

· 综述 ·

橙皮苷抗抑郁作用机制的研究进展

王 蕾, 王翻红, 陈 沫, 李 珍, 郝 娟*

新疆华春生物药业股份有限公司 研发部, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘 要: 抑郁障碍是当前最受关注的精神健康问题之一, 病理机制关键环节尚未阐明, 临床诊疗指南亦未统一, 实践中存在差异。橙皮苷是一种二氢黄酮类化合物, 抗抑郁的作用机制包括调节神经递质、调节神经突触可塑性、调节脑源性神经营养因子、抑制神经炎症、调节肠-脑轴、抑制氧化应激和调控细胞信号通路。综述了橙皮苷抗抑郁作用机制的研究进展, 旨在为橙皮苷治疗抑郁症的研发提供理论参考。

关键词: 橙皮苷; 抑郁; 神经递质; 神经突触可塑性; 脑源性神经营养因子; 神经炎症; 肠-脑轴; 氧化应激; 信号通路
中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)11-2925-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.038

Research progress on antidepressant mechanisms of hesperidin

WANG Lei, WANG Fanhong, CHEN Mo, LI Zhen, HAO Juan

Department of Research and Development, Xinjiang Huachun Biopharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830000, China

Abstract: Depressive disorder is one of the most prominent mental health issues currently, with key pathological mechanisms yet to be elucidated, inconsistent clinical practice guidelines, and significant variability in real-world treatment approaches. Hesperidin is a dihydroflavonoid compound. The antidepressant mechanism of hesperidin includes regulating neurotransmitters, modulating synaptic plasticity, regulating brain-derived neurotrophic factor, inhibiting neuroinflammation, regulating gut brain axis, inhibiting oxidative stress, and regulating cellular signaling pathways. This article reviews the research progress on the antidepressant mechanism of hesperidin, providing theoretical reference for the development of hesperidin in treatment of depression.

Key words: hesperidin; depression; neurotransmitter; synaptic plasticity; brain-derived neurotrophic factor; neuroinflammation; gut brain axis; oxidative stress; signaling pathway

抑郁障碍是以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 伴有兴趣减退、精力缺乏等症状, 部分患者存在自伤、自杀观念、自杀行为的精神健康问题, 是当前最受关注的精神健康问题之一^[1]。根据世界卫生组织的统计数据, 抑郁症是全球范围内导致精神残疾、躯体残疾的首要原因, 同时也是全球疾病负担的主要构成部分^[2]。过去 30 年里, 全球新增病例数上升了近 50%, 目前有超过 2.64 亿各年龄段的人正受其影响^[3]。抑郁症异质性突出, 个体间病因机制差异显著, 发病依赖多系统交互作用[含神经递质失衡、突触可塑性异常、下丘脑-垂体-肾

上腺轴 (HPA) 轴过度激活], 且受遗传易感性、免疫炎症异常、负性认知、不良环境协同介导^[4]。5-羟基色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA)、谷氨酸是肠-脑轴 (GBA) 是关键转导物质^[5], 其中谷氨酸为脑内兴奋性突触传递主要介质, AMPA 受体对突触可塑性、记忆至关重要^[6]。另有研究提示, 肠道微生物群可调节肠道神经递质代谢和肠-脑信号传导^[5], 单胺能信号则通过调控中枢促炎因子参与神经炎症调节^[7]。目前抑郁症病理机制关键环节尚未阐明, 临床诊疗指南亦未统一, 实践中存在差异。近年来, 随着中药活性成分研究的不断深入, 越来越多的中

收稿日期: 2025-08-04

基金项目: 国家科技重大专项课题 (2018ZX09731020); 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2022D01A326)

作者简介: 王 蕾 (1997—), 女, 实验师, 硕士, 研究方向为精神疾病分子病理、药理学。E-mail: wangleimoi@163.com

*通信作者: 郝 娟 (1983—), 女, 高级实验师, 本科, 从事药品质量标准研究。E-mail: 863312511@qq.com

药抗抑郁活性成分被发掘。橙皮苷广泛存在于柑橘属、芸香科、茜草科、唇形科、十字花科植物果实或根茎中,别名陈皮苷、橘皮苷、川陈皮素,分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$ (图 1),是一种二氢黄酮类化合物,也是陈皮、枳实、枳壳、款冬花中主要药效成分^[8]。现代药理研究表明橙皮苷具有抗炎、抗氧化、保护心血管系统、抗糖尿病并发症、抗菌、抗肿瘤、提升免疫力、保护神经系统等多种生物学活性^[9]。研究表明,橙皮苷对中枢神经系统疾病具有显著的抗氧化、抗炎、神经保护作用,能减轻脂多糖诱导的记忆障碍^[8]。在慢性不可预见性温和应激诱导的大鼠抑郁症模型中,橙皮苷能够发挥很好的抑制炎症反应,达到抗抑郁疗效^[10]。抗抑郁的作用机制包括调节神经递质、调节神经突触可塑性、调节脑源性神经营养因子(BDNF)、抑制神经炎症、调节肠-脑轴、抑制氧化应激和调控细胞信号通路。本文综述了橙皮苷抗抑郁作用机制的研究进展,旨在为橙皮苷治疗抑郁症研究提供理论参考。

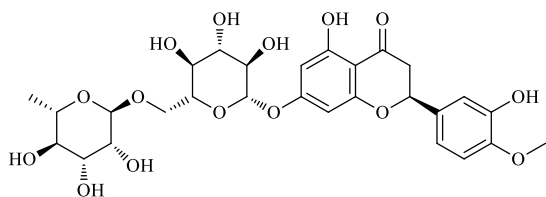


图 1 橙皮苷的结构式

Fig. 1 Structure of hesperidin

1 调节神经递质

抑郁症的核心特征在于愉悦感缺失,学界对抑郁症的发病机制开展了大量研究,神经递质失调假说是其中最认可的机制之一,而单胺类神经递质正是这一领域研究最广泛的对象。去甲肾上腺素(NE)能、DA能、5-HT能系统作为脑内三大神经递质系统,同属单胺类神经递质范畴^[7]。三者的功能异常与抑郁症的发生存在密切关联,相关研究已深入到受体和通路层面,为揭示该病因、探索治疗方法提供了新的依据^[11]。创伤后心理压力紧张综合征是一种以抑郁和焦虑为特征的精神疾病,由于过度压力导致神经递质失衡而产生。在单一持续应激诱导的创伤后心理压力紧张综合征大鼠模型中,ip给予雄性大鼠橙皮苷 20、50、100 mg/kg,持续 14 d,结果橙皮苷可通过增加海马和杏仁核中 5-HT 浓度、抑制单胺氧化酶-A(MAO-A)活性、降低海马中色氨酸羟化酶-1(TPH1)的表达改善抑郁样行

为,发挥抗抑郁作用^[12]。当前抗抑郁研究多聚焦单一神经递质变化,对其复杂网络、协同作用关注不足,且橙皮苷的生物利用度较低,其中枢神经系统的有效浓度、实际效应尚不明确,故需开展更精准的药动学研究、多靶点机制探索以验证其通过单胺类递质发挥抗抑郁作用。

2 调节神经突触可塑性

研究发现,皮层和海马神经元若存在结构或功能上的缺陷,会造成突触传递功能出现障碍,进而破坏神经环路的正常功能,最终引发抑郁症状^[13]。AMPA受体是介导脑组织内多数快速突触传递的关键分子,同时参与突触可塑性的调控,具体包括长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)过程^[13]。AMPA受体由 4 个谷氨酸受体亚基(GluR1~GluR4)组成,这些亚基形成四聚体,参与兴奋性神经传导和活性依赖性突触可塑性和突触发生^[14]。橙皮苷易透过血脑屏障进入脑内,并发挥神经保护作用^[15]。陈曦等^[16]探讨橙皮苷对抑郁症大鼠海马神经细胞凋亡、糖皮质激素受体(GR)和N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B(NR2B)的影响,ig给药大鼠橙皮苷 40、80、160 mg/kg,1次/d,共 28 d,检测行为学 and 海马指标,结果显示模型组呈抑郁样表现和指标异常,橙皮苷可改善糖水偏好,提示橙皮苷可通过减少海马凋亡、调控 GR/NR2B 发挥抗抑郁作用。Luo 等^[15]证实 ig 给予橙皮苷可改善情绪记忆和 LTP 损伤,可能通过促进 AMPA 受体转运和改善氧化-抗氧化平衡来修复老年大鼠受损的 LTP。这些结果表明,橙皮苷在老年大鼠的突触可塑性和联想恐惧记忆中发挥关键作用,提示橙皮苷可能是治疗衰老相关情绪记忆缺陷的潜在候选药物。Pang 等^[17]研究发现,在抑郁症小鼠模型中,ig 给予橙皮苷以 10 mg/kg 剂量在连续 7 d 治疗后,确定橙皮苷通过激活 AMPA 受体增加海马中 AMPA 受体蛋白 GluR1 和突触蛋白突触后致密区蛋白 95(PSD95)、突触蛋白 1(SYN1)的表达,促进海马体突触和神经元功能,从而发挥抗抑郁作用,且 AMPA 受体活性被抑制,会阻断其上述作用。这些结果有助于进一步理解橙皮苷的抗抑郁机制,并为未来抗抑郁药物的开发提供思路。

3 调节 BDNF

BDNF 作为哺乳动物大脑中分布最广泛、研究最广泛的神经营养因子,在抑郁症和抗抑郁药的作用机制中发挥着关键作用^[18]。BDNF 在突触形成和维持中作用,在中枢神经系统再生和适应可能损伤

发挥能力^[19]。在健康受试者和抑郁症患者中,较高的 BDNF 水平与较好的认知和精神状态相关。Antunes 等^[20]研究发现,在 6-羟基多巴胺诱导的小鼠模型中,经 ig 给予橙皮苷 (50 mg/kg) 28 d 所产生抗抑郁样效应,其机制与 BDNF 的调控存在密切关联。研究发现,橙皮苷可显著提升 6-羟基多巴胺损伤小鼠纹状体中 BDNF 的水平,且这一过程伴随纹状体促炎细胞因子水平降低、多巴胺及其代谢物含量增加,黑质致密部多巴胺能神经元损伤的减轻,提示橙皮苷可能通过上调纹状体 BDNF 的表达协同调控炎症反应和多巴胺能系统功能,进而介导其抗抑郁样作用。在利血平诱导的抑郁症大鼠模型中,连续 ig 给予大鼠橙皮苷 10、20 mg/kg 7~14 d,发现橙皮苷能够通过调节氧化应激状态降低海马中氧化损伤标志物丙二醛的水平,同时提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等抗氧化物质的水平,减轻氧化应激对神经细胞的损伤。另一方面橙皮苷能够上调海马中 BDNF 的水平,而 BDNF 可促进神经元的存活、生长和突触可塑性,有助于改善神经功能^[21]。橙皮苷的抗抑郁作用并非依赖单一机制,而是通过多途径协同实现:其在调节 BDNF 以改善神经可塑性的同时,可同步调控细胞因子、影响多巴胺系统,进而减轻海马氧化损伤。这种对神经营养、免疫平衡、神经递质、抗氧化等多环节的整合作用,为其作为潜在抗抑郁药物的深入研究提供了重要方向。

4 抑制神经炎症

证据表明,常规抗抑郁药具有抗炎特性,并且抗炎药物在某些情况下可以作为有效的抗抑郁药物^[22]。炎症过程与特定脑区和神经化学系统之间的相互作用,这些被认为是抑郁症发展的基础^[22]。研究发现,在慢性不可预测轻度应激诱导的大鼠抑郁模型中,ig 给予大鼠 50 mg/kg 橙皮苷连续 28 d 可显著缓解类抑郁行为,表现为糖偏好试验、强迫游泳试验、开放野外试验指标的改善。其作用机制涉及降低前额叶皮层和小胶质细胞中白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎因子水平,下调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)、半胱天冬酶-1 (Caspase-1)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 等 NLRP3 炎症小体相关分子的基因和蛋白表达,并抑制小胶质细胞激活,提示橙皮苷可通过抗炎途径改善慢性不可预测轻度应激诱导的抑郁状态^[10,23]。研究显示,在卵白蛋白诱导的哮喘合并抑郁模型大鼠中,ig 给予 100、200

mg/kg 橙皮苷连续 21 d 预处理可改善其行为异常,调节免疫和神经生化指标,减轻肺、脑组织病理损伤,对卵白蛋白诱导的哮喘和抑郁症具有保护作用,其机制可能与抗炎、免疫调节特性相关^[24]。研究显示,在脂多糖诱导的炎症小鼠模型中,橙皮苷可抑制脑前额叶皮层色氨酸-犬尿氨酸途径激活,减轻全身性脂多糖诱导的低皮肤温度、血液白细胞数量增加等症状,但对体质量减轻、摄食饮水量减少、脾脏白细胞数量增加无改善作用,提示其可部分调节该模型中与炎症相关的中枢和外周事件^[25]。在束缚应激加脂多糖诱导的小鼠模型中,ig 给予橙皮苷 50、100 mg/kg 连续 21 d 能发挥抗炎、抗凋亡、抗氧化和神经生成作用,逆转相关神经化学和组织病理学改变,包括降低一氧化氮应激、促炎细胞因子水平,提高抗氧化剂含量,调节离子化钙结合合适配分子 1 (IBA-1)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号和核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/BDNF/血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达,进而缓解焦虑和抑郁样行为^[26]。在甲基乙二醛诱导的模型中,ig 给予橙皮苷 (200 mg/kg) 与反式白藜芦醇联合使用 8 周,能改善甲基乙二醛引起的抑郁样行为,可以减少活性氧 (ROS) 生成以发挥抗氧化作用,调节 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤 2 (Bax/Bcl-2) 比值、抑制 Caspase-3 活性发挥抗凋亡作用,并且能降低促炎因子 IL-6、升高抗炎因子 IL-10 以抗炎,同时恢复乙二醛酶系统功能,并激活 Keap1/Nrf2/HO-1 通路^[27]。橙皮苷能够借助抗炎作用参与抗抑郁过程,其在调控炎症反应以减轻神经损伤的同时,与抗抑郁效应形成关联,这为进一步探究其抗炎机制在抗抑郁中的具体作用提供了参考。

5 调节肠-脑轴

越来越多的证据表明,肠道微生物群可能与宿主大脑相互作用,并在神经精神疾病的发病机制中发挥关键作用^[28]。实验表明,肠道微生物系统结构的紊乱在抑郁症中起着至关重要的作用;肠-脑轴表现出消化系统和中枢神经系统之间的潜在联系;通过靶向肠道微生物益生菌并结合肠-脑轴机制来治疗疾病已成为一种新兴趋势^[29]。为了确定橙皮苷对抑郁行为的药理影响,Liang 等^[30]探讨橙皮苷对抑郁行为的影响和肠-脑轴相关机制,慢性不可预测轻度应激模型大鼠 ig 给予橙皮苷 50 mg/kg,连续 21 d,结果显示橙皮苷可改善慢性不可预测轻度

应激大鼠的抑郁样行为,上调脑组织中 5-羟色胺和脑源性神经营养因子水平,改善结肠组织病理,调节肠道菌群结构,提示其改善抑郁可能与调控肠-脑轴相关,提示橙皮苷对大鼠抑郁行为的有益作用机制可能与抑制 BDNF、5-HT 的表达以及保护肠道微生物群有关。在慢性轻度应激诱导的小鼠模型中,ig 给予扁实柠檬果皮提取物(含橙皮苷等成分,其中橙皮苷的占比较高)可逆转慢性轻度应激引发的抑郁、焦虑样行为,其机制与改善肠道菌群失衡有关,能恢复因慢性轻度应激导致的拟杆菌门减少、厚壁菌门增加等菌群结构异常^[31],提示橙皮苷可以作为天然抗抑郁药物来源预防和治疗抑郁症的潜力。

6 抑制氧化应激

炎症与线粒体中自由基的过度生成密切相关,这个过程被称为氧化应激。氧化应激在情绪应激、抑郁以及伴随的行为异常的病理生理过程中起着关键作用^[32]。Zhu 等^[33]探讨橙皮苷调节糖尿病大鼠抑郁症样行为的机制和信号通路,并确定橙皮苷的潜在靶点。链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠经橙皮苷(50、150 mg/kg) ig 给药 10 周后,呈现出抗抑郁、抗焦虑效果,解毒酶糖醇解酶 1(Glo-1)水平升高,晚期糖基化终产物/晚期糖基化终产物受体(AGEs/RAGE)轴和大脑氧化应激受到抑制,Nrf2 水平增加且其靶基因上调。体外实验中,Nrf2 抑制剂可逆转橙皮苷的保护作用及对 Nrf2、Glo-1 水平的调节,提示橙皮苷的改善作用可能与激活 Nrf2/ARE 途径、增强 Glo-1 相关。不仅如此,橙皮苷还可激活 Nrf2/ARE 途径增加细胞质 p-Nrf2 和细胞核 Nrf2,升高靶基因 Glo-1 和 γ -GCS 的 mRNA 和蛋白质表达,且通过蛋白激酶 C(PKC)激活和糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)抑制增加细胞核 Nrf2 磷酸化,从而改善糖尿病相关焦虑和抑郁样行为^[34]。Mohammed 等^[35]在利血平诱导的抑郁症大鼠模型中,发现橙皮苷纳米颗粒可减轻皮质和海马的氧化应激,ig 给予橙皮苷纳米颗粒 50 mg/kg,持续 21 d,可恢复钠钾 ATP 酶活性和单胺氧化酶、乙酰胆碱酯酶活性的异常变化,从而发挥抗抑郁作用。这些发现突出了橙皮苷在减轻抑郁症状大鼠模型的潜在病因学方面的治疗潜力,值得进一步研究橙皮苷在不同剂量和治疗持续时间下使用的潜在协同作用。

7 调控细胞信号通路

抑郁症的发病机制复杂,涉及多种信号转导途

径和分子变化。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)途径是神经元中的重要信号传导途径,在大脑情绪相关区域广泛表达^[36]。PI3K/Akt 途径的激活对于神经元的成熟、发育和突触可塑性至关重要^[37]。在慢性应激抑郁模型大鼠中,连续 28 d ip 给予橙皮苷 5~20 mg/kg,结果证实橙皮苷的抗抑郁作用主要通过调控蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)通路介导。模型组大鼠海马损伤显著,伴随抑郁样行为加剧、凋亡增加、皮质酮和 IL-6 升高、5-HT 降低,且 Akt、mTOR 磷酸化水平下调;橙皮苷干预可剂量相关逆转上述异常,显著上调 p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 水平,高剂量效果与氟西汀相当,且 Akt 抑制剂可削弱其作用,提示橙皮苷通过激活 Akt/mTOR 通路减轻海马损伤和神经凋亡,调节相关神经内分泌和炎症因子、神经递质水平,从而改善抑郁样行为^[38]。研究显示,橙皮苷可通过减少抑郁症大鼠海马神经细胞凋亡,同时调控海马组织中糖皮质激素受体和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 的表达,改善大鼠的抑郁样行为,从而发挥抗抑郁作用^[16]。可见橙皮苷可通过调控相关细胞信号通路参与抗抑郁过程,其具体机制仍需进一步研究明确。

8 结语

抑郁症作为一种高发的慢性复发性精神疾病,其防治一直是研究热点。橙皮苷作为广泛存在于中药中的天然黄酮类成分,近年来被证实具有一定的抗抑郁潜力。其作用机制涉及多个方面:通过调节单胺类神经递质的水平改善神经传递功能以缓解应激反应,上调 BDNF 表达以促进神经可塑性,同时抑制神经炎症反应、减轻氧化应激损伤,并可能通过调控肠-脑轴平衡间接发挥作用。这些机制并非孤立存在,而是相互交织、协同作用,共同构成了橙皮苷抗抑郁的复杂网络。

然而,目前关于橙皮苷抗抑郁的研究仍存在局限性:现有研究多集中于动物模型和体外细胞实验,临床转化证据相对匮乏,其在人体中的具体疗效、作用剂量尚未明确。因此,未来研究可重点关注以下方向:一是结合转录组学、代谢组学等多组学技术,系统解析橙皮苷在调控神经递质失衡、炎症反应等过程中的分子网络机制,明确关键作用靶点,并进行验证;二是针对橙皮苷口服生物利用度低、易受肠道代谢影响等问题,开发新型递送系统,以提高其生物利用度和中枢靶向性;三是设计开展

大规模临床对照试验,评估橙皮苷在不同类型抑郁患者中的疗效,同时关注不同剂量、给药周期下的疗效差异和长期安全性;四是探索橙皮苷与现有抗抑郁药物或其他具有神经保护作用的天然产物联合应用的潜力,研究协同效应和可能的交互作用机制。此外,还需关注橙皮苷的提取工艺对其活性成分和抗抑郁效果的影响,建立标准化的质量控制体系。

总之,橙皮苷作为一种来源广泛、安全性较高的天然产物,其多靶点、多途径的抗抑郁特性展现出良好的研究前景。通过深入探究上述关键问题,有望为橙皮苷的临床应用提供更坚实的理论基础,为抑郁症的防治开辟新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bremshey S, Groß J, Renken K, *et al.* The role of serotonin in depression-A historical roundup and future directions [J]. *J Neurochem*, 2024, 168(9): 1751-1779.
- [2] 抑郁障碍(抑郁症)[EB/OL]. (2025-08-29)[2025-09-02]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [3] Liu Q, He H, Yang J, *et al.* Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134-140.
- [4] Qu S, Yu Z, Zhou Y, *et al.* Gut microbiota modulates neurotransmitter and gut-brain signaling [J]. *Microbiol Res*, 2024, 287: 127858.
- [5] He J G, Zhou H Y, Wang F, *et al.* Dysfunction of glutamatergic synaptic transmission in depression: Focus on AMPA receptor trafficking [J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2022, 3(2): 187-196.
- [6] Saggu S, Pless A, Dew E, *et al.* Monoamine signaling and neuroinflammation: Mechanistic connections and implications for neuropsychiatric disorders [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1543730.
- [7] 张子韵, 黄园园, 周素妙, 等. 单胺类神经递质介导肠道菌群在抑郁症发生发展中的研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(6): 1263-1266.
- [8] Li X, Huang W, Tan R, *et al.* The benefits of hesperidin in central nervous system disorders, based on the neuroprotective effect [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114222.
- [9] 杨萍, 黄清杰, 李喜香, 等. 橙皮苷药理作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7222-7231.
- [10] Xie L, Gu Z, Liu H, *et al.* The anti-depressive effects of hesperidin and the relative mechanisms based on the NLRP3 inflammatory signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1251-1261.
- [11] Jiang Y, Zou D, Li Y, *et al.* Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, 15(10): 1203.
- [12] Lee B, Choi G M, Sur B. Antidepressant-like effects of hesperidin in animal model of post-traumatic stress disorder [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(1): 39-46.
- [13] 张珺, 夏宇杰, 杨咏琪, 等. AMPA 受体亚基 GluA4 在脑功能和神经精神疾病中的作用 [J]. *赣南医学院学报*, 2024, 44(5): 464-469.
- [14] Wu Q L, Gao Y, Li J T, *et al.* The role of AMPARs composition and trafficking in synaptic plasticity and diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(8): 2489-2504.
- [15] Luo Y, Fan H, Tan X, *et al.* Hesperetin rescues emotional memory and synaptic plasticity deficit in aged rats [J]. *Behav Neurosci*, 2021, 135(6): 721-731.
- [16] 陈曦, 曹慧, 胡力. 橙皮苷对抑郁症大鼠海马神经细胞凋亡、GR 及 NR2B 的影响 [J]. *中国药师*, 2020, 23(11): 2118-2122.
- [17] Pang B, Cao T. Hesperidin produces antidepressant effects by activating AMPA receptor: Enhancing synaptic proteins to promote hippocampal neuronal activities [J]. *Behav Pharmacol*, 2025, 36(2-3): 127-136.
- [18] He T, Wu Z, Zhang X, *et al.* A bibliometric analysis of research on the role of BDNF in depression and treatment [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1464.
- [19] Ciałowicz E M, Wiatr M, Ciałowicz M, *et al.* BDNF impact on biological markers of depression-role of physical exercise and training [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(14): 7553.
- [20] Antunes M S, Souza L C, Ladd F V L, *et al.* Hesperidin ameliorates anxiety-depressive-like behavior in 6-OHDA model of Parkinson's disease by regulating striatal cytokine and neurotrophic factors levels and dopaminergic innervation loss in the striatum of mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3027-3041.
- [21] Makvandi A A, Khalili M, Roghani M, *et al.* Hesperetin ameliorates electroconvulsive therapy-induced memory impairment through regulation of hippocampal BDNF and oxidative stress in a rat model of depression [J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 117: 102001.
- [22] Yirmiya R. The inflammatory underpinning of depression: An historical perspective [J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 122: 433-443.
- [23] Cao H, Yang D, Nie K, *et al.* Hesperidin may improve depressive symptoms by binding NLRP3 and influencing

- the pyroptosis pathway in a rat model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 952: 175670.
- [24] Salama A, Gouda M S O, Yassen N N, *et al.* Immunoregulatory role of hesperidin against ovalbumin (OVA)-induced bronchial asthma and depression in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(5): 3363-3378.
- [25] Sato M, Okuno A, Ishisono K, *et al.* Dietary hesperidin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in male mice [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2022, 15: 11786469221128697.
- [26] Kwatra M, Ahmed S, Gawali B, *et al.* Hesperidin alleviates chronic restraint stress and lipopolysaccharide-induced hippocampus and frontal cortex damage in mice: Role of TLR4/NF- κ B, p38 MAPK/JNK, Nrf2/ARE signaling [J]. *Neurochem Int*, 2020, 140: 104835.
- [27] Kim S H, Hong S M, Ko E J, *et al.* Neuroprotective effects of a combination of dietary trans-resveratrol and hesperidin against methylglyoxal-induced neurotoxicity in a depressive amnesia mouse model [J]. *Nutrients*, 2025, 17(9): 1548.
- [28] Deng Y, Zhou M, Wang J, *et al.* Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: Disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain [J]. *Gut Microbes*, 2024, 13(1): 1-16.
- [29] Zhu F, Tu H, Chen T. The microbiota-gut-brain axis in depression: The potential pathophysiological mechanisms and microbiota combined antidepressant effect [J]. *Nutrients*, 2022, 14(10): 2081.
- [30] Liang H Q, Chen S D, Wang Y J, *et al.* Effect of hesperidin on chronic unpredictable mild stress-related depression in rats through gut-brain axis pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 31(10): 908-917.
- [31] Tsai P H, Wu P C, Li H R, *et al.* Hiram lemon (*Citrus reticulata* var. *depressa*) modulates the gut-brain axis in a chronic mild stress-induced depression mouse model [J]. *Food Funct*, 2023, 14(16): 7535-7549.
- [32] Gorlova A, Svirin E, Pavlov D, *et al.* Understanding the role of oxidative stress, neuroinflammation and abnormal myelination in excessive aggression associated with depression: Recent input from mechanistic studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 915.
- [33] Zhu X, Liu H, Liu Y, *et al.* The antidepressant-like effects of hesperidin in streptozotocin induced diabetic rats by activating Nrf2/ARE/glyoxalase 1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1325.
- [34] Zhu X, Zhang Y M, Zhang M Y, *et al.* Hesperetin ameliorates diabetes-associated anxiety and depression-like behaviors in rats via activating Nrf2/ARE pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1969-1983.
- [35] Mohammed H S, Hosny E N, Sawie H G, *et al.* Assessment of the therapeutic potential of hesperidin and quercetin nanoparticles on oxidative stress, enzyme activities, trophic factors, and monoamines in an animal model of depression [J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(4): 203.
- [36] Guo N, Wang X, Xu M, *et al.* PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107300.
- [37] Arenas Y M, Felipe V. Sustained hyperammonemia activates NF- κ B in Purkinje neurons through activation of the TrkB-PI3K-AKT pathway by microglia-derived BDNF in a rat model of minimal hepatic encephalopathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(6): 3071-3085.
- [38] 雷雨, 刘伟, 包黎. 橙皮苷对慢性应激抑郁模型大鼠海马组织 Akt/mTOR 信号通路调节机制的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(12): 2548-2553.

[责任编辑 解学星]