

• 综 述 •

肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号通路互作：揭示抑郁症中的神经炎症与代谢调控机制及中药干预研究

刘致远¹, 邹蔓姝^{1,3}, 韩远山², 赵洪庆^{1,3}, 贺海霞², 唐 林², 王宇红^{1,3*}

1. 湖南中医药大学 科技创新中心, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

3. 抑郁类疾病中医药防治湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘 要：近年来研究表明，肠道菌群与嘌呤能受体 P2X7（P2X purinoceptor 7 receptor, P2X7R）/NOD 样受体热蛋白结构域 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）信号通路在抑郁症的神经炎症和代谢调控中发挥重要作用。研究聚焦于肠道菌群与 P2X7R/NLRP3 信号通路的相互作用，系统阐释了其在抑郁症神经炎症及代谢调控中的潜在作用。其中包括肠道菌群通过其代谢产物调节机体的免疫和代谢功能，从而抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路异常激活，改善抑郁样行为；反之，该信号通路的异常激活又会加剧肠道菌群失调，形成“菌群-炎症-代谢”恶性循环。基于此，针对“肠道菌群-P2X7R/NLRP3”信号轴的治疗策略展现出了显著的潜力，其中以中药单体（如大麻二酚、小檗碱、红景天苷）、中药复方（如黄连解毒汤、吴茱萸汤）为代表的治疗策略，可通过该信号轴的互作机制，有效阻断神经炎症并改善能量代谢。因此，创新性地构建了“肠道菌群-P2X7R/NLRP3”信号轴在抑郁症中的双向调控理论框架，并基于此总结了针对性的治疗策略，为抑郁症的治疗提供重要的理论基础。

关键词：肠道菌群；P2X7R；NLRP3；抑郁症；神经炎症；代谢调控；大麻二酚；小檗碱；红景天苷；黄连解毒汤；吴茱萸汤
中图分类号：R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253-2670(2025)12-4436-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.026

Gut microbiota-P2X7R/NLRP3 signaling pathway crosstalk: Unveiling neuroinflammation and metabolic regulation mechanisms in depression and traditional Chinese medicine interventions

LIU Zhiyuan¹, ZOU Manshu^{1, 3}, HAN Yuanshan², ZHAO Hongqing^{1, 3}, HE Haixia², TANG Lin², WANG Yuhong^{1, 3}

1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Science and Technology Innovation Center, Changsha 410208, China

2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital, Changsha 410007, China

3. Hunan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Depressive Diseases, Changsha 410208, China

Abstract: Recent studies have shown that the gut microbiota and P2X purinoceptor 7 receptor (P2X7R)/NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) signaling pathway play critical roles in neuroinflammation and metabolic regulation in depression. This research focuses on the interaction between the gut microbiota and P2X7R/NLRP3 signaling pathway, systematically elucidating its potential role in depression-related neuroinflammation and metabolic regulation. Key findings include: the gut microbiota regulates

收稿日期: 2025-02-28

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82174357）；湖南省中医药管理局科研课题（B2023141）；湖南省科药联合基金资助项目（2023JJ60476，2025JJ80123）；湖南省科校联合基金资助项目（2025JJ90061）；湖南省卫健委一般项目（w20243097）；湖南省教育厅优青项目（23B0360，24B0342）；长沙市自然科学基金资助项目（kq2502215）；中药粉体与创新药物研究省部共建国家重点实验室培育基地开放基金（24PTKF1013）；湖南省自然科学基金创新研究群体项目（2024JJ1007）

作者简介：刘致远，硕士研究生，研究方向为中药神经药理。E-mail: 3025525339@qq.com

***通信作者：**王宇红，研究员，博士生导师，从事中药神经药理研究。E-mail: wyh107@126.com

immune and metabolic functions through their metabolites, thereby suppressing abnormal activation of P2X7R/NLRP3 signaling pathway and alleviating depressive-like behaviors, conversely, aberrant activation of this pathway exacerbates gut microbiota dysbiosis, thereby forming a vicious cycle of “microbiota-inflammation-metabolism”. Based on these findings, targeting “gut microbiota-P2X7R/NLRP3” axis has emerged as a promising therapeutic strategy. Notably, herbal medicine interventions—including bioactive monomers (e.g., cannabidiol, berberine, salidroside) and classical formulations (e.g., Huanglian Jiedu Decoction, Wuzhuyu Decoction)—demonstrate therapeutic efficacy through this signaling axis by mitigating neuroinflammatory cascades and restoring energy metabolism. This work innovatively establishes a bidirectional regulatory framework for “gut microbiota-P2X7R/NLRP3” axis in depression and proposes mechanism-guided therapeutic approaches, providing a critical theoretical foundation for advancing depression treatment strategies.

Key words: gut microbiota; P2X7R; NLRP3; depression; neuroinflammation; metabolic regulation; cannabidiol; berberine; salidroside; Huanglian Jiedu Decoction; Wuzhuyu Decoction

抑郁症是一种多因性精神障碍，以心境低落作为主要临床表征。患者的典型症状表现为兴趣缺失、自罪观念、注意力障碍、食欲减退及自杀意念，同时伴有认知、行为和社会功能等多维度的异常^[1]。该病呈现出高患病率、高致残率和高复发率的特征，对患者自身健康、家庭生活及社会结构均造成了严重的负面影响^[2-3]。抑郁症复杂的发病机制涉及遗传、神经生物学、心理社会等因素，在诊断和治疗方面存在诸多挑战，是当前精神医学领域重点关注的方向之一^[4]。

大量证据表明，肠道菌群通过“脑-肠轴”参与多种精神性疾病，包括抑郁症的发生和发展^[5]。神经递质是神经免疫的关键参与者，肠道菌群及其代谢产物在神经递质的代谢中起到了至关重要的作用。如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作为一种神经递质，在多种神经生理功能（如情绪调节、认知功能、记忆形成和焦虑控制）中发挥重要的调节作用^[6]。研究发现，肠道微生物代谢物浓度升高，会增加宿主体内结肠和血液中 5-HT 的浓度。此外，肠道微生物群-宿主相互作用涉及多种重要的介质，如微生物代谢物、细菌修饰的宿主分子或细菌的直接产物^[7]。抑郁症患者肠道菌群组成的变化会导致微生物代谢组的变化，这在抑郁症的发病机制中发挥重要作用^[8]。

嘌呤能受体 P2X7 (P2X purinoceptor 7 receptor, P2X7R) 作为一种离子型配体门控通道受体，通过三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 激活引发 $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ 内流及 K^{+} 外流^[9]，其在神经胶质细胞（如小胶质细胞）中的高表达使其成为神经炎症的关键调控节点^[10]。该受体作为 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 的特异性上游激活因子^[11-12]，相较于其他炎症通路，P2X7R/NLRP3 对中枢神经

系统炎症的时空特异性更强，更符合抑郁症的慢性低度炎症特征。实验证据表明，抑郁模型中肠道菌群失衡与海马区 P2X7R/NLRP3 的显著上调呈正相关^[13-15]，而益生菌干预可通过下调该通路改善抑郁样行为^[16-17]。机制研究进一步揭示，P2X7R 激活通过 NLRP3 炎性小体促进白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 等促炎因子释放^[18-20]，并与神经递质失衡及神经可塑性下降等抑郁症核心病理机制存在关联^[21]。以上数据表明，P2X7R/NLRP3 是菌群-脑轴调控神经炎症的关键靶点，可能为突破抑郁症治疗瓶颈提供创新路径。

鉴于抑郁症与慢性低度炎症的关联，及 P2X7R/NLRP3 信号通路是炎症反应的关键调节器^[22]；同时，肠道菌群可以通过代谢产物和炎症介质影响宿主的免疫反应和神经递质水平，参与抑郁症的发生和发展^[23]。因此，研究肠道菌群与 P2X7R/NLRP3 信号通路的互作对于揭示抑郁症中神经炎症与代谢失衡的协同机制至关重要。基于此，本综述整合前沿证据，旨在解析“肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴”互作机制及此信号轴在抑郁症中如何介导神经炎症与能量代谢紊乱的分子网络，并探讨了以中药干预为代表的针对此信号轴的相关治疗策略，为抑郁症的治疗提供新的理论依据和方法。

1 肠道菌群与抑郁症

1.1 肠道菌群的基本组成和功能

肠道菌群是寄生于人体肠道的微生物群落，其主体为细菌，同时也涵盖了真菌、病毒等微生物。它们与人体互利共生，对维持机体健康至关重要。肠道菌群按对人体的影响分类可分为益生菌、有害菌及中性菌，其中，益生菌（如双歧杆菌、乳酸杆菌等）是人体健康不可缺少的要素，可合成各种维生素，参与食物的消化，促进肠道蠕动，抑制致病菌群的生长并分解有害物质等。有害菌的数量一旦

大量生长,就会引发多种疾病,产生致癌物及扰乱免疫系统,如产气荚膜梭菌等。中性菌即具有双重作用的细菌(如大肠杆菌、肠球菌)等在正常情况下对健康有益,一旦增殖失控,或从肠道转移到身体其他部位,就可能引发许多问题。

目前研究表明,肠道菌群在神经炎症和代谢方面的功能体现在以下几个方面:肠道菌群可通过其代谢产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)^[24]和多糖 A^[25-26]等调节免疫细胞和神经元的炎症反应,影响神经炎症和认知功能。肠道微生物也参与色氨酸代谢和神经递质合成,如 5-HT、多巴胺和 γ 氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA),进而影响情绪和行为^[27-28]。同时,肠道菌群的脂类代谢物也可调节免疫和代谢途径,与慢性炎症和神经退行性疾病相关^[29]。此外,肠道菌群还能通过迷走神经影响中枢神经系统,调节认知、情绪和躯体感觉^[30]。

1.2 肠道菌群失调与抑郁症的关联

研究表明,肠道菌群失调与抑郁症的发生发展密切相关。在抑郁状态下,肠道菌群的丰度和多样性会发生显著变化,如拟杆菌门丰度增高而厚壁菌门丰度降低。这些变化可通过多种机制影响中枢神经系统,包括神经递质平衡、免疫调节和炎症反应^[31]。具体而言,肠道菌群可通过代谢产物如 SCFAs 影响神经递质的合成和释放,包括 5-HT 和多巴胺,这些神经递质对情绪调节至关重要^[32-33]。同时,肠道菌群失调可能导致免疫系统的异常激活,增加促炎因子的产生,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β ,从而导致抑郁症^[34-35]。此外,肠道菌群失调也可能增加肠道通透性,导致细菌代谢产物(如脂多糖)穿过肠黏膜屏障进入血液循环,进而影响血脑屏障的完整性,引发神经炎症^[36-37]。

肠道菌群可通过脑-肠轴影响抑郁症的进程,涉及多种分子和细胞途径。其中,关键机制包括免疫调节,肠道菌群可以影响肠道和中枢神经系统的免疫细胞活性,包括巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞,这些细胞参与炎症反应,可以释放或响应于促炎或抗炎因子,引起小胶质细胞 M1 型极化,从而影响情绪和行为^[38]。代谢产物的作用也不容忽视,肠道微生物产生的代谢产物,如 SCFAs、色氨酸代谢物和多巴胺等;可以诱导海马神经元损伤,从而直接或间接影响大脑功能^[27,39-40];如色氨酸代谢产物,包括吲哚及其衍生物;可以通过与芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)相互作用,

影响免疫反应和神经炎症,进而调节脑-肠轴,从而影响抑郁症^[41]。迷走神经途径也是重要的一环,是脑-肠轴的主要神经途径^[42-43],肠道菌群可以通过迷走神经直接与大脑通信,迷走神经的激活可以抑制肠道炎症,并影响大脑中的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴活动,进而影响情绪和行为^[43]。此外,肠道屏障功能^[44-45]、神经递质的影响、微生物-代谢物-免疫细胞轴^[46-47]、应激反应^[48]及微生物多样性和组成等也都在肠道菌群影响抑郁症的过程中发挥重要作用^[49](图 1)。

上述机制研究揭示了肠道菌群通过脑-肠轴影响抑郁症的多途径作用网络。然而,传统研究多局限于相关性分析,而近年来临床级因果证据与干预性研究的突破,为将这些机制转化为治疗策略提供了关键支撑。首先,临床干预的时序性证据显示,靶向调节菌群可显著改善抑郁症患者的脑网络连接及症状,且菌群丰度变化早于临床症状改善^[50]。其次,机制层面的因果链解析提供了可操作的干预靶点,如通过血液代谢组学分析,益生菌干预显著提升 SCFAs 和色氨酸代谢物,其浓度变化与抑郁症状缓解呈强相关,直接验证“菌群-代谢物-脑”轴的存在^[51],而菌群移植可减少活化的小胶质细胞和促炎因子,从而逆转神经炎症,验证了“菌群紊乱-免疫失调-脑损伤”的单向因果路径^[52]。此外,有临床试验表明,逍遥散通过抑制脂多糖介导的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NLRP3 信号通路在“微生物组-肠-脑”轴中对抗抑郁,印证了中药经过脑-肠轴干预抑郁症的可行性^[53]。在结肠炎-抑郁共病模型中,醋加工五味子优先修复肠道屏障,随后改善海马突触可塑性,并恢复色氨酸代谢平衡,符合“肠-脑”单向因果时序^[54]。值得注意的是,多项随机对照试验^[55-57]已直接验证了“肠道干预脑功能改善”的因果链,如高剂量益生菌干预显著降低抑郁评分,同时伴随肠道菌群多样性改善和脑功能变化^[58]。另一项研究发现,4 周益生菌干预可改变前额叶灰质体积和静息态脑活动,且与 5-HT 水平升高同步,提示菌群通过神经递质调控影响脑结构^[59]。

综上,肠道菌群失调与抑郁症之间的复杂相互作用涉及免疫、代谢和神经等多维病理生理过程,并通过脑-肠轴构建了“菌群紊乱→代谢/免疫失调→神经损伤→抑郁表型”的因果链条。尽管仍需纵向动态监测和大样本验证,但现有证据已跨越相关性局限:临床干预的时序性、分子通路的可操作性及

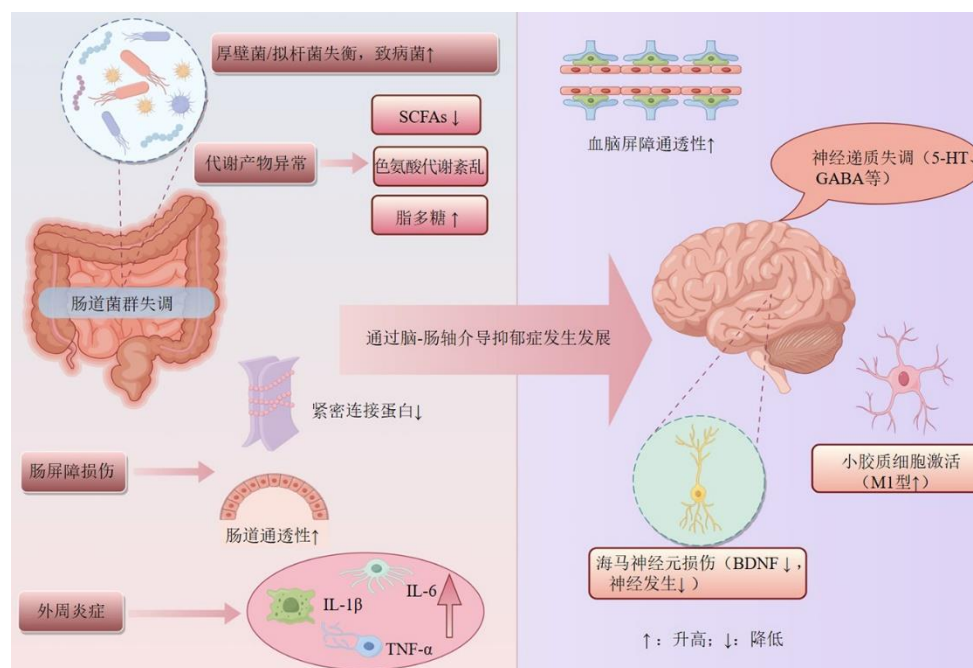


图 1 肠道菌群与抑郁症

Fig. 1 Gut microbiota and depression

代谢产物的直接效应，共同为靶向脑-肠轴的治疗策略提供了循证依据。以上研究不仅揭示了肠道菌群影响抑郁症的复杂网络，更标志着脑-肠轴研究从机制探索迈向临床转化的关键转折。未来研究需进一步整合动态菌群监测与脑影像标志物，但现有证据已充分支持脑-肠轴研究从机制探索迈向临床治疗的转化潜力，为开发新型治疗策略提供了全新视角和潜在靶点。

2 P2X7R/NLRP3 信号通路与抑郁症

P2X7R 是一种 ATP 门控的非选择性阳离子通道，属于 P2X 受体家族中的一员，在多种细胞类型上有表达，包括免疫细胞、肌肉、骨骼、神经元和神经胶质细胞。P2X7R 的结构特点包括 2 个跨膜结构域，TM1 和 TM2，其中 TM2 区存在 β -折叠，与孔隙形成相关。P2X7R 的 N 端和 C 端都位于细胞内，C 端特别长，含有多个功能区，包括与 GDP/GTP 的结合位点和锌结合位点^[60]。P2X7R 的功能涉及介导 ATP 信号通路，可能在神经退行性疾病的发病机制中扮演重要角色，通过释放多种生物活性物质，包括促炎因子、趋化因子、蛋白酶、活性氧和一氧化氮，及兴奋性毒性的谷氨酸或 ATP^[61]。

NLRP3 炎症小体是一种胞浆多蛋白复合物，由 NLRP3 受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白含半胱天冬酶募集结构域 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC) 和前

体半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (pro-cystein-aspartate protease-1, pro-Caspase-1) 组成。NLRP3 受体蛋白含有 NACHT、LRR 和 PYD 结构域。ASC 蛋白含有 PYD 和 CARD 结构域，通过 PYD-PYD 或 CARD-CARD 结构域将 NLRP3 与 pro-Caspase-1 连接起来。pro-Caspase-1 作为效应蛋白，自我切割后产生有活性的 Caspase-1，进而切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 并释放其成熟形式，介导炎症反应。NLRP3 炎症小体的激活涉及 2 个信号，第 1 信号通常由 TLR 配体如脂多糖或其他危险信号提供，而第 2 信号则由晶体物质等直接激活 NLRP3 炎症小体^[62]。

P2X7R/NLRP3 信号通路在神经炎症及神经退行性疾病中具有重要作用，其激活通过促进 NLRP3 炎症小体组装、激活 Caspase-1 及 IL-1 β 成熟释放进而放大炎症反应，同时通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路促进 TNF mRNA 积累^[61]，并伴随氧化应激和线粒体功能障碍^[63]。已有研究表明，该通路在外周免疫系统（如巨噬细胞）^[64-65]和中枢神经系统（如小胶质细胞、星形胶质细胞）^[66-67]中均参与神经炎症调控，而肠道菌群可通过代谢物^[24-25]或迷走神经信号^[30,42-43]同时影响外周及中枢炎症状态。本文通过以下数据支持这一系统性机制：（1）抑郁模型动物中，肠道菌群紊乱与外周血单核细胞及脑内小胶质细胞 P2X7R/NLRP3 的同步激活显著相关^[13-15]；（2）菌群移植实验表明，抑郁个体菌群可同时加剧肠

道-外周-中枢 IL-1 β 水平, 且该效应与 P2X7R/NLRP3 相关^[35,68]; (3) 代谢组学揭示菌群通过色氨酸代谢调控 P2X7R/NLRP3 通路, 进而影响脑内神经递质平衡^[69-70]。这些证据表明, 菌群-P2X7R/NLRP3 互作可能是抑郁症中脑肠共调控的潜在枢纽之一, 为治疗提供了潜在的靶点。

3 肠道菌群与 P2X7R/NLRP3 信号通路的互作

3.1 肠道菌群对 P2X7R/NLRP3 信号通路的影响

肠道菌群对 P2X7R/NLRP3 信号通路的影响主要体现在以下几个方面。

3.1.1 代谢物调控 肠道菌群代谢产物 SCFAs、胆汁酸、三甲胺-*N*-氧化物 (trimethylamine *N*-oxide, TMAO) 等可通过多途径调控 NLRP3 炎症小体, 但动物模型与人类研究作用机制差异显著^[71-72]。在机制层面, 动物研究已明确: 丁酸作为关键菌群代谢物, 可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达, 拮抗 NLRP3 炎症小体组装, 进一步调控免疫-代谢交叉对话^[73], 同时通过 HDAC 抑制诱导染色质开放状态, 降低 P2X7R 基因转录水平, 减少 P2X7R 蛋白表达, 以“双通路”抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路激活^[72,74-75]; 而高脂饮食可通过减少产丁酸菌丰度, 导致丁酸水平下降并激活 NLRP3 通路, 其机制已通过受体敲除实验和菌群移植研究明确验证^[76-77]。然而, 人类研究证据显示了矛盾性, 尽管肥胖人群粪便丁酸与 NLRP3 活性呈负相关^[78], 但膳食纤维补充 (丁酸前体) 在临床试验中未能一致降低 IL-6、C 反应蛋白等炎症标志物, 提示人类可能存在肠道菌群多样性介导的代偿机制或免疫细胞异质性干扰。因此, 当前临床转化需突破物种局限性, 通过单细胞测序解析特定免疫亚群对代谢物的响应, 并结合靶向代谢组量化组织丁酸浓度, 而非简单外推动物模型中的菌群-宿主互作路径。此外, 肠道菌群代谢产物 TMAO 也能通过抑制去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) /超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) /线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 信号通路激活 NLRP3 炎症小体, 诱导血管炎症反应和内皮功能紊乱, 进而影响 P2X7R/NLRP3 信号通路。这些代谢物通过与肠道菌群的相互作用, 影响局部的肠道免疫反应, 从而影响全身的炎症状态和免疫调节。

3.1.2 P2X7R 的激活与 NLRP3 炎症小体 NLRP3 炎症小体是细胞内天然免疫受体, 对维持宿主防御功能和调节肠道微生态至关重要^[71]。细胞外 ATP 通过 ATP 门控的 P2X7R 激活 NLRP3 炎症小体, 诱导有效的 K⁺流出, 该信号是 NLRP3 炎症小体激活所必需的^[79]。P2X7R 的激活引起细胞膜孔的形成、细胞内离子平衡破坏和细胞内物质的丢失, 继而引起细胞信号转导、细胞因子分泌及调控细胞的增殖和死亡^[80]。活化后的 Caspase-1 可以促进 IL-1 β 和 IL-18 的分泌, 进而激活下游相关炎症反应^[62]。表明肠道菌群可能通过调节细胞外 ATP 水平来间接影响 P2X7R 的激活, 从而影响 NLRP3 炎症小体的激活和炎症反应的发生。

3.1.3 免疫细胞的直接调控作用 肠道菌群通过直接调控免疫细胞表型与功能来影响 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活。有研究表明, 特定菌群 (如分段丝状杆菌 SFB) 可激活树突状细胞的 AhR 信号, 诱导辅助性 T 细胞 17 (T helper 17, Th17) 细胞分化并分泌 IL-17A, 后者通过 P2X7R 依赖性途径增强小胶质细胞 NLRP3 炎症小体活化 (Caspase-1 活性升高), 直接驱动神经炎症^[81-82]; 同时, 菌群代谢物 (如 SCFAs) 通过激活 3 型固有淋巴样细胞促进抗菌肽 (β -defensin) 分泌, 抑制菌群易位 (血清脂多糖降低) 并缓解 P2X7R/NLRP3 过度激活^[83]; 此外, 菌群失调通过抑制巨噬细胞 Snhg9 表达, 从而扰乱线粒体脂肪酸氧化, 导致脂毒性代谢物 (如神经酰胺) 累积, 最终间接激活 NLRP3 通路^[84-85]。这表明肠道菌群可通过直接介导免疫细胞调节 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活状态。

3.1.4 信号通路的间接交互调控 肠道菌群通过代谢物-受体互作介导的跨通路协同效应间接调控 P2X7R/NLRP3 信号: 菌群色氨酸代谢产物 (如吲哚酸) 激活 AhR, 显著促进肠道组织 IL-22 分泌, 后者通过信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号上调抗菌肽 (Reg3 γ) 表达, 增强肠道屏障功能并减少系统性炎症因子 TNF- α 表达, 从而抑制 P2X7R/NLRP3 过度活化^[69-70]; 同时, 菌群衍生的脂多糖通过 TLR4 激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路, 短期增强炎症防御, 但长期诱导 A20 泛素化酶介导的 TLR4 信号负反馈, 从而间接降低 P2X7R/NLRP3 通路敏感性^[86]; 此外, 菌群代谢物丁酸也可间接调控 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活。这表明肠道菌

群通过多种信号通路的交互作用,间接调节 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活,进而影响宿主的免疫反应和炎症状态。

3.1.5 神经酰胺的作用 肠道菌群失调导致神经酰胺积累可通过脑-肠轴影响大脑海马区细胞的线粒体功能和神经发生,该过程与 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活有关。最新研究显示,在抗菌药物诱导的肠道菌群失调小鼠模型中,血清和脑组织神经酰胺水平显著升高。体外实验表明,海马神经元暴露于神经酰胺可诱发线粒体膜电位下降和 ATP 水平下调,并伴随 P2X7R 表达上调及 NLRP3 炎症小体活化^[87]。通过侧脑室注射神经酰胺合成抑制剂 myriocin,可有效逆转海马区线粒体功能障碍、改善神经发生,并抑制小胶质细胞 IL-1 β 释放。进一步研究发现,当抑制 NLRP3 时,神经酰胺对海马线粒体的损伤效应得以显著抑制^[88],证实了“肠道菌群失调 $\rightarrow$ 神经酰胺积累 $\rightarrow$ P2X7R/NLRP3 通路激活 $\rightarrow$ 海马线粒体功能障碍及神经发生受损”的因果链。值得注意的是,线粒体功能障碍会影响细胞的能量代谢和氧化应激反应,进而促进 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活。此外,神经发生减少也导致大脑对炎症和应激的调节能力下降,进一步加剧了 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活,从而引发或加剧抑郁等神经精神疾病。

3.1.6 脑-肠轴的作用及神经递质的调控 肠道菌群通过脑-肠轴调节神经递质水平,如多巴胺、5-HT 和谷氨酸,影响宿主的应激反应、焦虑、抑郁和认

知功能,此过程与 P2X7R/NLRP3 信号通路激活密切相关。肠道菌群代谢产物可进入中枢神经系统,影响小胶质细胞的激活状态^[13]。小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞,其表面的 P2X7R 在神经炎症反应中扮演重要角色^[14]。肠道菌群失调可导致小胶质细胞过度激活,通过 P2X7R/NLRP3 信号通路来激活 Caspase-1,释放促炎因子 IL-1 β 和 IL-18,从而加剧神经炎症,损害神经元功能^[15]。同时, P2X7R 激活还会产生活性氧,损伤细胞膜、蛋白质和 DNA,加剧氧化应激,释放神经毒性物质如兴奋性谷氨酸,过度激活 NMDA 受体,导致神经元兴奋毒性损伤和死亡^[89]。此外,该通路激活还可能导致线粒体功能障碍,影响神经元能量代谢和生存^[90]。

综上,肠道菌群通过多种机制影响 P2X7R/NLRP3 信号通路的激活,包括直接通过代谢物调控、间接通过免疫细胞信号通路交互及调节细胞外 ATP 水平等。这些机制共同参与了肠道菌群对 P2X7R/NLRP3 信号通路激活的影响,从而影响宿主的炎症反应和免疫状态,进一步揭示了抑郁症中神经炎症和代谢调控机制(图 2)。

3.2 P2X7R/NLRP3 信号通路对肠道菌群的影响

P2X7R/NLRP3 信号通路的激活对肠道免疫细胞功能有显著影响,进而影响肠道菌群的平衡。该通路的激活会影响肠道巨噬细胞的活性和功能。巨噬细胞是肠道内重要的免疫细胞,负责清除病原菌和维持肠道菌群的平衡。当 P2X7R/NLRP3 信号通路被激活时,可以促进巨噬细胞的活化,从而释放

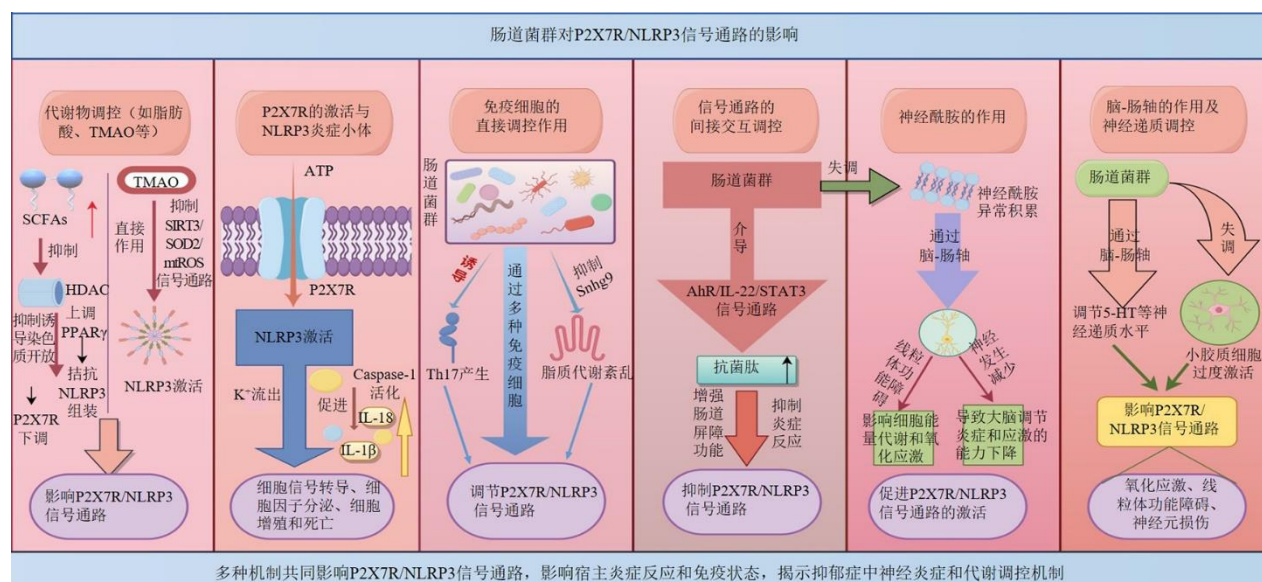


图 2 肠道菌群对 P2X7R/NLRP3 信号通路的影响

Fig. 2 Effect of gut microbiota on P2X7R/NLRP3 signaling pathway

更多的促炎因子, 这些细胞因子能够改变肠道微环境, 抑制有益菌的生长, 促进病原菌的增殖, 从而导致肠道菌群失调^[64-65,79]。同时, 肠道树突状细胞在肠道免疫中扮演着关键角色, 负责抗原的呈递和免疫细胞的激活。P2X7R/NLRP3 信号通路的激活可以调节肠道树突状细胞的功能, 使其更倾向于激活促炎性 T 细胞, 如 Th17 细胞, 从而释放大量促炎因子, 进一步加剧肠道炎症反应, 破坏肠道菌群的平衡^[91-92]。

P2X7R/NLRP3 信号通路的激活会改变肠道上皮细胞屏障功能, 从而改变肠道菌群的组成。首先, P2X7R/NLRP3 信号通路的激活会导致肠道上皮细胞损伤和屏障功能破坏。NLRP3 炎症小体激活引发的细胞焦亡会破坏细胞膜, 释放内容物, 损害肠道上皮细胞层的完整性^[91]。这使得肠道菌群更容易易位至肠道固有层, 引发局部免疫反应, 改变肠道菌群组成。其次, 炎症反应增加肠道上皮细胞通透性, 进一步促进菌群易位^[64]。如肠道菌群失调时, 一些细菌可能穿过受损的肠道屏障进入血液, 引发全身性的炎症反应^[93]。此外, P2X7R/NLRP3 信号通路的激活还会干扰肠道上皮细胞的正常更新和修复过程。炎症因子的释放会抑制肠道上皮细胞的增殖, 减少新细胞的生成, 从而影响肠道上皮细胞屏障的修复, 导致肠道菌群失调^[94]。

P2X7R/NLRP3 信号通路的激活对肠道菌群的代谢产生显著影响。(1) 该通路的激活会影响肠道菌群的代谢产物水平, 尤其是 SCFAs 的水平。炎症反应会导致肠道内 SCFAs 水平降低, 而 SCFAs 是肠道上皮细胞的重要能量来源, 对维持肠道菌群的平衡具有重要作用^[95]。SCFAs 水平的降低会抑制有益菌的生长, 促进病原菌的增殖, 导致肠道菌群失调。(2) 该通路的激活还可能改变肠道菌群的代谢途径。炎症因子的释放会影响肠道菌群的代谢酶活性和代谢通路的选择, 使得肠道菌群倾向于进行一些不利于肠道健康的代谢活动^[96], 如产生更多的有害代谢产物, 进一步破坏肠道菌群的平衡^[97]。

P2X7R/NLRP3 信号通路的激活通过炎症因子直接作用于肠道菌群, 改变其生长环境和黏附定殖能力。该信号通路的激活会释放大量促炎因子, 这些炎症因子能够改变肠道的 pH 值、氧气浓度和营养物质分布, 进而影响肠道菌群的生长环境^[79,65]。如某些炎症因子会降低肠道内的氧气浓度, 使得一些厌氧菌过度生长, 而一些需氧菌则受到抑制, 导致肠道菌群组成发生改变^[98]。此外, 炎症因子还会

破坏肠道上皮细胞表面的黏附分子, 使得一些有益菌难以黏附和定殖, 而一些病原菌则可能利用炎症因子提供的机会, 更容易黏附在肠道上皮细胞表面, 从而改变肠道菌群的组成^[99]。

综上, P2X7R/NLRP3 信号通路通过调节肠道免疫细胞功能、肠道上皮细胞的屏障功能、肠道菌群代谢及炎症因子, 间接影响肠道菌群的组成, 从而在维持肠道微生态平衡中发挥重要作用。具体表现为肠道菌群的多样性和丰度发生变化, 菌群多样性降低, 有益菌如双歧杆菌和乳酸菌的丰度减少, 而潜在的病原菌如肠杆菌科细菌的丰度增加, 导致菌群比例失衡, 进而破坏肠道微生态的平衡^[100] (图 3)。

3.3 肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴在抑郁症中的作用机制

肠道菌群通过微生物-脑-肠轴与抑郁症的神经炎症和代谢调控密切相关, 其与 P2X7R/NLRP3 信号通路的作用机制如下。

肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴通过神经炎症机制介导抑郁症的发生发展。首先, 肠道菌群失调会导致肠道屏障功能受损, 使细菌或其代谢产物 (如脂多糖) 更容易进入血液循环, 进而激活免疫系统, 引发全身性炎症反应^[101]。这些炎症因子可以通过血脑屏障进入中枢神经系统, 引起神经炎症^[102]。如肠道菌群失调导致的肠道通透性增加, 使得脂多糖等炎症信号穿过血脑屏障后到达大脑, 导致神经炎症, 进而通过慢性激活特定细胞诱导神经病理学变化^[101]。此外, 肠道菌群失调引发的炎症反应会激活 P2X7R/NLRP3 信号通路。P2X7R 的激活可以导致细胞外 ATP 的增加, 进而促进 NLRP3 炎症小体的形成和激活。NLRP3 炎症小体的激活会进一步激活 Caspase-1, 促进促炎因子如 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和释放^[15,62]。这些炎症因子在抑郁症的发生中具有关键作用, 能够影响神经元的生长、突触可塑性及神经内分泌功能^[103]。总之, 炎症因子的持续释放会导致神经元损伤、突触功能障碍及神经内分泌轴的异常, 最终引发抑郁样行为。如在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, P2X7R 拮抗剂能预防大鼠的抑郁样行为^[102-103]。

肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴通过代谢调控机制来改善抑郁症的病理状态。首先, 肠道菌群发酵膳食纤维等产生 SCFAs。SCFAs 可以通过多种途

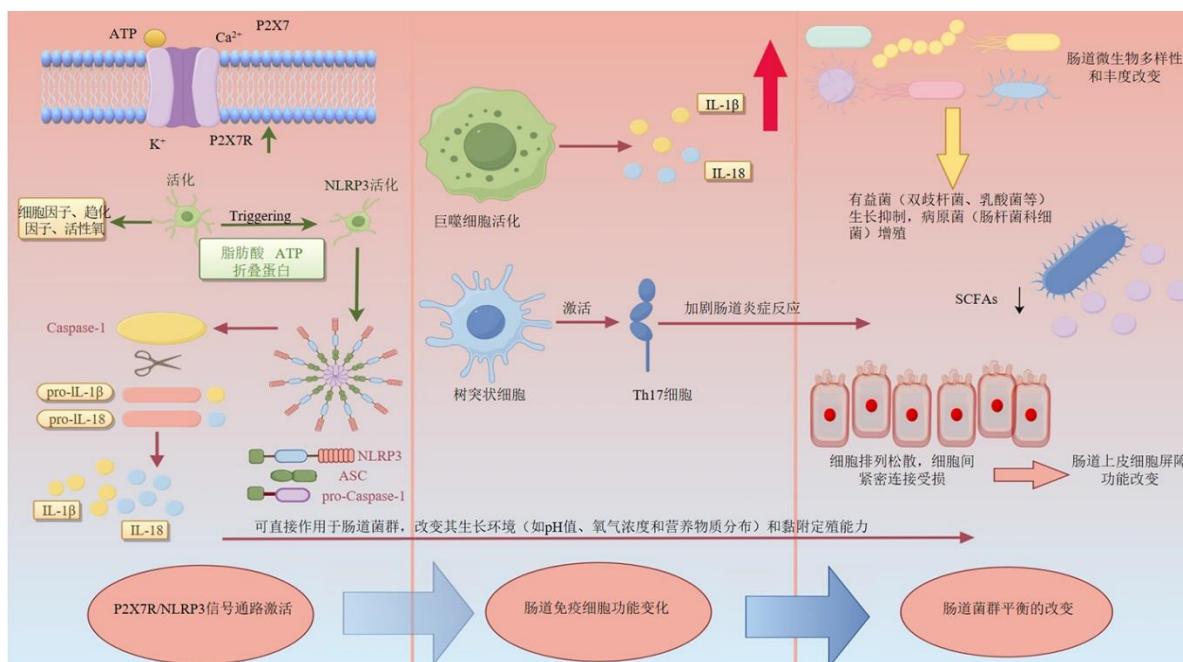


图 3 P2X7R/NLRP3 信号通路对肠道菌群的影响

Fig. 3 Effect of P2X7R/NLRP3 signaling pathway on gut microbiota

径影响中枢神经系统，包括调节神经递质的合成与释放、促进神经发生等。如丁酸抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路激活，从而显著降低 IL-1 β 等促炎因子的释放，这种抗炎作用可通过减轻神经炎症环境，进而促进海马区神经干细胞分化和突触可塑性，最终改善抑郁样行为^[104]。其次，SCFAs 还能通过调节结肠运动功能和肠屏障完整性，系统性减少 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的产生，形成从肠道到中枢的多层级调控网络^[39]。同时，肠道菌群也能够影响色氨酸的代谢途径。色氨酸是 5-HT 的前体物质，而 5-HT 是一种重要的神经递质，与情绪调节密切相关^[101]。肠道菌群中某些菌种（如双歧杆菌和乳酸菌）有助于提高体内血浆内 5-HT 前体和色氨酸的水平，从而降低整体炎症水平并产生抗抑郁作用^[104]。最后，肠道菌群通过调节胆汁酸的代谢也参与抑郁症的代谢调控机制。胆汁酸通过与其特异性受体法尼醇 X 受体和胆汁酸 G 蛋白偶联受体 5 结合调节机体的生理代谢反应。在抑郁症中已经证实了胆汁酸代谢的紊乱：胆汁酸水平与抑郁症状的严重程度呈负相关，尤其是由肠道微生物群调节的次级胆汁酸，表明较高的胆汁酸水平对抑郁症具有保护作用^[105]。

综上，肠道菌群通过微生物-脑-肠轴影响中枢神经系统的神经炎症和代谢调控，而 P2X7R/NLRP3 信号通路也在神经炎症和代谢调控中发挥重要作用，二者相互作用，共同参与抑郁症的发生和发展。

通过对肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴的研究，揭示了抑郁症中的神经炎症与代谢调控机制。

4 针对肠道菌群-P2X7R/NLRP3 轴的治疗策略

4.1 肠道菌群调节

4.1.1 益生菌 特定益生菌如双歧杆菌、乳杆菌等可通过多种方式调节肠道上皮细胞的 P2X7R/NLRP3 信号通路激活状态。一方面，它们能抑制 P2X7R 表达或阻断其与 ATP 结合，从而减少 NLRP3 激活^[16-17]。另一方面，益生菌还可调节细胞内激酶活性，如蛋白激酶 C，间接影响 P2X7R 功能，进而调控 NLRP3 的激活^[106]；或改变细胞膜脂质组成，细胞膜的脂质结构对 P2X7R 的定位和功能有影响。一些研究发现，益生菌能够增加细胞膜中胆固醇含量，干扰 P2X7R 在膜上分布，降低其对 ATP 刺激的响应，从而减少 NLRP3 炎性小体的激活^[107]。从菌群角度来看，益生菌通过分泌抗菌物质（如细菌素）抑制有害菌生长，减少炎症因子和毒素产生，进而间接调控该通路；其代谢产物如乳酸可降低肠道 pH 值。较低的 pH 环境有利于乳酸菌等有益菌的生长，而不利一些不耐酸的有害菌生存，从而改变肠道菌群的组成，进一步影响 P2X7R/NLRP3 信号通路^[108]。Tian 等^[109]将 40 名重度抑郁症患者随机分为安慰剂组和益生菌组，益生菌组在口服 4 周冻干联合益生菌后，其自我抑郁评分显著降低。从临床角度证明了益生菌可通过调节肠道菌群和

影响 P2X7R/NLRP3 信号通路来改善抑郁症状。

4.1.2 合生元（益生菌与益生元的组合） 合生元可以同时提供有益菌群和促进其生长的营养物质，更有效地调节肠道菌群平衡，进而影响 P2X7R/NLRP3 信号通路^[110]。一方面，合生元能调节肠道菌群平衡，使有益菌增殖产生更多 SCFAs，从而抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路激活。同时，合生元代谢产物还能调节免疫细胞功能，使肠道内巨噬细胞和树突状细胞产生较少炎症因子，炎症因子在正常情况下会激活 P2X7R/NLRP3 信号通路。通过减少炎症因子的产生，合生元间接影响了该信号通路的激活状态^[111]。另一方面，合生元有助于修复增强肠道屏障功能，促进肠上皮细胞分泌黏液，阻止有害物质直接接触肠上皮细胞，还能增强紧密连接蛋白表达，如紧密连接蛋白-1（zona occludens-1，ZO-1）等。肠道屏障功能增强后，病原体和有害物质（如细菌内毒素）难以进入血液循环和组织间隙，从而减少了对免疫系统刺激。鉴于 P2X7R/NLRP3 信号通路激活与免疫系统对病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）和损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP）的识别有关，减少有害物质的入侵也就降低了该信号通路被激活的可能性^[112]。

4.2 中药单体调节

4.2.1 大麻二酚 大麻二酚是从大麻植物中提取的大麻素类（萜酚亚类）化合物，具有抗炎、抗抑郁和调节肠道菌群等药理作用。

研究表明，大麻二酚可改善肠道菌群的组成，促进有益菌增殖，抑制有害菌生长，从而改善肠道微环境，增强免疫系统功能。同时，该研究也指出大麻二酚对肠道菌群的调节作用，涉及到改变肠道菌群多样性、平衡益生菌与致病菌等^[113]。有研究显示，大麻二酚还通过抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路激活，减少炎症因子释放，从而减轻炎症反应^[114]。此外，大麻二酚还能促进脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）的表达，增强神经发生，进而改善抑郁症状^[115]。尽管大麻二酚在调节肠道菌群和 P2X7R/NLRP3 信号通路方面显示出潜力，但仍需要深入探讨大麻二酚如何通过调节肠道菌群影响 P2X7R/NLRP3 信号通路。

4.2.2 小檗碱 小檗碱是从黄连、黄柏等植物中提取的异喹啉类生物碱，传统中医用于清热燥湿、解毒消炎。近年来研究发现，其可通过调节肠道菌群、

抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路等多靶点机制改善抑郁症，其核心作用包括重塑肠道菌群-代谢网络及靶向抑制神经炎症。

小檗碱可显著富集产 SCFAs 菌及 *Akkermansia muciniphila*，提升肠道丁酸水平，后者穿透血脑屏障后激活海马区 BDNF 信号以增强神经可塑性，并通过抑制 HDAC 改善应激诱导的抑郁样行为^[28]；同时通过抑制变形菌门等促炎菌增殖，降低血清脂多糖水平，阻断脂多糖/TLR4/NF- κ B 通路驱动的神经营炎症，并激活核因子 E2 相关因子 2 通路清除活性氧，减轻海马神经元损伤^[116]。在靶向炎症调控方面，小檗碱通过竞争性结合 P2X7R 的 ATP 位点，抑制胞外 ATP 引发的 Ca^{2+} 内流及 K^{+} 外流，进而阻断 NLRP3 炎症小体激活的初始信号^[117]；同时在脂多糖诱导的巨噬细胞模型中，小檗碱可显著下调 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的蛋白表达，并干扰“双信号”激活机制——既通过抑制 NF- κ B 通路减少 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的转录，又通过清除活性氧、稳定 K^{+} 平衡及保护线粒体功能，进而阻断 NLRP3 炎症小体活化^[118-119]。此外，小檗碱可抑制 Caspase-1 自剪切和 gasdermin D（GSDMD）裂解，减少 IL-1 β /IL-18 分泌及细胞焦亡，从而保护组织细胞（如神经元）的功能完整性。此外，其通过促进乳杆菌代谢色氨酸为 5-HT、提升脑内 GABA 水平，改善单胺能系统功能及抑制谷氨酸兴奋毒性，同时修复肠道屏障以减少脂多糖易位，抑制 HPA 轴过度激活，降低皮质醇水平并增强糖皮质激素受体敏感性^[120]；在 CUMS 诱导的抑郁大鼠中，小檗碱使抑郁样行为改善，伴随 *Akkermansia* 丰度增加及脑 BDNF 升高，且抗菌药物清除菌群后其抗抑郁作用减弱^[28]。

特别指出，其抗抑郁效果在临床研究中得到了初步验证。一项双盲随机对照试验显示，抑郁症患者每日口服小檗碱治疗 8 周后，汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale，HAMD）评分较基线下降 40%，显著高于对照组的 22%，缓解率达 36%。亚组分析发现，基线肠道菌群中产丁酸菌丰度高的患者，其缓解率提升至 45%，提示肠道菌群状态可能作为预测疗效的生物标志物^[121]。小檗碱通过调节肠道菌群，增加有益菌的丰度，降低有害菌的丰度，从而改善肠道微环境，减少炎症反应。它通过抑制 P2X7R/NF- κ B/NLRP3 信号通路，减少 NLRP3 介导的细胞焦亡，改善抑郁行为。尽管小檗碱在抑郁症治疗中展现出独特的“菌群-免疫-神经”

多靶点调控优势,但其临床应用受限于生物利用度低和个体异质性大等瓶颈。

4.2.3 红景天苷 红景天苷是一种从景天科植物大株红景天的干燥根及根茎或干燥全草中提取的酚苷类化合物。其具有增强免疫功能、抗抑郁及双向调节中枢神经等药理特性。

红景天苷通过调节肠道菌群和抑制炎症信号通路双通路发挥抗炎与抗抑郁作用:一方面,红景天苷可以显著增加肠道中有益菌如乳杆菌的丰度,同时降低有害菌的丰度,恢复肠道微生态平衡,减少炎症反应^[122];另一方面,红景天苷通过抑制 P2X7R/NF- κ B/NLRP3 信号通路,显著改善皮质酮或脂多糖诱导的抑郁行为,增强突触可塑性,并降低 NLRP3、裂解的 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 和裂解的 GSDMD 的表达,从而有效减轻细胞焦亡和炎症反应^[123]。机制研究表明,其抗抑郁作用可能通过这 2 种路径实现,即调节肠道菌群改善脑-肠轴功能,及抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路减轻神经炎症和细胞焦亡。

在动物实验中,红景天苷可显著改善 CUMS 诱导的抑郁症小鼠模型和皮质酮诱导的抑郁症小鼠模型的抑郁样行为。红景天苷通过防止微管相关蛋白 1 轻链 3 和隔离体蛋白 1/p62 蛋白的过度降解,抑制突触的自噬死亡,保护海马体神经元的突触前膜,从而缓解抑郁症。此外,红景天苷可以增加肠道中高香草酸的水平,高香草酸通过抑制突触的自噬死亡,保护海马体神经元的突触前膜,从而缓解抑郁症^[124]。

红景天苷的抗抑郁作用已在多项临床研究中得到初步验证。Gao 等^[125]开展了一项随机双盲安慰剂对照临床试验,接受红景天胶囊或安慰剂治疗,结果发现,红景天胶囊组在 HAMD、贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)和临床总体印象变化评分上均显著降低。Darbinyan 等^[126]研究发现患者使用红景天提取物治疗后,HAMD 和 BDI 评分显著下降,并观察到患者自尊能力的改善。Mao 等^[127]研究同样为随机双盲安慰剂对照试验,将抑郁症患者分为红景天组、舍曲林组和安慰剂组,结果显示,红景天组的 HAMD 评分下降幅度虽小于舍曲林组,但不良反应发生率显著降低。然而,现有临床证据仍存在局限性:样本量较小、随访周期较短,且不同试验结果存在异质性。

基于其多靶点、低毒性的天然优势,红景天苷展现出广阔的临床转化潜力。红景天苷兼具功能性

食品开发与新型药物研发的双重价值——既可作为膳食补充剂通过菌群调控预防抑郁,也可作为候选化合物靶向炎症通路治疗抑郁症。但需要注意的是,当前临床研究均基于红景天粗提物,而单一成分红景天苷的临床证据仍待填补。

综上,大麻二酚、小檗碱和红景天苷等中药单体同时具有调节肠道菌群和抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路的作用,可通过肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴来调节肠道菌群和减轻神经炎症,从而缓解抑郁样行为。由于其显示出在治疗抑郁症方面的潜力,所以未来的研究将进一步探索其具体机制和临床应用,为抑郁症患者提供新的治疗选择。

4.3 中药复方治疗

4.3.1 黄连解毒汤 黄连解毒汤作为传统中药复方,其抗抑郁作用可通过多靶点协同调控 P2X7R/NLRP3 炎症信号通路实现。该方剂中黄连、黄芩、黄柏及栀子所含的小檗碱、黄芩苷等活性成分,一方面通过阻断 P2X7R 抑制 ATP 诱导的炎症信号传导^[128],另一方面通过抑制 NF- κ B 通路下调 NLRP3 转录表达,双重干预减少炎症小体组装及 Caspase-1 依赖性 IL-1 β /IL-18 成熟释放,缓解神经炎症^[129];同时协同抗氧化成分(如栀子苷)减轻氧化应激,调节小胶质细胞过度活化并重塑促炎/抗炎因子平衡,最终改善抑郁模型动物的行为学异常及神经元损伤^[130]。这种从“受体抑制-炎症小体调控-神经保护”的多层次抗炎机制,不仅为阐释其治疗抑郁症的科学内涵提供了依据,也提示靶向神经免疫调控可能是中药干预情绪障碍的重要途径。

黄连解毒汤也可通过多途径调节肠道菌群-脑-肠轴功能发挥抗抑郁作用。其活性成分可重塑肠道菌群结构,抑制致病菌增殖并促进益生菌定殖,从而减少脂多糖释放及全身炎症反应;同时可修复肠屏障功能、降低肠黏膜通透性,抑制 NF- κ B 通路介导的“肠漏”相关神经炎症级联^[131]。此外,该方剂还可调控菌群代谢产生 SCFAs,增强肠道屏障完整性,并通过血液循环或迷走神经刺激促进脑内 5-HT、BDNF 等神经递质合成,改善突触可塑性;同步调节免疫-炎症平衡,抑制小胶质细胞过度活化并降低促炎因子水平,协同抗氧化作用缓解神经损伤^[132]。这种“菌群调控-代谢干预-免疫平衡”的多维机制,结合直接抗炎效应,构建了治疗抑郁症的立体调控网络,为中药通过微生态调节干预精神疾病提供了理论依据。

梔子作为黄连解毒汤的组成之一,其抗抑郁的临床研究主要集中在梔子抗抑郁方 (*Gardeniae Fructus Antidepressant Formula*, GFAP) 对糖尿病患者抑郁症状的治疗效果上。研究显示,GFAP 治疗能显著降低 HAMD 评分,与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 单独治疗相比,GFAP 单独治疗及联合治疗组的 HAMD 评分均更低,自评抑郁量表评分变化趋势相似。在反应率方面,部分试验中 GFAP 组与无抗抑郁治疗组、SSRI 单独治疗组相比无显著增加。GFAP 单独治疗或与 SSRI 联合治疗组的不良事件发生率低于 SSRI 单独治疗组,但差异无统计学意义^[133]。尽管现有研究表明 GFAP 对糖尿病患者的抑郁症有一定治疗潜力,但仍需更多大规模、设计良好的随机对照试验来进一步验证其疗效和安全性。

4.3.2 吴茱萸汤 吴茱萸汤是一种传统中药方剂,具有温中补虚、降逆止呕的功效,主要由吴茱萸、人参、生姜、大枣等组成,具有抗氧化、抗炎、调节免疫功能及肠道菌群等药理活性。研究表明,吴茱萸汤可通过调控肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴发挥抗抑郁作用,但其作用机制与临床转化潜力仍需深入探讨。

基于动物实验研究,吴茱萸汤可通过多种机制调节肠道菌群,其有效成分能直接改变肠道菌群组成,促进双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌生长,抑制有害菌繁殖,进而减少有害代谢产物,降低肠道炎症反应^[134]。在 CUMS 抑郁小鼠模型中,该汤剂还能通过调节肠道菌群代谢产物的组成,特别是显著提高乙酸、丙酸和丁酸等 SCFAs 的浓度,其机制可能涉及促进产丁酸菌属的丰度上调。丁酸作为 HDAC 抑制剂,可激活 GPR43/GPR109A 受体通路,增强 ZO-1 表达,从而改善肠道屏障功能^[135-136];丙酸通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用,共同促进胃肠道功能正常化^[137]。此外,吴茱萸汤还可增强肠道屏障功能,减少肠道通透性,防止有害物质和病原体进入血液循环,有利于减轻全身性炎症反应,改善机体免疫状态,从而全方位地维护肠道健康^[138]。

临床前研究还表明,吴茱萸汤对 P2X7R/NLRP3 信号通路有显著调节作用,这可能是其抗抑郁机制的重要组成部分。其潜在作用机制体现为降低海马区 P2X7R 和 NLRP3 蛋白表达,抑制该通路激活,减少炎症因子释放,从而减轻神经炎症,改善抑郁样行为^[139-140]。值得注意的是,上述结论均来

源于啮齿类动物实验。当前证据表明吴茱萸汤通过介导肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴,有效缓解了 CUMS 模型小鼠的抑郁症状,初步揭示了其抗抑郁作用的生物学基础,为在抑郁症治疗领域的潜在应用提供了实验依据,但后续仍需开展随机对照临床试验来验证其对人类患者的疗效及安全性。

综上,黄连解毒汤和吴茱萸汤等中药复方可通过调控肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴,减轻神经炎症及改善代谢,从而缓解抑郁样行为,为抑郁症治疗提供临床前依据,但其机制与转化潜力仍需深入探讨,且需开展临床试验验证疗效和安全性。

4.4 其他治疗方法

4.4.1 饮食调节与营养干预 增加富含膳食纤维的食物摄入,可有效促进有益菌群生长,同时抑制有害菌群过度增殖,进而对 P2X7R/NLRP3 信号通路产生积极影响^[141]。长期摄入丰富膳食纤维能增加肠道菌群的多样性,这是因为不同膳食纤维成分可以被不同微生物利用。如拟杆菌门细菌擅长分解特定植物多糖,其数量和种类会随相关纤维摄入而增加,从而丰富肠道菌群的组成^[142-143]。研究显示,膳食纤维促进有益菌群生长后,有益菌发酵产生的 SCFAs,如丁酸,能抑制 NF- κ B 激活,减少炎症因子;丁酸还可促进调节性 T 细胞的分化,其分泌的抗炎因子如 IL-10 可抑制 NLRP3 炎性小体激活,进而影响 P2X7R/NLRP3 信号通路^[144]。在膳食纤维调节下,有益菌可刺激肠上皮细胞分泌黏蛋白,维护肠道屏障完整性,有效阻止细菌和抗原穿透,从而减少肠道内 PAMP 和 DAMP 与免疫细胞接触。良好的肠道屏障可降低免疫细胞刺激,减少 P2X7R/NLRP3 信号通路激活因素,降低 P2X7R 激活几率,从而对该通路的激活状态产生积极影响。

4.4.2 电针 电针可以通过调节肠道菌群及其代谢物的组成,抑制神经炎症^[145]。研究表明,电针可以减少炎症因子的分泌,抑制 P2X7R 和 NLRP3 的表达,从而减轻神经炎症^[146]。这一机制为电针治疗神经系统疾病提供了新的思路。

多项临床研究也证实了电针治疗抑郁症的有效性。一项随机对照试验显示,经过 6~8 周的电针治疗,患者的 HAMD 评分显著下降,与对照组相比,电针组患者抑郁症状得到显著的改善^[147]。此外,一项临床试验表明,电针治疗组患者的血清促炎因子水平显著降低,抗炎因子水平升高,提示电针可能通过调节炎症反应来发挥抗抑郁作用^[148]。

这些临床研究结果为电针治疗抑郁症的应用提供了有力的支持。

综上,针对肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴的治疗策略包括益生菌、中药单体成分、中药复方、饮食调节与营养干预及电针等方法。这些方法通过多种机制调节肠道菌群和 P2X7R/NLRP3 信号通路,具有多靶点、多途径的调节作用,能够有效调控代谢和减轻炎症反应,从而改善抑郁症症状。未来的研究应进一步深入探讨这些方法的作用机制,优化治疗方案,提高治疗效果。

5 结语与展望

本文总结了肠道菌群与 P2X7R/NLRP3 信号通路的相互作用,对于揭示抑郁症的发病机制和发现潜在的治疗策略具有重要意义。肠道菌群通过代谢产物调节免疫和代谢,抑制 P2X7R/NLRP3 信号通路的异常激活,减少炎症因子分泌,进而缓解抑郁。反之,若信号通路异常激活则可引发神经炎症,损害神经元功能,导致抑郁症状;而肠道菌群的失调会进一步加剧这一过程,形成恶性循环,加重抑郁行为。值得注意的是,本文还特别指出中药单体、复方等针对“肠道菌群-P2X7R/NLRP3”信号轴的治疗策略。因此,调节肠道菌群和 P2X7R/NLRP3 信号通路的相互作用,有望为抑郁症的治疗提供新的策略和靶点。

在未来的研究中,建议研究者继续探索肠道菌群与 P2X7R/NLRP3 信号通路在抑郁症中的作用机制,并致力于发现新的生物标志物。通过多组学技术的综合应用,寻找与肠道菌群和 P2X7R/NLRP3 信号通路相关的特异性生物标志物,以实现抑郁症的早期诊断和治疗效果评估。同时,深入研究 P2X7R/NLRP3 信号通路在抑郁症中的具体作用机制,将有助于发现更精确的治疗靶点。考虑到个体间肠道菌群的差异,研究者应结合基因组学、代谢组学等多组学数据,开发基于个体肠道菌群组成的个性化治疗方案,通过精准调节肠道菌群,靶向 P2X7R/NLRP3 信号通路,实现更有效的抑郁症治疗。此外,加强心理学、免疫学、微生物学等多学科融合,构建更全面的抑郁症发病模型,推动肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴互作研究的深入发展。这些研究不仅将深化研究者对抑郁症发病机制的理解,还将为开发新疗法提供科学依据,最终改善患者的生活质量。

基于以上思路,本文提出多组学整合的个体化

抑郁症精准诊疗框架,以深化肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴互作机制研究并推动临床转化。未来研究可着重从以下 4 个方向展开:(1)通过宏基因组、代谢组与单细胞转录组联合分析构建“菌群-代谢-免疫”多维互作网络,筛选与 P2X7R/NLRP3 通路强关联的神经酰胺、IL-1 β /IL-18 动态值等生物标志物,突破传统诊断模式;(2)基于机器学习对患者进行菌群-代谢亚型分群(促炎型/代谢调节型),开发噬菌体清除致病菌、工程菌递送 NLRP3 抑制剂等靶向干预策略;(3)构建人工智能预测模型与多组学纵向监测相结合的动态闭环管理系统,通过菌群组成、代谢表型及 P2X7R 基因多态性数据持续优化“分型-干预-评估”治疗路径;(4)建立 3 阶段转化路径(多中心队列验证→类器官/动物模型机制解析→随机对照试验临床验证),结合基因组学、代谢组学等多组学数据开发个性化治疗方案。该框架通过跨学科整合(微生物学、神经免疫学、生物信息学)破解个体化治疗瓶颈,不仅深化了肠道菌群-P2X7R/NLRP3 信号轴互作机制研究,更构建了从“菌群-代谢-免疫”网络调控到靶向干预的动态诊疗体系,为抑郁症从“盲式用药”向“精准调控”转化提供理论支撑与技术路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 过伟峰,曹晓岚,盛蕾,等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148.
- [2] Bi Y, Li M M, Wang Y, et al. Saikosaponins from *Bupleurum scorzonrifolium* Willd. alleviates microglial pyroptosis in depression by binding and inhibiting P2X7 expression [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156240.
- [3] 焦雅婷,秦雪梅,武兴康,等. 基于 Citespace 的中药治疗老年抑郁症研究现状及趋势的可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7409-7418.
- [4] Fischer A S, Catalina Camacho M, Ho T C, et al. Neural markers of resilience in adolescent females at familial risk for major depressive disorder [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(5): 493-502.
- [5] 王慧敏,秦雪梅,刘晓节. 脑-肠交互视域下抑郁症与胃肠疾病共病的中西药调节及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 332-343.
- [6] 田志锋,曾璇,严子涵,等. 5-羟色胺与缝隙连接的交互作用与抑郁症发病的关系及中药干预研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7539-7546.
- [7] O'Donnell M P, Fox B W, Chao P H, et al. A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour [J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 415-420.

- [8] Yang J, Zheng P, Li Y F, *et al.* Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(49): eaba8555.
- [9] Mishra A, Behura A, Kumar A, *et al.* P2X7 receptor in multifaceted cellular signalling and its relevance as a potential therapeutic target in different diseases [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174235.
- [10] Liu X M, Li Y W, Huang L T, *et al.* Unlocking the therapeutic potential of P2X7 receptor: A comprehensive review of its role in neurodegenerative disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1450704.
- [11] Hoque R, Sohail M A, Salhanick S, *et al.* P2X7 receptor-mediated purinergic signaling promotes liver injury in acetaminophen hepatotoxicity in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(10): G1171-G1179.
- [12] Feng L, Chen Y Z, Ding R, *et al.* P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: Involvement of peroxynitrite [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 190.
- [13] 王姣姣, 张瑞光, 董晓荣. 肠道菌群与大脑功能相互联系的研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(12): 1281-1286.
- [14] 王彩红, 刘荣鑫, 汤峰, 等. 小胶质细胞与 NLRP3 炎症小体在认知功能障碍中作用的研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(6): 1282-1288.
- [15] Shi X Y, Sun Q C, Hou Y J, *et al.* Recognition and maturation of IL-18 by Caspase-4 noncanonical inflammasome [J]. *Nature*, 2023, 624(7991): 442-450.
- [16] Tan J X, Dong L Q, Jiang Z, *et al.* Probiotics ameliorate IgA nephropathy by improving gut dysbiosis and blunting NLRP3 signaling [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 382.
- [17] 唐曼玉, 王晚晴, 强敬雯, 等. 益生菌与肠道菌群、免疫调节的相互作用与机制研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(16): 486-493.
- [18] 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.
- [19] 张紫璇. P2X7R/NLRP3/IL-1 β 信号通路介导经皮耳穴电刺激对 ZDF 大鼠中枢抗抑郁机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [20] Li T, Li Y W, Chen J H, *et al.* Hyperibone J exerts antidepressant effects by targeting ADK to inhibit microglial P2X7R/TLR4-mediated neuroinflammation [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232(24)00298-4.
- [21] Ribeiro D E, Roncalho A L, Glaser T, *et al.* P2X7 receptor signaling in stress and depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2778.
- [22] Miller A H, Raison C L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 22-34.
- [23] 谢明君, 孙鹏, 熊鹰, 等. 肠道菌群失调与抑郁症的相关性及中医药防治研究进展 [J]. *中医药信息*, 2024, 41(12): 60-66.
- [24] Erny D, Hrabě de Angelis A L, Jaitin D, *et al.* Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [25] Mazmanian S K, Liu C H, Tzianabos A O, *et al.* An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system [J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107-118.
- [26] Round J L, Mazmanian S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 313-323.
- [27] Castells-Nobau A, Puig I, Motger-Albertí A, *et al.* Microviridae bacteriophages influence behavioural hallmarks of food addiction via tryptophan and tyrosine signalling pathways [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(11): 2157-2186.
- [28] Huang M N, He Y Y, Tian L, *et al.* Gut microbiota-SCFAs-brain axis associated with the antidepressant activity of berberine in CUMS rats [J]. *J Affect Disord*, 2023, 325: 141-150.
- [29] Brown E M, Clardy J, Xavier R J. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(2): 173-186.
- [30] Zhang L, Wei J G, Liu X L, *et al.* Gut microbiota-astrocyte axis: New insights into age-related cognitive decline [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(4): 990-1008.
- [31] 王倩男, 黄心慧, 杨民绪, 等. 肠道菌群相关的抗抑郁治疗研究进展 [J]. *药学实践与服务*, 2022(5): 422-426.
- [32] Cryan J F, Dinan T G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(10): 701-712.
- [33] Mayer E A, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938.
- [34] Ghosh S, Whitley C S, Haribabu B, *et al.* Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1463-1482.
- [35] Liu P H, Liu Z F, Wang J Z, *et al.* Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 3003.
- [36] Li D, Liu R, Wang M, *et al.* 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 329-339.
- [37] Regan M D, Chiang E, Liu Y X, *et al.* Nitrogen recycling via gut symbionts increases in ground squirrels over the hibernation season [J]. *Science*, 2022, 375(6579): 460-463.

- [38] Hooper L V, MacPherson A J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3): 159-169.
- [39] 刘环环, 李瑞青, 苏凯奇, 等. 短链脂肪酸对脑卒中的保护作用机制及其与脑卒中后认知障碍关系的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 380-386.
- [40] Garcia-Gutierrez E, Narbad A, Rodríguez J M. Autism spectrum disorder associated with gut microbiota at immune, metabolomic, and neuroactive level [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 578666.
- [41] Abildinova G Z, Benberin V V, Vochshenkova T A, *et al.* The gut-brain-metabolic axis: Exploring the role of microbiota in insulin resistance and cognitive function [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1463958.
- [42] Muller P A, Schneeberger M, Matheis F, *et al.* Microbiota modulate sympathetic neurons via a gut-brain circuit [J]. *Nature*, 2020, 583(7816): 441-446.
- [43] Agirman G, Yu K B, Hsiao E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092.
- [44] Xie X D, Wang L, Dong S S, *et al.* Immune regulation of the gut-brain axis and lung-brain axis involved in ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(3): 519-528.
- [45] Antonini M, Conte M L, Sorini C, *et al.* How the interplay between the commensal microbiota, gut barrier integrity, and mucosal immunity regulates brain autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1937.
- [46] Tan Y X, Xu M Y, Lin D. Review of research progress on intestinal microbiota based on metabolism and inflammation for depression [J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(4): 146.
- [47] Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García A P, *et al.* Neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, and depression: The vicious circle [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(3): 65.
- [48] Li B R, Xu M J, Wang Y, *et al.* Gut microbiota: A new target for traditional Chinese medicine in the treatment of depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116038.
- [49] 蒋海寅. 人类肠道微生物群落菌群多样性变化与抑郁症的相关性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [50] Yamanbaeva G, Schaub A C, Schneider E, *et al.* Effects of a probiotic add-on treatment on fronto-limbic brain structure, function, and perfusion in depression: Secondary neuroimaging findings of a randomized controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2023, 324: 529-538.
- [51] Martin F P, Cominetti O, Berger B, *et al.* Metabolome-associated psychological comorbidities improvement in irritable bowel syndrome patients receiving a probiotic [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2347715.
- [52] Jiang S T, Wang M Q, Gao L, *et al.* Adjusting the composition of gut microbiota prevents the development of post-stroke depression by regulating the gut-brain axis in mice [J]. *J Affect Disord*, 2025, 381: 242-259.
- [53] Liu X J, Liu H M, Wu X L, *et al.* Xiaoyaosan against depression through suppressing LPS mediated TLR4/NLRP3 signaling pathway in “microbiota-gut-brain” axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118683.
- [54] Zhang J B, Gao T, Chen G, *et al.* Vinegar-processed *Schisandra Chinensis* enhanced therapeutic effects on colitis-induced depression through tryptophan metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156057.
- [55] Nikolova V L, Cleare A J, Young A H, *et al.* Acceptability, tolerability, and estimates of putative treatment effects of probiotics as adjunctive treatment in patients with depression: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(8): 842-847.
- [56] Komorniak N, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, *et al.* Analysis of the efficacy of diet and short-term probiotic intervention on depressive symptoms in patients after bariatric surgery: A randomized double-blind placebo controlled pilot study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(23): 4905.
- [57] Lin S K, Kuo P H, Hsu C Y, *et al.* The effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: An eight-week double-blind, placebo-controlled study [J]. *Asian J Psychiatry*, 2024, 101: 104210.
- [58] Schaub A C, Schneider E, Vazquez-Castellanos J F, *et al.* Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: A randomized controlled trial [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 227.
- [59] Rode J, Edebol Carlman H M T, König J, *et al.* Multi-strain probiotic mixture affects brain morphology and resting state brain function in healthy subjects: An RCT [J]. *Cells*, 2022, 11(18): 2922.
- [60] McCarthy A E, Yoshioka C, Mansoor S E. Full-length P2X7 structures reveal how palmitoylation prevents channel desensitization [J]. *Cell*, 2019, 179(3): 659-670.
- [61] Zheng H Y, Liu Q, Zhou S W, *et al.* Role and therapeutic targets of P2X7 receptors in neurodegenerative diseases [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1345625.
- [62] 唐园园, 贺樟平, 吴移谋. P2X7 受体及 NLRP3 炎性小体在炎症性疾病中的研究进展 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2023, 43(4): 316-321.
- [63] 贾丽娜, 彭效祥, 赵荣兰. P2X7R 对炎症相关性疾病的调控作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(3): 282-287.
- [64] Santana P T, de Lima I S, Silva E Souza K C D, *et al.* Persistent activation of the P2X7 receptor underlies chronic inflammation and carcinogenic changes in the intestine [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 10874.
- [65] Manshouri S, Seif F, Kamali M, *et al.* The interaction of inflammasomes and gut microbiota: Novel therapeutic

- insights [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 209.
- [66] Wang Y J, Shan Z M, Zhang L, *et al*. P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 75.
- [67] Zhan T, Tang S S, Du J P, *et al*. Implication of lncRNA MSTRG.81401 in hippocampal pyroptosis induced by P2X7 receptor in type 2 diabetic rats with neuropathic pain combined with depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1186.
- [68] Li S Y, Zhang Y, Wang Y, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates depression-like phenotype induced by high-fat diet via P2X7R/NLRP3/IL-1 β in the prefrontal cortex [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(5): e14755.
- [69] Wang J W, Wang P, Tian H, *et al*. Aryl hydrocarbon receptor/IL-22/STAT3 signaling pathway is involved in the modulation of intestinal mucosa antimicrobial molecules by commensal microbiota in mice [J]. *Innate Immun*, 2018, 24(5): 297-306.
- [70] 王鹏. AhR/IL-22/STAT3 信号通路在肠道菌群调节抗菌肽分泌中的作用与机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [71] 聂源, 朱萱. NLRP3 炎症小体与肠道微生态 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(10): 1174-1179.
- [72] 张坦, 王茹, 丁树哲. 糖脂代谢参与 NLRP3 炎症小体活化的研究进展 [J]. 生命科学, 2022, 34(4): 385-391.
- [73] 梁开阳, 孙志洪, 谭支良, 等. 丁酸介导下肠道菌群与宿主免疫互作机制的研究进展 [J]. 畜牧兽医学报, 2021, 52(10): 2710-2720.
- [74] 张坦. NLRP3 炎症小体活化机制研究进展 [J]. 生命科学, 2023, 35(7): 903-909.
- [75] Wang W, Dernst A, Martin B, *et al*. Butyrate and propionate are microbial danger signals that activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages upon TLR stimulation [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9): 114736.
- [76] Shao X Y, Liu L J, Zhou Y Q, *et al*. High-fat diet promotes colitis-associated tumorigenesis by altering gut microbial butyrate metabolism [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15): 5004-5019.
- [77] Pan X H, Fang X, Wang F, *et al*. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(23): 4446-4461.
- [78] Cotillard A, Kennedy S P, Kong L C, *et al*. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness [J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 585-588.
- [79] 郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 等. NLRP3 炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(6): 389-394.
- [80] 仲小敏. P2X7 受体在肿瘤中的表达及其意义 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2015, 38(5): 450-453.
- [81] 杨涛, 杨大平, 钱友存. 肠道菌群对机体免疫反应的调节和影响 [J]. 中华炎症肠病杂志, 2019, 3(3): 198-202.
- [82] D'Addio F, Vergani A, Potena L, *et al*. P2X7R mutation disrupts the NLRP3-mediated Th program and predicts poor cardiac allograft outcomes [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8): 3490-3503.
- [83] Lioi A B, Ferrari B M, Dubyak G R, *et al*. Human β defensin-3 increases CD86 expression on monocytes by activating the ATP-gated channel P2X7 [J]. *J Immunol*, 2015, 195(9): 4438-4445.
- [84] Wang Y H, Wang M, Chen J X, *et al*. The gut microbiota reprograms intestinal lipid metabolism through long noncoding RNA *Snhg9* [J]. *Science*, 2023, 381(6660): 851-857.
- [85] Kong H, Zhao H R, Chen T R, *et al*. Targeted P2X7/NLRP3 signaling pathway against inflammation, apoptosis, and pyroptosis of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 336.
- [86] Grahl M V C, Hohl K S, Smaniotto T, *et al*. Microbial Trojan horses: Virulence factors as key players in neurodegenerative diseases [J]. *Molecules*, 2025, 30(3): 687.
- [87] Wang G H, Cao L N, Li S Q, *et al*. Gut microbiota dysbiosis-mediated ceramides elevation contributes to corticosterone-induced depression by impairing mitochondrial function [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10(1): 111.
- [88] Yuan H Q, Zhu B, Li C, *et al*. Ceramide in cerebrovascular diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1191609.
- [89] Munoz F M, Gao R, Tian Y Z, *et al*. Neuronal P2X7 receptor-induced reactive oxygen species production contributes to nociceptive behavior in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3539.
- [90] Iwata R, Casimir P, Erkol E, *et al*. Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development [J]. *Science*, 2023, 379(6632): eabn4705.
- [91] Jiang Z F, Wu W, Hu H B, *et al*. P2X7 receptor as the regulator of T-cell function in intestinal barrier disruption [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(36): 5265-5279.
- [92] Schnell A, Littman D R, Kuchroo V K. Th17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 19-29.
- [93] Schneider K M, Mohs A, Gui W F, *et al*. Imbalanced gut microbiota fuels hepatocellular carcinoma development by shaping the hepatic inflammatory microenvironment [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3964.
- [94] Xu J Z, Tang Y, Sheng X L, *et al*. Secreted stromal protein ISLR promotes intestinal regeneration by suppressing

- epithelial Hippo signaling [J]. *EMBO J*, 2020, 39(7): e103255.
- [95] Cheng J, Hu H, Ju Y, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications [J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1): e101374.
- [96] Visconti A, Le Roy C I, Rosa F, *et al.* Interplay between the human gut microbiome and host metabolism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4505.
- [97] Zeng M Y, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1): 18-26.
- [98] Konjar Š, Pavšič M, Veldhoen M. Regulation of oxygen homeostasis at the intestinal epithelial barrier site [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9170.
- [99] Mendes V, Galvão I, Vieira A T. Mechanisms by which the gut microbiota influences cytokine production and modulates host inflammatory responses [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(7): 393-409.
- [100] Wang J, Chen W D, Wang Y D. The relationship between gut microbiota and inflammatory diseases: The role of macrophages [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1065.
- [101] Liu L X, Wang H Y, Chen X Y, *et al.* Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment [J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104527.
- [102] 曾九僧, 纪雅菲, 方洋, 等. NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3418-3428.
- [103] 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): 102.
- [104] 朱莉, 幸佳佳, 魏娟芳, 等. 短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(24): 3061-3066.
- [105] Li X Y, Zhang S Y, Hong Y Z, *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.
- [106] Tsao H K, Chiu P H, Sun S H. PKC-dependent ERK phosphorylation is essential for P2X7 receptor-mediated neuronal differentiation of neural progenitor cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(8): e751.
- [107] 顾敏雯, 刘皓文, 祝晨昕, 等. 益生菌对食源性脂质代谢紊乱相关疾病的缓解作用及机制研究进展 [J]. 食品与生物技术学报, 2024, 43(10): 21-31.
- [108] 段亮亮, 张蒙, 冯洁, 等. 乳酸菌胆盐水解酶和共轭脂肪酸产生及对宿主脂代谢影响的研究进展 [J]. 微生物学通报, 2022, 49(9): 3890-3905.
- [109] Tian P J, Zou R Y, Wang L Y, *et al.* Multi-probiotics ameliorate major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation [J]. *J Adv Res*, 2023, 45: 117-125.
- [110] Porcari S, Fusco W, Spivak I, *et al.* Fine-tuning the gut ecosystem: The current landscape and outlook of artificial microbiome therapeutics [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(5): 460-475.
- [111] Yuan M Y, Chang L L, Gao P, *et al.* Synbiotics containing sea buckthorn polysaccharides ameliorate DSS-induced colitis in mice via regulating Th17/Treg homeostasis through intestinal microbiota and their production of BA metabolites and SCFAs [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 276(Pt 1): 133794.
- [112] 刘峰, 庄万欣, 杨媛, 等. NLRP3 炎症小体激活的调控机制研究进展 [J]. 生物医学转化, 2024, 5(2): 2-11.
- [113] Brown K, Funk K, Figueroa Barrientos A, *et al.* The modulatory effects and therapeutic potential of cannabidiol in the gut [J]. *Cells*, 2024, 13(19): 1618.
- [114] Akcay E, Karatas H. P2X7 receptors from the perspective of NLRP3 inflammasome pathway in depression: Potential role of cannabidiol [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2024, 41: 100853.
- [115] Sales A J, Fogaça M V, Sartim A G, *et al.* Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1070-1081.
- [116] 孙亚南, 刘敏, 王琪, 等. 小檗碱抗抑郁的研究进展 [J]. 药学报, 2018, 53(12): 2006-2011.
- [117] Dai L F, Zhu L, Ma S Y, *et al.* Berberine alleviates NLRP3 inflammasome induced endothelial junction dysfunction through Ca^{2+} signalling in inflammatory vascular injury [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154131.
- [118] Yang L, Huang Y Z, Chen F X, *et al.* Berberine attenuates depression-like behavior by modulating the hippocampal NLRP3 ubiquitination signaling pathway through Trim65 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110808.
- [119] Qin Z S, Shi D D, Li W Q, *et al.* Berberine ameliorates depression-like behaviors in mice via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and preventing neuroplasticity disruption [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 54.
- [120] Tian E J, Sharma G, Dai C S. Neuroprotective properties of berberine: Molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(10): 1883.
- [121] Vahedi-Mazdabadi Y, Shahinfar H, Toushih M, *et al.* Effects of berberine and barberry on selected inflammatory biomarkers in adults: A systematic review and dose-response Meta-analysis of randomized clinical trials [J].

- Phytother Res*, 2023, 37(12): 5541-5557.
- [122] Liu J X, Cai J P, Fan P, *et al.* Salidroside alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating the gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2023, 14(16): 7506-7519.
- [123] Chai Y H, Cai Y W, Fu Y, *et al.* Salidroside ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via P2X7/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 812362.
- [124] Zhao M L, Ren Z X, Zhao A H, *et al.* Gut bacteria-driven homovanillic acid alleviates depression by modulating synaptic integrity [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(5): 1000-1012.e6.
- [125] Gao L L, Wu C H, Liao Y S, *et al.* Antidepressant effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 99-103.
- [126] Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, *et al.* Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression [J]. *Nord J Psychiatry*, 2007, 61(5): 343-348.
- [127] Mao J J, Xie S X, Zee J, *et al.* *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(3): 394-399.
- [128] 刘建鑫, 揭珊珊, 陈冰, 等. 基于 NLRP3 炎性小体和 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨黄连解毒汤治疗急性痛风性关节炎的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 1-7.
- [129] 程炜, 杨硕, 何章欣, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路探讨黄连解毒汤改善 APP/PS1 小鼠细胞焦亡、神经炎症和学习认知功能的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(12): 11-19.
- [130] 王俊力, 张慧芳, 徐鑫梓, 等. 黄连解毒汤通过抑制 NLRP3 炎性小体改善 tau/APP/PS1 转基因 AD 小鼠神经元损伤的机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(6): 986-991.
- [131] 郭思齐, 周篷, 朱华旭, 等. 黄连解毒汤调控肠道菌群介导的色氨酸代谢干预帕金森病作用机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(9): 885-895.
- [132] 秦高凤, 王蓬文. 黄连解毒汤对糖尿病脑病和阿尔茨海默病的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 84-88.
- [133] Li K D, Wang Q S, Zhang W W, *et al.* *Gardenia fructus* antidepressant formula for depression in diabetes patients: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2020, 48: 102248.
- [134] 苗静, 崔换天, 王丽, 等. 吴茱萸碱对四氯化碳诱导肝纤维化小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39(6): 401-406.
- [135] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450.
- [136] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [137] Vieira R S, Castoldi A, Basso P J, *et al.* Butyrate attenuates lung inflammation by negatively modulating Th9 cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 67.
- [138] 代雨凡. 基于肠道菌群探讨黄连吴茱萸配伍对非酒精性脂肪肝的治疗机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [139] 邵慧. 吴茱萸汤对 CUMS 抑郁模型小鼠行为以及海马区 P2X7R 和 NLRP3 蛋白的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [140] Yang C Q, Wu X J, Jiang Z Y, *et al.* Evodiamine rescues lipopolysaccharide-induced cognitive impairment via C/EBP- β -COX2 axis-regulated neuroinflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 300: 139597.
- [141] 刘鑫, 黎力之, 关玮琨, 等. 肠道菌群介导动物胆汁酸 FXR/TGR5 信号通路的研究进展 [J]. 中国畜牧杂志, 2020, 56(12): 13-19.
- [142] 吕玉红, 郭瑞瑞, 孙心悦, 等. 肠道菌群利用膳食纤维及其与人体健康关系研究进展 [J]. 中国酿造, 2021, 40(3): 6-10.
- [143] Su W Q, Yang Y N, Zhao X H, *et al.* Potential efficacy and mechanism of eight mild-natured and bitter-flavored TCMs based on gut microbiota: A review [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 16(1): 42-55.
- [144] 郭雪. 丁酸梭菌抑制 NLRP3 炎症小体活化缓解小鼠结肠炎的作用研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
- [145] Ye H M, Li Z Y, Zhang P, *et al.* Exploring mechanism of electroacupuncture in modulating neuroinflammation based on intestinal flora and its metabolites [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(2): 183-192.
- [146] Lin B B, Wang M X, Chen X C, *et al.* Involvement of P2X7R-mediated microglia polarization and neuroinflammation in the response to electroacupuncture on post-stroke memory impairment [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 212: 110967.
- [147] Andreescu C, Glick R M, Emeremni C A, *et al.* Acupuncture for the treatment of major depressive disorder: A randomized controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(8): 1129-1135.
- [148] Song C, Halbreich U, Han C, *et al.* Imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients: The effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42(5): 182-188.

[责任编辑 赵慧亮]