

膳食脂肪酸与抑郁症的相关性及机制研究进展

张宁宁, 王真真*, 陈乃宏*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 神经科学中心, 北京 100050)

摘要: 抑郁症是目前世界上最容易致残的疾病之一。已有大量研究表明, 不饱和脂肪酸的摄入对抑郁症具有改善作用, 饱和脂肪酸长期过量摄入是抑郁症发病的高危因素, 已有报道提示其致抑郁机制可能与以下四方面有关: 通过整体和局部对与抑郁症相关的脑功能进行调控, 其中局部区域包括海马、下丘脑-垂体-肾上腺轴、纹状体和前额叶皮层; 刺激炎症因子的分泌; 影响代谢调控激素 (包括瘦素、脂联素、糖皮质激素和胰岛素) 的平衡和功能; 诱发肠道菌群紊乱。本文就膳食脂肪酸和抑郁症的关系, 从以上四个方面对饱和脂肪酸诱发抑郁症可能的机制进行综述。

关键词: 膳食脂肪; 抑郁症; 饱和脂肪酸; 高脂饮食; 肥胖

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2021)04-0906-07

Association of depression with dietary fatty acids and the progress of mechanism research

ZHANG Ning-ning, WANG Zhen-zhen*, CHEN Nai-hong*

(Neuroscience Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Depression is one of the diseases with the highest disability rate in the world. A large number of studies have shown that the intake of unsaturated fatty acids can deal with depression while chronic overconsumption of saturated fatty acids is a risk factor for depression. It was suggested that the mechanism of saturated fatty acids inducing depression is related to the following four aspects: regulating the function which links to depression in whole brain and specific brain regions, including the hippocampus, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the striatum, and the prefrontal cortex; stimulating the secretion of inflammatory factors; affecting the balance and function of metabolic regulatory hormones, including leptin, adiponectin, glucocorticoid, and insulin; inducing the disturbance of intestinal flora. This article reviews the relationship between dietary fatty acids and depression, and the possible mechanisms by which saturated fatty acids induce depression from the four aspects mentioned above.

Key words: dietary fat; depression; saturated fatty acid; high-fat diet; obesity

抑郁症是一种复杂的慢性精神疾病, 全球约 1.2 亿人受到抑郁症的困扰, 抑郁症在全球造成了严重的社会和经济负担, 世界卫生组织预测, 到 2030 年, 抑郁症

将成为全球疾病负担的主要原因^[1]。抑郁症是一种多因素引起的疾病, 除了遗传因素, 环境因素也具有一定的影响^[2]。膳食脂肪酸作为饮食中的一种重要营养元素, 被认为和抑郁症有关。具体来讲, 饱和脂肪酸的摄入量 and 抑郁症状成正比^[3,4], 单不饱和脂肪酸的摄入量 and 抑郁症状成反比^[4,5], 而多不饱和脂肪酸的影响较复杂, 将在第一部分中进行具体阐述。抑郁症的发病机制复杂, 膳食中的脂肪酸通过对机体进行复杂的调节

收稿日期: 2020-09-16; 修回日期: 2020-11-01.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81773924); 北京市自然科学基金资助项目 (7182114).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165182, E-mail: wangzz@imm.ac.cn;

Tel: 86-10-63165177, E-mail: chennh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1492

从而对抑郁症的进程造成影响, 其机制更是复杂而广泛, 饱和脂肪酸诱发抑郁症的机制也是研究的热点问题。

研究表明, 脂肪酸的摄入和抑郁症的发生发展具有双向调节关系。抑郁情绪影响个体对食物的选择, 处于抑郁情绪中的个体倾向于选择更高热量、更可口的食物, 来缓解其负面情绪^[6]。但是也有临床调查发现, 忧郁型的抑郁症患者反而表现出体重下降和饮食摄入减少^[7]。

反之, 膳食脂肪酸的摄入对抑郁情绪的产生与缓解有一定程度的影响。短期内食用可口的、高热量的食物对抑郁等负面情绪具有明显的缓解作用, 体现了“舒适食物”的治疗价值^[8]; 长期连续摄入高脂饮食, 不同类型的脂肪酸对抑郁情绪的影响不同; 长期间歇摄入高脂饮食, 或定期摄入高脂饮食, 在恢复正常饮食期间, 动物表现出抑郁样行为^[9], 这可能和大脑奖赏回路的神经生物学变化有关^[10]。

1 不饱和脂肪酸与抑郁症的关系

研究表明, 膳食中多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 的摄入不足与抑郁症发病率更高有关^[11], 大脑脂肪酸的分布具有区域特异性, 二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 被发现与与抑郁症相关的额叶皮层中含量很高, 因此饮食中缺乏 PUFAs 对抑郁症的影响尤其显著。

增加单不饱和脂肪酸油酸的摄入量可以降低女性患抑郁症的风险^[5]。在啮齿类动物中观察到, Ω -3 多不饱和脂肪酸 (Ω -3 PUFAs) 摄入不足引起抑郁样表型, 而增加其摄入具有减少抑郁样行为的效果^[4,12]。DHA 是一种人体必需的 Ω -3 PUFAs, 其摄入以剂量依赖的方式防止棕榈酸 (一种饱和脂肪酸) 在星形胶质细胞诱发炎症信号^[10], 从而对饱和脂肪酸造成的抑郁样行为具有消除作用。鱼油中富含 DHA 和二十碳五烯酸等 Ω -3 PUFAs, 被发现可以消除饱和脂肪酸对健康的不良影响^[13], 补充鱼油可以通过增加抗炎脑脂质, 降低脑胶质增生指数来抑制抑郁焦虑样行为^[14], 有希望被开发成新型抗抑郁药物^[15]。

但是对于 Ω -6 PUFAs 的研究却并不一致。采用抑郁量表对男性抑郁症状进行评估, 发现其评分与血清中 Ω -6 PUFAs (以花生四烯酸为例) 的浓度呈显著负相关^[3], 可能机制是 Ω -6 PUFAs 提高了脑内脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平^[16], BDNF 的水平和抑郁症的发病以及治疗关系密切。但是也有研究表明, Ω -6 PUFAs 和重度抑郁症 (major depression disorder, MDD) 的发病并没有相关性^[17]。主流的研究认为 Ω -6 PUFAs 也具有抗抑郁症的

潜质, 但流行病学研究结果受到不同研究群体生活方式、情绪状态以及摄入的其他营养元素等诸多因素的影响, Ω -6 PUFAs 对抑郁症的影响还需要进一步研究。

2 饱和脂肪酸和抑郁症的关系及其相关机制

2.1 饱和脂肪酸与抑郁症的关系

一项对 55 到 85 岁老年群体的 5 年随访调查发现, 抑郁症状与总脂肪酸和饱和脂肪酸的摄入量成正相关^[18]。同样的表现在啮齿类动物中也能观察到, 饱和和高脂饮食喂养 12 周的成年雄性 C57BL/6 小鼠表现出了抑郁样行为^[19], 并且伴随着对下丘脑-垂体-肾上腺轴 (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 的激活和对应激的敏感性增加。值得一提的是, 研究发现高脂饮食直接诱发的抑郁样行为和其所导致的肥胖进而诱发的抑郁样行为是相互独立的, 不论高脂饮食是否诱发大鼠肥胖, 都对抑郁样行为有一定的影响^[9]。在另一项研究中, 采用不同类型的高脂 (猪油和橄榄油) 高糖饮食喂养 SD (Sprague-Dawley) 大鼠 8 周以上, 猪油组和橄榄油组的大鼠均出现了体重和脂肪组织的增加, 其中猪油组大鼠出现焦虑抑郁样行为, 而在橄榄油组大鼠中并没有观察到, 该研究结果进一步证实, 是脂质本身诱发焦虑抑郁样行为, 而不是高脂饮食所导致的肥胖^[20]。此外, 母鼠孕期摄入高饱和脂肪饮食会加剧子代成年以后抑郁样行为的易感性^[21]。

2.2 饱和脂肪酸导致抑郁症的可能机制

2.2.1 饱和脂肪酸对与抑郁症相关的脑功能的调控 脂质在脑神经功能中发挥着重要作用, 脑的脂质组成对情绪以及情绪行为具有重要影响, 而且这种组成可以随着长期的饮食改变而发生改变, 从而对情绪和情绪行为产生直接影响^[22,23], 人类调查和动物研究表明, 食物摄入可以直接影响脑神经递质系统, 进而改变大脑的化学和生理结构, 对情绪造成影响。因此研究膳食脂肪酸的摄入与情绪障碍之间的联系是非常必要的。

高饱和脂肪酸的摄入对大脑产生各种影响: 降低啮齿类动物脑内 BDNF 的浓度^[24], 而脑内 BDNF 水平的降低已经被证实和抑郁症的发病密切相关, 提高人脑内 BDNF 的水平可以改善抑郁症^[25]; 具有在体外诱导星形胶质细胞的能力, 由此推测体循环中高水平的饱和脂肪酸可能会引起体内反应性胶质增生和脑部炎症, 并可能参与肥胖和代谢综合征导致的不良神经后果^[26]。

另外过量摄入饱和脂肪酸会增加循环中的饱和脂肪酸的浓度, 从而透过血脑屏障对脑功能产生不利影响。例如棕榈酸酯, 已经被证明会削弱下丘脑中瘦素的信号转导^[27], 而瘦素的血清水平和抑郁症状存在着明显的正相关关系^[3]。

2.2.2 饱和脂肪酸对与抑郁症相关的特定脑区的调控

抑郁症的发病机制十分复杂,多个脑区均有参与,目前研究的热点主要有海马、HPA轴、纹状体以及前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)。饱和脂肪酸的摄入影响不同脑区的脂肪酸组成,进而影响抑郁症的发展。因此,研究特定脑区的饱和脂肪酸与抑郁症的关系是十分必要的。

抑郁症患者海马体积减小^[28]。饱和脂肪酸被证明可以破坏啮齿类动物海马的相关功能^[29],其可能机制与诱导星形胶质细胞炎症有关^[26]。高脂饮食喂养的C57BL/6青年雄性小鼠,3周即表现出抑郁样行为,6周便可以观察到海马神经元数量和密度均下降,BDNF的表达水平下降,5-HT受体表达水平下降,炎症反应增加^[29]。高脂饮食喂养12周的C57BL/6小鼠出现了代谢紊乱以及抑郁样行为,检测发现胶质纤维酸性蛋白的表达增加,胶质纤维酸性蛋白阳性细胞生长时程缩短,海马星形细胞神经可塑性相关蛋白、缝隙连接蛋白43等的表达均下调,海马谷氨酸转运蛋白减少,这可能在高脂饮食诱发代谢紊乱相关的抑郁症的发病机制中起着关键作用^[30]。另外,高饱和脂肪酸诱发的海马长时程增强作用的损伤也可能促进抑郁症等情绪障碍的发生^[31]。

HPA轴紊乱和抑郁症密切相关,高饱和脂肪饮食喂养12周的成年雄性C57BL/6小鼠表现出抑郁样行为,同时伴随着血浆皮质酮水平升高和HPA轴功能亢进^[19]。和动物实验的结果一样,人类研究中也发现高饱和脂肪酸的摄入会引起HPA轴功能紊乱,增加人类患抑郁症的风险^[10]。一项研究^[32]指出了可能的机制,饮食中摄入的饱和脂肪酸通过激活磷酸二酯酶4A而抑制cAMP/PKA(3',5'-cyclic AMP/protein kinase A)信号从而破坏下丘脑功能,诱发抑郁症,因此抑制下丘脑中游离脂肪酸受体1或者增加cAMP信号通路或许可以成为治疗肥胖相关的抑郁症的新靶点。

纹状体回路与MDD和快感缺乏症都有关系^[33]。成年雄性C57BL/6小鼠高脂饮食喂养12周出现抑郁样行为,纹状体中BDNF和环磷腺苷效应原件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)表达升高。上述结果表明,长期摄入高饱和脂肪酸及其导致的肥胖会导致与抑郁样表型相关的奖赏系统的可塑性发生变化,这种变化由BDNF和CREB介导^[19]。此外,高饱和脂肪酸喂养8周的大鼠可以观察到其乳状核5-HT₂受体结合减少^[34],这也是一种与抑郁症发病相关的机制^[35]。

PFC与抑郁症的密切关系广为人知,在抑郁症患者的PFC脑区观察到代谢和血流减少^[36],膳食脂肪酸

的摄入也同样会影响到这一区域^[2],但相关的研究很少。棕榈叶乙醇酰胺(一种脂质)被发现能够改善与疼痛相关的抑郁样行为,其机制可能是恢复了PFC中的谷氨酸突触蛋白和氨基酸的释放^[37]。用不同类型的高脂肪(猪油和橄榄油)高糖饮食喂养成年雄性SD大鼠8周以上,猪油组的大鼠出现了抑郁焦虑样行为。采用实时定量PCR检测发现,大鼠PFC中的谷氨酸转运体增加,谷氨酸受体mRNA表达减少,这种改变可能参与了抑郁症的病理生理过程^[20]。

2.2.3 饱和脂肪酸、炎症与抑郁症 慢性炎症对抑郁症等神经系统疾病发展的潜在贡献越来越被重视,许多研究结果提示免疫激活在抑郁症的发病机制中起着重要作用^[38]。数据表明,炎性细胞因子可以与单胺的代谢、神经内分泌功能、突触可塑性以及与情绪调节有关的神经回路等多种途径相互作用^[39]。

富含致炎成分的饮食可以诱发抑郁症状^[18]。高饱和脂肪酸的摄入被证明与各类炎性因子的升高有关^[40]。外周和中枢系统产生的细胞因子均能刺激中枢神经系统细胞因子受体,从而对情绪进行调节^[41]。其中C反应蛋白显著介导了女性饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸摄入量与抑郁症状之间的关系,以及男性饱和脂肪酸摄入量与抑郁症状之间的关系^[18]。高脂喂养的啮齿类动物出现下丘脑白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平升高、胶质增生和神经损伤^[9],相关的机制可能是通过Toll样受体4刺激免疫细胞产生促炎反应^[26]。另外,饱和脂肪酸的过量摄入增加了腹部脂肪堆积的风险,而肥胖为大脑产生炎症提供了途径^[9]。也有研究发现,高脂肪饮食会诱发伏隔核中的代谢性炎症,从而有助于抑郁样行为的表达^[42]。此外,饱和脂肪酸在吸收过程中损伤肠道上皮细胞,诱发肠道菌群紊乱,也是引起炎症的因素之一(详见“2.2.5 饱和脂肪酸、肠道菌群和抑郁症”部分)。

总之,炎症是饱和脂肪酸摄入和抑郁症之间相互关联的因素之一。

2.2.4 饱和脂肪酸、代谢调控激素和抑郁症 除了直接的情绪变化以外,长期高饱和脂肪酸摄入过量会导致体脂肪尤其是腹部脂肪和内脏脂肪的增加,极易导致胰岛素抵抗、瘦素抵抗、代谢综合征等肥胖并发症,进而产生神经生物学损伤,增加患抑郁症的风险,内脏脂肪和身体质量指数偏高都是导致抑郁症的高危因素^[9]。值得一提的是,代谢健康的肥胖者患抑郁症的风险并没有增加,因此肥胖和抑郁症之间的关系部分依赖于代谢是否健康的问题还需要进一步研究^[43]。在高脂饮食导致代谢紊乱进而诱发抑郁症的过程中,脂

质过氧化发挥了一定的作用^[44]。这一部分将从瘦素、脂联素、糖皮质激素和胰岛素 4 个方面阐述饱和脂肪酸造成的肥胖与抑郁症进程之间的关系。

瘦素是一种脂肪细胞激素, 和脂肪组织质量成比例地循环, 对食欲、能量平衡、神经内分泌功能都具有调节作用^[45]。肥胖可以引起瘦素抵抗, 尽管肥胖患者血液循环中瘦素水平很高, 但是进入中枢神经系统的瘦素量减少^[45]。而瘦素在啮齿类动物中已经被证实可以诱导抗抑郁状态^[46], 其抗抑郁作用由边缘核和前额叶皮质的 LepRb 信号介导^[9]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 瘦素没有产生抗抑郁作用, 而且瘦素给药不能增加该模型海马 BDNF 的浓度, 这些证据表明, 与肥胖相关的抑郁症部分是由于海马体中瘦素活动受损引起的^[46]。

脂联素是一种脂肪细胞来源的分泌蛋白, 是机体胰岛素敏感性和葡萄糖稳态的重要调节因子^[47], 与肥胖和代谢参数 (脂质、葡萄糖和胰岛素抵抗) 等相关^[48]。关于其抗抑郁作用目前还存在着争议, 动物实验表明其具有抗抑郁作用, 静脉注射外源性脂联素可以在正常体重小鼠和肥胖小鼠中产生类似抗抑郁的行为学效应^[49], 但是其血浆浓度与抑郁症之间的关系并不清楚, 流行病学调查尚有很多矛盾之处, 这可能和抑郁症的类型、性别以及抗抑郁治疗的影响有关^[9]。

皮质醇是最主要的糖皮质激素 (glucocorticoid, GC), 作用于中枢糖皮质激素受体, 会影响免疫、代谢活动等。HPA 轴被激活以后, 诱导室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 释放促肾上腺皮质激素释放激素引发激素级联释放, 从而引发 GC 的释放, GC 通过负反馈抑制 HPA 轴的活动^[50], 在动物实验中发现, 饱和脂肪酸的摄入增加了皮质酮的血浆浓度, 同时降低 PVN 中 GC 相关基因的表达, 增加对 HPA 轴的负反馈控制, 引起 HPA 轴功能紊乱。另外, 糖皮质激素和 HPA 轴的活动与身体脂肪的储存和调动密切相关, 高皮质醇水平会导致内脏脂肪增加 2~5 倍^[51], 内脏脂肪偏高是抑郁症的高危因素。值得一提的是, 高饱和脂肪酸摄入对 HPA 轴功能和代谢的影响并不依赖于它所导致的肥胖^[9]。

多项研究结果共同表明, 胰岛素抵抗可能是肥胖诱发抑郁症的原因, 补充胰岛素具有抗抑郁作用^[9]。高饱和脂肪酸摄入通过直接和间接的机制诱发胰岛素抵抗。

高饱和脂肪酸直接作用于 Toll 样受体以及促进炎症因子的表达激活炎症信号通路, 从而削弱胰岛素的活性, 干扰胰岛素信号转导通路; 降低线粒体氧化能力, 使活性氧增加, 从而降低胰岛素敏感性及增加一些参与损害胰岛素信号通路的激酶的活性, 进而造成胰

岛素抵抗。另外, 高饱和脂肪酸摄入造成能量过剩, 引起脂肪尤其是腹部脂肪和内脏脂肪的堆积, 诱发肥胖, 这是引起胰岛素抵抗的一个独立危险因素, 可通过诱发脂肪细胞因子分泌紊乱、内质网应激等各种方式来间接增进胰岛素抵抗的进程^[52]。

2.2.5 饱和脂肪酸、肠道菌群和抑郁症 在 2001 年, 人们通过实验认识到肠道营养可以通过迷走神经来影响大脑的情绪^[53]。

肠道微生物群对维持肠道微环境具有重要作用, 有双歧杆菌属、乳酸菌属和类杆菌属等对机体有利的益生菌, 也有革兰阴性需氧菌等对机体不利的条件致病菌。研究表明, 益生菌的减少和致病菌的增加均和抑郁症的发病有着密切的关系^[54]。动物研究表明, 过量的高脂饮食会破坏正常的肠道菌群, 在进行高脂肪/低纤维和低脂肪/高纤维饮食的 24 h 内, 肠道微生物群落就已经发生了改变, 拟杆菌减少, 厚壁菌和变形杆菌增加^[55], 并且这种影响来源于高脂饮食, 独立于肥胖因素^[56]。目前的研究发现高脂饮食对肠道菌群具有以下 3 个方面的影响: ① 增加肠道中含有脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的微生物群的比例^[57], 促进肠道对 LPS 的吸收, 提高血浆中 LPS 的浓度^[58], 增加促炎性细胞因子的释放, 诱发单核细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞等的固有免疫反应, 引起外周和中枢神经炎症, 从而增加患抑郁症的风险^[54]; ② 减少肠道菌群中有益的革兰阳性双歧杆菌的数量, 影响肠道的健康状态^[59]; ③ 促进脱硫弧菌的生长, 这种菌群不仅能够产生内毒素^[60], 还能够还原硫酸盐, 破坏肠道屏障并促进炎症的产生^[61]。这些影响均对抑郁症的患病具有促进作用, 但是也有研究发现, 喂食西方饮食 (33% 脂肪、49% 精制碳水) 的小鼠肠道炎症降低, 焦虑抑郁样行为减少, 这可能和肠道色氨酸代谢改变有关^[62], 因此还需要进一步研究以确定脂肪酸摄入和肠道菌群以及代谢之间的关系。

3 总结与展望

膳食脂肪酸和抑郁情绪具有复杂的关系, 主流研究认为短期内大量膳食脂肪酸的摄入可以产生快速抗抑郁作用, 具有临床研究价值; 不饱和脂肪酸的长期摄入可以预防、减轻抑郁情绪, 而饱和脂肪酸的长期摄入增加了肥胖和抑郁症患病的风险。

也有研究表明^[63], 高饱和脂肪酸饮食和抑郁症的发病率并没有相关性。这可能是因为在研究饮食和抑郁症关系的过程中, 无法严格控制单一营养元素进行研究, 很多文献中也提到高糖和高饱和脂肪相结合的饮食对抑郁症状和抑郁情绪具有更大的影响^[64]; 另外, 流行病学调研中, 对于抑郁症状的确定主要依靠受试

者的自我评估,这对结果具有一定的误差;而其他的影响因素如运动、生活环境、生活状态等也都对情绪具有一定的影响,因此,高脂饮食是否对抑郁症具有促进作用并不能得出明确结论。

在未来的饮食和抑郁症相关的研究中,应该更多地综合考虑饮食模式以及营养元素组合的整体影响,而不是单一营养元素的影响。例如,富含饱和脂肪酸和反式脂肪酸的西方饮食的长期摄入增加了抑郁症的风险,而不饱和脂肪酸比例较高的地中海饮食对这种风险具有抵抗作用,对个体具有保护作用^[65]。高饱和脂肪酸和高糖并存的饮食方式容易诱发抑郁症和焦虑症^[63]。通过增加相关研究,饮食或许可以成为未来预防和治疗抑郁症的新方向。另外,运动在改善抑郁症方面的作用也不可忽视,饮食和运动相配合有望发展成为一种不良反应小的新型抗抑郁方法。

高饱和脂肪酸的摄入,从吸收开始便对肠道菌群产生不良影响,到进入体循环诱发外周炎症,通过血脑屏障诱发中枢炎症,改变大脑不同脑区的脂肪酸组成,均可以增加抑郁症的进程;长期摄入增加肥胖的风险,诱发代谢激素分泌紊乱,造成体内激素和大脑之间正常的信号沟通异常,除了促进抑郁症的患病之外,也对机体产生各种不良循环。深入研究饱和脂肪酸诱发抑郁症的机制可以为进一步预防和治疗抑郁症提供更多的靶点和思路。

作者贡献: 张宁宁负责综述的撰写和修改;王真真和陈乃宏负责综述的指导。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Czeh B, Fuchs E, Wiborg O, et al. Animal models of major depression and their clinical implications [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 293-310.
- [2] Fernandes MF, Mutch DM, Leri F. The relationship between fatty acids and different depression-related brain regions, and their potential role as biomarkers of response to antidepressants [J]. *Nutrients*, 2017, 9: 298.
- [3] Tsuboi H, Watanabe M, Kobayashi F, et al. Associations of depressive symptoms with serum proportions of palmitic and arachidonic acids, and alphatocopherol effects among male population—a preliminary study [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32: 289-293.
- [4] Fatemi F, Siassi F, Qorbani M, et al. Higher dietary fat quality is associated with lower anxiety score in women: a cross-sectional study [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2020, 19: 14.
- [5] Wolfe AR, Ogbonna EM, Lim S, et al. Dietary linoleic and oleic fatty acids in relation to severe depressed mood: 10 years follow-up of a national cohort [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33: 972-977.
- [6] Macht M. How emotions affect eating: a five-way model [J]. *Appetite*, 2008, 50: 1-11.
- [7] Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome [J]. *Braz J Psychiatry*, 2007, 29Suppl 1: S19-S26.
- [8] Maniam J, Morris MJ. Palatable cafeteria diet ameliorates anxiety and depression like symptoms following an adverse early environment [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35: 717-728.
- [9] Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression [J]. *Front Neurosci*, 2013, 7: 177.
- [10] Singh M. Mood, food, and obesity [J]. *Front Psychol*, 2014, 5: 925.
- [11] Peet M, Murphy B, Shay J, et al. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients [J]. *Biol Psychiatry*, 1998, 43: 315-319.
- [12] Levant B. N-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acids in the pathophysiology and treatment of depression: pre-clinical evidence [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12: 450-459.
- [13] Lopes PA, Bandarra NM, Martins SV, et al. Markers of neuroprotection of combined EPA and DHA provided by fish oil are higher than those of EPA (*Nannochloropsis*) and DHA (*Schizochytrium*) from microalgae oils in Wistar rats [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, 14: 62.
- [14] Demers G, Roy J, Machuca-Parra AI, et al. Fish oil supplementation alleviates metabolic and anxiodepressive effects of diet-induced obesity and associated changes in brain lipid composition in mice [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44: 1936-1945.
- [15] Naliwaiko K, Araujo RL, Da Fonseca RV, et al. Effects of fish oil on the central nervous system: a new potential antidepressant? [J]. *Nutr Neurosci*, 2004, 7: 91-99.
- [16] Vetrivel U, Ravichandran SB, Kuppan K, et al. Agonistic effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and its metabolites on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through molecular docking simulation [J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 109.
- [17] Thesing CS, Bot M, Milaneschi Y, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acid levels in depressive and anxiety disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 87: 53-62.
- [18] Lai JS, Oldmeadow C, Hure AJ, et al. Inflammation mediates the association between fatty acid intake and depression in older men and women [J]. *Nutr Res*, 2016, 36: 234-245.
- [19] Sharma S, Fulton S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37: 382-389.
- [20] Nakajima S, Fukasawa K, Gotoh M, et al. Saturated fatty acid is a principal cause of anxiety-like behavior in diet-induced obese rats in relation to serum lysophosphatidyl choline level [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44: 727-738.
- [21] Lin YS, Shao P, Zhou YL. The effects of high-fat diet during

- pregnancy and lactation on the behaviors and learning memory in adult male offspring [J]. *Chin J Behav Med Brain Sci* (中华行为医学与脑科学杂志), 2015, 2: 101-104.
- [22] Abbott SK, Else PL, Atkins TA, et al. Fatty acid composition of membrane bilayers: importance of diet polyunsaturated fat balance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818: 1309-1317.
- [23] Muller CP, Reichel M, Muhle C, et al. Brain membrane lipids in major depression and anxiety disorders [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851: 1052-1065.
- [24] Park HR, Park M, Choi J, et al. A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482: 235-239.
- [25] Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment [J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7: 231-235.
- [26] Gupta S, Knight AG, Gupta S, et al. Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes [J]. *J Neurochem*, 2012, 120: 1060-1071.
- [27] Kleinridders A, Schenten D, Konner AC, et al. MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity [J]. *Cell Metab*, 2009, 10: 249-259.
- [28] Schriber RA, Anbari Z, Robins RW, et al. Hippocampal volume as an amplifier of the effect of social context on adolescent depression [J]. *Clin Psychol Sci*, 2017, 5: 632-649.
- [29] Wu H, Liu Q, Kalavagunta PK, et al. Normal diet vs high fat diet - a comparative study: behavioral and neuroimmunological changes in adolescent male mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33: 177-190.
- [30] Tsai SF, Wu HT, Chen PC, et al. High-fat diet suppresses the astrocytic process arborization and downregulates the glial glutamate transporters in the hippocampus of mice [J]. *Brain Res*, 2018, 1700: 66-77.
- [31] Contreras A, Del Rio D, Martinez A, et al. Inhibition of hippocampal long-term potentiation by high-fat diets: is it related to an effect of palmitic acid involving glycogen synthase kinase-3? [J]. *Neuroreport*, 2017, 28: 354-359.
- [32] Vagena E, Ryu JK, Baeza-Raja B, et al. A high-fat diet promotes depression-like behavior in mice by suppressing hypothalamic PKA signaling [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 9: 141.
- [33] Gabbay V, Ely BA, Li Q, et al. Striatum-based circuitry of adolescent depression and anhedonia [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52: 628-641.e13.
- [34] Du Bois TM, Deng C, Bell W, et al. Fatty acids differentially affect serotonin receptor and transporter binding in the rat brain [J]. *Neuroscience*, 2006, 139: 1397-1403.
- [35] Meyer JH, Mcmain S, Kennedy SH, et al. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: 90-99.
- [36] Pandya M, Altinay M, Malone DA, et al. Where in the brain is depression? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14: 634-642.
- [37] Guida F, Luongo L, Marmo F, et al. Palmitoylethanolamide reduces pain-related behaviors and restores glutamatergic synapses homeostasis in the medial prefrontal cortex of neuropathic mice [J]. *Mol Brain*, 2015, 8: 47.
- [38] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 46-56.
- [39] Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 137-162.
- [40] Masson CJ, Mensink RP. Exchanging saturated fatty acids for (n-6) polyunsaturated fatty acids in a mixed meal may decrease postprandial lipemia and markers of inflammation and endothelial activity in overweight men [J]. *J Nutr*, 2011, 141: 816-821.
- [41] Dunn AJ, Swiergiel AH, De Beaupaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29: 891-909.
- [42] Decarie-Spain L, Sharma S, Hryhorczuk C, et al. Nucleus accumbens inflammation mediates anxiodepressive behavior and compulsive sucrose seeking elicited by saturated dietary fat [J]. *Mol Metab*, 2018, 10: 1-13.
- [43] Hamer M, Batty GD, Kivimaki M. Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17: 940-945.
- [44] Gancheva S, Galunska B, Zhelyazkova-Savova M. Diets rich in saturated fat and fructose induce anxiety and depression-like behaviours in the rat: is there a role for lipid peroxidation? [J]. *Int J Exp Pathol*, 2017, 98: 296-306.
- [45] Myers MG, Jr., Heymsfield SB, Haft C, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15: 150-156.
- [46] Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity [J]. *Endocrinology*, 2011, 152: 2634-2643.
- [47] Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications [J]. *Diabetologia*, 2012, 55: 2319-2326.
- [48] Doumatey AP, Bentley AR, Zhou J, et al. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans [J]. *J Endocrinol Metab*, 2012, 2: 51-65.
- [49] Liu J, Guo M, Zhang D, et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 12248-12253.
- [50] Nicolaides NC, Kyrtazi E, Lamprokostopoulou A, et al. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22: 6-19.
- [51] Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression

- with medical illness: does cortisol play a role? [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55: 1-9.
- [52] Sun Y, Wei C, Li HR, et al. Research progress on obesity-induced insulin resistance [J]. *Chin J Gerontol* (中国老年医学杂志), 2015, 35: 6268-6271.
- [53] Zagon A. Does the vagus nerve mediate the sixth sense [J]. *Trends Neurosci*, 2001, 24: 671-673.
- [54] Ma Y, Guo LN, Liu YL. Research progress of intestinal flora and occurrence of depression [J]. *J Pract Med* (实用医学杂志), 2018, 34: 324-327.
- [55] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334: 105-108.
- [56] Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 1716-1724.e1-2.
- [57] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56: 1761-1772.
- [58] Wang Y, Ghoshal S, Ward M, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption and systemic dissemination of dietary antigen (ovalbumin) in mice [J]. *PLoS One*, 2009, 4: e8442.
- [59] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130: 202-212.
- [60] Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10^{-/-}* mice [J]. *Nature*, 2012, 487: 104-108.
- [61] Zhu X, Lin Y, Zhang J, et al. Thiazolidinediones, a class of anti-diabetic drugs, inhibit Id2 expression through a PPARgamma-independent pathway in human aortic smoothmuscle cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60: 212-218.
- [62] Ohland CL, Pankiv E, Baker G, et al. Western diet-induced anxiolytic effects in mice are associated with alterations in tryptophan metabolism [J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19: 337-345.
- [63] Lindseth G, Petros T. Neurobehavioral effects of consuming dietary fatty acids [J]. *Biol Res Nurs*, 2016, 18: 573-581.
- [64] Vermeulen E, Stronks K, Snijder MB, et al. A combined high-sugar and high-saturated-fat dietary pattern is associated with more depressive symptoms in a multiethnic population: the HELIUS (Healthy Life in an Urban Setting) study [J]. *Public Health Nutr*, 2017, 20: 2374-2382.
- [65] Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA. Diet, a new target to prevent depression? [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 3.