.
- [35] Morris G, Walker A J, Walder K, *et al.* Increasing Nrf2 activity as a treatment approach in neuropsychiatry [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(5): 2158-2182.
- [36] 宿宏佳, 王冬梅, 张腾, 等. 黄芪多糖对抑郁大鼠海马 Nrf2-ARE 通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(6): 839-843.
- [37] 马倩, 蒲燕, 袁文清, 等. 香菇多糖对慢性应激抑郁模型小鼠的抗抑郁作用及可能机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(3): 329-333.
- [38] Zhang M D, Tao X, Pan R L, *et al.* Antidepressant-like effects of cajaninstilbene acid and its related mechanisms in mice [J]. *Fitoterapia*, 2020, 141: 104450.
- [39] Fan L, Peng Y, Wang J W, *et al.* Total glycosides from stems of *Cistanche tubulosa* alleviate depression-like behaviors: Bidirectional interaction of the phytochemicals and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153471.
- [40] 陈乐涛, 郭丽琼, 马睿, 等. 微生态食品调节肠道菌群抗抑郁研究进展 [J]. *生物学杂志*, 2022, 39(4): 98-103.
- [41] Chen P, Hei M F, Kong L L, *et al.* One water-soluble polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves with antidepressant activities via modulation of the gut microbiome [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 8161-8171.
- [42] Zhang Q P, Cheng J, Liu Q, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharides alleviate depression-like symptoms via regulating gut microbiota-neuroinflammation in perimenopausal mice [J]. *J Funct Foods*, 2022: 88.
- [43] 刘闯, 吴现华, 刘静, 等. 植物多糖抗炎活性机制及其构效关系研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(11): 415-425.
- [44] Guo Y X, Chen X F, Gong P, *et al.* Advances in the mechanisms of polysaccharides in alleviating depression and its complications [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154566.
- [45] 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.
- [46] 林兴, 蒋伟哲, 焦杨, 等. 玉郎伞多糖的分离纯化和组成性质研究 [J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(4): 901-902.

[责任编辑 解学星]