

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250610.003

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250610.1730.006>

## 肝脏代谢通过肠-肝-脑轴调控抑郁症的机制研究

贾欢欢<sup>1</sup>, 吴民民<sup>1</sup>, 滕丽丽<sup>1</sup>, 宋文婧<sup>1</sup>, 朱路文<sup>2,3</sup>✉

(1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复中心, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 黑龙江省脑功能与神经康复重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 抑郁症不仅是一种中枢神经系统疾病, 还与肝功能密切相关。研究表明, 抑郁症患者出现肝脏代谢异常, 同时肝病患者患有抑郁症的风险显著升高。肠-肝-脑轴是一个重要的代谢和信号传导途径, 通过调节胆汁酸、脂质和氨基酸代谢, 使肝脏对抑郁症的发展产生影响。目前的研究主要集中于肠道菌群在抑郁症中的作用, 而肝脏的调节作用尚未得到充分探讨。本研究系统地回顾了肝脏代谢如何通过肠-肝-脑轴调节抑郁症, 并提出了基于肝脏代谢调节抑郁症的潜在干预策略, 包括饮食调节和中医药疗法, 为抑郁症的临床诊断和治疗提供了新的视角。

**[关键词]** 抑郁症; 肠道菌群; 肠-肝-脑轴; 肝脏代谢

**[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)22-1745-09

### Mechanisms of hepatic metabolism regulating depression through the gut-liver-brain axis

JIA Huanhuan<sup>1</sup>, WU Minmin<sup>1</sup>, TENG Lili<sup>1</sup>, SONG Wenjing<sup>1</sup>, ZHU Luwen<sup>2,3</sup>✉

(1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Herbin 150040, China; 2. Rehabilitation Center, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Herbin 150001, China; 3. Heilongjiang Key Laboratory of Brain Function and Neurorehabilitation, Herbin 150001, China)

**[Foundation Project]:** This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (82174477).

**[Author]:** JIA Huanhuan, E-mail: 1537685121@qq.com.

**[Correspondence to]:** ZHU Luwen, Ph.D., Professor, Doctoral Supervisor, E-mail: zhuluwen1983@126.com.

Received: 2025-02-21

Revised: 2025-05-27

JHMU, 2025;31(22):1745-1753

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[Abstract]** Depression is not only a central nervous system disorder but is also closely related to liver function. Research indicates that individuals with depression frequently show hepatic metabolic abnormalities, and those suffering from liver diseases present a significantly elevated risk for developing depressive symptoms. The gut-liver-brain axis is a crucial metabolic and signaling pathway. It allows the liver to impact the development of depression by regulating the metabolism of bile acids, lipids, and amino acids. Current research primarily focuses on the role of gut microbiota in depression, while the liver's regulatory roles have not been adequately explored. This study systematically reviews how hepatic metabolism affects depression through the gut-liver-brain axis and proposes potential intervention strategies based on hepatic metabolic regulation for depression, including dietary modification and Chinese medicine therapy, offering novel perspectives for the clinical diagnosis and treatment of depression.

**[Key words]** Depression; Gut microbiota; Gut-liver-brain axis; Hepatic metabolism

抑郁症是一种普遍且致残的精神疾病, 其特征表现为持续性的情绪低落, 以及一系列的异质性症状, 包括快感缺失、无价值感、食欲减退、疲倦乏力、睡眠障碍以及注意力、记忆力等认知功能损害, 甚

至出现自杀倾向<sup>[1]</sup>。流行病学调查数据显示抑郁症累计人群已将近 2.8 亿, 将成为导致全球残疾的主要负担之一<sup>[1]</sup>。目前, 抑郁症的研究更多地关注与情绪调节和认知处理相关的脑区, 包括额叶、顶叶、

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82174477)

**[作者简介]** 贾欢欢, E-mail: 1537685121@qq.com。

**[通讯作者]** 朱路文, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: zhuluwen1983@126.com。

**[收稿日期]** 2025-02-21

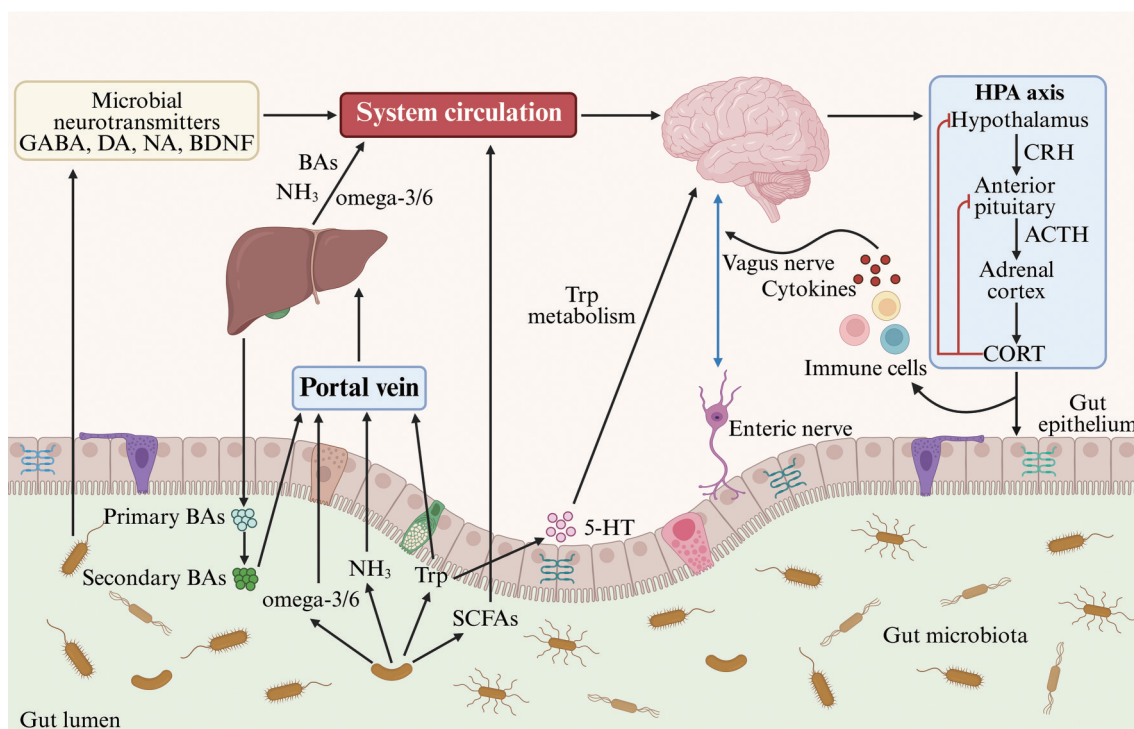
**[修回日期]** 2025-05-27

**[网络出版时间]** 2025-06-11 10:02:14

边缘系统等,却较少关注外周器官<sup>[2]</sup>。然而,近年来的研究逐渐揭示了肝病与抑郁症的发生发展密切相关。研究发现,肝病患者患抑郁症的风险明显高于健康人群<sup>[3]</sup>。此外,慢性不可预知应激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS)也证明了抑郁大鼠存在肝脏器质性病变和代谢功能障碍<sup>[4]</sup>。这些结果表明抑郁症与肝脏之间可能存在潜在的联系。

目前,肠-脑轴已成为研究抑郁症的一个重要视角。相比之下,肠-肝-脑轴作为一个更全面的概念,可能更准确地揭示外周器官对大脑功能的影响。

肠-肝-脑轴是一个多器官交互网络,肠道菌群、肝脏和中枢神经系统(central nervous system, CNS)之间通过免疫、神经以及内分泌系统相互调节,共同维持机体稳态<sup>[3,5]</sup>(图1)。肠-肝-脑轴中任何一个层面的干扰都可能破坏整个系统的平衡,因此,肝功能障碍会改变肠道菌群的组成和功能,并对大脑产生负面影响,导致情绪失调。本综述不同于传统的以肠-脑轴为重点的研究,强调了肝脏代谢通过肠-肝-脑轴对抑郁症的调节作用,为今后的研究提供了新的理论基础和方向。



GABA: Gamma-aminobutyric acid; NA: Noradrenaline; DA: Dopamine; CRH: Corticotropin releasing hormone; ACTH: Adrenocorticotrophic hormone; CORT: Cortisol; SCFAs: Short-chain fatty acids; BAs: Bile acids; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; Trp: Tryptophan

图1 肠-肝-脑轴整体交互网络

Fig 1 The gut-liver-brain axis systemic interaction network

## 1 胆汁酸代谢

胆汁酸(bile acids, BAs)是以胆固醇为原料在肝脏中经一系列酶促反应合成的类固醇物质,主要参与消化和吸收脂类、维生素和其他脂溶性物质,并排泄多余的胆固醇和代谢废物。BAs代谢异常构成了多种肝病的核心病理机制,如胆汁淤积性疾病、代谢功能障碍相关性脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)等<sup>[6]</sup>。同时,大脑中也存在BAs,其中大部分来自血液循环,只有约20%在脑内合成<sup>[7]</sup>。研

究表明,抑郁症患者会出现BAs代谢异常的现象<sup>[8]</sup>。因此,BAs可能是肝脏影响抑郁症的关键介质之一。

### 1.1 BAs代谢与抑郁症

BAs主要通过与法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和Takeda G蛋白偶联受体5(takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)结合调控抑郁症。研究发现,当大鼠患有MASLD时,肝脏中FXR和TGR5的表达会发生显著变化<sup>[9]</sup>。FXR不仅调控BAs的合成、分泌与运输,还在抑郁症相关

脑区中发挥着差异化的作用。研究表明,CUMS诱导的抑郁大鼠海马区FXR的表达水平显著上调<sup>[10]</sup>。作为关键转录调控因子,环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)在海马神经发生过程中起重要调节作用<sup>[11]</sup>。海马中FXR过表达可诱导CREB调节转录辅助激活因子2向胞质易位,干扰CREB入核,影响脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的转录活性,最终导致大鼠出现抑郁样行为<sup>[10,12]</sup>,海马FXR的敲除能够增加BDNF的表达并缓解CUMS大鼠的抑郁症状<sup>[12]</sup>。然而,在慢性社会挫败应激诱导的抑郁大鼠内侧前额叶皮层中,FXR的水平降低,恢复FXR的表达具有抗抑郁效果,这可能与FXR降低NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的活性有关<sup>[13]</sup>。海马和内侧前额叶皮层均是与抑郁症相关的核心脑区,因此,需要进一步明确FXR在不同脑区的表达水平及其生物学意义。

TGR5是BAs的特异性G蛋白偶联受体,与BAs相互作用时可以对抑郁症产生影响。BAs-TGR5-肠肽激素GLP-1信号通路是葡萄糖代谢的重要途径之一,BAs激活TGR5可以促进GLP-1的释放,GLP-1与GLP-1R结合,通过调节葡萄糖代谢改善抑郁症状<sup>[14]</sup>。根据TGR5在大脑中的表达发现,抑郁大鼠海马区TGR5表达减少,TGR5过表达具有抗抑郁作用<sup>[15]</sup>,敲低或敲除TGR5会加速抑郁症的发展<sup>[15,16]</sup>。此外,TGR5可调节下丘脑外侧区 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元的兴奋性,进而影响背侧海马CA3脑区和背外侧隔CaMKII $\alpha$ 与 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元之间的神经回路,从而改善大鼠的抑郁症状<sup>[17]</sup>。

## 1.2 BAs代谢和肠道菌群

胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)和7 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶是BAs代谢过程中的关键酶,促进初级BAs向次级BAs的转化。特定的肠道菌群通过表达BSH和7 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶影响BAs的含量和种类。半数以上表达BSH的细菌属于Firmicutes,包括Staphylococcus, Bacteroides, Enterococcus, Bifidobacterium, Lactobacillus<sup>[18]</sup>。7 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶主要由Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae产生<sup>[19]</sup>。反之,BAs能够通过调控巨噬细胞、T细胞、树突状细胞维持肠道及全身免疫稳态<sup>[20]</sup>。但高浓度的BAs,尤其是疏水性次级BAs,可能通过损伤相关的分子模式促进

NLRP3炎症小体的激活以及促进M1型巨噬细胞极化,增加促炎细胞因子水平<sup>[20,21]</sup>。因此,肠道菌群和BAs代谢之间的动态平衡失调可能会导致抑郁症的发生。

BAs作为肠-肝-脑轴的关键代谢因子,可通过直接作用或与FXR和TGR5结合来调节抑郁。但BAs与抑郁症之间的确切相关性仍不明确,因此,对BAs代谢及其信号通路调控机制的深入研究将有助于开发靶向BAs的新型抗抑郁策略。BAs影响抑郁症的机制见图2。

## 2 脂质代谢

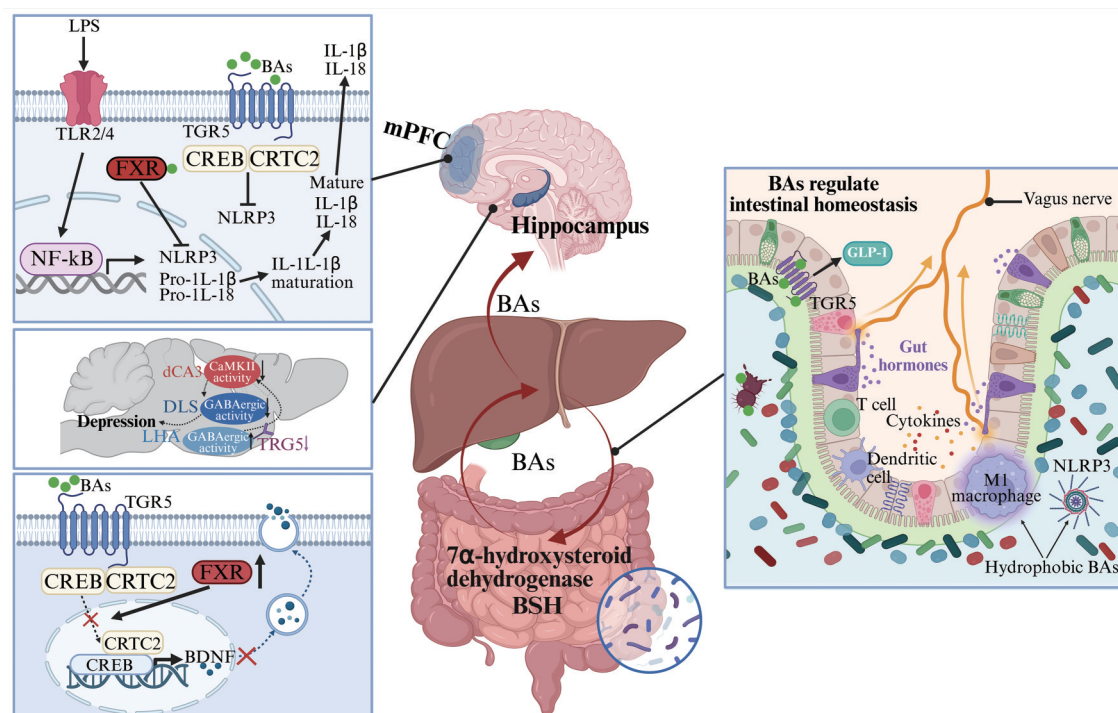
肝脏是全身脂质代谢的中枢,负责协调脂质的合成、运输、储存和降解,以确保脂质代谢稳态。脂质代谢对肝脏功能也至关重要,并对肝病的病理发展产生重大影响。与脂质代谢紊乱相关的肝病中MASLD最为常见<sup>[22]</sup>。同时,抑郁症患者存在TC、TG、LDL-C、HDL-C水平异常的现象<sup>[23]</sup>。因此脂质代谢异常可能与抑郁症发生双向关联。

### 2.1 脂质代谢与抑郁症

脂肪酸是大多数脂质的重要组成部分,其中多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是人体必需的脂肪酸,与MASLD的发生密切相关<sup>[22]</sup>。PUFAs在情绪调节中也发挥着重要作用<sup>[24]</sup>。大脑主要产生饱和脂肪酸,PUFAs主要依靠外周血液供应<sup>[25]</sup>。PUFAs包括omega-3 PUFAs和omega-6 PUFAs,大脑功能主要依赖于充足的omega-3 PUFAs水平。作为细胞膜的重要组成部分,omega-3 PUFAs能够直接增加细胞膜流动性和脂质双层弹性,影响脂质微区的结构以及膜蛋白(包括受体、通道蛋白、酶)的相互作用及功能,进而影响神经递质传递、突触可塑性、神经炎症及细胞存活<sup>[24]</sup>。研究表明,抑郁症患者体内omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs的比值较高<sup>[26]</sup>。omega-3 PUFAs通过多种机制对抑郁症产生积极影响,包括减轻氧化应激反应、改善神经炎症、抑制下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴、提高神经可塑性和突触可塑性、调节神经递质系统、抗神经退行性<sup>[24]</sup>。二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)是主要的omega-3 PUFAs,《国际营养精神病学指南》建议每天补充1~2 g EPA或EPA/DHA(大于2:1)可以有效改善抑郁症状<sup>[27]</sup>。

### 2.2 PUFAs与肠道菌群

PUFAs在人体无法自行合成,必须通过食物摄入,肠道菌群能够影响omega-3 PUFAs的吸收与代



TLR2/4: Toll like receptor2/4; NF-κB: Nuclear factor kappa-B; LPS: Lipopolysaccharide; dCA3: dorsal CA3; DLS: Dorsolateral septum; LHA: Lateral hypothalamic area

图2 BAs代谢影响抑郁症的机制示意图

Fig 2 Schematic diagram of the mechanisms by which BAs metabolism affects depression

谢。同时,omega-3 PUFAs也能够通过调节肠道菌群的结构和功能,促进 *Bifidobacterium* 等有益菌群的增殖,增强肠道屏障的功能,从而提高肠道和机体的免疫防御能力<sup>[28]</sup>。与 omega-3 PUFAs 相反, omega-6 PUFAs 表现出较强的促炎作用。研究表明,当饮食中 omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs 的摄入不平衡时,导致肠道菌群紊乱,特别是 *Firmicutes/Bacteroidetes* 比率的显著增加,不仅会破坏肠道黏膜屏障的完整性,导致肠道炎症和肠黏膜损伤,还与肥胖、肠道肿瘤等多种疾病的发生密切相关<sup>[28]</sup>。因此,调节 omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs 的比例对于保持肠道健康和预防相关疾病的发生至关重要。

上述研究表明,脂质代谢紊乱尤其是 omega-3 PUFAs,在抑郁症中具有重要的调节功能。但脂质代谢异常导致抑郁症的具体分子机制仍不清楚。未来的研究应重点关注其潜在机制,评估该指标在抑郁症防治中的应用价值。脂质代谢影响抑郁症的机制见图3。

### 3 氨基酸代谢

氨基酸的循环浓度受到肝脏的严格调控,因此肝脏病变很大程度上会引起氨基酸水平的变化。氨基酸水平的异常也与抑郁症的发生密切相关<sup>[29]</sup>。

研究发现,与健康对照组相比,抑郁症患者的血清中谷氨酸、天冬氨酸、甘氨酸、3-羟基犬尿氨酸和苯丙氨酸水平具有明显差异<sup>[30]</sup>。因此,氨基酸代谢可能是肝脏影响抑郁症发生、发展的重要途径。

#### 3.1 氨基酸代谢与抑郁症

氨是氨基酸代谢的产物,在生理条件下其循环水平受到尿素循环过程的严格控制。在肝病中,高氨血症被普遍观察到并被认为是肝性脑病的重要发病机制。氨主要由 *Streptococcus thermophilus*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus salivarius* 等脲酶阳性菌群产生,这些菌群能够将结肠中约 15%~30% 的尿素水解成氨<sup>[31,32]</sup>。体内氨的分解依赖肝细胞的尿素循环<sup>[33]</sup>。肝功能受损会降低尿素循环的效率,导致氨解毒能力下降,血氨水平显著升高。研究表明,高氨血症在很大程度上促进焦虑症和抑郁症的发生<sup>[34]</sup>。在 CNS 中,氨主要由星形胶质细胞中的谷氨酰胺合成酶分解,高氨血症的神经毒性作用主要由谷氨酸-谷氨酰胺循环的失调引起的<sup>[35]</sup>。氨过量会超过星形胶质细胞的代谢能力,造成星形胶质细胞的肿胀,抑制谷氨酰胺转运蛋白兴奋性氨基酸转运蛋白的表达,削弱谷氨酸的清除能力,最终导致细胞外谷氨酸大量积累<sup>[35]</sup>。此外,过量的谷氨酸还能诱导 γ-氨基丁酸能神经元的过度去极化,进

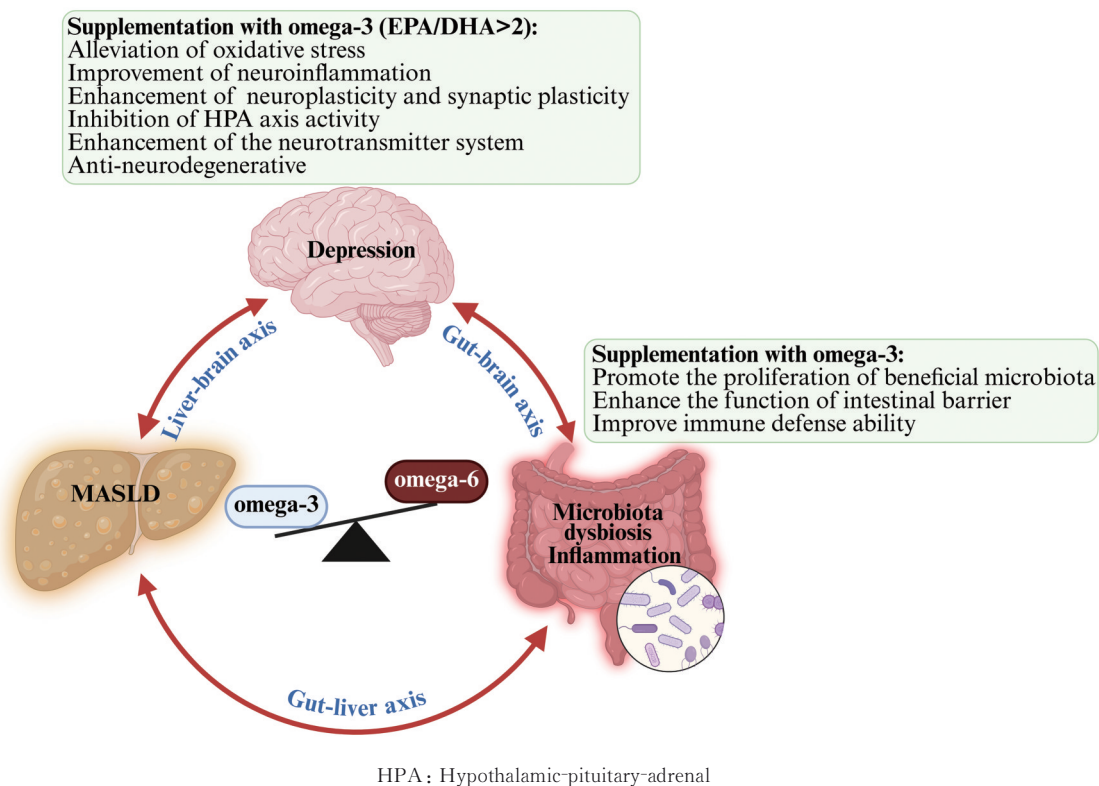


图3 脂质代谢影响抑郁症的机制示意图

Fig 3 Schematic diagram of the mechanisms by which lipid metabolism affects depression

一步引起神经兴奋性毒性,最终导致情绪异常和认知功能障碍<sup>[35]</sup>。

在肝硬化患者中,色氨酸(tryptophan, Trp)分解代谢中的血清素和犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)途径存在显著差异,表现出5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平下降, Kyn水平升高<sup>[36]</sup>。Trp主要通过吲哚、5-HT和Kyn 3种途径代谢,而在肝病诱导的炎症环境中,吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)被过度激活,促进Trp通过Kyn途径代谢<sup>[37]</sup>,进而导致5-HT水平降低。研究进一步证明,抑郁症患者血液中Kyn/Trp的比值升高<sup>[38]</sup>。在CNS中,60%~80%的Kyn来源于外周血液循环,而外周的Kyn主要来源于肝脏<sup>[39]</sup>。Kyn进入CNS后在炎症环境下进一步代谢为3-HK、花生四烯酸和犬尿酸(kynureninase, Kyna),其中Kyna具有神经保护性作用,3-HK则相反。Kyna与3-HK之间的不平衡会引发神经炎症、HPA轴失调、BDNF的水平降低以及肠道菌群失调,这些机制共同促进抑郁症的发生<sup>[40]</sup>。

3.2 氨基酸代谢与肠道菌群

肠道菌群和氨基酸之间存在双向调节关系。

肠道菌群通过分泌蛋白酶和肽酶分解膳食蛋白质为氨基酸和肽,随后进入细胞开始进一步代谢以满足机体的不同需求,同时特定氨基酸及其代谢产物在调节肠道菌群和肠道屏障中也起着关键作用,如赖氨酸、精氨酸、支链氨基酸、Trp以及吲哚丙酸、短链脂肪酸等<sup>[41]</sup>。此外,肠道菌群代谢产生的特定氨基酸及其衍生物会作为神经递质对抑郁症的发病产生影响,包括Trp、谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸(gama-aminobutyric acid, GABA)、5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺等<sup>[42]</sup>。因此,肠道菌群与氨基酸的相互作用不仅是维持肠道稳态的核心机制,也是连接代谢与抑郁症的重要桥梁。

值得注意的是,这种双向互作在不同疾病领域展现出复杂且关键的影响。在肝病中,氨基酸代谢紊乱是其特征性表现,各类氨基酸代谢过程中的失衡反映出肝脏功能的异常;在抑郁症中,氨基酸代谢紊乱同样发挥着不可忽视的作用,这暗示肝脏损伤能够增加抑郁症的易感性。因此,未来的研究方向应侧重于评估这些氨基酸标志物的临床有用性及其潜在机制。氨基酸代谢影响抑郁症的机制见图4。

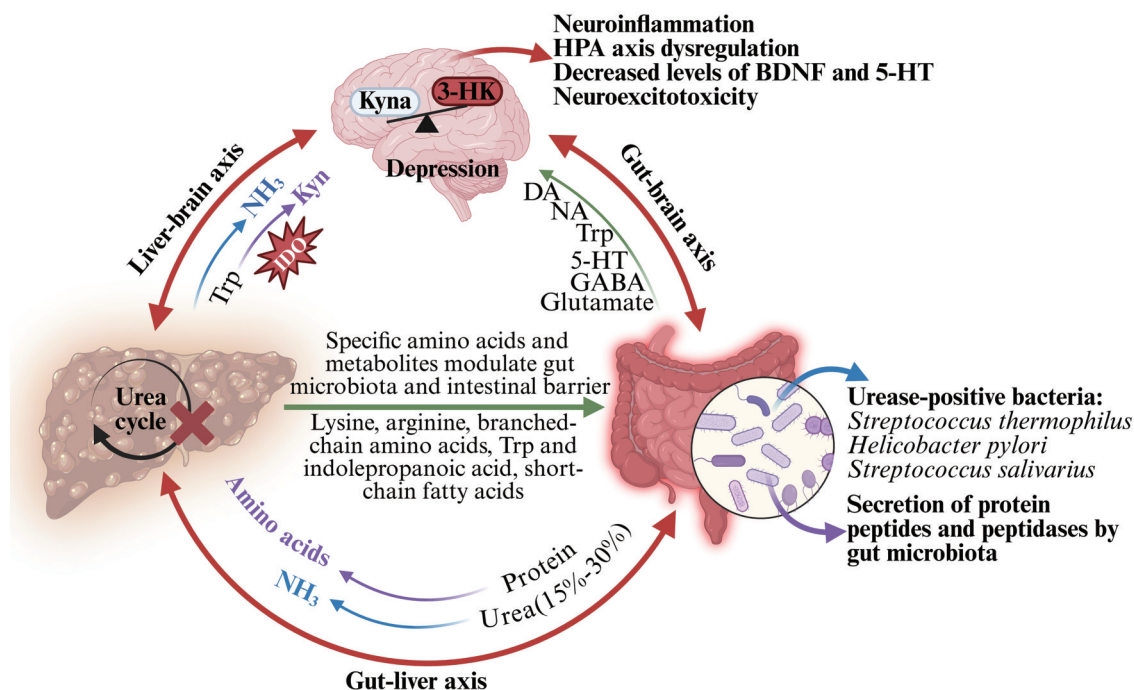


图 4 氨基酸代谢影响抑郁症的机制示意图

Fig 4 Schematic diagram of the mechanisms by which amino acid metabolism affects depression

#### 4 基于肝脏代谢的治疗措施

通过肝脏治疗抑郁症的研究十分有限,主要集中在饮食调节和传统中医药疗法。饮食疗法在精神疾病的应用已得到越来越多的认可。苹果多酚提取物是从苹果中提取的一种物质,具有较强的抗炎、抗氧化和抗衰老特性。苹果多酚提取物通过 FXR 增强 TGR5 的表达,从而降低血清和粪便中 BAs 的含量和组成,有助于减轻抑郁相关的肝脏病理损伤<sup>[43]</sup>。此外,这种提取物还能通过降低 *Firmicutes/Bacteroidetes* 的比例,减轻高蔗糖饮食诱发的小鼠抑郁样行为<sup>[43]</sup>。硫代葡萄糖苷存在于西兰花等十字花科蔬菜中,研究发现,摄入硫代葡萄糖苷可通过减轻外周及中枢炎症、提高 Trp 和谷胱甘肽等神经保护代谢物、调节肠道菌群结构,改善肝缺血再灌注损伤小鼠的抑郁症状<sup>[44]</sup>。槲皮素是植物中一种丰富的黄酮类化合物,被认为是一种新型抗抑郁剂。槲皮素能够通过调节肝脏蛋氨酸代谢、BAs 代谢和磷脂生物合成发挥抗抑郁作用,进而改善 CUMS 引起的代谢紊乱和肝脏氧化损伤<sup>[4]</sup>。肠道菌群分析显示,槲皮素降低了 *Firmicutes/Bacteroidetes* 的比例,提高了 *Cyanobacteria* 的比例,从而改善抑郁症状<sup>[45]</sup>。

传统中医药疗法以“疏肝、补肝”为主。柴胡疏肝散是我国治疗郁症常用的方剂。柴胡疏肝散可增加 *Parabacteroides distasonis* 的丰度和次级 BAs

的循环水平,并改变与 BAs 转运和神经营养信号相关的海马基因的表达,从而改善 CUMS 大鼠的抑郁症状<sup>[46]</sup>。针刺补肝穴位可通过减少瘦素抵抗、调节肝脏脂质代谢和炎症反应,降低丙氨酸氨基转移酶水平,起到抗抑郁的效果<sup>[47]</sup>。上述研究结果表明,针对肝脏的中医药和饮食干预可能为控制抑郁症状提供有前景的治疗策略。然而,目前仍缺乏基于肝脏的现代医学疗法。

#### 5 局限性和未来展望

虽然本综述系统地阐述了肝脏代谢通过肠-肝-脑轴影响抑郁症的潜在机制,但仍存在一些局限性。首先,关于抑郁症和肝病患者的氨基酸、BAs 和脂质水平变化的研究结果存在差异,这可能是由年龄、性别、检测方法、饮食以及动物实验不能完全模拟人类病理造成的。其次,本文主要关注病理特征明显的肝脏疾病,如以脂质代谢明显异常为特征的 MASLD,而其他肝病是否会影响抑郁症的发生发展尚不确定。最后,虽然本文系统地总结了 BAs、脂质和氨基酸代谢调控抑郁症的共性与差异(表 1、2),但现有的分析未能进一步整合三大代谢代谢之间的相互作用,从而限制了对这一机制的整体理解。

未来研究应优先考虑以下方向:需要进行大规模临床试验,进一步验证这些标志物是否可用于抑郁症的临床诊断或治疗;多组学综合分析肝源性代

表 1 三大代谢调控抑郁症的共性  
Tab 1 Commonalities in three major metabolic modulations of depression

| 共性        | BA <sub>s</sub> 代谢                                                                                             | 脂质代谢                                                                             | 氨基酸代谢                                                                                 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 与肠道菌群双向调节 | BA <sub>s</sub> 代谢关键酶 BSH 和 7 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶由特定的肠道菌群表达, BA <sub>s</sub> 代谢调节肠道及全身免疫稳态 <sup>[18-21]</sup> 。 | PUFAs 吸收与代谢受肠道菌群调控, omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs 比例影响菌群稳态及肠道内环境 <sup>[28]</sup> 。 | 肠道菌群分解膳食蛋白质生成氨基酸, 并产生 5-HT、GABA 等神经活性物质; 特定氨基酸及其代谢产物调节肠道菌群和肠道屏障 <sup>[41, 42]</sup> 。 |
| 调节神经炎症    | BA <sub>s</sub> 通过 FXR 抑制 NLRP3 炎症小体, 降低促炎细胞因子水平 <sup>[13]</sup> 。                                             | omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs 比例失衡导致神经炎症 <sup>[24, 26]</sup> 。                     | Kyn 代谢途径失衡(3-HK/Kyn 比例失衡)导致神经炎症 <sup>[40]</sup> 。                                     |
| 调节神经递质    | BA <sub>s</sub> 通过 FXR 调控 BDNF、CREB 等神经可塑性相关因子 <sup>[10, 12]</sup> 。                                           | omega-3 PUFAs 参与神经元膜结构, 调节突触可塑性和神经递质传递 <sup>[24]</sup> 。                         | 氨、Trp 及其代谢产物进入 CNS, 影响谷氨酸-GABA 平衡及 5-HT 水平 <sup>[35, 36]</sup> 。                      |

表 2 三大代谢调控抑郁症的差异  
Tab 2 Differences in three major metabolic modulations of depression

| 差异     | BA <sub>s</sub> 代谢                                                                                                                | 脂质代谢                                                                                                                          | 氨基酸代谢                                                                                                  |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 核心调控机制 | 受体依赖性信号(FXR/TGR5)调控 BA <sub>s</sub> 合成、神经可塑性、神经递质、炎症反应、葡萄糖代谢及与抑郁相关的神经环路 <sup>[10, 12-17]</sup> 。                                  | PUFAs 通过膜结构修饰, 直接调控神经、突触可塑性以及神经递质的释放 <sup>[24]</sup> 。                                                                        | IDO 活性增强与解毒障碍(尿素循环), 导致氨基酸神经毒性产物积累及 5-HT 水平降低 <sup>[34, 37, 38, 40]</sup> 。                            |
| 代谢紊乱标志 | 初级与次级 BA <sub>s</sub> 水平紊乱 <sup>[8]</sup> 。                                                                                       | 血浆 omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs 比值升高, 血脂异常 <sup>[23, 26]</sup> 。                                                               | 氨基酸水平紊乱, 血氨浓度升高, Kyn/Trp 比值升高 <sup>[30, 34, 38]</sup> 。                                                |
| 干预核心策略 | 调节 BA <sub>s</sub> 含量和肠道菌群结构、激活 FXR/TGR5 受体, 包括饮食调节(苹果多酚提取物 <sup>[43]</sup> 、槲皮素 <sup>[41]</sup> )和中医药疗法(柴胡疏肝散) <sup>[46]</sup> 。 | 补充 omega-3 PUFAs <sup>[27]</sup> 、优化膳食比例(降低 omega-6 PUFAs/omega-3 PUFAs 比值) <sup>[28]</sup> ; 中医药疗法(针刺补肝穴位) <sup>[47]</sup> 。 | 调控氨基酸及其毒性代谢产物(降低血氨以及 IDO 活性) <sup>[34, 37]</sup> ; 饮食调节(硫代葡萄糖苷 <sup>[44]</sup> 、槲皮素 <sup>[41]</sup> )。 |

谢物在抑郁症相关脑区的分布和作用;开展相关实验,进一步研究上述代谢物的靶向药物对整个肠-肝-脑轴的调节作用以及对抑郁症的改善效果;促进肝病学与精神病学的交叉合作,筛查肝病患者的早期抑郁症状,评估代谢手术和肝移植对心理健康的影响。

6 结论

本综述区别于传统的以 CNS 为中心的抑郁症研究范式,强调了肝脏在肠-肝-脑轴中的代谢枢纽作用,重点关注 BA<sub>s</sub>、脂质和氨基酸代谢影响抑郁症的具体机制,包括 FXR、TGR5、omega-3 PUFAs、高氨血症、Kyn/Trp 代谢、肠道菌群等。这些发现暗示肝脏代谢可能是抑郁症新的治疗靶点。未来的研究应优先考虑多组学整合和临床试验,验证以肝脏为中心的防治策略,将抑郁症的治疗从单一器官扩展到多系统网络。

作者贡献度说明:

贾欢欢:文章设计与论文撰写;吴民民、宋文婧、滕丽丽:资料收集与查阅文献;朱路文:指导论文撰写并负责文章的审校。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 World Health Organization. Depressive disorder (depression) [EB/OL]. [2023-03-31] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

2 Pilmeyer J, Lamerichs R, Schielen S, et al. Multi-modal MRI for objective diagnosis and outcome prediction in depression [J]. *Neuroimage Clin*, 2024, 44: 103682.

3 Kronsten VT, Tranah TH, Pariente C, et al. Gut-derived systemic inflammation as a driver of depression in chronic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 665-680.

4 Jia S, Wang R, Zhang D, et al. Quercetin modulates the liver metabolic profile in a chronic unpredictable mild stress rat model based on metabolomics technology [J]. *Food Funct*, 2023, 14(3): 1726-1739.

5 Ding JH, Jin Z, Yang XX, et al. Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(40): 6141-6162.

6 Fuchs CD, Simbrunner B, Baumgartner M, et al. Bile acid metabolism and signalling in liver disease [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 134-153.

7 Monteiro-Cardoso VF, Corlianò M, Singaraja RR. Bile acids: A communication channel in the gut-brain axis

- [J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(1): 99-117.
- 8 Sun N, Zhang J, Wang J, et al. Abnormal gut microbiota and bile acids in patients with first-episode major depressive disorder and correlation analysis [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 76(7): 321-328.
  - 9 Wang J, Zang J, Yu Y, et al. Lingguizhugan oral solution alleviates MASLD by regulating bile acids metabolism and the gut microbiota through activating FXR/TGR5 signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1426049.
  - 10 Chen WG, Zheng JX, Xu X, et al. Hippocampal FXR plays a role in the pathogenesis of depression: A preliminary study based on lentiviral gene modulation [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 264: 374-379.
  - 11 Ortega-Martínez S. A new perspective on the role of the CREB family of transcription factors in memory consolidation *via* adult hippocampal neurogenesis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 46.
  - 12 Hu W, Wu J, Ye T, et al. Farnesoid X receptor-mediated cytoplasmic translocation of CRTC2 disrupts CREB-BDNF signaling in hippocampal CA1 and leads to the development of depression-like behaviors in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(10): 673-686.
  - 13 Li H, Zhu X, Xu J, et al. The FXR mediated anti-depression effect of CDCA underpinned its therapeutic potentiation for MDD [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109626.
  - 14 Kim YK, Kim OY, Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1270.
  - 15 Wang H, Tan YZ, Mu RH, et al. Takeda G protein-coupled receptor 5 modulates depression-like behaviors *via* hippocampal CA3 pyramidal neurons afferent to dorsolateral septum [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(11): 1084-1095.
  - 16 Tao Y, Zhou H, Li Z, et al. TGR5 deficiency-induced anxiety and depression-like behaviors: The role of gut microbiota dysbiosis [J]. *J Affect Disord*, 2024, 344: 219-232.
  - 17 Li XY, Zhang SY, Hong YZ, et al. TGR5-mediated lateral hypothalamus-dCA3-dorsolateral septum circuit regulates depressive-like behavior in male mice [J]. *Neuron*, 2024, 112(11): 1795-1814.e10.
  - 18 Song Z, Cai Y, Lao X, et al. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 9.
  - 19 Vital M, Rud T, Rath S, et al. Diversity of bacteria inhibiting bile Acid-inducible 7 $\alpha$ -dehydroxylation genes in the human gut [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 1016-1019.
  - 20 Su X, Gao Y, Yang R. Gut microbiota derived bile acid metabolites maintain the homeostasis of gut and systemic immunity [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1127743.
  - 21 Wang L, Gong Z, Zhang X, et al. Gut microbial bile acid metabolite skews macrophage polarization and contributes to high-fat diet-induced colonic inflammation [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1-20.
  - 22 Anwar SD, Foster C, Ashraf A. Lipid disorders and metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2023, 52(3): 445-457.
  - 23 Xu K, Zheng P, Zhao S, et al. MANF/EWSR1/ANXA6 pathway might as the bridge between hypolipidemia and major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 527.
  - 24 Zhou L, Xiong JY, Chai YQ, et al. Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 933704.
  - 25 Pifferi F, Laurent B, Plourde M. Lipid transport and metabolism at the blood-brain interface: Implications in health and disease [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 645646.
  - 26 Wang J, Li S, Wang D, et al. Effects of omega-3 PUFAs on lipid profiles and antioxidant response in depressed adolescents: A metabolomic and lipidomic study [J]. *Redox Biol*, 2025, 82: 103617.
  - 27 Guu TW, Mischoulon D, Sarris J, et al. International society for nutritional psychiatry research practice guidelines for omega-3 fatty acids in the treatment of major depressive disorder [J]. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(5): 263-273.
  - 28 Fu Y, Wang Y, Gao H, et al. Associations among dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids, the gut microbiota, and intestinal immunity [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8879227.
  - 29 Gammoh O, Aljabali AAA, Tambuwala MM. Plasma amino acids in major depressive disorder: Between pathology to pharmacology [J]. *Excli J*, 2024, 23: 62-78.
  - 30 Ho CSH, Tay GWN, Wee HN, et al. The utility of amino acid metabolites in the diagnosis of major depressive disorder and correlations with depression severity [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2231.
  - 31 Mora D, Arioli S. Microbial urease in health and disease [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(12): e1004472.
  - 32 Wang P, Wu PF, Wang HJ, et al. Gut microbiome-derived ammonia modulates stress vulnerability in the host

- [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(11): 1986-2001.
- 33 Gallego-Durán R, Hadjihambi A, Ampuero J, et al. Ammonia-induced stress response in liver disease progression and hepatic encephalopathy [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(11): 774-791.
  - 34 Yan T, Li F, Xiong W, et al. Nootkatone improves anxiety- and depression-like behavior by targeting hyperammonemia-induced oxidative stress in D-galactosamine model of liver injury [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(4): 694-706.
  - 35 Limón ID, Angulo-Cruz I, Sánchez-Abdon L, et al. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage, compromises memory function [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 578922.
  - 36 Reshetova M, Markin P, Appolonova S, et al. Tryptophan metabolites in the progression of liver diseases [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(11): 1449.
  - 37 Zeng G, Krishnamurthy S, Staats Pires A, et al. Activation of the kynurenine pathway identified in individuals with covert hepatic encephalopathy [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(12): e0559.
  - 38 Zeng QB, Huang XB, Xu R, et al. Kynurenine pathway metabolites predict antianhedonic effects of electroconvulsive therapy in patients with treatment-resistant depression [J]. *J Affect Disord*, 2025, 379: 764-771.
  - 39 Yu Z, Lin Y, Wu L, et al. Bisphenol F exposure induces depression-like changes: Roles of the kynurenine metabolic pathway along the "liver-brain" axis [J]. *Environ Pollut*, 2024, 346: 123356.
  - 40 Correia AS, Vale N. Tryptophan metabolism in depression: A narrative review with a focus on serotonin and kynurenine pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8493.
  - 41 Wu L, Tang Z, Chen H, et al. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health [J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(1): 11-16.
  - 42 Xie J, Wang Y, Zhong Q, et al. Associations between disordered microbial metabolites and changes of neurotransmitters in depressed mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 906303.
  - 43 Xie Y, Shang S, Luan W, et al. Apple polyphenol extracts attenuated depressive-like behaviors of high-sucrose diet feeding mice by farnesoid X receptor-mediated modulation of bile acid circulation within the liver-gut-brain axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(45): 25118-25134.
  - 44 Yang Y, Eguchi A, Mori C, et al. Dietary sulforaphane glucosinolate mitigates depression-like behaviors in mice with hepatic ischemia/reperfusion injury: A role of the gut-liver-brain axis [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 176: 129-139.
  - 45 Li B, Yan Y, Zhang T, et al. Quercetin reshapes gut microbiota homeostasis and modulates brain metabolic profile to regulate depression-like behaviors induced by CUMS in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1362464.
  - 46 Ma C, Yuan D, Renaud SJ, et al. Chaihu-shugan-san alleviates depression-like behavior in mice exposed to chronic unpredictable stress by altering the gut microbiota and levels of the bile acids hyocholic acid and 7-ketoDCA [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1040591.
  - 47 Jung J, Lee SM, Lee MJ, et al. Lipidomics reveals that acupuncture modulates the lipid metabolism and inflammatory interaction in a mouse model of depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 94: 424-436.

[本文编辑] 朱 昊