

姜黄素抗抑郁作用机制的研究进展^Δ

周建平^{1*}, 席雨婷², 付皓¹, 周策^{1#} (1. 成都中医药大学附属医院肛肠科, 成都 610072; 2. 自贡市中医医院肛肠科, 四川自贡 643010)

中图分类号 R285;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)09-1147-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.22



摘要 姜黄素是一种天然黄色色素,是从姜黄、莪术等姜科植物根茎中提取得到的一种天然酚类抗氧化剂,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等特性。近年来研究发现,姜黄素还具有良好的抗抑郁特性,其被认为是一种安全有效的抗抑郁潜在药物。姜黄素抗抑郁的药效作用机制主要包括调节神经递质、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、调节脑源性神经营养因子、抑制神经炎症、抑制氧化应激以及调节肠道菌群等,且上述机制存在相互关联和叠加效应。目前,姜黄素的抗抑郁作用机制仍未完全明晰,未来需结合多组学技术、新型制剂技术、临床试验以获得进一步突破。

关键词 姜黄素;抑郁症;神经递质;炎症反应;氧化应激;作用机制

Research progress on mechanism of antidepressant action of curcumin

ZHOU Jianping¹, XI Yuting², FU Hao¹, ZHOU Ce¹ (1. Dept. of Anorectology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. Dept. of Anorectology, Zigong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Zigong 643010, China)

ABSTRACT Curcumin is a natural yellow pigment, a natural phenolic antioxidant extracted from the rhizomes of *Curcuma longa* and *Curcumae Rhizoma* of the ginger family, with anti-inflammatory, anti-tumor and antioxidant properties. In recent years, it has been found that curcumin also has good antidepressant properties, and it is considered a safe and effective antidepressant potential drug. The mechanism of curcumin's antidepressant efficacy mainly includes regulating neurotransmitters, modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, regulating brain-derived neurotrophic factor, inhibiting neuroinflammation, inhibiting oxidative stress, and regulating gut microbiota, etc., and there is an overlapping and synergistic therapeutic effect of the above mechanisms. At present, the antidepressant mechanism of curcumin is still not fully understood, and will be combined with multi-omics technology, new formulation technology, and clinical trials to obtain further breakthroughs in the future.

KEYWORDS curcumin; depression; neurotransmitter; inflammatory response; oxidative stress; mechanism

抑郁症是一种临床常见的慢性、复发性精神疾病,严重影响患者的生活质量,甚至增加了死亡风险^[1]。据世界卫生组织统计,全球约有2.8亿人患有抑郁症,中国有近1亿人罹患抑郁障碍,其中成人抑郁障碍的终身患病率约为6.8%,但总治疗率不足1%^[2]。近年来,随着中药活性成分研究的不断深入,越来越多的中药抗抑郁活性成分被发掘,如人参皂苷、小檗碱、黄芩苷和姜黄素等。其中,姜黄素是一种天然黄色色素,可从姜黄、莪术、郁金等姜科植物的根茎中提取得到,为小分子植物

酸性多酚^[3],分子式为C₂₁H₂₀O₆(图1)。目前,越来越多的证据表明姜黄素具有抗抑郁功效,其机制主要包括调节神经递质、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)、调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、抑制神经炎症、抑制氧化应激、调节肠道菌群等^[4]。本文就姜黄素抗抑郁的作用机制进行综述,总结相关的信号通路、生物标志物以及重要菌群,以为抑郁症治疗药物的研发提供参考依据。

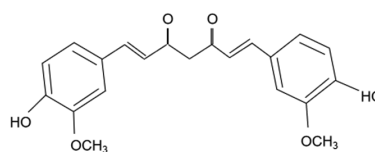


图1 姜黄素的分子结构

Δ 基金项目 国家自然科学基金(青年科学基金)项目(No. 82305250);四川省自然科学基金项目(No.2022NSFSC1418)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治肛肠疾病的临床与基础研究。E-mail:jking998@126.com

通信作者 主治医师,博士研究生。研究方向:中医药防治肛肠疾病的临床与基础研究。E-mail:5616@cdutcm.edu.cn

1 抑郁症的病理机制

抑郁症是一种影响全球数亿人的严重精神类疾病,其主要病理机制包括:单胺类神经递质假说与受体假说、HPA 亢进、炎症与细胞因子假说、氧化应激假说、脑-肠轴失调、社会环境与遗传等^[5]。已有研究证实,抑郁症发病与大脑中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)在突触间隙的浓度相对或绝对不足而导致生物体整体精神活动和心理功能的全面低下相关^[6];且炎症、情绪低落、快感缺乏、疲劳以及睡眠改变等均与抑郁症的发病有关^[7]。此外,国外有研究表明,机体内促炎菌菌落增加将导致短链脂肪酸浓度降低,进一步引发外周炎症,最终引起焦虑和抑郁的发生^[8]。国内也有研究发现,肠道菌群结构改变、菌群移位与传递、菌群功能改变等均与抑郁症的发病密切相关^[9]。另有研究发现,线粒体形态异常、呼吸链复合体功能异常、DNA 分子水平改变等也与抑郁症的发病相关^[10]。当下研究所得抑郁症的病理机制虽较多,但尚未完全明晰,其临床诊疗指南也尚未完全统一。

2 姜黄素抗抑郁的作用机制

2.1 调节神经递质

抑郁症的发病与神经递质的释放具有密切联系。研究表明, A 型单胺氧化酶(monoamine oxidase A, MAOA)表达的增加与脑内单胺类神经递质 5-HT、NE 水平的降低是抑郁症的主要病理过程;而 MAOA 还可分解 5-HT、NE 和多巴胺(dopamine, DA),导致神经兴奋性降低,因而其在精神障碍类疾病的发病、进展和治疗中均具有重要作用^[11]。5-HT、NE、DA 的表达水平为抑郁症相关实验的重要参考指标。Abd-Rabo 等^[12]研究发现,姜黄素可通过上调色氨酸羟化酶 2 和 5-HT_{1A/2A} 受体 mRNA 表达以及下调 MAOA mRNA 表达来提高去卵巢大鼠大脑中的 5-HT 含量,从而发挥抗抑郁作用。由此可见,姜黄素可能是一种有效的 5-HT 调节剂。Pan 等^[13]研究发现,姜黄素衍生物可使重度抑郁小鼠额叶皮层和海马体中的 5-HT 和 NE 水平显著提高、MAOA 活性显著降低,且高剂量姜黄素衍生物可增加小鼠大脑中的突触单胺类神经递质浓度,从而显著改善抑郁症状。为进一步探究姜黄素通过调节 5-HT 实现抗抑郁的作用机制,Li 等^[14]进行了相关研究,结果发现姜黄素衍生物调节 5-HT 的作用可能是由环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/磷酸化环腺苷酸应答元件结合蛋白(phosphorylation cAMP-response element binding protein, p-CREB)/BDNF 信号通路介导。当前动物及临床的抗抑郁研究大多集中于单一神经递质的变化,而忽视了神经递质之间的复杂网

络与协同作用;此外,由于姜黄素生物利用度较低,其在中枢神经系统中的实际所需浓度和作用效果尚不明确,因此需要更多精准的药代动力学研究和多靶点作用机制研究来验证。

2.2 调节 HPA

研究发现,HPA 的激活和级联效应启动会在生物体心理压力刺激后出现,从而引起促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的释放,刺激垂体前叶释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),引起交感神经系统的各种生理反应,进而导致整个循环中皮质醇水平下降并抑制由 ACTH 和 CRH 释放引起的精神情绪的改变^[15]。当出现 HPA 的负反馈调节、糖皮质激素受体蛋白的表达水平下调时,海马区所执行的各项功能都会有所减弱,从而使得负反馈“失效”、HPA 持续亢进,随后海马 5-HT 系统的功能会因过高的皮质醇水平而下降,各类神经营养因子表达水平降低,进而使得海马神经元变性,最终导致抑郁症的发生^[15]。

研究发现,姜黄素可降低抑郁大鼠的血清糖皮质激素水平,恢复其海马对 HPA 的抑制作用,从而对海马神经元起到保护作用^[16]。Afzal 等^[17]研究发现,姜黄素可通过调节 HPA 降低应激激素皮质酮的水平,发挥改善慢性束缚应激模型大鼠抑郁的功效。对于宏观结构改变,陈亮等^[18]在探讨姜黄素对慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型大鼠肾上腺结构、ACTH 浓度和免疫功能的影响实验中发现,与正常对照组比较,CUMS 组大鼠的肾上腺皮质明显增厚、髓质萎缩,血清中 ACTH 含量明显增高;而姜黄素组大鼠的肾上腺结构变化不明显,血清中 ACTH 含量明显降低。这提示姜黄素可能通过调节 HPA 发挥抗抑郁作用。然而,HPA 调控的个体差异性较大,目前尚缺乏姜黄素治疗不同程度(如轻度、中度或重度)抑郁症的分层研究。

2.3 调节 BDNF

研究发现,BDNF 的水平与抑郁症的发生、发展密切相关,降低 BDNF 水平可能导致相关大脑区域神经元突触的可塑性降低,使负性情绪持续累积,最终导致抑郁症的发生^[19]。相关研究发现,姜黄素可通过上调 BDNF 水平而上调结构域激酶 1 的磷酸化水平,最终通过调节前额叶皮层神经元的突触改善抑郁行为^[20]。此外,姜黄素还能直接促进神经细胞增殖,抑制 CUMS 诱导的神经元凋亡^[21]。张洪艳等^[22]在糖尿病合并抑郁的大鼠模型中发现,姜黄素可显著减轻大脑神经元损伤与炎症反应,使大鼠环腺苷酸应答元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)、BDNF 的 mRNA 及蛋白

表达水平均显著升高,组织切片中凋亡阳性细胞数量明显减少,细胞凋亡指数显著降低,该作用机制可能与调节血清皮质酮水平和神经可塑性以及抗凋亡作用有关。

为进一步明确姜黄素调节BDNF水平变化的机制,Zhang等^[23]探究了姜黄素是否通过激活小鼠杏仁核中依赖于丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路中BDNF的表达而产生抗抑郁作用。该实验结果表明,姜黄素可诱导ERK磷酸化,从而增强杏仁核中BDNF的表达,进而参与对小鼠的抗抑郁作用。王金梦^[24]研究发现,姜黄素的抗抑郁机制还可能由哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路介导,其能够提高300 μmol/L皮质酮诱导损伤的人源性神经母细胞瘤细胞的存活率,改善细胞形态,提高皮质酮损伤细胞中BDNF、磷酸化mTOR(p-mTOR)、磷酸化核糖体S6蛋白激酶、磷酸化ERK(p-ERK)、突触蛋白的水平,降低双孔钾离子通道水平,从而产生快速抗抑郁作用。由此可见,姜黄素可能通过调节神经营养因子和多种信号通路共同作用于生物体海马区与前额叶皮层区域,从而发挥保护神经、抗抑郁的作用,但目前仍缺乏其他相关大脑区域的研究。

2.4 抑制神经炎症

抑郁与中枢神经系统炎症反应密切相关,其涉及小胶质细胞和星形胶质细胞等中枢炎症细胞以及Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和NOD样受体蛋白(NOD-like receptor protein, NLRP)等炎症介质^[25]。现有研究证实,姜黄素可通过激活卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)大鼠海马cAMP/PKA信号通路,抑制PSD大鼠海马炎症反应,升高其海马组织内cAMP、CREB、BDNF含量,降低肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素1β(interleukin-1β, IL-1β)含量,改善海马组织形态,使海马神经元数量增加、细胞轮廓明显,从而发挥抗炎、抗PSD作用^[26]。TLR4/核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)作为经典炎症通路,在抑郁症发病中也起着重要作用^[27]。研究发现,姜黄素类似物会抑制小鼠海马和小胶质细胞中TLR4/NF-κB信号通路,显著下调IL-6、IL-1β和TNF-α的表达,从而抑制神经炎症,减缓抑郁症状;同时,该研究中抑郁小鼠的HPA被长期过度激活,其通过NLRP3介导IL-1β成熟,导致神经炎症持续发生,而姜黄素可抑制这一过程^[28]。

Yang等^[29]探究转化生长因子β₁(transforming growth factor-β₁, TGF-β₁)在四氢姜黄素(天然姜黄素的主要代谢物,因其抗炎特性而闻名)抗抑郁中的作用及机制,发现四氢姜黄素可通过激活TGF-β₁,增强磷酸化

Smad3(p-Smad3)/Smad3和沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, SIRT1)的表达,上调BDNF和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF),下调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和TNF-α表达,从而实现抗抑郁作用。Wang等^[30]认为钙离子通道激活介导的神经炎症与PSD的进展密切相关,小胶质细胞Ca²⁺失调的恢复对神经炎症的治疗有重要贡献;嘌呤能2X7受体(purinergic 2X7 receptor, P2X7R)是Ca²⁺内流的通道之一,主要在树突状细胞中表达,细胞外ATP通过激活P2X7R可诱导NLRP3炎症小体组装和细胞因子释放,而姜黄素能够通过改变P2X7R介导的小胶质细胞中Ca²⁺的积累来抑制神经炎症,从而减轻抑郁症状。Rubab等^[31]以脂多糖诱导建立大鼠抑郁和焦虑模型来考察姜黄素的神经保护作用,结果发现,负载姜黄素的纳米结构脂质载体可改善模型大鼠脑组织结构,抑制其脑组织中磷酸化NF-κB(p-NF-κB)、TNF-α和环氧合酶2的表达。目前的研究中,姜黄素已被证实可通过抑制小胶质细胞及促炎细胞因子的表达发挥抗抑郁作用^[32]。姜黄素抗抑郁的抗炎机制见图2。

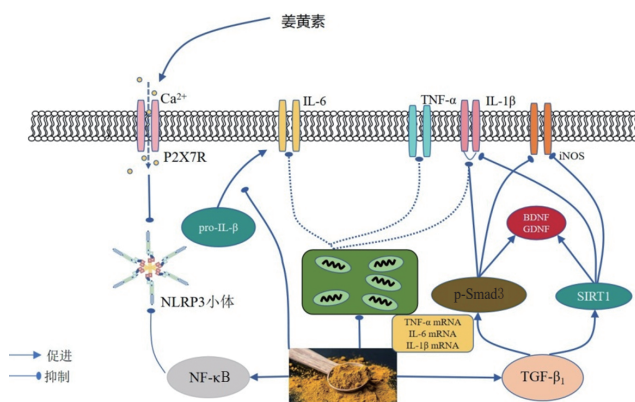


图2 姜黄素抗抑郁的抗炎机制

2.5 抑制氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,即体内自由基或活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮过多,导致细胞结构和功能损伤。研究表明,氧化应激可能是导致抑郁症发生的重要因素,氧化应激反应致病的关键点在于自由基产生过多或清除减少,对生物膜、核酸、细胞等产生影响,导致大脑海马神经元的损伤或凋亡^[33]。一项针对糖尿病合并抑郁症的随机对照试验结果显示,与安慰剂组比较,姜黄素组患者的抑郁程度得到显著改善,其总抗氧化状态、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)活性和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性显著升高^[34]。此外,姜黄素可减少抑郁大鼠氧化应激产物和海

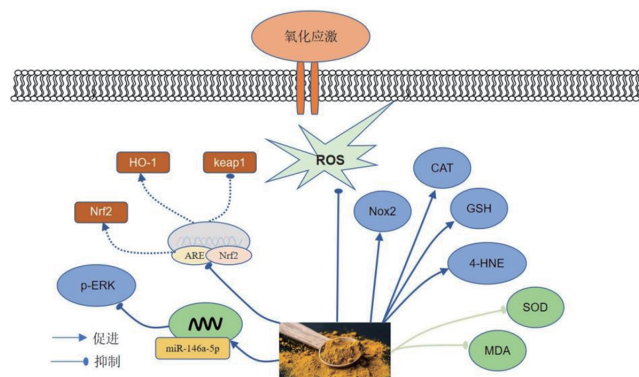
马CA1区域炎症因子的积累,抑制神经元凋亡;超微结构电生理实验结果显示,姜黄素还能增强突触功能,降低miR-146a-5p水平,提高p-ERK水平,这可能是其抗抑郁作用的关键机制^[35]。

核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为一种转录因子,对氧化应激高度敏感,可通过与细胞核中的抗氧化响应元件(antioxidant response element, ARE)结合来保护细胞,从而促进相关抗氧化基因的转录;Nrf2与ARE组成的信号通路共同参与了细胞内抗氧化和抗炎反应,能够维持细胞稳态,减轻氧化应激引起的细胞损伤^[36]。研究表明,姜黄素可调节Nrf2/ARE信号通路,通过影响氧化应激来减缓抑郁症反应——经姜黄素干预后的大鼠Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, keap1)的水平明显降低,Nrf2/血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)蛋白水平明显升高,且高剂量姜黄素与盐酸氟西汀的干预效果相当;另外,姜黄素干预组大鼠的海马组织结构与细胞状态明显改善,氧化应激指标ROS和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平明显降低,SOD和谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平明显升高^[37]。Liao等^[38]发现,姜黄素能有效降低氧化应激标志物血清烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和MDA的蛋白表达水平,提高过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,抑制CUMS诱导的Nrf2/ARE信号通路激活,增加醌氧化还原酶1和HO-1的mRNA表达,从而进一步提高p-CREB/CREB和突触相关蛋白(BDNF、突触后致密区95、突触素)的比例,进而缓解抑郁样状态。Moradi Vastegani等^[39]发现,姜黄素能调高脑组织中GPX、SOD活性,降低MDA浓度,从而改善抑郁症状。Moradi等^[40]在探究姜黄素通过调节促炎细胞因子和氧化应激来改善弓形虫慢性感染诱导的情感障碍实验中发现,姜黄素可通过调节海马中氧化应激生物标志物(SOD、GSH、MDA等)水平从而减轻抑郁症状。

姜黄素抗抑郁的氧化应激机制见图3。但是,目前国内国外学者对抑郁症氧化应激相应标志物的研究结果并不一致,且姜黄素的相应研究仍处于初期阶段,尚需要更多的实验数据来支持。

2.6 调节肠道菌群

研究表明,抑郁症与个体肠道微生物密切相关,肠道微生物可以介导神经(神经递质)、内分泌(激素)、免疫(细胞因子)、代谢等途径,与大脑进行双向调节,而微生物群-肠-脑轴失衡可影响行为表型,导致神经精神疾病^[41]。高丽波等^[42]认为,姜黄素及其代谢物会影响肠道



Nox2:还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2)。

图3 姜黄素抗抑郁的氧化应激机制

微生物群,其与肠道菌群的相互作用可产生2种不同的现象:一是姜黄素直接调控肠道菌群;二是姜黄素通过肠道菌群进行生物转化,产生活性代谢产物。该研究通过测定外周和中枢神经系统的代谢参数和微生物环境来确定姜黄素对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的焦虑模型小鼠的改善作用,结果显示,姜黄素可通过调节特定的肠道微生物群来增加模型小鼠前额叶皮层中的磷脂酰胆碱,进而减轻DSS诱导的小鼠焦虑样行为^[43]。经姜黄素干预的抑郁大鼠还会出现明显的微生物群落结构聚类,其拟杆菌门及热球菌的相对丰度均显著升高^[44]。李云等^[45]在探究姜黄素对间歇性睡眠剥夺抑郁大鼠特定肠道菌的影响实验中发现,干预组大鼠肠道菌群的总量显著增加,其中产气荚膜梭菌的相对丰度显著降低,而肠道有益菌双歧杆菌、乳酸杆菌等的相对丰度显著升高;该动物实验还表明,缺少肠道微生物会引起HPA亢进,而补充双歧杆菌能纠正HPA,从而进一步发挥姜黄素的抗抑郁作用。

3 结语

抑郁症是一种慢性、复发性精神类疾病,其发病率有逐年上升的趋势。姜黄素作为传统中药提取物,多项研究表明其具有抗抑郁作用。其主要通过调节神经递质、调节HPA、调节BDNF、抑制神经炎症、抑制氧化应激以及调节肠道菌群等多种途径发挥作用,且上述机制间存在相互关联和叠加效应。目前,姜黄素作为抗抑郁药物的研究仍处于初期阶段,大部分研究局限于细胞水平以及动物模型水平,缺少更多的循证医学证据。未来研究需要关注以下几个方面:(1)通过多组学技术(如转录组学、代谢组学)全面解析姜黄素的多途径调控机制,结合RNA测序技术以及转录组学数据,分析姜黄素如何调节相关基因及特定的转录因子表达。(2)姜黄素的水溶性低,导致其生物利用度低,在目前的研究中,姜黄素体外实验的有效浓度远高于体内,且现有实验中姜黄

素浓度差异较大,因此需要开发新型载体或制剂,以提升姜黄素的生物利用度和中枢靶向性,如可引入亲水基团来增加亲水性。目前已有研究将脂质纳米载体作为姜黄素的新型载体,使细胞摄取率提高了1.96~2.48倍^[46],但还缺乏系统化的统一用药标准。(3)一项Meta分析表明姜黄素对重症抑郁患者具有很好的疗效,且患者耐受性好^[47],但还需要开展大规模随机对照试验,以评估姜黄素在不同类型抑郁症患者中的疗效及安全性。(4)今后还需探索姜黄素与其他抗抑郁治疗方案(如心理治疗或传统药物)的联合应用潜力。在未来的研究中,研究人员可结合现代基因组学、蛋白质组学、生物素标记以及代谢组学等技术来进一步筛选靶点,为姜黄素抗抑郁的综合药理学研究提供参考,最终提高抑郁症患者的临床疗效,改善患者生活质量。

参考文献

- [1] ZHANG Y F, LI L, ZHANG J F. Curcumin in antidepressant treatments: an overview of potential mechanisms, pre-clinical/clinical trials and ongoing challenges[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(4): 243-253.
- [2] 郝丹丹, 申丹, 付复华, 等. 基于微生物-肠-脑轴的黄酮类化合物抗抑郁作用研究进展[J]. *食品科学*, 2024, 45(12): 368-377.
- [3] 陈榕, 颜焯, 何梓炫, 等. 提升姜黄素疗效的策略及技术研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5315-5330.
- [4] NGUYEN H D, KIM M S. The protective effects of curcumin on depression: genes, transcription factors, and microRNAs involved[J]. *J Affect Disord*, 2022, 319: 526-537.
- [5] 朱潇旭, 邹小娟, 杨芙蓉, 等. 线粒体功能障碍与抑郁症发病关系的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3453-3456.
- [6] 王春芳, 田文国, 陈金鹏, 等. 中药抗抑郁作用及其机制研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2890-2901.
- [7] MILANESCHI Y, KAPPELMANN N, YE Z, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK biobank and NESDA cohorts[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7393-7402.
- [8] SIMPSON C A, DIAZ-ARTECHE C, ELIBY D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression: a systematic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2021, 83: 101943.
- [9] 王琦, 赵映霞, 赵慧亮, 等. 肠道菌群在中药抗抑郁作用中的研究进展[J]. *药学学报*, 2022, 57(12): 3494-3501.
- [10] 刘少博, 令狐婷, 高耀, 等. 线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用[J]. *药学学报*, 2020, 55(2): 195-200.
- [11] 姚娇, 杨岩涛, 艾启迪, 等. 神经递质功能与抑郁症发病的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(7): 1217-1221.
- [12] ABD-RABO M M, GEORGY G S, SAIED N M, et al. Involvement of the serotonergic system and neuroplasticity in the antidepressant effect of curcumin in ovariectomized rats: comparison with oestradiol and fluoxetine[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 387-396.
- [13] PAN X Y, CHEN L, XU W, et al. Activation of monoaminergic system contributes to the antidepressant- and anxiolytic-like effects of J147[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 411: 113374.
- [14] LI J X, CHEN L, LI G W, et al. Sub-acute treatment of curcumin derivative J147 ameliorates depression-like behavior through 5-HT_{1A}-mediated cAMP signaling[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 701.
- [15] 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA轴在抑郁症中的研究概述[J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(2): 166-171.
- [16] 李超, 李继安, 田朝阳, 等. 中医药调节HPA-HPT-HPG轴治疗抑郁症的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(12): 102-110.
- [17] AFZAL A, BATOOL Z, SADIR S, et al. Therapeutic potential of curcumin in reversing depression and associated pseudodementia via modulating stress hormone, hippocampal neurotransmitters, and BDNF levels in rats[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(12): 3273-3285.
- [18] 陈亮, 吕平, 潘建春, 等. 姜黄素对慢性应激大鼠肾上腺、血清ACTH和免疫功能的影响[J]. *温州医学院学报*, 2008, 38(1): 22-24.
- [19] 王琳, 岳学强, 钱佳蕾, 等. 脑源性神经营养因子与抑郁症的关系研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(8): 791-795.
- [20] 罗俊霞. BDNF信号途径在神经可塑性和抑郁症发病中的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [21] WU Y Q, SUN F S, GUO Y J, et al. Curcumin relieves chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior through the PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway[J]. *Behav Neurol*, 2021, 2021: 2630445.
- [22] 张洪艳, 张玉平, 张燕娇, 等. 姜黄素对糖尿病并发抑郁症模型大鼠的改善作用及机制[J]. *中国药房*, 2024, 35(8): 942-947.
- [23] ZHANG L, XU T Y, WANG S, et al. Curcumin produces antidepressant effects via activating MAPK/ERK-dependent brain-derived neurotrophic factor expression in the amygdala of mice[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 235(1): 67-72.
- [24] 王金梦. mTOR信号通路介导的姜黄素抗抑郁作用机制

的研究[D]. 宜春:宜春学院,2020.

- [25] 何沙潼,蒋梦若,陈嘉豪,等. 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(7):1315-1321.
- [26] 徐嫣. 姜黄素通过激活 cAMP/PKA 通路抑制炎症反应改善缺血性脑卒中后抑郁[D]. 衡阳:南华大学,2020.
- [27] 吴炳鑫,周易,韩思博,等. “疏肝调神”针刺对脂多糖诱导抑郁模型小鼠海马 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中医杂志,2025,66(5):526-531.
- [28] QIU F, ZENG C C, LIU Y Q, et al. J147 ameliorates sepsis-induced depressive-like behaviors in mice by attenuating neuroinflammation through regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. J Mol Histol,2023,54(6):725-738.
- [29] YANG Y, YANG J Y, MA T T, et al. The role and mechanism of TGF- β 1 in the antidepressant-like effects of tetrahydrocurcumin[J]. Eur J Pharmacol,2023,959:176075.
- [30] WANG Z, REN W H, ZHAO F C, et al. Curcumin amends Ca²⁺ dysregulation in microglia by suppressing the activation of P2X7 receptor[J]. Mol Cell Biochem,2020,465(1/2):65-73.
- [31] RUBAB S, NAEEM K, RANA I, et al. Enhanced neuroprotective and antidepressant activity of curcumin-loaded nanostructured lipid carriers in lipopolysaccharide-induced depression and anxiety rat model[J]. Int J Pharm,2021,603:120670.
- [32] YOSHIMOTO N, NAKAMURA Y, HISAOKA-NAKASHIMA K, et al. Mitochondrial dysfunction and type I interferon signaling induce anxiodepressive-like behaviors in mice with neuropathic pain[J]. Exp Neurol,2023,367:114470.
- [33] 朴兴强,胡建. 抑郁障碍与氧化应激及其生物标志物的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建,2021,16(12):740-742.
- [34] YAIKWAWONG M, JANSARIKIT L, JIRAWATNOTAI S, et al. Curcumin reduces depression in obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. Nutrients,2024,16(15):2414.
- [35] FIDELIS E M, SAVALL A S P, DA LUZ ABREU E, et al. Curcumin-loaded nanocapsules reverse the depressant-like behavior and oxidative stress induced by β -amyloid in mice[J]. Neuroscience,2019,423:122-130.
- [36] GUO Z, MO Z H. Keap1-Nrf2 signaling pathway in angiogenesis and vascular diseases[J]. J Tissue Eng Regen Med,2020,14(6):869-883.
- [37] 芦笛,惠旭东,赵琳,等. 姜黄素激活 Nrf2/ARE 信号通路对产后抑郁症大鼠氧化应激损伤的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(3):508-512.
- [38] LIAO D H, LV C F, CAO L Z, et al. Curcumin attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors via restoring changes in oxidative stress and the activation of Nrf2 signaling pathway in rats[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:9268083.
- [39] MORADI VASTEGANI S, HAJIPOUR S, SARKAKI A, et al. Curcumin mitigates lipopolysaccharide-induced anxiety/depression-like behaviors, blood-brain barrier dysfunction and brain edema by decreasing cerebral oxidative stress in male rats[J]. Neurosci Lett,2022,782:136697.
- [40] MORADI F, DASHTI N, FARAHVASH A, et al. Curcumin ameliorates chronic *Toxoplasma gondii* infection-induced affective disorders through modulation of proinflammatory cytokines and oxidative stress[J]. Iran J Basic Med Sci,2023,26(4):461-467.
- [41] FAN C Q, LI Y, LAN T, et al. Prophylactic treatment of curcumin in a rat model of depression by attenuating hippocampal synaptic loss[J]. Food Funct,2021,12(22):11202-11213.
- [42] 高丽波,黄生辉,唐珂,等. 微生物-肠-脑轴与抑郁症中医药研究进展[J]. 微生物学通报,2020,47(8):2582-2596.
- [43] ZHANG F, ZHOU Y L, CHEN H T, et al. Curcumin alleviates DSS-induced anxiety-like behaviors via the microbial-brain-gut axis[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:6244757.
- [44] SCAZZOCCHIO B, MINGHETTI L, D'ARCHIVIO M. Interaction between gut microbiota and curcumin: a new key of understanding for the health effects of curcumin[J]. Nutrients,2020,12(9):2499.
- [45] 李云,周明眉,苟小军,等. 姜黄素对间歇性睡眠剥夺大鼠特定肠道菌的影响[J]. 中草药,2016,47(5):794-798.
- [46] FENG J, WANG Z, HUANG W Y, et al. Hyaluronic acid-decorated lipid nanocarriers as novel vehicles for curcumin: improved stability, cellular absorption, and anti-inflammatory effects[J]. Food Chem,2025,463:141420.
- [47] FUSAR-POLI L, VOZZA L, GABBIADINI A, et al. Curcumin for depression: a meta-analysis[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2020,60(15):2643-2653.

(收稿日期:2024-12-17 修回日期:2025-04-16)

(编辑:胡晓霖)