

高脂饮食与抑郁症的相关性及机制研究进展

李晓娜^{1*}, 张梦婷¹, 王玉婕¹, 赵彦鑫¹, 任 蓁^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院护理部, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年4月16日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

抑郁症是严重精神疾病之一, 因其患病率高、复发率高以及自杀致残率高的特点给社会带来极大负担。如今快节奏生活导致人们承受更大的心理压力, 更有甚者会导致抑郁症、焦虑症以及躁郁症等精神疾病的发生。已有确凿证据, 饮食习惯与抑郁的关系紧密相关, 不当饮食是抑郁症的危险因素, 健康饮食对抑郁症具有积极正面的影响。同时, 抑郁症患者常出现营养问题, 如肥胖和代谢综合征等。随着人们生活水平的提高, 饮食多元化的发展, 高脂饮食在饮食结构中所占比例越来越大, 而高脂饮食可导致动物出现焦虑抑郁的情绪已得到广泛证实, 但高脂饮食对抑郁症的影响机制尚不明确。本文基于过往文献资料综述梳理了高脂饮食与抑郁症之间的关联性, 及高脂饮食诱导抑郁症的发病机制。

关键词

高脂饮食, 抑郁症, 色氨酸, 氧化应激

Research Progress in the Correlation and Mechanism between High-Fat Diet and Depression

Xiaona Li^{1*}, Mengting Zhang¹, Yujie Wang¹, Yanxin Zhao¹, Zhen Ren^{2#}

¹Graduate school, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Nursing Department, The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 16th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李晓娜, 张梦婷, 王玉婕, 赵彦鑫, 任蓁. 高脂饮食与抑郁症的相关性及机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7754-7760. DOI: 10.12677/acm.2023.1351083

Abstract

Depression is one of the serious mental illnesses, which brings a great burden to the society because of its high prevalence, high relapse rate and high disability rate of suicide. Today's fast-paced life leads to greater psychological stress, which can even lead to depression, anxiety and bipolar disorder. It has been conclusively proven that dietary habits are closely related to depression, that improper diet is a risk factor for depression, and that a healthy diet has a positive impact on depression. Also, depressed patients often have nutritional problems, such as obesity and metabolic syndrome. With the improvement of people's living standards and the development of diversified diets, high-fat diets are taking up an increasing proportion of the dietary structure, and it has been widely confirmed that high-fat diets can lead to anxiety and depression in animals, but the mechanism of the effect of high-fat diets on depression is unclear. This paper compares the association between high-fat diet and depression and the pathogenesis of high-fat diet-induced depression based on a review of previous literature.

Keywords

High-Fat Diet, Depression, Tryptophan, Oxidative Stress

Copyright © 2023 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

世界卫生组织调查表明,在全球范围内,约有三亿五千万人深受抑郁困扰,近十年内,抑郁症患者增长近 18% [1]。调查表明我国自 1990 年至 2019 年,抑郁症发病数和伤残调整寿命年分别增加了 31.0% 和 37.8%,且女性发病率高于男性[2]。抑郁症已经成为全球公共卫生问题之一。饮食与抑郁症密切相关,具有良好的饮食摄入习惯的人群,其患病率更低[3]。近期研究发现高脂饮食(High-fat diet, HFD)是情绪障碍发病的危险因素[4],然而高脂饮食对于抑郁症的具体影响机制尚不明确,可能与脂质组学代谢、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺(The hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴、肠道菌群-肠道-脑(Microbiota-Gut-Brain, MGB)轴、色氨酸代谢、脑源性营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、氧化应激调节等有关[5]。本文对近年来报道的高脂饮食诱发抑郁症可能机制进行全面综述,以期对抑郁症患者的饮食干预提供相关理论依据。

2. 高脂饮食与抑郁症

高脂饮食是指饮食中脂肪含量摄入过高的饮食方式。随着人们生活水平不断上升,人们的饮食习惯越来越西方化,即高脂饮食化。由高脂饮食导致的抑郁症在欧洲始终保持高发病率的趋势,近年来亚洲发病率也在不断上升,这可能与饮食习惯改变密切相关[6]。研究发现,富含复合碳水化合物、omega-3 脂肪酸、B 族维生素和几种氨基酸的地中海饮食与抑郁症的发病率呈负相关,而含糖饮料、加工食品和富含饱和脂肪酸的食物,与抑郁症发病率增加有关[7]。

高脂饮食是肥胖/超重、糖尿病以及高脂血症等代谢性疾病的危险因素,也可诱发焦虑抑郁等情绪障碍性疾病。流行病学调查显示,近年来抑郁症和代谢性疾病共病现象呈上升趋势[8]。抑郁症导致代谢性

疾病的发病风险增加,而另一方面患有代谢性疾病的患者焦虑抑郁情绪发生率也有所提升[9]。高脂饮食在代谢性疾病共病抑郁症中起到的潜在作用将成为未来科学研究的热点。研究高脂饮食对抑郁症具体影响机理,能够对抑郁症患者在饮食上给予指导和帮助,同时,为开发抗抑郁食品提供理论依据。

3. 高脂饮食型抑郁症相关发病机制

3.1. 脂质组学

脂质组学在精神疾病的诊断、治疗以及预后具有极其重要的意义。研究表明,重度抑郁症患者高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和总胆固醇下降,磷脂酰乙醇胺,磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺,磷脂酰肌醇等脂质含量增加,并且与抑郁症严重程度呈显著正相关[10] [11]。对重度抑郁症患者和双向抑郁症患者进行脂质谱分析,结果表明13种脂质可用来区分重度抑郁症和双向抑郁症[12]。Shingo Nakajima 等人给予小鼠高脂饮食八周以上,小鼠在开放场、社会互动测试和认知功能测试中表现出焦虑抑郁样行为,结果表明脂质成分是高脂饮食诱导的肥胖中焦虑样行为的主要原因。其可能与不饱和脂肪酸结合的外周磷脂水平降低和前额叶皮层中谷氨酸系统的改变有关[13]。Gianluca Sighinolfi 等人通过对小鼠进行高脂饮食喂养,发现HFD会迅速改变小鼠脂质组结构,并且这种由饮食引起的后遗症不可逆[14]。过氧化物酶体增殖物激活受体PPAR是调节脂肪细胞分化的关键转录因子之一,核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)激动剂具有一定抗抑郁作用,Cong-Cong Fu 等人用HFD喂养雄性C57BL/6J小鼠,发现小鼠抑郁样行为增加,其可能的机制是高脂饮食导致小鼠神经元特异性PPAR γ 缺乏,进而诱发抑郁样行为[15]。

3.2. 炎症反应

已有动物研究表明,慢性暴露于高脂饮食状态下会特异性诱发炎症相关的抑郁样行为[16]。邓祖跃等人以高脂饮食联合不可预知刺激建立高脂血症抑郁症小鼠模型,结果表明高脂饮食使得抑郁症状出现更早且更严重,其可能的机制是高脂血症通过活化P2X7R/NLRP3炎症小体途径增加IL-1 β 的释放,进而诱导抑郁症发生[17]。Fernanda B Lorena 等人发现给予大鼠高脂饮食8个月,大鼠出现抑郁和焦虑样行为,肥胖大鼠的前额叶皮层NFKb、MMP9、CC12、PPARb和PPARg炎症相关基因表达增加[18]。Camila P Almeida-Suhett 等人长期给予48只雄性C57BL/6J小鼠高脂饮食,结果表明高脂饮食导致小鼠海马和杏仁核IL-1 β 的表达增加,导致小鼠出现认知缺陷和焦虑样行为,但并未观察到IL-1 β 与抑郁样行为呈正相关的递增状态。而Wei Wang 等人证明海马和前额叶皮层中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 因子的水平与抑郁样行为显著相关[19]。高脂饮食通过诱导神经炎症导致小鼠抑郁样行为可能的机制还有:①高脂饮食能够诱导神经炎症,激活海马神经元中的转录因子CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β),进而抑制BDNF的表达,导致雄性小鼠出现抑郁样行为[20];②高脂饮食能够增加大鼠海马中关键促炎细胞因子,驱动的海马中血清素转运蛋白(Serotonin transporter, SERT)表达的增加,诱导大鼠抑郁样行为发生[21]。

3.3. HPA 轴

高脂饮食能够诱发小鼠HPA轴处于亢进状态,HPA轴功能亢进是抑郁症的主要发病机制之一[22]。其可能与糖皮质激素增加所致的胰岛素抵抗、褪黑素受体表达下降、海马组织和脂肪细胞结构和功能损伤有关[23],或与下丘脑释放大量促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)释放激素,诱导垂体合成并释放大量ACTH,刺激肾上腺皮质分泌,增加血液中皮质酮水平有关[24],这也进一步引发了肥胖群体严重抑郁症的发展。高脂饮食喂养母体子代的杏仁核、海马、室旁核等核团及其相应促肾上腺皮质激素释放因子(Corticotropinreleasing factor, CRF)等神经递质系统发生程序化改变,进而调控HPA轴

[25]。Yeshwant Kurhe 等人给予小鼠高脂饮食 14 周, 小鼠出现明显的焦虑抑郁样行为, 其可能的机制是高脂饮食造成小鼠 HPA 轴亢进, 血浆皮质酮和血浆瘦素水平增加, 脑氧化应激升高, 显示出抑郁和焦虑行为改变[26]。同时, 在生命早期给予母体高脂饮食, 其子代面对不同类型应激事件时也会出现 HPA 轴特异性反应, 如对心理性(束缚)、免疫性应激反应亢进等, 然而对代谢性应激(如胰岛素所致低血糖)应答却并未发生显著改变。当然也有部分研究证明, 脂质组学和抑郁症之间的关系可能是通过 HPA 轴和免疫系统的失调过程来介导的[27], 有待研究。

3.4. 色氨酸代谢

色氨酸(Tryptophan, TRP)代谢与抑郁症相关的大脑神经系统氧化损伤, 炎症, 线粒体功能障碍, 细胞毒性, 兴奋性毒性, 神经毒性和神经可塑性降低有关。高脂饮食会导致色氨酸代谢失调。高脂饮食诱导抑郁症可能与色氨酸 3 条代谢途径有关: ① 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)途径; ② 犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)代谢途径; ③ 微生物代谢-吲哚相关途径: 一方面, 色氨酸或 Kyn 在脑内产生犬尿氨酸和喹啉酸, 影响细胞外谷氨酸水平, 诱发焦虑和压力相关疾病。另一方面, Trp 代谢会造成血浆和尿液中 Trp 水平下降、引哚胺 2, 3-双加氧酶 1 (Indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)活性增加和 5-HT 水平上升, 导致大脑 Trp 和 5-HT 产生不足, 进而导致抑郁[28]。Juliane Zemdegs 等人通过给予小鼠高脂饮食, 小鼠出现代谢及焦虑症样/抑郁样症状后, 测试选择性 5-HT 再摄取抑制剂依他普仑对高脂饮食诱导的代谢和行为异常是否有改善作用, 结果表明高脂饮食能够损伤海马中 5-HT 介导的神经传递途径, 进而诱导小鼠焦虑抑郁样行为[29]。一项关于色氨酸代谢与肥胖患者亚临床抑郁症状关系初步研究证实, 肥胖导致血清高敏 C 反应蛋白水平上升, TRP 和吲哚, 特别是吲哚-3-甲醛浓度降低与抑郁症状相关[30]。Adriano 等人发现高脂饮食能够刺激 IDO 诱导 TRY 分解代谢, 从而合成 KYN 和其他色氨酸分解代谢物, 诱导肥胖症中神经精神症状的发作[31]。

3.5. 脑源性营养因子

海马是认知/情感功能调控的关键脑区之一, BDNF 是海马神经可塑性的重要调节分子。张红玉等人给予小鼠高脂饮食分别喂养 23 周、37 周, 两个年龄组的小鼠都表现出明显的焦虑/抑郁样行为, 其可能的机制是高脂饮食引起小鼠海马 BDNF 水平、NMDAR 受体数量降低, 进而减少海马神经新生, 引起中枢胰岛素抵抗, 诱导小鼠情感损伤效应[32]。BDNF 在神经系统中广泛表达, 与大脑功能有密切联系。BDNF 有 proBDNF 和 matureBDNF 两种亚型。同时 proBDNF/mature BDNF 平衡也对维持大脑功能有重要意义。熊静等人采用长期高脂饮食喂养 C57BL/6 小鼠, 结果表明高脂饮食小鼠抑郁样行为增加, 高脂饮食会导致小鼠脑内 proBDNF 上调, mature BDNF 下调, proBDNF/mature BDNF 比率升高。其可能的机制是 proBDNF-p75NTR 通路上调和 mature BDNF-TrkB 通路下调, 进而抑制神经细胞增殖分化, 促进神经细胞凋亡和抑制神经发生, 损伤大脑功能[33]。因此, BDNF 介导的海马神经营养功能失调已成为高脂饮食诱导抑郁样行为的关键机制之一。

3.6. 氧化应激

目前氧化应激参与高脂饮食诱导抑郁症的机制已得到揭示。高脂饮食会导致脂肪细胞产生过量活性氧(Reactive oxygen species, ROS), 过量 ROS 的产生降低了抗氧化系统的基因的表达, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶等, 进而损伤神经细胞成分并导致神经功能异常, 诱导焦虑抑郁症等精神疾病发生。Ahmad Ganji 等人给予小鼠高脂饮食 12 周, 实验结果表明 HFD 显著增加了血清丙二醛水平, 并显著降低了总谷胱甘肽水平, 诱发小鼠焦虑抑郁样行为[34]。Redouane Rebai 等人以高

脂饮食喂养小鼠 14 周, 小鼠出现抑郁样行为, 高脂饮食能够提高前额皮质和海马体中硫代巴比妥酸反应物质水平, 降低抗氧化系统的基因的表达, 增加大脑前额叶皮层和海马体氧化应激水平[35]。氮氧化物(Nitrogen oxide, NOX)是 ROX 的主要产生者, 抑制 NOX 的表达, 可以抑制 ROX 的产生。当然高脂饮食除通过增加氮氧化物外, 也可通过破坏 NOX/Nrf2 氧化还原平衡, 诱发脑损伤和相关情绪功能障碍[36]。

3.7. 其他

小鼠成年期间长期摄入高脂肪饮食会通过 MGB 诱导神经行为恶化, 如焦虑和抑郁样行为、学习记忆以及社会行为障碍[37], MGB 作为肠道和大脑之间的沟通渠道, 可通过多种途径影响中枢神经系统疾病的发病过程[38]。其可能的机制为: ① 高脂饮食喂养小鼠的肠道微生物稳态受损, 如厚壁菌门的瘤胃球菌和阿克曼化南菌丰度变化, 肠道粘液发生降解, 粘液层厚度减少, 结肠中紧密连接蛋白的表达减少, 损害肠道屏障的完整性, 进而通过全身和神经元炎症诱发神经行为障碍; ② 肠道微生物群多样性减少, 肠道群落内某些与神经行为改变相关的菌群变化, 如 *Prevotellaceae_NK3B31_group* 和 *Ruminococcus* 等; ③ 高脂饮食喂养小鼠的海马和皮质中与突触可塑性相关的基因的表达降低, 如与血脑屏障相关的紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occludin 相关基因的转录本在长期摄入高脂饮食后海马体和前额叶皮层均减少。

Sophie Dutheil 等人给予小鼠高脂饮食 4 周, 小鼠出现与抑郁症慢性应激模型中相似的焦虑和快感缺失表现。高脂饮食改变了能量稳态和胰岛素/mTORC1 信号通路, 破坏突触可塑性和胰岛素信号/葡萄糖稳态的细胞内级联反应(如细胞外信号调节激酶, P70S6K 等), 提高皮质酮水平, 升高炎症细胞因子水平[39]。Yong Li 等人以高脂饮食喂养小鼠 8 周后, 小鼠出现相应的抑郁焦虑样行为, 其可能的机制为高脂饮食通过抑制 AMP 活化蛋白激酶磷酸化和促进 mTOR 向磷酸化转变以抑制自噬, 从而导致小鼠出现抑郁和焦虑样行为[40]。近年来, 越来越多的研究发现, 表观遗传学在焦虑抑郁情绪产生中起到重要作用[41]。DNA 甲基化是表观遗传学的重要机制之一, 其能够影响基因的表达并遗传给子代。研究表明, 父亲和母亲高脂饮食可引起子代小鼠骨骼肌 *Pgc-1 α* 启动子 CpG-260 位点高甲基化, 从而引起子代肥胖及糖代谢异常的易感性[42]。糖脂代谢紊乱与抑郁症存在互为因果的双向关系, 因此高脂饮食是否能够通过表观遗传学诱导抑郁症将是未来的热点研究对象。

4. 小结

高脂饮食是肥胖、糖尿病以及代谢综合征等多种代谢性疾病的危险因素之一, 现代研究表明高脂饮食可诱发相关抑郁疾病的发生, 其可能的机制包括调节脂质组学、炎症、HPA、MGB、色氨酸代谢、BDNF、氧化应激等。高脂饮食对抑郁症的影响存在多途径, 多靶点的交叉特性, 以目前的数据来看, 健康的饮食习惯有利于更好预防和控制抑郁症的发生发展, 饮食指导将成为抑郁症的有效干预措施之一。同时, 高脂饮食也对部分基础代谢性疾病并发抑郁症的研究有重要的指导意义。然而由于人们对高脂饮食所导致的抑郁症疾病认识尚且有限, 相关高脂饮食食物对抑郁症疾病的具体发病机制也有待研究, 未来仍需进一步探索。

基金项目

国家自然科学基金委员会面上项目(82274405), 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020-130)。

参考文献

- [1] 陈知予. 健康传播视域下《人民日报》抑郁症报道研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安工业大学, 2022.
- [2] 马晓梅, 王瑾瑾, 徐学琴, 等. 中国居民 1990 年与 2019 年抑郁症疾病负担情况比较[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(10): 1345-1347.

- [3] Lim, E., Davis, J. and Chen, J.J. (2021) The Association of Race/Ethnicity, Dietary Intake, and Physical Activity with Depression. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, **8**, 315-331. <https://doi.org/10.1007/s40615-020-00784-w>
- [4] 王慧, 周佳, 夏振江, 等. 高脂饮食诱导情绪障碍及药物干预研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3596-3600.
- [5] Wu, T., Liu, R., Zhang, L., Rifky, M., et al. (2022) Dietary Intervention in Depression—A Review. *Food & Function*, **13**, 12475-12486. <https://doi.org/10.1039/D2FO02795J>
- [6] Cho, H.-W. and Chu, C. (2017) Depression among Middle-Aged Persons. *Osong Public Health and Research Perspectives*, **8**, 105-107. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2017.8.2.01>
- [7] Vicinanza, R., Bersani, F.S., D'Ottavio, E., et al. (2020) Adherence to Mediterranean Diet Moderates the Association between Multimorbidity and Depressive Symptoms in Older Adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **88**, Article ID: 104022. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104022>
- [8] 李仁实, 华梦羽, 庄向华, 等. 糖尿病合并抑郁发病机制的研究进展[J]. 医学信息, 2022, 35(23): 166-170.
- [9] 贾颖. 抑郁症和肥胖症共同生物标记物的研究现状[J]. 医学信息, 2022, 35(6): 68-72.
- [10] Stuchtey, F.C., Block, A., Osei, F. and Wippert, P.-M. (2022) Lipid Biomarkers in Depression: Does Antidepressant Therapy Have an Impact? *Healthcare*, **10**, Article No. 333. <https://doi.org/10.3390/healthcare10020333>
- [11] Liu, X., Li, J., Zheng, P., et al. (2016) Plasma Lipidomics Reveals Potential Lipid Markers of Major Depressive Disorder. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **408**, 6497-6507. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9768-5>
- [12] Zhang, T., Guo, L., Li, R., et al. (2022) Alterations of Plasma Lipids in Adult Women with Major Depressive Disorder and Bipolar Depression. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 927817. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.927817>
- [13] Nakajima, S., Fukasawa, K., Gotoh, M., Murakami-Murofushi, K. and Kunugi, H. (2020) Saturated Fatty Acid Is a Principal Cause of Anxiety-Like Behavior in Diet-Induced Obese Rats in Relation to Serum Lysophosphatidyl Choline Level. *International Journal of Obesity*, **44**, 727-738. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0468-z>
- [14] Sighinolfi, G., Clark, S., Blanc, L., Cota, D. and Rhourri-Frih, B. (2021) Mass Spectrometry Imaging of Mice Brain Lipid Profile Changes Over Time under High Fat Diet. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19664. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97201-x>
- [15] Fu, C.-C., Zhang, X.-Y., Xu, L., et al. (2022) PPAR γ Dysfunction in the Medial Prefrontal Cortex Mediates High-Fat Diet-Induced Depression. *Molecular Neurobiology*, **59**, 4030-4043. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02806-6>
- [16] Cardinal, P., de Oliveira, C.M., Sauvant, J., et al. (2021) A New Experimental Design to Study Inflammation-Related Versus Non-Inflammation-Related Depression in Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 290. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02330-9>
- [17] 邓祖跃. 高脂血症诱发大鼠抑郁样作用及其机制[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江工业大学, 2015.
- [18] Lorena, F.B., do Nascimento, B.P.P., Camargo, E.L.R.A., et al. (2021) Long-Term Obesity Is Associated with Depression and Neuroinflammation. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **5**, 537-548. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000400>
- [19] Wang, W., Yang, J., Xu, J., et al. (2022) Effects of High-Fat Diet and Chronic Mild Stress on Depression-Like Behaviors and Levels of Inflammatory Cytokines in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Rats. *Neuroscience*, **480**, 178-193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.11.015>
- [20] Li, Y., Chen, H., Wang, J., et al. (2022) Inflammation-Activated C/EBP β Mediates High-Fat Diet-Induced Depression-Like Behaviors in Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 1068164. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1068164>
- [21] Hersey, M., Woodruff, J.L., Maxwell, N., et al. (2021) High-Fat Diet Induces Neuroinflammation and Reduces the Serotonergic Response to Escitalopram in the Hippocampus of Obese Rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, **96**, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.010>
- [22] 傅继华, 郑文卿, 谢生荣, 等. 高脂饮食结合慢性应激对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及胰岛素抵抗的影响[J]. 现代预防医学, 2009, 36(17): 3254-3256.
- [23] 王登. Neu-p11 和当归芍药散对高脂饲料喂养的慢性应激大鼠糖脂代谢的影响及 HPA 轴相关机制研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学(原名: 甘肃中医学院), 2015.
- [24] 覃英梅, 王强, 尹玮, 潘红丹. 基于 HPA 轴探讨二甲双胍对糖尿病合并抑郁症大鼠抑郁行为的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(11): 1213-1216.
- [25] 林源绍, 李晓峰, 李盛黎, 等. 生命早期母体高脂饮食对子代 HPA 轴的远期效应及其表观遗传机制[Z]. 2020.
- [26] Kurhe, Y., Mahesh, R. and Devadoss, T. (2015) QCM-4, a 5-HT $_3$ Receptor Antagonist Ameliorates Plasma HPA Axis Hyperactivity, Leptin Resistance and Brain Oxidative Stress in Depression and Anxiety-Like Behavior in Obese Mice.

- Biochemical and Biophysical Research Communications*, **456**, 74-79. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.11.036>
- [27] Walther, A., Cannistraci, C.V., Simons, K., *et al.* (2018) Lipidomics in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **9**, Article 459. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00459>
- [28] Shi, J., Zhao, D., Song, S., *et al.* (2020) High-Meat-Protein High-Fat Diet Induced Dysbiosis of Gut Microbiota and Tryptophan Metabolism in Wistar Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 6333-6346. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00245>
- [29] Zemdegs, J., Quesseveur, G., Jarriault, D., *et al.* (2016) High-Fat Diet-Induced Metabolic Disorders Impairs 5-HT Function and Anxiety-Like Behavior in Mice. *British Journal of Pharmacology*, **173**, 2095-2110. <https://doi.org/10.1111/bph.13343>
- [30] Delgado, I., Cussotto, S., Anesi, A., *et al.* (2022) Association between the Indole Pathway of Tryptophan Metabolism and Subclinical Depressive Symptoms in Obesity: A Preliminary Study. *International Journal of Obesity*, **46**, 885-888. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01049-0>
- [31] Chaves Filho, A.J.M., Lima, C.N.C., Vasconcelos, S.M.M., *et al.* (2018) IDO Chronic Immune Activation and Tryptophan Metabolic Pathway: A Potential Pathophysiological Link between Depression and Obesity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **80**, 234-249. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.035>
- [32] 张红玉. 高脂饮食对 C57BL/6J 小鼠认知情感功能的影响及其机制探索[D]: [硕士学位论文]. 南京: 东南大学, 2019.
- [33] 邢维昊, 张婕, 巫晓宇, 等. 脑源性神经营养因子与神经炎症在神经退行性疾病中的作用研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(10): 21-24.
- [34] Ganji, A., Salehi, I., Sarihi, A., Shahidi, S. and Komaki, A. (2017) Effects of *Hypericum Scabrum* Extract on Anxiety and Oxidative Stress Biomarkers in Rats Fed a Long-Term High-Fat Diet. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 503-511. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9940-9>
- [35] Rebai, R., Jasmin, L. and Boudah, A. (2021) Agomelatine Effects on Fat-Enriched Diet Induced Neuroinflammation and Depression-Like Behavior in Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **135**, Article ID: 111246. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111246>
- [36] Gao, W., Wang, W., Zhang, J., *et al.* (2019) Allicin Ameliorates Obesity Comorbid Depressive-Like Behaviors: Involvement of the Oxidative Stress, Mitochondrial Function, Autophagy, Insulin Resistance and NOX/Nrf2 Imbalance in Mice. *Metabolic Brain Disease*, **34**, 1267-1280. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00443-y>
- [37] Wu, H., Zhang, W., Huang, M., Lin, X. and Chiou, J. (2023) Prolonged High-Fat Diet Consumption throughout Adulthood in Mice Induced Neurobehavioral Deterioration via Gut-Brain Axis. *Nutrients*, **15**, Article No. 392. <https://doi.org/10.3390/nu15020392>
- [38] 王凯新, 董晓梦, 苏毅鹏, 陈金波. 肠道菌群与抑郁症关系的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(4): 1094-1100.
- [39] Duthiel, S., Ota, K.T., Wohleb, E.S., Rasmussen, K. and Duman, R.S. (2016) High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation. *Neuropsychopharmacology*, **41**, 1874-1887. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.357>
- [40] Li, Y., Cheng, Y., Zhou, Y., *et al.* (2022) High Fat Diet-Induced Obesity Leads to Depressive and Anxiety-Like Behaviors in Mice via AMPK/mTOR-Mediated Autophagy. *Experimental Neurology*, **348**, Article ID: 113949. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113949>
- [41] 李玉娇. 焦虑症的表现遗传学机制及相关治疗药物研究进展[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(4): 369-374. <https://doi.org/10.13276/j.issn.2097-1656.2023.04.016>
- [42] 张洁. 高脂饮食/有氧运动干预父代 C57BL/6 小鼠对子代肝脏脂质沉积的影响[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2016.