

NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展

曾九僧, 纪雅菲, 方 洋, 胡靖文, 刘 蓉, 曾 南*

成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

摘 要: 抑郁症是一种以情绪低落和兴趣缺乏为特征的高发病率精神疾病, 严重影响患者及其家庭的生活质量。抑郁症发病的免疫炎症假说为近年来研究热点, 其中 NLRP3 炎症小体作为一种固有免疫中的关键蛋白质复合物, 与多种疾病密切相关。研究发现 NLRP3 炎症小体与抑郁症的关联体现在神经炎症、能量代谢、氧化应激、神经内分泌及肠道菌群等方面, 中药则可直接或间接干预 NLRP3 相关通路以减轻神经炎症、抑制氧化应激、促进神经发生等方式治疗抑郁症。通过分析相关文献报道, 归纳、总结了 NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预作用的研究进展, 旨在为抑郁症的治疗及抗抑郁新药的研发提供一定科学借鉴。

关键词: NLRP3 炎症小体; 抑郁症; 中药; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)11-3418-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.030

Role of NLRP3 inflammasome in depression and research progress on intervention of traditional Chinese medicine

ZENG Jiu-seng, JI Ya-fei, FANG Yang, HU Jing-wen, LIU Rong, ZENG Nan

College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Depression is a high incidence rate of mental illness characterized by depression and lack of interest, which seriously affects the quality of life of patients and their families. The hypothesis of immune inflammation in the pathogenesis of depression is a hot topic in recent years. As a key protein complex in innate immunity, NLRP3 inflammasome is closely related to many diseases. Studies have found that NLRP3 inflammasome is associated with depression in the aspects of neuroinflammation, energy metabolism, oxidative stress, neuroendocrine and intestinal flora. Traditional Chinese medicine can directly or indirectly intervene in NLRP3 related pathways to reduce neuroinflammation, inhibit oxidative stress, and promote neurogenesis. In this article, through the analysis of related literature, the role of NLRP3 inflammasome in depression and the research progress of traditional Chinese medicine intervention were summarized, aiming to provide certain scientific reference for the treatment of depression and the development of new antidepressant drugs.

Key words: NLRP3 inflammasome; depression; traditional Chinese medicine; mechanism of action

抑郁症又称抑郁障碍, 是常见的精神疾病之一, 临床主要特征为显著持久的心境低落、兴趣缺失、意志减退, 全球约有 3.5 亿抑郁症患者, 中国终身患病率约为 3.3%^[1]。抑郁症发病机制复杂, 包括神经递质及其受体紊乱、神经内分泌失调、神经营养与神经发生、免疫反应与神经炎症、肠道菌群改变等众多假说。尚未阐明的发病机制可能是部分患者应用临床常规抗抑郁药治疗效果不佳甚至无效及抑郁症易复发的原因之一^[2]。中医学中, 依据

抑郁症的一些行为和症状, 将其归属于百合病、郁证、脏燥等病证^[3], 并发现中药治疗能改善快感缺失等核心症状, 且对并发症亦有治疗作用, 安全性相对较高, 因此受到国内外学者的广泛关注。

20 世纪 90 年代, 免疫反应和神经炎症与抑郁症的生物学关联受到学者们的关注^[4]。研究发现, 重度抑郁症患者可见巨噬细胞、小胶质细胞显著激活^[5], 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 等炎症因子表

收稿日期: 2020-10-08

基金项目: 四川省科技厅应用基础研究项目 (20YYJC0640); 成都中医药大学“杏林学者”学科提升项目 (QNXZ2018022, CXTD2018014)

作者简介: 曾九僧 (1997—), 男, 博士, 从事中药神经精神药理学研究。Tel: 13778119400 E-mail: 814169023@qq.com

*通信作者: 曾 南 (1969—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药药理学与毒理学研究。Tel: 13198502352 E-mail: zengnan966@126.com

达显著升高^[6],血清炎症因子水平与抑郁症状程度、自杀意念呈正相关^[7-8],抗炎治疗则能减轻患者相关情绪症状^[9]。固有免疫作为人体抵抗外界感染和内源性影响的第一道屏障,模式识别受体是固有免疫的重要组成部分,核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain protein 3, NLRP3) 是 NLR 中衍生的多域蛋白复合物,是固有免疫的重要组成部分,由 22 个人类基因编码,是固有免疫系统中加工和处理炎症因子的主要分子平台^[10]。NLRP3 炎症小体包括含有特征性的热蛋白结构域作为中心结构的结构蛋白 NLRP3,以及具有热蛋白结构域、半胱氨酸蛋白水解酶 (cysteine aspartate-specific protease, Caspase) 募集域 (Caspase activation and recruitment domain, CARD) 的接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 和效应蛋白 Caspase-1^[11-12],是迄今为止研究最多最广泛的炎症小体,其主要在外周巨噬细胞、单核细胞、常规树突状细胞和中枢小胶质细胞中表达^[13]。

NLRP3 炎症小体被激活发挥致炎作用前,首先需要接受启动信号 (信号 1),即免疫细胞需要接受引发刺激,如细胞膜上的 TNF 受体、IL-1 受体 (IL-1R)、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 的配体经对应的受体及通路激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B),活化的 NF- κ B 进一步上调 NLRP3、*pro-IL-1 β* 的 mRNA 转录水平,高水平的 NLRP3、*pro-IL-1 β* mRNA 是形成有效炎症小体的关键^[14-15]。

接受启动信号后, NLRP3 炎症小体会因趋化因子、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、 K^+ 载体、血红素、溶酶体损伤释放的颗粒物^[16],各种菌群/病原体释放的有毒成分^[17]、线粒体紊乱及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等多种因素而被激活 (信号 2),活化状态下的炎症小体诱导炎症因子的成熟与释放并启动下游炎症反应。多项研究已证实 NLRP3 炎症小体的激活在抑郁症的发生发展中具有重要作用^[18-20]。本文主要通过文献回顾,对 NLRP3 炎症小体相关通路及关键靶点在抑郁症中的作用,以及中药干预该通路治疗抑郁症的研究现状进行归纳总结。

1 与抑郁症关联的 NLRP3 炎症小体相关通路

1.1 NLRP3/Caspase-1/细胞因子/神经炎症与抑郁症精神疾病与固有免疫系统激活之间的关系已

被广泛讨论,神经炎症与脑功能之间的相互关系也很密切^[21]。受到心理应激释放的病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 激活后, NLRP3 结构蛋白的寡聚化作用使其与接头蛋白 ASC 的热蛋白结构域相结合,然后 ASC 的 CARD 与 pro-Caspase-1 上的 CARD 结合,形成完整且有活性的 NLRP3 炎症小体^[22],促使 pro-Caspase-1 自我裂解,产生活性的效应蛋白 Caspase-1,诱导 IL-1 β 和 IL-18 从未成熟状态转化为活性状态,并分泌到胞外从而诱发神经炎症。

小胶质细胞是脑内主要分泌 IL-1 β 和 IL-18 的细胞类型,小胶质细胞依赖性炎症小体激活在大脑中发挥重要作用,尤其在神经炎症状态下^[23]。抑郁症发病前环境应激会增加激活的 NLRP3 炎症小体的稳态浓度, NLRP3 炎症小体的活性及其严密的调节很大程度上决定了小胶质细胞的形态、神经炎症反应的强度以及暴露于应激源和开始炎症反应之间的时间^[24], NLRP3 基因敲除 (NLRP3^{-/-})^[25]或 Caspase-1 基因敲除 (CASP1^{-/-})^[26]均能减轻小鼠因慢性应激出现的抑郁样行为,且 NLRP3^{-/-}小鼠的小胶质细胞形态偏向监测性 M2 样状态^[27],可见其在连接应激与神经炎症状态之间的关键作用。

1991 年, Smith^[28]提出的巨噬细胞抑郁理论中,细胞因子首次被认为是抑郁症的病因根源,后续不断发现炎症细胞因子可介导抑郁样行为,从此细胞因子在抑郁症中的作用获得进一步重视^[29]。临床发现抑郁症患者脑脊液^[30]和血清^[31]中炎症因子水平升高,外周单核巨噬细胞^[32]中 NLRP3、Caspase-1 转录水平均升高。IL-1 β 或 IL-18 通过自分泌或旁分泌机制所诱导的其他炎性细胞因子如 IL-6 和 TNF- α ,在抑郁症患者的血清中也持续增加^[33-34]。抑郁症患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12 和 TNF- α 水平升高,同时 IL-10 水平下降^[35];抑郁症症状的缓解与血浆细胞因子水平的正常化有关^[36]。有研究认为,细胞因子可被用作内源性生物标志物,以监测抗抑郁药的疗效^[37]。综上所述,由危险信号诱发的神经炎症反应是抑郁症发病机制中的重要环节,其中 NLRP3 炎症小体在神经炎症反应发生中发挥着关键介导作用。

1.2 ATP/P2X 配体门控离子通道 7 嘌呤能受体 (P2X ligand-gated ion channel 7 purinergic receptor, P2X7R) /NLRP3 通路与抑郁症

P2X 受体家族是 ATP 门控阳离子通道,哺乳动

物中迄今发现了7个亚型,其中P2X7亚型是目前已知与抑郁症关系最为紧密的亚型之一。暴露于应激压力后,神经元或星形胶质细胞释放的高浓度ATP能激活小胶质细胞中的P2X7R;P2X7R激活引起K⁺外排,胞质中K⁺外排可引起NIMA相关蛋白激酶7与NLRP3蛋白结合导致炎症小体的组装和激活,最终诱导炎症细胞因子分泌^[38]。ATP在小胶质细胞NLRP3激活中的作用可被氯化钾预处理阻断,表明细胞内环境中K⁺外流是NLRP3炎症小体激活的必需条件^[39]。P2X7R和NLRP3在小胶质细胞中大量共表达是ATP影响NLRP3炎症小体的结构特征^[40]:ATP刺激培养的小胶质细胞,可增强NLRP3、ASC蛋白和Caspase-1的表达,并呈NLRP3炎症小体相关性IL-1 β 、IL-18分泌增加;但对于培养的星形胶质细胞则未观察到NLRP3炎症成分(ASC、Caspase-1和细胞因子)表达,表明NLRP3表达与细胞类型的特异性有关^[41]。

动物实验研究亦证实了ATP通过P2X7R介导NLRP3炎症小体的激活。大鼠急性束缚应激期间,海马体中细胞外ATP大量增加,诱导NLRP3炎症小体激活引起细胞因子IL-1 β 、TNF- α 释放增加,选择性P2X7R拮抗剂A804598则阻断上述表现,并逆转抑郁样行为^[42]。慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)大鼠模型中,海马细胞外ATP水平与CUMS刺激时长呈正相关^[43]。P2X7R拮抗剂亮蓝G和A438079能预防大鼠的抑郁样行为^[44];连续7周ip亮蓝G或氟西汀,可抑制CUMS模型小鼠皮层、海马和基底核部位小胶质细胞的活化,抑制P2X7R的表达及调节神经内分泌,逆转抑郁样行为^[45];P2X7R基因敲除(P2X7R^{-/-})小鼠对CUMS诱导的抑郁样行为效应表现出较弱反应^[43],且基因敲除小鼠在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后其抑郁样行为表现较少,与其不能释放IL-1 β 有关^[46]。综上所述,P2X7R作为ATP门控阳离子通道,能通过调节ATP/P2X7R/NLRP3轴的活性来影响抑郁样症状的发生,是与炎症小体密切相关的潜在抗抑郁作用的重要靶标。

1.3 线粒体紊乱/ROS/氧硫蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)/NLRP3/细胞焦亡与抑郁症

抑郁症带来的心理应激会使脑区细胞耗氧量增加,ROS主要是由线粒体氧化磷酸化产生的不稳定、高活性分子,ROS同样被认为是NLRP3炎症

小体激活的触发因子之一^[47]。体外实验证实,线粒体功能紊乱所产生的ROS介导了由LPS和ATP引起的炎症小体激活,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)作为连接线粒体功能障碍与Caspase-1激活的信使分子^[48],被释放到胞质中的氧化mtDNA对于NLRP3炎症小体的激活亦是必要的^[49]。

ROS诱导TXNIP与NLRP3结构蛋白结合可活化炎症小体^[50],NLRP3炎症小体激活则可诱发免疫细胞呈现Caspase-1相关性的细胞焦亡^[51]:活性Caspase-1裂解gasdermin家族蛋白D(gasdermin D, GSDMD),gasdermin D引起小胶质细胞肿胀、溶解,致使促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18释放到脑区并延长免疫应答,加重抑郁症患者的神经炎症状态^[52]。

临床发现,抑郁症患者外周单核细胞中线粒体的ROS水平显著升高,并伴随NLRP3炎症小体的激活^[32]。研究表明,CUMS模型大鼠海马中ROS与TXNIP蛋白水平显著升高,同时炎症小体被激活^[53];小鼠ip LPS诱导的急性抑郁样模型中亦观察到同样结果^[54];用LPS+MSU刺激解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2,线粒体内膜上能控制ROS产生的蛋白质)基因敲除小鼠(UCP2^{-/-})的原代星形胶质细胞和野生型小鼠原代星形胶质细胞,发现UCP2^{-/-}小鼠原代星形胶质细胞的ROS-TXNIP-NLRP3通路激活处于更高水平^[55]。综上所述,ROS在NLRP3炎症小体激活中发挥重要作用,线粒体功能紊乱及其ROS的过度产生能特异性地致使NLRP3炎症小体激活和细胞焦亡,通过观察NLRP3与线粒体的相互作用将有助于理解应激所致神经炎症反应的机制。

1.4 NLRP3/下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴与抑郁症

细胞因子是HPA轴的强刺激物^[56],由于免疫系统的激活与炎症反应,可见抑郁症患者血浆细胞因子处于高水平状态,而NLRP3炎症小体激活所分泌的细胞因子亦参与到神经内分泌功能调控中。研究表明,CUMS模型小鼠血清糖皮质激素的水平随着NLRP3炎症小体的激活而升高^[57];IL-1R敲除小鼠(IL-1R^{-/-})及双侧肾上腺切除的小鼠在CUMS程序刺激下无抑郁样行为表现,且皮质酮水平处于正常状态^[58]。且发现抗抑郁药的治疗抗性与HPA轴功能障碍有关,但其潜在机制有待深入了解^[59]。

1.5 肠道菌群/NLRP3与抑郁症

肠道菌群在影响行为,及其与大脑的相互联系,

可能潜在地参与了抑郁症病理生理过程，已成为近年来新兴的抑郁症假说之一。微生物-炎症小体-脑轴被认为是双向交流系统，可将心理应激反应、免疫系统功能和肠道微生物组联系起来。一方面，心理应激将导致 NLRP3 炎症小体激活，产生的 IL-1 β 和 IL-18 经血浆对肠壁产生刺激作用，应激介导的肠屏障功能改变导致菌群移位，促进了炎症信号的传递^[60]；另一方面，应激诱导的炎症反应可介导肠道菌群变化及其代谢产物的紊乱，加强全身和中枢 NLRP3 介导的促炎信号传导，进一步影响脑功能和加重抑郁样行为^[61]。

动物实验研究表明，中枢神经炎症信号与肠道菌群之间关系密切。多种动物模型中发现炎症信号的激活能影响肠道菌群的改变^[62]；将 NLRP3^{-/-}的肠道菌群移植到野生型小鼠肠道中，可有效抑制

CUMS 诱导的抑郁样行为，并减轻大脑功能障碍^[63]；CASP1^{-/-}或 Caspase-1 抑制剂米诺环素，能通过调节压力与肠道菌群组成之间的关系来改善慢性束缚应激引起的小鼠抑郁样行为^[64]。综上所述，肠道菌群与炎症小体相关性强，但 NLRP3 介导的通路是如何参与到肠道菌群-中枢功能通路中的潜在因果关系尚需进一步研究。

综上所述，NLRP3 炎症小体及其相关通路与抑郁症联系密切，涉及到神经炎症、氧化应激、神经内分泌、肠道菌群等众多抑郁症发病机制假说。深入研究 NLRP3 炎症小体及其相关通路，不仅有助于深化抑郁症发病机制中的应激信号转化、免疫调节与炎症反应表现等科学认识，而且能为抑郁症治疗切入点及创新药物研发找到突破口。NLRP3 炎症小体及其相关通路与抑郁症的关系示意图见图 1。

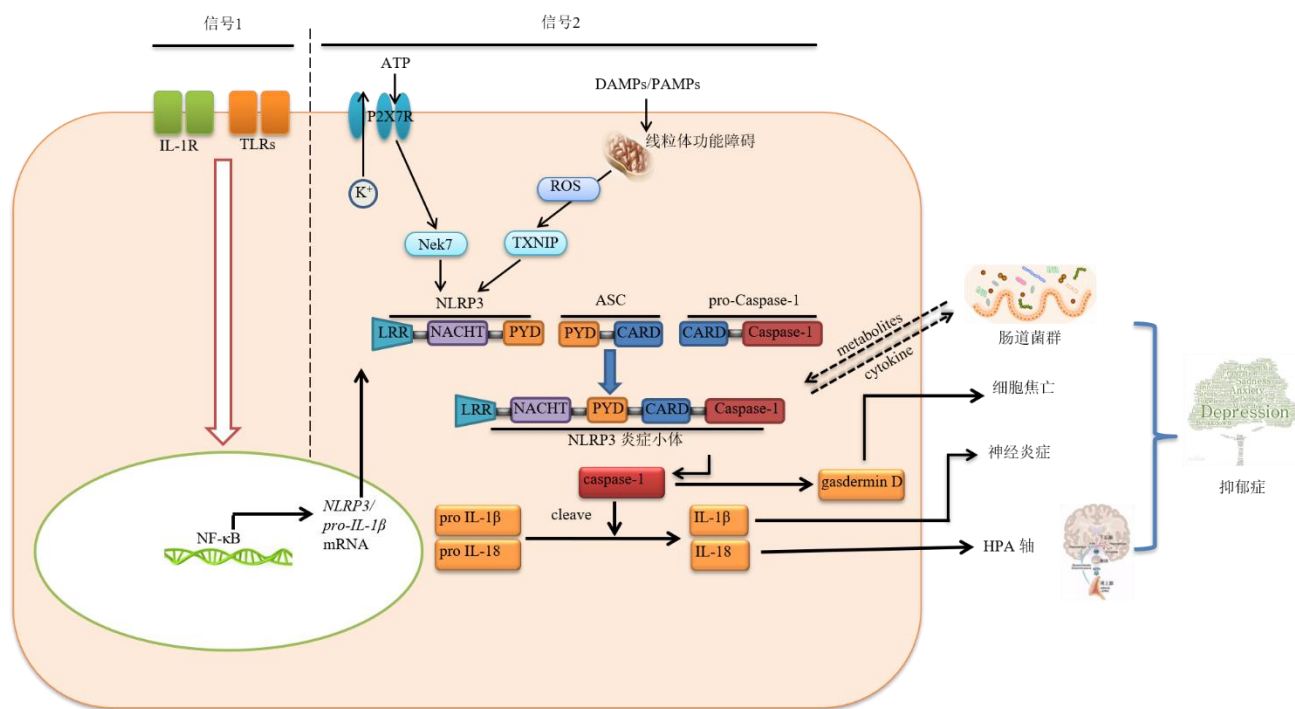


图 1 NLRP3 炎症小体及其相关通路与抑郁症的关系示意图

Fig. 1 Relation diagram of NLRP3 inflammasome and related pathways in depression

2 中药干预 NLRP3 炎症小体的抗抑郁作用

基于 NLRP3 炎症小体相关通路与抑郁症发生关联的研究现状，本文主要综述了多种中药复方、中药提取物及中药单体成分通过抑制 NLRP3 炎症小体激活及减轻中枢神经炎症反应的抗抑郁作用。

2.1 中药复方

中药复方是传统中药临床应用最多的形式，目

前已证实一些中药复方能通过影响 NLRP3 炎症小体及相关蛋白表达来发挥抗抑郁作用。研究表明，对 CUMS 模型大鼠 ig 柴胡疏肝散 0.925、1.85 g/kg^[65] 及 ig 半夏厚朴汤 3.29、6.58 g/kg^[66] 均能不同程度降低血清中 IL-1 β 水平，抑制脑区 NLRP3 炎症小体的激活，并改善模型大鼠外周胰岛素信号传导。对 CUMS 模型大鼠 ig 黄连温胆汤 5.69、11.35 g/kg 抗

抑郁作用的发挥与抑制大鼠海马脑区 NF- κ B 蛋白表达, 抑制前额叶皮质 NLRP3 炎症小体激活及减少炎症因子的释放等有关^[67]。麻黄附子细辛汤 12.5 g/kg 对 LPS 诱导的小鼠有拮抗抑郁样行为的作用, 与其抑制海马 TXNIP 的增加、NLRP3 炎症小体的激活, 及上调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 表达增强神经发生等有关^[68]。

2.2 中药提取物

中药提取物通常指用特定方法提取获得的具有多种药理活性物质组成的中药有效部位, 保留了中药整体性和多成分的特点。目前中药提取物通过抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 轴缓解抑郁样行为的研究报道相对较少。研究发现, 银杏酮酯 50、100 mg/kg 能显著改善持续注射 LPS 诱导的抑郁样行为, 与抑制海马 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路有关, 能抑制 NLRP3 炎症小体的激活及减少炎症因子的分泌^[69]。金银花多糖 100 mg/kg 能显著抑制 CUMS 模型小鼠海马中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达上调, 从而减弱模型小鼠的抑郁样行为^[70]。

2.3 中药单体成分

单体成分是中药发挥功效的直接物质基础, 其抗抑郁作用的研究报道最为丰富, 目前发现很多中药单体成分能通过影响与 NLRP3 炎症小体相关的神经炎症、氧化应激、神经发生等信号通路的激活, 产生抗抑郁作用。

基于经典的 CUMS 抑郁样动物模型, 研究发现, 萜类化合物左旋薄荷酮 15、30 mg/kg^[71]和百里香酚 15、30 mg/kg^[72]均能逆转 CUMS 诱导的小鼠抑郁样行为, 上调海马单胺类神经递质水平, 且抑制 NLRP3 炎症小体活化从而降低 Caspase-1 表达及 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的水平; 阿魏酸 40、80 mg/kg^[73]及人参皂苷 Rg₁ 20、40 mg/kg^[74]能显著抑制 CUMS 诱导的小胶质细胞活化及 NF- κ B/NLRP3 炎症信号的激活; 青藤碱 30、100、300 mg/kg 能通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体的激活, 降低脑区 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等多种炎症因子的表达来减少 CUMS 小鼠的抑郁样行为发生^[75]; 黄芩苷 20、40 mg/kg 能抑制模型大鼠皮层糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)、NF- κ B 磷酸化及 NLRP3

炎症小体的激活^[76], 降低前额叶皮层 Caspase-1 (p20) 和促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6) 的水平, 保护受到神经炎症影响的神经元细胞从而发挥抗抑郁作用^[77]; 穿心莲内酯 2.5、5 mg/kg 能以促进自噬的方式抑制 CUMS 小鼠前额叶皮质 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体 (NLRP3、ASC 和 Caspase-1) 激活, 降低前额叶皮质促炎介质和细胞因子水平^[78]; 远志皂苷元 4、8 mg/kg 能下调 NF- κ B/NLRP3 炎症途径相关蛋白激活, 抑制 IL-1 β 分泌, 并提高 BDNF 和神经营养因子 3 (neurotrophin-3, NT-3) 的蛋白表达水平来显著改善 CUMS 小鼠的抑郁样行为^[79]; 五味子甲素 20、40 mg/kg 能抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B/NLRP3 神经炎症通路和促进谷氨酸受体 (glutamate receptors, GluR)/突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD95) 级联反应, 改善树突棘密度, 发挥对 CUMS 模型小鼠的抗抑郁作用^[80]; 水飞蓟素 200 mg/kg 或水飞蓟素纳米颗粒 10 mg/kg 能通过促进神经发生, 提高神经递质水平, 抑制前额叶皮质和海马 NLRP3 炎症小体活化导致的神经炎症而产生抗抑郁作用^[81]; 紫苏醛 20、40 mg/kg 能不同程度抑制 CUMS 模型大鼠海马中 TXNIP、NLRP3、Caspase-1 和 p65 的蛋白表达上调, 调控 TXNIP/TRX/NLRP3 通路减轻 CUMS 诱导的大鼠抑郁样行为^[53]; 丹酚酸 B 20、40 mg/kg 能以抑制氧化应激和减轻神经炎症反应的方式逆转 CUMS 模型大鼠的抑郁样行为^[82]; 姜黄素 100 mg/kg 能通过抑制应激诱导的 P2X7R/NLRP3 轴活化, 减少 IL-1 β 的分泌来缓解 CUMS 模型动物的抑郁样行为, 并能抑制 NF- κ B 的活化, 降低吲哚胺-2,3-二加氧酶的活化和犬尿氨酸/色氨酸比值的增加发挥神经保护作用^[83]。

基于 LPS 诱导的行为异常抑郁样动物模型, 研究表明, 西红花苷 20、40 mg/kg 能抑制 LPS 诱导的小鼠海马 NLRP3 炎症小体活化和 Caspase-1 的表达升高, 降低海马中多种炎症因子水平来发挥抗抑郁样行为作用, 西红花苷 5~20 μ mol/L 亦能抑制 LPS 诱导的小胶质 BV-2 细胞炎性标记物和 ROS 的产生, 显著下调诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、NF- κ B p65 的表达, 并促进小胶质细胞从 M1 向 M2 表型转化^[84]; 丹酚酸 B 20 mg/kg 能以促进自噬的方式抑制 NLRP3 炎症小体的激活和促炎细胞因子的表达, 有效缓解持续注射 LPS 诱导的大鼠抑郁样行为^[85]。

基于反复束缚应激 (repeated restraint stress, RRS) /LPS 刺激小鼠抑郁模型, 黄芪甲苷 IV 20、40 mg/kg 能增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 表达和 GSK3 β 磷酸化, 降低海马 NF- κ B 磷酸化、NLRP3 炎症小体的激活, 及 Caspase-1 (p20)、炎症因子 (IL-1 β 、IL-6) 的水平, 发挥抗抑郁作用^[86]。

基于社会失败抑郁模型 (chronic social defeat stress, CSDS) 小鼠, 大蒜素 50 mg/kg 能下调模型

小鼠海马中小胶质细胞的活化及炎症细胞因子的升高, 抑制 ROS 产生, 并上调 SOD 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 通路的活性, 同时抑制 NLRP3 炎症小体相关蛋白 (ASC、Caspase-1 和 IL-1 β) 的表达^[87], 发挥抗抑郁作用。

综上所述, 目前通过干预 NLRP3 炎症小体及其相关通路而发挥抗抑郁作用的中药见表 1。

表 1 中药对 NLRP3 炎症小体及相关途径的抗抑郁作用

Table 1 Antidepressant effects of traditional Chinese medicine on NLRP3 inflammasome and related pathways

药物类型	药物名称	动物/细胞模型	剂量/(mg·kg ⁻¹)	作用机制	文献
中药复方	柴胡疏肝散	CUMS 慢性应激抑郁模型	925、1850	抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 改善 CUMS 大鼠的胰岛素信号传导	65
	半夏厚朴汤	CUMS 慢性应激抑郁模型	3.29、6.58 g·kg ⁻¹	抑制肝脏、各脑区的 NLRP3 炎症小体活化, 修复下丘脑和前额叶皮层胰岛素信号传导	66
	黄连温胆汤	CUMS 慢性应激抑郁模型	5.69、11.35 g·kg ⁻¹	抑制 NF- κ B 蛋白表达的升高和前额叶皮质 NLRP3 炎症小体的激活、减少炎症因子的释放	67
	麻黄附子细辛汤	持续腹腔注射 LPS 刺激小鼠抑郁模型	12.5 g·kg ⁻¹	抑制海马 NLRP3 炎症小体激活以及 TXNIP 的表达, 并上调 BDNF、TrkB 表达水平	68
中药提取物	银杏酮脂	持续注射 LPS 刺激大鼠抑郁模型	100	抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 减少炎症因子的分泌	69
中药单体成分	金银花多糖	CUMS 慢性应激小鼠模型	100	抑制海马部位 NLRP3、IL-1 β 和 Caspase-1 的表达上调	70
	左旋薄荷酮	CUMS 慢性应激小鼠模型	15、30	显著降低海马 NLRP3 和 Caspase-1 水平, 抑制海马中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放	71
	百里香酚	CUMS 慢性应激小鼠模型	15、30	恢复海马单胺类神经递质的下调, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化从而降低 Caspase-1、促炎细胞因子的表达	72
	阿魏酸	CUMS 慢性应激小鼠模型	40、80	抑制小胶质细胞活化、NF- κ B/NLRP3 炎症通路的激活和前额叶皮质炎症因子的升高	73
	人参皂苷 Rg ₁	CUMS 慢性应激大鼠模型	20、40	调节 NF- κ B/NLRP3 通路降低炎症因子 IL-1 β 的表达	74
	青藤碱	CUMS 慢性应激小鼠模型	30、100、300	抑制 p38MAPK-NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体的激活, 减少小鼠海马 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平	75
	黄芩苷	CUMS 慢性应激大鼠模型	20、40	抑制前额叶皮质 NLRP3 炎症小体的激活, 降低促炎细胞因子 (IL-1 β 和 IL-6) 的水平	76
		CUMS 慢性应激大鼠模型	20、40	抑制 GSK3 β /NF- κ B/NLRP3 信号通路的激活, 减轻神经炎症, 保护神经元	77
	穿心莲内酯	CUMS 慢性应激小鼠模型	2.5、5	通过上调自噬来抑制前额叶皮质 NF- κ B 信号通路 (p-p65、p-I κ B α) 和 NLRP3 炎症小体各组分 (NLRP3、ASC 和 Caspase-1) 的表达, 降低前额叶皮质促炎介质和细胞因子水平	78
	远志皂苷元	CUMS 慢性应激小鼠模型	4、8	提高 BDNF 和 NT-3 的蛋白表达水平, 下调 NF- κ B (p65) / NLRP3 炎症途径相关蛋白表达, 抑制 IL-1 β 分泌	79
	五味子甲素	CUMS 慢性应激小鼠模型	20、40	抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 神经炎症通路激活, 促进 GluR/PSD95 级联反应, 改善树突棘密度	80

续表 1

药物类型	药物名称	动物/细胞模型	剂量/(mg·kg ⁻¹)	作用机制	文献
中药单体成分	水飞蓟素	CUMS 慢性应激小鼠模型	200、10 (纳米颗粒)	提高神经递质水平, 促进神经发生, 抑制前额叶皮质和海马 NLRP3 炎症小体活化	81
	紫苏醛	CUMS 慢性应激大鼠模型	20、40	调节大鼠海马的 TXNIP/TRX/NLRP3 通路, 抑制 Caspase-1 和 p65 的蛋白表达上调	53
	丹酚酸 B	CUMS 慢性应激大鼠模型	20、40	消除氧化应激, 抑制炎症小体激活、HPA 轴的活化, 减轻神经炎症反应	82
		持续注射 LPS 刺激抑郁大鼠模型	20	以促进自噬的方式抑制模型动物 NLRP3 炎症小体的激活和促炎细胞因子的表达	85
	姜黄素	CUMS 慢性应激大鼠模型	100	降低促炎细胞因子 mRNA 表达, 抑制 NF-κB 的活化; 抑制 P2X7R/NLRP3 炎症小体轴活化, 减少 IL-1β 分泌, 缓解咪唑啉-2,3-二加氧酶的活化和犬尿氨酸/色氨酸比值的增加	83
	西红花苷	持续注射 LPS 刺激抑郁小鼠模型	20、40	下调模型小鼠海马 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达, 降低海马 IL-1β、IL-18 和 TNF-α 水平	84
		LPS 诱导 BV-2 小胶质细胞模型	5~20 μmol·L ⁻¹	抑制炎症标记物和 ROS 的产生, 显著下调 iNOS、NF-κB p65 的表达, 促进小胶质细胞 M1 向 M2 表型转化	84
	黄芪甲苷 IV	RRS/LPS 刺激小鼠抑郁模型	20、40	增加 PPARγ 表达和 GSK3β 磷酸化, 降低海马 NF-κB 磷酸化, 抑制 NLRP3 炎症小体激活、降低 Caspase-1 (p20)、炎症因子水平	86
	大蒜素	CSDS	50	抑制海马中小胶质细胞活化和 ROS 生成, 上调 SOD 和 Nrf2/HO-1 通路的活性, 抑制 NLRP3 炎症小体, ASC、Caspase-1 和 IL-1β 的表达	87

3 结语与展望

NLRP3 炎症小体作为模式识别受体的重要组成部分之一, 不仅是固有免疫系统中感应心理压力应激的关键节点, 而且是启动下游炎症级联反应的重要环节。众多临床前与临床研究均表明, 炎症小体介导了不同抑郁样动物模型外周和中枢炎症反应及抑郁样行为表现^[57,88]; 抑郁症患者呈现免疫细胞中炎症小体的激活^[32]和血清高水平炎症因子表达^[89]的病理表现, 降低炎症因子水平有助于患者抗抑郁治疗疗效提高^[90]。因此, 抑郁症的发生发展病理机制与炎症、免疫反应的过度密切相关, NLRP3 炎症小体则代表了抑郁症中压力与炎症传感器的功能, 为抑郁症的免疫炎症假说提供了重要依据。

目前, 关于中药抗抑郁症作用机制的研究已表明, 通过影响启动信号^[73]或嘌呤能受体^[83]、氧化应激^[53,87]从而抑制 NLRP3 炎症小体激活、降低炎症因子水平来减轻神经炎症反应发挥抗抑郁作用是许

多中药的作用机制表现之一, 同时通过抑制 HPA 轴的活化^[82]、上调神经营养因子水平^[79]、促进神经发生^[80]、改善胰岛素信号^[65-66]等其他途径来调控抑郁症所致的机体稳态失调亦是中药的作用机制表现, 呈现出多靶点特点, 展现了中药活性成分的多样性, 而其多靶点的药理作用表现与抑郁症发病及治疗多靶标表现之间呈现良好契合度。此外, 临床研究表明, 口服加味甘麦大枣汤 4 周能降低围绝经期伴初发重度抑郁患者汉密尔顿抑郁量表、Kupperman 量表评分, 同时下调患者血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子的水平^[91]; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联合甘草酸 (干预组) 治疗与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂药物联合安慰剂 (对照组) 治疗 4 周后, 干预组患者血清 TNF-α 和 IL-1β 的累积降低值更高, 联合中药抗炎治疗能产生更佳疗效^[92], 足见中药在基于免疫炎症假说治疗抑郁症方面拥有巨大潜力。

尽管 NLRP3 炎症小体是抑郁症免疫炎症假说中研究最为深入的模式识别受体,但随着对该假说研究的深入,包括 TLR4、晚期糖基化终产物受体等模式识别受体与抑郁症的关系也不断明确^[93],如作为启动信号的 TLR4 与 NLRP3 在某些抑郁症动物模型中呈现一致的高表达^[94],但针对这些模式识别受体 (pattern recognition receptors, PPRs) 及其配体与抑郁症的研究则主要集中在发病机制或与其他通路交互关系研究方面,而抗抑郁中药能否靶向上述 PPRs 的机制研究报道则较少,仅有黄芩苷能通过磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B/插头箱转录因子 O1 途径抑制 TLR4 表达,从而改善 CUMS 及连续腹腔注射 LPS 诱导的动物抑郁样行为的报道^[95]。因此,基于抑郁症免疫炎症假说开展中药抗抑郁作用的研究,笔者认为尚可从以下路径进行完善、深入: (1) 神经炎症方面,抗抑郁中药 (复方、提取物及有效成分) 的研究可着重于 NLRP3 炎症小体与其他 PPRs 的协同/拮抗性关系研究,以阐释其相互之间的关联性,有利于中药整体性的表征; (2) 探究中药对固有免疫系统相关的上、下游通路及通路中不同关键因子的影响,并从基因组学、代谢组学等角度归纳、整合抗抑郁中药对与 NLRP3 炎症小体相关的不同靶标的影响,寻找有效的靶标; (3) 基于抑郁症免疫炎症假说,开展中药临床治疗抑郁症的研究,为该假说和抑郁症的中药治疗提供更充分的科学依据。

综上所述,免疫炎症假说作为抑郁症发病机制中的重要假说之一,结合抑郁症患者伴有中枢或外周高水平炎症因子的病理变化共识,且 NLRP3 炎症小体与上述假说及病理表现密不可分,由此,充分理解 NLRP3 炎症小体及其相关通路在抑郁症发生发展中的作用,结合网络药理学、分子生物学等研究手段开展中药抗抑郁作用机制及物质基础的研究,将有助于为中医药现代化、为广大抑郁症患者提供更安全有效的治疗选择提供强有力的支撑,为人类健康服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gu L, Xie J J, Long J X, *et al.* Epidemiology of major depressive disorder in mainland China: A systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65356.
- [2] Papakostas G I, Fava M, Thase M E. Treatment of SSRI-resistant depression: A meta-analysis comparing within-versus across-class switches [J]. *Biol Psychiatry*, 2008,

- 63(7): 699-704.
- [3] 柯丽华. 抑郁症的中医证治探讨 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [4] Haapakoski R, Ebmeier K P, Alenius H, *et al.* Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 66: 63-72.
- [5] Dey A, Hankey Giblin P A. Insights into macrophage heterogeneity and cytokine-induced neuroinflammation in major depressive disorder [J]. *Pharmaceuticals*, 2018, 11(3): E64.
- [6] Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, *et al.* Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(3): 287-292.
- [7] Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier K P, *et al.* Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 206-215.
- [8] Martinez J M, Garakani A, Yehuda R, *et al.* Proinflammatory and “resiliency” proteins in the CSF of patients with major depression [J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(1): 32-38.
- [9] Köhler O, Benros M E, Nordentoft M, *et al.* Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(12): 1381-1391.
- [10] Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 821-832.
- [11] Proell M, Riedl S J, Fritz J H, *et al.* The Nod-like receptor (NLR) family: A tale of similarities and differences [J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e2119.
- [12] Zhong Y F, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 333.
- [13] Ting J P, Lovering R C, Alnemri E S, *et al.* The NLR gene family: A standard nomenclature [J]. *Immunity*, 2008, 28(3): 285-287.
- [14] Bauernfeind F G, Horvath G, Stutz A, *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 787-791.
- [15] Franchi L, Eigenbrod T, Núñez G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 792-796.
- [16] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, *et al.* Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization [J]. *Nat Immunol*,

- 2008, 9(8): 847-856.
- [17] Greaney A J, Leppla S H, Moayeri M. Bacterial exotoxins and the inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 570.
 - [18] Alcocer-Gómez E, Cordero M D. NLRP3 inflammasome: A new target in major depressive disorder [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(3): 294-295.
 - [19] Iwata M, Ota K T, Duman R S. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 31: 105-114.
 - [20] Kaufmann F N, Costa A P, Ghisleni G, *et al.* NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 367-383.
 - [21] Raison C L, Capuron L, Miller A H. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(1): 24-31.
 - [22] Schroder K, Zhou R B, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 296-300.
 - [23] Zhang L, Zhang J, You Z. Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 306.
 - [24] Lamkanfi M, Kanneganti T D. Nlrp3: an immune sensor of cellular stress and infection [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(6): 792-795.
 - [25] Alcocer-Gómez E, Ulecia-Morón C, Marín-Aguilar F, *et al.* Stress-induced depressive behaviors require a functional NLRP3 inflammasome [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4874-4882.
 - [26] Li M X, Zheng H L, Luo Y, *et al.* Gene deficiency and pharmacological inhibition of Caspase-1 confers resilience to chronic social defeat stress via regulating the stability of surface AMPARs [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(3): 556-568.
 - [27] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice [J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678.
 - [28] Smith R S. The macrophage theory of depression [J]. *Med Hypotheses*, 1991, 35(4): 298-306.
 - [29] Dantzer R, O'Connor J C, Freund G G, *et al.* From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
 - [30] Levine J, Barak Y, Chengappa K N, *et al.* Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression [J]. *Neuropsychobiology*, 1999, 40(4): 171-176.
 - [31] Thomas A J, Davis S, Morris C, *et al.* Increase in interleukin-1beta in late-life depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(1): 175-177.
 - [32] Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, *et al.* NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 36: 111-117.
 - [33] Cahill C M, Rogers J T. Interleukin (IL) 1beta induction of IL-6 is mediated by a novel phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKT/IkappaB kinase alpha pathway targeting activator protein-1 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(38): 25900-25912.
 - [34] Howren M B, Lamkin D M, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis [J]. *Psychosom Med*, 2009, 71(2): 171-186.
 - [35] O'Brien S M, Scully P, Fitzgerald P, *et al.* Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy [J]. *J Psychiatr Res*, 2007, 41(3/4): 326-331.
 - [36] Hestad K A, Tønseth S, Støen C D, *et al.* Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: Normalization during electroconvulsive therapy [J]. *J ECT*, 2003, 19(4): 183-188.
 - [37] Clarke M, Razmjou S, Prowse N, *et al.* Ketamine modulates hippocampal neurogenesis and pro-inflammatory cytokines but not stressor induced neurochemical changes [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112 (Pt A): 210-220.
 - [38] He Y, Zeng M Y, Yang D H, *et al.* NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux [J]. *Nature*, 2016, 530(7590): 354-357.
 - [39] Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, *et al.* NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130624.
 - [40] Illes P, Khan T M, Rubini P. Neuronal P2X7 receptors revisited: Do they really exist? [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(30): 7049-7062.
 - [41] Harry G J, Kraft A D. Neuroinflammation and microglia: Considerations and approaches for neurotoxicity assessment [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(10): 1265-1277.
 - [42] Iwata M, Ota K T, Li X Y, *et al.* Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(1): 12-22.
 - [43] Yue N, Huang H J, Zhu X C, *et al.* Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 1-15.
 - [44] Bhattacharya A, Biber K. The microglial ATP-gated ion channel P2X7 as a CNS drug target [J]. *Glia*, 2016, 64(10): 1772-1787.
 - [45] Farooq R K, Tanti A, Ainouche S, *et al.* A P2X7 receptor antagonist reverses behavioural alterations, microglial activation and neuroendocrine dysregulation in an unpredictable chronic mild stress (UCMS) model of depression in mice [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018,

- 97: 120-130.
- [46] Ma M, Ren Q, Zhang J C, *et al.* Effects of brilliant blue G on serum tumor necrosis factor- α levels and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2014, 12(1): 31-36.
- [47] Zhou R B, Yazdi A S, Menu P, *et al.* A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [48] Nakahira K, Haspel J A, Rathinam V A, *et al.* Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [49] Shimada K, Crother T R, Karlin J, *et al.* Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 401-414.
- [50] Zhou R B, Tardivel A, Thorens B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [51] Aglietti R A, Dueber E C. Recent insights into the molecular mechanisms underlying pyroptosis and gasdermin family functions [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(4): 261-271.
- [52] He W T, Wan H Q, Hu L C, *et al.* Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion [J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1285-1298.
- [53] Song Y C, Sun R X, Ji Z Y, *et al.* *Perilla* aldehyde attenuates CUMS-induced depressive-like behaviors via regulating TXNIP/TRX/NLRP3 pathway in rats [J]. *Life Sci*, 2018, 206: 117-124.
- [54] Dang R L, Guo Y Y, Zhang K, *et al.* Predictable chronic mild stress promotes recovery from LPS-induced depression [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 42.
- [55] Du R H, Wu F F, Lu M, *et al.* Uncoupling protein 2 modulation of the NLRP3 inflammasome in astrocytes and its implications in depression [J]. *Redox Biol*, 2016, 9: 178-187.
- [56] Stetler C, Miller G E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research [J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(2): 114-126.
- [57] Zhang Y, Liu L, Liu Y Z, *et al.* NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv006.
- [58] Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, *et al.* Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(7): 717-728.
- [59] Khemissi W, Farooq R K, Le Guisquet A M, *et al.* Dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis predicts some aspects of the behavioral response to chronic fluoxetine: Association with hippocampal cell proliferation [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 340.
- [60] Rogers G B, Keating D J, Young R L, *et al.* From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 738-748.
- [61] Foster J A, McVey Neufeld K A. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5): 305-312.
- [62] Inserra A, Rogers G B, Licinio J, *et al.* The microbiota-inflammasome hypothesis of major depression [J]. *BioEssays*, 2018, 40(9): 1800027.
- [63] Zhang Y, Huang R, Cheng M, *et al.* Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2 [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116.
- [64] Wong M L, Inserra A, Lewis M D, *et al.* Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 797-805.
- [65] Jia K K, Pan S M, Ding H, *et al.* Chaihu-Shugan San inhibits inflammatory response to improve insulin signaling in liver and prefrontal cortex of CUMS rats with glucose intolerance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1415-1428.
- [66] Jia K K, Zheng Y J, Zhang Y X, *et al.* Banxia-houpu decoction restores glucose intolerance in CUMS rats through improvement of insulin signaling and suppression of NLRP3 inflammasome activation in liver and brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 219-229.
- [67] Jia K K, Ding H, Yu H W, *et al.* Huanglian-Wendan decoction inhibits NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation in liver and brain of rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3093516.
- [68] Jing W, Song S S, Sun H, *et al.* *Mahuang-Fuzi-xixin* decoction reverses depression-like behavior in LPS-induced mice by regulating NLRP3 inflammasome and neurogenesis [J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 1571392.
- [69] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯对抑郁症大鼠抑郁样行为及 NLRP3 炎症小体的作用 [J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(5): 60-65.
- [70] Liu P, Bai X Y, Zhang T, *et al.* The protective effect of *Lonicera japonica* polysaccharide on mice with depression by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(24): 811.
- [71] Xue J, Li H, Deng X, *et al.* L-Menthone confers antidepressant-like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 134: 42-48.
- [72] Deng X Y, Li H Y, Chen J J, *et al.* Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291: 12-19.

- [73] Liu Y M, Shen J D, Xu L P, *et al.* Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.
- [74] Zhang Y Q, Wang X B, Xue R R, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like effect via regulating NF- κ B/NLRP3 pathway in rats [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(13): 893-900.
- [75] Liu S B, Xu S L, Wang Z J, *et al.* Anti-depressant-like effect of sinomenine on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7646-7653.
- [76] Liu X X, Liu C. Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior: Involving the inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rat prefrontal cortex [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 30-34.
- [77] Zhang C Y, Zeng M J, Zhou L P, *et al.* Baicalin exerts neuroprotective effects via inhibiting activation of GSK3 β /NF- κ B/NLRP3 signal pathway in a rat model of depression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 175-182.
- [78] Geng J, Liu J, Yuan X, *et al.* Andrographolide triggers autophagy-mediated inflammation inhibition and attenuates chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 379: 114688.
- [79] Li H, Lin S, Qin T, *et al.* Senegenin exerts anti-depression effect in mice induced by chronic un-predictable mild stress via inhibition of NF- κ B regulating NLRP3 signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 24-32.
- [80] Ma X F, Zhu Z H, Guo S, *et al.* The effect of deoxyschizandrin on chronic unpredictable mild stress-induced depression [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, 68(1): 52-59.
- [81] Ashraf A, Mahmoud P A, Reda H, *et al.* Silymarin and silymarin nanoparticles guard against chronic unpredictable mild stress induced depressive-like behavior in mice: Involvement of neurogenesis and NLRP3 inflammasome [J]. *J Psychopharmacol Oxf Engl*, 2019, 33(5): 615-631.
- [82] Huang Q T, Ye X D, Wang L J, *et al.* Salvianolic acid B abolished chronic mild stress-induced depression through suppressing oxidative stress and neuro-inflammation via regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(3): e12742.
- [83] Zhang W Y, Guo Y J, Han W X, *et al.* Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 138-144.
- [84] Zhang L, Previn R, Lu L, *et al.* Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 352-359.
- [85] Jiang P, Guo Y J, Dang R L, *et al.* Salvianolic acid B protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammatory response: Involvement of autophagy and NLRP3 inflammasome [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 239.
- [86] Song M T, Ruan J, Zhang R Y, *et al.* Astragaloside IV ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behaviors in mice via the PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(10): 1559-1570.
- [87] Gao W Q, Wang W, Liu G, *et al.* Allicin attenuated chronic social defeat stress induced depressive-like behaviors through suppression of NLRP3 inflammasome [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1): 319-329.
- [88] Pan Y, Chen X Y, Zhang Q Y, *et al.* Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41: 90-100.
- [89] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(5): 446-457.
- [90] Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams M R, *et al.* Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 114-121.
- [91] 陈素平. 加味甘麦大枣汤治疗围绝经期伴初发重度抑郁患者疗效及对神经递质和炎症因子水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20): 2196-2198.
- [92] 曹志永. 基于抑郁症炎症机制的甘草酸临床疗效研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [93] Franklin T C, Xu C, Duman R S. Depression and sterile inflammation: Essential role of danger associated molecular patterns [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 72: 2-13.
- [94] Xu Y J, Sheng H, Bao Q Y, *et al.* NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 175-186.
- [95] Guo L T, Wang S Q, Su J, *et al.* Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 95.

[责任编辑 崔艳丽]