

针灸通过介导炎症反应治疗抑郁症机制研究进展

孟子杭^{1*}, 骆思宏¹, 李晓宁^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院针灸四科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月23日; 录用日期: 2025年5月16日; 发布日期: 2025年5月27日

摘要

抑郁症是当前世界最难解决的精神问题之一, 治疗方法多样。目前针灸疗法在抑郁症的治疗上取得了良好的临床效果, 但具体作用机制尚不清晰, 为更好地发挥针灸疗法在抑郁治疗中的重要作用, 本文重点以小胶质细胞、星形胶质细胞、促炎\抗炎细胞因子、炎症小体等为靶点, 从神经炎症角度探讨抑郁症的发病机制及针灸干预的作用机制, 为阐明抑郁神经炎症发病机制及针灸干预作用提供参考。

关键词

针灸, 抑郁症, 神经炎症反应, 促炎\抗炎因子

Research Progress on the Mechanism of Acupuncture in the Treatment of Depression by Mediating Inflammatory Response

Zihang Meng^{1*}, Sihong Luo¹, Xiaoning Li^{2#}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department 4 of Acupuncture and Moxibustion, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 23rd, 2025; accepted: May 16th, 2025; published: May 27th, 2025

Abstract

Depression is one of the most difficult mental problems in the world, and there are many ways to

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孟子杭, 骆思宏, 李晓宁. 针灸通过介导炎症反应治疗抑郁症机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1927-1935. DOI: 10.12677/acm.2025.1551576

treat it. At present, acupuncture and moxibustion has achieved good clinical effects in the treatment of depression, but the specific mechanism of action is not clear. In order to better play the important role of acupuncture and moxibustion in the treatment of depression, this paper focuses on microglia, astrocytes, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, inflammatory bodies and other targets. To explore the pathogenesis of depression and the action mechanism of acupuncture intervention from the perspective of neuroinflammation, and to provide reference for elucidation of the pathogenesis of depression neuroinflammation and acupuncture intervention.

Keywords

Acupuncture, Depression, Neuroinflammatory Response, Pro-Inflammatory\Anti-Inflammatory Factor

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

抑郁症是以情绪低落为主要特征的一类心理疾病，典型的症状包括抑郁情绪、焦虑、快感缺乏和认知障碍，严重影响患者的生活质量，部分患者往往伴有失眠、自觉肢体疼痛等症状，甚至危及生命。调查发现抑郁症是目前世界范围内导致残疾的主要原因，早在 2017 年全球抑郁症患者的比例估计为 3.22 亿人，占世界人口的 4.4% [1]。抑郁症的发病机制十分复杂，目前明确与神经递质、海马神经元可塑性异常、炎症因子、氧化应激等因素有关，其中神经炎症假说更是引起学者普遍关注。但临床上针对抑郁症的治疗更多的还是针对神经递质等采取药物治疗，主要以 5-羟色胺再摄取抑制剂等为主，当前的治疗手段无法治愈所有的抑郁症患者，全世界的抑郁障碍患者中，约一半的患者因为服用第一代抗抑郁药物[单胺抑制剂(MAOI)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)等]无效或效果不佳而发展为难治性抑郁。

目前，临床上针刺治疗抑郁症状效显著[2] [3]。研究证实[4]，针刺治疗抑郁症是通过调控神经元、免疫介导和神经内分泌介导的信号通路降低抑郁症患者的炎症水平，并增强额叶皮层产生神经可塑性，减轻抑郁症状。但其中具体机制尚不十分明确，本文从针灸介导炎症反应的角度，探讨针灸改善抑郁症的治疗机制。

2. 调控炎症反应细胞

神经炎症是指中枢神经系统内炎症反应，由感染、创伤等病理性损伤引起。在先前的研究中脑部被认为是免疫豁免区域，而随着研究的不断深入，人们发现外周血中炎症因子可跨过血脑屏障激活或参与脑部炎症反应，外周炎症可波及中枢神经系统，最终影响了脑部情绪调节区域的神经元活动和神经递质的释放引发抑郁症状[5]。除此之外，中枢神经系统存在自身的“局部免疫系统”。胶质细胞激活是神经炎症反应的典型标志，其主要包括星形胶质细胞、少突胶质细胞、室管膜细胞和小胶质细胞。而小胶质细胞和星形胶质细胞在抑郁症发生和发展中的重要作用最受关注[6]。

2.1. 小胶质细胞

小胶质细胞的激活是中枢神经系统炎症的主要组成部分之一，其是损伤或疾病发生时的第一道防线。Marilia 等人[7]通过观察小胶质细胞标志物离子钙结合受体分子 1 (Iba-1)，发现一系列的社会心理压力源

导致海马体中小胶质细胞活性升高,这表明小胶质细胞激活在抑郁症的发展中占有重要地位。众所周知,被激活后的小胶质细胞极化为 M1/M2 两种表型, M1 型表达促炎因子,具有清除死细胞和清除组织碎片的功能; M2 型,表达抗炎和生长因子,帮助修复受损的脑组织。通常情况下, M1 型极化被认为是神经毒性的, M2 型极化被认为是神经保护的[8]。小胶质细胞的极化需同时受到多种细胞因子的刺激,其表型也是由所有刺激因子的平衡所决定的。在脂多糖(LPS)和干扰素(IFN)- γ 的刺激下, M1 极化的小胶质细胞过度分泌大量炎症细胞因子,包括干扰素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、血清白介素-6 (IL-6)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS) [9]。而这些炎症细胞因子继续参与脑部炎症反应,情绪调节和神经递质的释放受上述促炎细胞因子影响,引发\加剧抑郁症状。Xi Chen [10]等人研究发现敲出大鼠 CD200 信号小胶质细胞的激活增加,大鼠抑郁症状加重,反之抑制小胶质细胞激活,可以有效缓解大鼠抑郁症状,这说明抑制小胶质细胞过度活化有助于缓解小鼠脑部神经炎症反应,加强抗抑郁作用。另一方面,白介素-4 (IL-4)/白介素-13 (IL-13)刺激交替活化小胶质细胞极化为 M2 表型[11], M2 型小胶质细胞则分泌大量的 IL-4、白介素-10 (IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎因子减少神经元细胞的凋亡,改善抑郁症状[12]。故而这为抑郁症的治疗提供了一个新的思路,通过抑制小胶质细胞的极化、调节表型转换来改善抑郁样症状。

针灸可以通过调节小胶质细胞治疗神经炎症,进而治疗抑郁症。研究发现针刺可以降低大鼠前额叶皮层小胶质细胞激活,减少促炎因子的释放[13]。《黄帝内经》曰:抑郁症属于的“郁证”“脏躁”“百合病”等范畴,主要由情志所伤和脏气虚弱引起,病位以脑为主,还与心、肝、脾及肾有关。针刺治疗“郁证”多以“调神疏肝,理气解郁”为治法,常选主穴有百会、印堂等,并根据证型差异辅以不同配穴[14]。根据中医取穴原则,学者赵雅[15]选取百会、印堂对抑郁大鼠进行为期 6 周的治疗后发现抑郁大鼠前额叶皮层 IL-1 β 、IL-6 含量降低, IL-4、IL-10 含量升高,小胶质细胞过度活化抑制。另有研究[16]在探讨针刺“百会”透“曲鬓”对大鼠脑出血(ICH)后炎症反应程度影响的作用机制时,发现针刺在通过调控小胶质细胞 M1/M2 的极型转换改善脑部炎症反应这方面有特殊效果,其可以降低炎症因子表达,提高抗炎因子表达,抑制小胶质细胞向 M1 型极化,促进其向 M2 型极化。以上可证实针刺对于小胶质细胞的过度活化有有效的抑制作用,减少炎症因子的释放,缓解神经炎症,改善患者抑郁症状。

2.2. 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统中体积最大、数量最多的神经胶质细胞,其在维持脑内离子稳态、神经递质循环、调节神经元突触形成、维持血脑屏障等方面有重大贡献,除此之外,在受到环境刺激之后还会发生结构和功能的转换,进一步释放营养因子、传导免疫信号并参与到神经系统的损伤修复过程中[17]。当中枢神经系统受到损伤时,星形胶质细胞会进行活化反应,形成反应性星形胶质细胞增生,反应性星形胶质细胞又进一步转化为 A1 型和 A2 型,这两种表型对于神经炎症起到两种相反的作用[18], A1 型星形胶质细胞与 M1 小胶质细胞一样分泌大量 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子,加剧神经炎症反应,分泌多种神经毒素; A2 型星形胶质细胞则分泌脑源性神经营养因子等,支持保护神经元生长,虽不同于 M2 型小胶质细胞分泌的 IL-4、IL-10、TGF- β 等抗炎因子,但同样具有抑制神经炎症的作用。星形胶质细胞是中枢丰富的常驻细胞,其功能受小胶质细胞、微生物群和环境提供的因素控制。活化的小胶质细胞本身并不足以杀死神经元,但由小胶质细胞衍生的 IL-1 α 、TNF- α 和 C1q 共同诱导 A1 反应性星形胶质细胞, A1 反应性星形胶质细胞除分泌部分促炎因子外,同时分泌神经毒素,可诱导神经元和少突胶质细胞快速死亡,还可以通过释放多种补体成分来帮助驱动突触变性[19]。另外, NF- κ B 核因子也是星形胶质细胞活化中重要的一环,参与人体病理生理过程,其是炎症和继发性损伤过程的关键调节因子,是神经胶质和神经元细胞功能的关键转录因子[20]。研究者发现,创伤或疾病后, NF- κ B 依赖基因的表达

被高度激活[19], 而 AHR (aryl hydrocarbon receptor, AHR)受体激动剂能抑制星形胶质细胞中的 NF- κ B 信号传导, 从而减轻中枢神经炎症[21]。综上所述, 以小胶质细胞和星形胶质细胞为靶点介导神经炎症治疗抑郁症, 如何控制其表型转换是重点, 也是目前亟需解决的问题。研究发现氟西汀通过降低抑郁小鼠海马中 A1 型标志物的表达, 进一步起到减轻神经炎症、治疗抑郁症的目的[22], 但这类临床药物伴有很大的副作用, 无法作为长期维持的用药方案。

针刺具有双向调节作用, 即调节机体的平衡。《灵枢·根结》云: “用针之要, 在于知调阴与阳, 调阴与阳, 精气乃光, 合形与气, 使神内藏。”《素问·三部九候论》: “无问其病, 以平为期。”针刺的双向调节是在机体自稳态的基础上实现的, 以穴位为介导, 外源性刺激作用于机体引发一系列生理学、生物学等反应性调节效应[23]。这为针刺调节细胞表型转化治疗抑郁症提供了理论基础, 当脑区 M1/A1 表型增加时针刺可以抑制它们的活化, 反之 M2/A2 表型消极时针刺可以激活胶质细胞向其转化, 并促使 M1/A1 向 M2/A2 转化。学者卢威[24]及其团队在电针胰岛素抵抗肥胖的治疗研究中发现针刺可以抑制 NF- κ B 的激活, 阻断星形胶质细胞活化。邵润慧等人[25]针刺慢性不可预知性应激抑郁症模型大鼠“百会”“内关”, 为其进行为期 14 天的治疗后大鼠抑郁症状明显改善。综上可以说明针刺介导炎症反应治疗抑郁症, 很有可能是通过调控小胶质细胞、星形胶质细胞表型转化, 下调炎症反应因子表达, 继而发挥抗炎作用, 保护海马神经元, 但其中具体作用机制还需进一步探索。

3. 调控炎症反应细胞因子表达

细胞因子是一种小分子可溶性蛋白质, 主要由免疫细胞释放, 如单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞, 以及小胶质细胞和星形胶质细胞[26]。在正常的生理情况下, 细胞因子通常维持较低的水平, 而当中枢神经系统的微环境因创伤、感染或缺血性发作等损伤而改变时, 胶质细胞会激活细胞因子, 体内的细胞因子水平激增[27]。当人长期暴露于压力过度的环境下, 会破坏免疫系统和大脑之间关键功能的相互作用, 随后就是促炎因子的释放, 导致慢性神经炎症, 进而影响情绪和行为, 最终导致抑郁症。按照功能划分, 细胞因子一般被分为促炎和抗炎两大类, 分别对炎症反应起到正反馈和负反馈调节两种作用。

3.1. 正反馈调节

现阶段研究比较深入且较为常见的促炎因子为 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 等, 不同的促炎因子之间又相互影响, TNF- α 活化后损害血脑屏障(BBB)功能, 增加氧化应激和内皮细胞坏死, 进一步分泌 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子, 加重脑区的神经炎症反应[28]; IL-1 β 通过刺激小胶质细胞、促进白细胞迁移和上调 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子来放大炎症[29]。由此可见, 促炎因子在调节炎症反应中起到关键作用, 此前多项研究也已证明, 重症抑郁症患者血清中 IL-6 水平明显高于正常人和轻性抑郁症患者[30], 长期暴露于过度心理压力的患者, 体内的 IL-6 水平明显升高[31]。综上, 炎症因子的过度分泌与抑郁症之间有明确的正相关关联, 其参与抑郁症的病理生理过程[32]-[34], 炎症因子 IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子在抑郁情绪产生的过程中扮演着极其重要的角色。

针灸对于炎症细胞因子有明显的调节作用, 魏高文等人[35]以平补平泻手法针刺慢性应激抑郁大鼠“百会”“印堂”两处穴位, 治疗六周以后与模型组相比针刺组大鼠海马 IL-1 β 基因和 IL-18 基因表达明显降低。学者谢晓彬[36]运用培元解郁针法联合舍曲林治疗卒中后抑郁患者, 治疗 6 周后试验组(给予培元解郁针法组)血清 IL-6 水平显著低于对照组。何雅琪、罗文君等人[37][38]曾在湖南中医药大学第二附属医院针灸脑病科住院部、湖南省脑科医院神经内科住院部选取案例, 进行醒神启闭针刺法治疗卒中后抑郁的临床观察, 观察结果表明治疗后患者血清中 IL-6、TNF- α 等促炎因子明显减少, 患者症状改善。大量的实验证实了针刺对于炎症因子有明显的调节作用, 但其中具体的调控机制学术界尚未有统一的理

论。有学者认为, 针灸通过上调细胞信号抑制蛋白 2 的表达, 抑制干扰酪氨酸蛋白激酶 2/信号转导和转录激活子蛋白 3 的活性, 进而抑制炎症因子的表达, 减少炎症反应[39]。也有学者认为针灸通过抑制髓天蛋白酶募集域蛋白 9 表达, 降低血脑屏障通透性, 减少神经炎症反应[40]。在最近的研究中, 部分学者推测针灸通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低炎症因子表达, 减少炎症反应[41]。

3.2. 负反馈调节

当中枢神经系统因内源性损伤启动免疫系统后, 相应的免疫细胞释放大量的促炎细胞因子, 导致神经炎症的同时机体还会产生 IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎细胞因子, 抑制促炎细胞因子的释放, 降低炎症反应。IL-4、IL-10 等是目前学术界研究较多的抗炎细胞因子, 其通过抑制长时间的 T 细胞激活, 限制自身免疫的免疫反应中的组织损伤, 提供抗炎功能; 另外 IL-4 可以抑制炎症介质如 IL-1、TNF- α 和 PGE2 的单核细胞产生, 调节炎症反应[42]。有学者观察围产期妇女血浆细胞因子浓度与产后抑郁症之间存在的潜在关联时发现产后抑郁症组在妊娠期和分娩后血浆 IL-4 水平明显低于健康对照组, 且无论产后抑郁症状态如何, 妊娠期血浆 IL-4 水平均显著下降[43], 由此可见抗炎细胞因子的高水平表达与抑郁的发展之间呈负相关性。

针灸对于疾病的治疗具有双向调节作用[44], 针灸治疗抑郁症不仅可以抑制促炎因子的释放, 同时可以增加抗炎因子表达水平, 从而达到改善抑郁症的目的。刘燕[45]在逆灸对抑郁模型大鼠行为学、血清致炎及抗炎细胞因子的影响研究中发现, 通过艾灸大鼠“百会”、“大椎”可以有效改善慢性应激大鼠的抑郁样症状, 大鼠血清中促炎细胞因子 IL-1、IL-6 下调, 抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 水平上升, 抑郁大鼠免疫炎症反应减轻。董莎[46]针刺对慢性束缚应激(CRS)大鼠“印堂”、“百会”、双侧“三阴交”观察其血清 IL-10 因子表达水平, 结果显示针刺组 IL-10 水平明显高于模型组、药物组, 抑郁改善情况也优于模型组和药物组。因此针刺疗法可以通过调整炎症性细胞因子水平, 维持机体免疫内分泌系统平衡, 发挥抗抑郁症的效果。

4. 其他抗炎机制

4.1. NLRP3

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)的激活是诱导大脑产生细胞焦亡、炎症反应和抑郁表现的重要因素[47]。NLRP3 炎性小体的活化催生出 IL-1 β 、IL-18 等炎症细胞因子, 加剧中枢神经炎症症状。NLRP3 激活有两条信号通路, 一是 NF- κ B 蛋白调控 NLRP3, pro IL-1 β 和 pro IL-18; 一是疾病和损伤等促进无活性 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白 (apoptosis associated speck like protein containing CARD, ASC)和半胱氨酸天门冬氨酸酶-1 前体(pro-caspase-1)的寡聚化, 最终使 NLRP3 炎性小体激活[48]。根据生物学功能, 人类半胱天冬酶可分为两类: 促炎半胱天冬酶 caspase-1 等和促凋亡的半胱天冬酶[49]。Pro-caspase-1 被激活后, caspase-1 将细胞因子 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 诱导为促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18。多次研究[50] [51]发现, 通过抑制减少 NLRP3 的激活可以有效减轻神经炎症, 改善抑郁症情况。

Yiping Chen [52]等学者研究发现针刺可显著改善慢性不可预知性应激抑郁症模型大鼠抑郁样行为, 抑制血清和海马中 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、IL-18、干扰素- γ 、IL-6、TNF- α 的表达, 可以通过减少 NLRP3 介导的焦亡和炎症来预防抑郁样行为。Xiaoyan Li [53]等人针刺大鼠“百会”“印堂”治疗抑郁症, 研究结果表明了针刺治疗逆转应激大鼠的抑郁样行为的有效性, 同时可显著降低大鼠前额叶皮质中 NLRP3 炎性小体成分和炎症细胞因子的水平。

4.2. 肠道微生物

星形胶质细胞亚群广泛且激活状态多样, 这些亚群和激活状态与稳态和致病活性相关。有研究发现位于脑膜附近的特定星形胶质细胞表达 TRAIL 蛋白质, 且 TRAIL + 星形胶质细胞亚群可以通过诱导效应 T 细胞的凋亡来限制中枢神经系统的炎症[54]。在基础状态下, 干扰素- γ + NK 细胞驱动星形胶质细胞中 TRAIL 的稳态表达[52]。而肠道微生物可以诱导脑膜 NK 细胞中干扰素- γ 的表达[55], 这为通过介导炎症改善抑郁症状提供了新的治疗思路, 也为临床上针灸治疗抑郁症配穴脐周提供理论依据。

李文鹤[56]观察脐针治疗广泛性焦虑症的临床疗效时发现脐针的有效率明显高于体针治疗; 张旭龙[57]基于“脑-肠轴”和中医里脑和胃的关系等理论提出“醒脑调枢”针法治疗抑郁症, 针刺“天枢”、“中脘”、“气海”等穴位, 调理抑郁症患者胃肠道, 恢复胃肠道功能, 调节肠道菌群, 进而改善抑郁样症状。

5. 小结与展望

结合研究现状, 针刺的优点决定了针刺将成为抑郁症治疗上长期维持方案的最佳选择, 且目前针刺治疗抑郁症也取得了一定的疗效。本文以炎症作为突破口, 探讨针灸治疗抑郁症有效机制。根据现有研究, 针灸可能通过调节小胶质细胞、星形胶质细胞、促炎/抗炎细胞因子、NLRP3 炎症小体、肠道微生物群等多种途径介导炎症反应, 从而改善治疗抑郁症状。这或许与其双向调节作用有关, 虽然针灸介导炎症反应治疗抑郁症具有理论与临床依据, 但机制研究仍较薄弱, 许多问题尚未解决。笔者将针灸有效的机制进行罗列, 做出大胆假设, 为后续接下来进一步探究针灸与炎症、抑郁症的关系打下铺垫。

随着科学技术的进步, 运用多组学和生物信息分析等方法, 人们可以更加科学化、系统化的研究针灸抗抑郁作用的治疗机制, 未来的研究也应该侧重于微观问题的探寻和针刺起效各个机制之间相互关系的阐述。

参考文献

- [1] Friedrich, M.J. (2017) Depression Is the Leading Cause of Disability around the World. *Journal of the American Medical Association*, **317**, Article 1517. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826>
- [2] 武伟, 金成, 陈福右, 等. 电针治疗围绝经期抑郁症(肝郁型)的临床疗效分析[J]. 中医药信息, 2022, 39(1): 51-54.
- [3] 陶泽民. 呼吸补泻针刺法联合帕罗西汀治疗肝气郁结型中轻度抑郁症 32 例[J]. 中医研究, 2018, 31(12): 25-27.
- [4] 张嘉谕, 孙冬玮, 李仲贤, 等. 针刺联合经皮耳廓迷走神经刺激对轻度抑郁症的炎症因子和神经重塑的影响[J]. 精神医学杂志, 2022, 35(3): 250-254.
- [5] 蔡和园, 郭春艳, 李绍荣. 针灸治疗抑郁症的临床及机制研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(9): 44-47+89.
- [6] 江亚群, 朱玲玲. 星形胶质细胞介导的神经炎症在抑郁症发生发展中的作用[J]. 生理科学进展, 2023, 54(5): 383-389.
- [7] Calcia, M.A., Bonsall, D.R., Bloomfield, P.S., Selvaraj, S., Barichello, T. and Howes, O.D. (2016) Stress and Neuroinflammation: A Systematic Review of the Effects of Stress on Microglia and the Implications for Mental Illness. *Psychopharmacology*, **233**, 1637-1650. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>
- [8] Yang, J., Zhao, Y., Zhang, L., Fan, H., Qi, C., Zhang, K., et al. (2018) RIPK3/MLKL-Mediated Neuronal Necroptosis Modulates the M1/M2 Polarization of Microglia/Macrophages in the Ischemic Cortex. *Cerebral Cortex*, **28**, 2622-2635. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy089>
- [9] Wang, H., Liu, C., Han, M., Cheng, C. and Zhang, D. (2015) TRAM1 Promotes Microglia M1 Polarization. *Journal of Molecular Neuroscience*, **58**, 287-296. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0678-3>
- [10] Chen, X., Cui, Q., Hu, X., Ye, J., Liu, Z., Mei, Y., et al. (2023) CD200 in Dentate Gyrus Improves Depressive-Like Behaviors of Mice through Enhancing Hippocampal Neurogenesis via Alleviation of Microglia Hyperactivation. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02836-4>
- [11] Funes, S.C., Rios, M., Escobar-Vera, J. and Kalergis, A.M. (2018) Implications of Macrophage Polarization in

- Autoimmunity. *Immunology*, **154**, 186-195. <https://doi.org/10.1111/imm.12910>
- [12] Gu, X., Xu, L., Zheng, L., Yang, Y., Tang, Z., Wu, H., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA Uc.80-Overexpression Promotes M2 Polarization of Microglia to Ameliorate Depression in Rats. *IUBMB Life*, **72**, 2194-2203. <https://doi.org/10.1002/iub.2353>
- [13] 李晓艳, 王红梅, 赵雅, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠前额叶皮层小胶质细胞活化的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(1): 52-57.
- [14] 许慧, 李恋秋, 康贞, 等. 电针“四关”穴对卒中后抑郁大鼠结肠 5-羟色胺、粪便短链脂肪酸的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(5): 545-551.
- [15] 赵雅. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮层炎性细胞因子和小胶质细胞的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [16] 李丹, 朱曦, 王中鹏, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”对大鼠脑出血后小胶质细胞 M1/M2 型极化的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(11): 1359-1365.
- [17] 赵前程, 葛龙娇, 张润瑞. 星形胶质细胞的反应性及其在代表性神经疾病中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(6): 943-953.
- [18] Liddelow, S.A., Guttenplan, K.A., Clarke, L.E., Bennett, F.C., Bohlen, C.J., Schirmer, L., *et al.* (2017) Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature*, **541**, 481-487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- [19] Stevens, B., Allen, N.J., Vazquez, L.E., Howell, G.R., Christopherson, K.S., Nouri, N., *et al.* (2007) The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination. *Cell*, **131**, 1164-1178. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.036>
- [20] Brambilla, R., Bracchi-Ricard, V., Hu, W., Frydel, B., Bramwell, A., Karmally, S., *et al.* (2005) Inhibition of Astroglial Nuclear Factor κ B Reduces Inflammation and Improves Functional Recovery after Spinal Cord Injury. *The Journal of Experimental Medicine*, **202**, 145-156. <https://doi.org/10.1084/jem.20041918>
- [21] O'Neill, L.A.J. and Kaltschmidt, C. (1997) NF- κ B: A Crucial Transcription Factor for Glial and Neuronal Cell Function. *Trends in Neurosciences*, **20**, 252-258. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(96\)01035-1](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(96)01035-1)
- [22] Rothhammer, V., Borucki, D.M., Tjon, E.C., Takenaka, M.C., Chao, C., Ardura-Fabregat, A., *et al.* (2018) Microglial Control of Astrocytes in Response to Microbial Metabolites. *Nature*, **557**, 724-728. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0119-x>
- [23] 李杉杉. NLRP3 炎症小体调节抑郁症中星形胶质细胞 A1/A2 表型的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [24] 卢威, 吴松, 李佳, 等. 电针通过调控肝脏 Toll 样受体 4/核转录因子 κ B 炎性反应通路改善胰岛素抵抗肥胖的机制研究[J]. 针刺研究, 2022, 47(6): 504-509.
- [25] 邵润慧, 金树英, 卢峻, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠海马核转录因子 κ B 信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(5): 368-372.
- [26] Kim, Y., Na, K., Myint, A. and Leonard, B.E. (2016) The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in Neuroinflammation, Neurogenesis and the Neuroendocrine System in Major Depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **64**, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008>
- [27] Pitossi, F., del Rey, A., Kabiersch, A. and Besedovsky, H. (1997) Induction of Cytokine Transcripts in the Central Nervous System and Pituitary Following Peripheral Administration of Endotoxin to Mice. *Journal of Neuroscience Research*, **48**, 287-298. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4547\(19970515\)48:4<287::aid-jnrl>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4547(19970515)48:4<287::aid-jnrl>3.0.co;2-7)
- [28] Chen, A., Fang, Z., Chen, X., Yang, S., Zhou, Y., Mao, L., *et al.* (2019) Microglia-Derived TNF- α Mediates Endothelial Necroptosis Aggravating Blood Brain-Barrier Disruption after Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 487. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1716-9>
- [29] Cahill, C.M. and Rogers, J.T. (2008) Interleukin (IL) 1 β Induction of IL-6 Is Mediated by a Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent Akt/I κ B Kinase A Pathway Targeting Activator Protein-1. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 25900-25912. <https://doi.org/10.1074/jbc.m707692200>
- [30] Fagundes, C.P., Glaser, R., *et al.* (2013) Depressive Symptoms Enhance Stress-Induced Inflammatory Responses. *Brain, Behavior, and Immunity*, **31**, 172-176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634107/>
- [31] Wohleb, E.S., McKim, D.B., Sheridan, J.F. and Godbout, J.P. (2015) Monocyte Trafficking to the Brain with Stress and Inflammation: A Novel Axis of Immune-To-Brain Communication That Influences Mood and Behavior. *Frontiers in Neuroscience*, **8**, Article 447. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00447>
- [32] Hodes, G.E., Pfau, M.L., Leboeuf, M., Golden, S.A., Christoffel, D.J., Bregman, D., *et al.* (2014) Individual Differences in the Peripheral Immune System Promote Resilience versus Susceptibility to Social Stress. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences*, **111**, 16136-16141. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415191111>
- [33] 刘若楠, 阿布拉古力巴克然木, 沈小琴, 等. 雷公藤甲素通过上调 miR-137 调控小胶质细胞极化改善大鼠抑郁样行为[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1021-1027.
 - [34] 权青云, 于丽, 黄河. 老年轻度血管性认知障碍患者血清 C-反应蛋白和白细胞介素-6 水平与抑郁情绪的相关性[J]. 武警医学, 2023, 34(5): 407-409.
 - [35] 魏高文, 邬继红, 王红梅, 等. 针刺对慢性应激抑郁大鼠海马 NLRP3 炎性小体和炎性细胞因子的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(3): 427-434.
 - [36] 谢晓彬. 培元解郁针法治疗卒中后抑郁的临床疗效及对血清 IL-6 水平的影响[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
 - [37] 何雅琪. 醒神启闭针刺法对脑卒中后抑郁患者血清炎性细胞因子的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
 - [38] 罗文君, 何雅琪, 李丹丹, 等. 醒神启闭针刺法对脑卒中后抑郁血清肿瘤坏死因子、白介素 6 的影响[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(2): 295-299.
 - [39] 刘静, 杜艳军, 周清莲, 等. 针加灸对阿尔茨海默病大鼠海马区蛋白酪氨酸激酶-2/信号转导和转录激活因子-3 信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(2): 79-84.
 - [40] 邹正. 针刺对 SAH 小鼠脑中 CARD9 表达的调节在早期脑损伤中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
 - [41] 何川, 黄重生, 陈虹茹, 等. 预针刺对 AD 样大鼠学习记忆能力及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2510-2514.
 - [42] Brown, M.A. and Hural, J. (2017) Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Critical Reviews in Immunology*, **37**, 181-212. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v37.i2-6.30>
 - [43] Ono, C.T., Yu, Z., Obara, T., Ishikuro, M., Murakami, K., Kikuya, M., *et al.* (2023) Association between Low Levels of Anti-Inflammatory Cytokines during Pregnancy and Postpartum Depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **77**, 434-441. <https://doi.org/10.1111/pcn.13566>
 - [44] 赵娜娜, 韩佳炜, 杜元灏. 针刺双向调节效应机制的研究进展[J]. 中国针灸, 2021, 41(9): 1060-1062.
 - [45] 刘燕. 逆灸对抑郁模型大鼠行为学、血清致炎及抗炎细胞因子的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
 - [46] 董莎, 姜会梨, 王瑜, 等. 针刺对慢性束缚应激抑郁大鼠海马及前额叶皮层胶质纤维酸性蛋白和血清白介素-10 表达的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(4): 209-214.
 - [47] 李晨. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮层 NLRP3 炎性小体介导细胞焦亡的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
 - [48] 郭馨蕾, 高明奇, 秦瑜. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体在抑郁症中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(14): 1438-1445.
 - [49] Franchi, L., Warner, N., Viani, K. and Nuñez, G. (2008) Function of Nod-Like Receptors in Microbial Recognition and Host Defense. *Immunological Reviews*, **227**, 106-128. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2008.00734.x>
 - [50] Mei, T., Ma, L. and Kong, F. (2023) Sodium Aescinate Improve Behavioral Performance by Inhibiting Dorsal Raphe Nucleus NLRP3 Inflammasome in Post-Traumatic Stress Disorder Rat Model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **671**, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.06.004>
 - [51] Zhou, Z., Wang, Y., Sun, S., Zhang, K., Wang, L., Zhao, H., *et al.* (2023) Paeonia Lactiflora Pall. Polysaccharide Alleviates Depression in CUMS Mice by Inhibiting the NLRP3/ASC/Caspase-1 Signaling Pathway and Affecting the Composition of Their Intestinal Flora. *Journal of Ethnopharmacology*, **316**, Article 116716. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116716>
 - [52] Chen, Y., Hao, C., Chen, W., Cheng, W., Li, P., Shen, J., *et al.* (2022) Anti-Depressant Effects of Acupuncture: The Insights from NLRP3 Mediated Pyroptosis and Inflammation. *Neuroscience Letters*, **785**, Article 136787. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136787>
 - [53] Li, X., Wang, H., Li, C., *et al.* (2021) Acupuncture Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in the Prefrontal Cortex of a Chronic Stress Rat Model of Depression. *Anatomical Record*, **304**, 2470-2479.
 - [54] Sanmarco, L.M., Wheeler, M.A., Gutiérrez-Vázquez, C., Polonio, C.M., Linnerbauer, M., Pinho-Ribeiro, F.A., *et al.* (2021) Gut-Licensed IFN γ ⁺ NK Cells Drive LAMP1⁺ TRAIL⁺ Anti-Inflammatory Astrocytes. *Nature*, **590**, 473-479. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03116-4>

-
- [55] Thiemann, S., Smit, N., Roy, U., Lesker, T.R., Gálvez, E.J.C., Helmecke, J., *et al.* (2017) Enhancement of IFN γ Production by Distinct Commensals Ameliorates Salmonella-Induced Disease. *Cell Host & Microbe*, **21**, 682-694.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.05.005>
- [56] 李文鹤. 脐针治疗广泛性焦虑症临床疗效观察[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [57] 张旭龙, 范晓艳, 王明威, 等. 基于“脑-肠轴”理论探讨“醒脑调枢”针刺治疗抑郁症[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 32-35.