

中药基于“免疫-神经”双调节机制缓解抑郁症

——聚焦NLRP3/TLR4通路及pH响应递送策略的研究进展

滕晋, 高喆, 曹相玫*

宁夏医科大学基础医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月8日; 发布日期: 2026年5月18日

摘要

抑郁症是一种发病率较高的精神障碍性疾病, 神经免疫炎症在其发生与发展中具有重要作用。NLRP3/TLR4介导的炎症通路可激活小胶质细胞、释放促炎细胞因子, 并通过改变神经递质代谢和神经可塑性, 成为连接外周免疫与中枢神经免疫的关键环节。中药及其活性成分通过多靶点、多通路协同调节该通路, 从而实现“免疫-神经”双向调节并发挥重要作用。本文详细介绍了NLRP3/TLR4介导的抑郁症神经免疫调控机制, 重点阐述了中药活性成分与复方抑制该通路以减轻神经炎症、保护神经元功能的研究现状, 并针对现有给药方式存在的生物利用度低、靶向性差等问题, 介绍了PH响应型递送系统在中药抗抑郁精准递送中的应用。综上, 本文为基于“免疫-神经”双调节机制的中药抗抑郁提供了理论指导, 也为PH响应递送策略的研究提供了参考。

关键词

中药, 抑郁症, “免疫-神经”双调节, NLRP3炎症小体, pH响应递送系统

Traditional Chinese Medicine Alleviates Depression Based on the “Immuno-Neural” Dual-Regulation Mechanism

—Research Progress Focusing on the NLRP3/TLR4 Pathway and pH-Responsive Delivery Strategies

Jin Teng, Zhe Gao, Xiangmei Cao*

Basic Medical School, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

*通讯作者。

Abstract

Depression is a highly prevalent psychiatric disorder, in which neuroimmune inflammation plays a critical role in its onset and progression. The NLRP3/TLR4-mediated inflammatory pathway, by activating microglia and releasing pro-inflammatory cytokines, as well as altering neurotransmitter metabolism and neuroplasticity, serves as a key link connecting peripheral immunity and central neuroimmune regulation. Traditional Chinese medicine (TCM) and its active components, through multi-target and multi-pathway synergistic regulation of this pathway, achieve “immuno-neural” bidirectional regulation and exert significant therapeutic effects. This review provides a detailed overview of the neuroimmune regulatory mechanisms of the NLRP3/TLR4 pathway in depression, with a focus on current research progress regarding how TCM active components and formulas inhibit this pathway to alleviate neuroinflammation and protect neuronal function. Furthermore, in view of the limitations of current administration routes, such as low bioavailability and poor targeting, this review also introduces the application of pH-responsive delivery systems for the precise delivery of TCM antidepressants. In summary, this review provides a theoretical basis for TCM antidepressant research based on the “immuno-neural” dual-regulation mechanism and offers a reference for the development of pH-responsive delivery strategies.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Depression, “Immuno-Neural” Dual-Regulation, NLRP3 Inflammasome, pH-Responsive Delivery System

Copyright © 2026 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. 引言

抑郁症(Depression)是一种常见的心境障碍,持续的情绪低落、兴趣减退和快感缺失是其主要症状,全球患病人数超过3亿[1],是导致残疾的主要原因之一[2]。临床一线抗抑郁药多基于单胺类假说,常用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),但其起效缓慢、约30%的患者治疗无效且副作用明显[3],因而迫切需要新的治疗策略和药物靶点[4]。近年来,神经免疫炎症在抑郁发生机制中的作用成为研究热点。研究表明,抑郁患者存在外周和中枢免疫失衡,表现为促炎细胞因子升高、小胶质细胞活化[5]及NLRP3炎症小体激活[6]等,这些改变会影响神经递质代谢、神经可塑性和神经内分泌功能,形成免疫-炎症-神经的恶性循环,推动疾病发生和进展[5]。

尽管NLRP3/TLR4通路在抑郁症神经免疫炎症中占据核心地位,但近年研究也提示,其他先天免疫通路如cGAS-STING、AIM2炎症小体及RIG-I样受体通路同样参与抑郁症的发生发展[7][8]。这些通路在某些抑郁亚型(如伴线粒体功能障碍或病毒感染史者)中可能发挥互补或代偿作用,甚至与NLRP3通路形成交叉对话[9]。因此,明确NLRP3/TLR4通路的特异性贡献及其与其他免疫通路的交互关系,是当前研究的重点与难点。

值得注意的是,关于炎症在抑郁症中的因果地位仍存在争议。部分高质量纵向研究未发现基线炎症水平可预测抗抑郁疗效,也有Meta分析指出抗炎治疗仅对高炎症亚型有效[10]。这些分歧提示,“免疫

-神经”假说需区分不同抑郁亚型(如肿瘤术后抑郁、早发抑郁、难治性抑郁),避免过度泛化。

中药因成分多、靶点广、通路多而具有调节神经免疫网络的优势,越来越多研究显示中药活性成分可通过抑制神经免疫炎症来改善抑郁症状[11]。值得注意的是,肿瘤术后抑郁(Postoperative Depression in Cancer, PODC)作为抑郁的特殊亚型,临床发生率可达25%~40% [12],患者既承受肿瘤相关的心理应激,又有手术创伤和放化疗的躯体负担[13],常规抗抑郁药因首过效应明显、靶向性差和依从性低而疗效受限[14]。针对这一临床难题,结合肿瘤术后创口的酸性微环境(pH 5.0~6.8) [15], pH 响应型递送系统为实现精准抗抑郁治疗提供了新思路[16]。本文从“免疫-神经”双调节视角出发,聚焦 NLRP3/TLR4 介导的炎症通路,系统综述中药调控神经免疫炎症的机制[5] [17],并探讨 pH 响应型递送系统在肿瘤术后抑郁治疗中的应用前景。同时,本文将客观分析现有研究的局限性,为未来基于智能递送的中药抗抑郁研究提供理论参考。

2. 使神经免疫炎症与抑郁症的病理机制

2.1. 神经免疫系统概述

神经免疫系统是中枢神经系统与免疫系统之间的双向通讯网络,在维持脑内稳态和应对病理刺激方面起关键作用[18]。小胶质细胞作为中枢的固有免疫细胞,是神经免疫反应的主要执行者。在生理状态下,小胶质细胞参与突触修剪、神经回路塑造和提供神经营养[19];在病理状态下,它们被激活,形态由分支状变为阿米巴状,释放促炎细胞因子并参与免疫反应,导致神经炎症[20]。星形胶质细胞是中枢数量最多的胶质细胞,也参与神经免疫调节;活化后可释放多种炎症介质,并参与血脑屏障的维持与修复[21]。除此之外,浸润的外周免疫细胞也会参与中枢免疫反应,共同构成复杂的神经免疫网络[22]。

2.2. 抑郁症中的神经免疫异常

大量临床和基础研究证实,抑郁症患者存在显著的神经免疫紊乱。Meta 分析显示,抑郁症患者血浆和脑脊液中促炎细胞因子水平显著升高,包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等[23]。自杀死亡的抑郁症患者脑组织中检测到 NLRP3 炎症小体表达上调,小胶质细胞活化标志物增加[24]。这些免疫异常与抑郁症的严重程度、治疗反应密切相关[25]。

神经免疫炎症影响抑郁症病理的多重机制包括:1) 炎症因子激活吡啶胺 2,3-双加氧酶(IDO),使色氨酸代谢转向犬尿氨酸通路,减少 5-HT 合成,同时产生具有神经毒性的喹啉酸[26] [27];2) 促炎细胞因子影响下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,导致皮质酮水平异常,损害负反馈调节[28];3) 神经炎症抑制脑源性神经营养因子(BDNF)表达,损害神经可塑性和海马神经发生[29];4) 小胶质细胞过度活化引发氧化应激损伤,产生大量活性氧[30];5) 慢性神经炎症导致血脑屏障通透性增加,进一步加重中枢免疫紊乱[31]。

2.3. NLRP3/TLR4 介导炎症通路

NLRP3 炎症小体是连接免疫炎症与抑郁症的关键分子[32],由 NLRP3 受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 caspase-1 前体组成。炎症小体激活后, caspase-1 剪切 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,促进成熟 IL-1 β 和 IL-18 的释放并介导炎症反应[33]。研究表明,慢性应激可诱导 NLRP3 炎症小体的激活,多类抗抑郁药物及部分中药成分通过抑制该通路发挥抗抑郁效应[32]。TLR4/NF- κ B 通路是调控促炎因子表达的主要信号通路:TLR4 识别病原相关或损伤相关分子模式后激活 NF- κ B,进而促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的转录[34],同时 NF- κ B 也是 NLRP3 炎症小体激活的起始信号。一些中药活性成分可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路减轻神经炎症[17]。TLR4 与 NLRP3 之间存在互相促进的关系:TLR4/NF- κ B 通路为 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的表达提供启动信号[35],而 NLRP3 激活后释放的 IL-1 β 又可正反馈增强 TLR4/NF- κ B 信

号, 形成炎症放大环路, 使得 NLRP3/TLR4 轴成为调控神经免疫炎症的重要靶点[36]。

3. 中药活性成分调控 NLRP3/TLR4 通路抗抑郁研究

3.1. 皂苷类化合物

黄芪甲苷为黄芪的主要活性成分, 近年研究显示其具有明显的抗抑郁效应。Song 等报道, 黄芪甲苷通过调控 PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 轴抑制神经炎症, 降低海马区 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达, 并抑制小胶质细胞活化, 发挥神经保护作用[37]。Liu 等进一步指出, 黄芪甲苷能重塑肠道菌群, 增加乳杆菌和颤螺旋菌属丰度, 进而通过抑制 LPS 诱导的 TLR4/NLRP3 通路产生抗抑郁作用[37] [38]。网络药理学分析提示, 其抗抑郁的核心靶点包括 AKT1、TNF、IL6 等, 涉及 TNF 信号通路及 PI3K-AKT 通路等[39]。

人参皂苷 Rg1 是人参的主要活性成分之一。研究表明, Rg1 可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活、降低促炎细胞因子水平发挥抗抑郁作用, 同时促进海马神经发生以增强神经可塑性[40]。人参皂苷 Rb1 同样具有调控 NLRP3/TLR4 通路的作用。Zhuang 等综述指出, Rb1 可抑制 NLRP3 炎症小体活化, 降低海马区 NLRP3、ASC、caspase-1 及 IL-1 β 的表达, 同时激活 Nrf2/HO-1 信号通路增强抗氧化防御能力[41]。此外, Rb1 还可增加海马区 p-AKT/AKT 蛋白表达, 抑制炎症因子释放, 从而改善慢性束缚应激诱导的抑郁样行为[42]。

3.2. 黄酮类化合物

黄芩苷是从黄芩根中提取的黄酮类化合物。Jin 等研究发现, 黄芩苷可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路, 下调 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达, 从而减轻 LPS 诱导的神经炎症和抑郁样行为[43]。此外, 黄芩苷还能调节小胶质细胞/巨噬细胞的 M1/M2 极化, 通过抑制 HIF-1 α 信号通路下调促炎型 M1 标志物、上调抗炎型 M2 标志物, 促进向抗炎表型转换[44]。

木犀草素是广泛存在于金银花、菊花等中药中的天然黄酮类化合物。Lee 等研究发现, 木犀草素可通过阻断 ASC 寡聚化, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 减少 caspase-1 活化和 IL-1 β 的成熟释放[45]。同时, Zhang 等研究表明, 木犀草素还可激活 Nrf2 通路, 增强抗氧化能力, 发挥神经保护作用。这些机制共同提示木犀草素具有抗神经炎症的潜力[46]。

3.3. 酚酸类化合物

丹酚酸 B 为丹参中提取的酚酸类化合物。胡洋等研究表明, 丹酚酸 B 可通过调控 NLRP3 炎症小体 priming 阶段, 下调 TLR4/MyD88/IRAK1/NF- κ B 及 NLRP3 的表达, 减轻缺氧诱导的细胞损伤[47]。付宏鑫等进一步证实, 丹酚酸 B 可抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路, 降低促炎细胞因子水平[48]。

阿魏酸广泛存在于当归、川芎等中药中。研究显示, 阿魏酸能抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 降低 IL-1 β 和 IL-18 水平[49], 并通过调控 PI3K/Akt/GSK3 β /Nrf2/HO-1 通路增强抗氧化能力[50]; 机制上阿魏酸还可抑制 TLR4/NF- κ B 通路的活化[51]。

3.4. 生物碱类化合物

小檗碱为从黄连等中药中提取的异喹啉类生物碱。研究表明, 小檗碱可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路, 下调 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的表达[52]; Li 等进一步证实, 小檗碱可抑制 METTL3 介导的 ASC m6A 甲基化, 下调 ASC 蛋白表达, 阻断 ASC/caspase-1/GSDMD 轴[53]。此外, Cheng 等研究发现, 小檗碱还可通过调节肠道菌群、恢复 SCFAs 水平发挥抗抑郁作用[54]。

芍药苷为芍药的主要活性成分。Cheng 等研究表明, 芍药苷可通过激活 FGF-2/FGFR1 通路促进神经

保护, 在 LPS 诱导的抑郁模型中具有抗抑郁效应[55]。Tian 等进一步发现, 芍药苷可抑制 caspase-11 依赖的非经典焦亡通路, 抑制 NLRP3、CASP-1 活化及 IL-1 β 释放, 减少 GSDMD 介导的细胞焦亡[56]。

4. 中药复方调控 NLRP3/TLR4 通路抗抑郁研究

4.1. 逍遥散

逍遥散为临床治疗抑郁症的经典方剂, 由柴胡、白芍、当归、白术、茯苓、甘草、薄荷和生姜组成。多项研究表明逍遥散可通过调控 NLRP3/TLR4 等炎症通路发挥抗抑郁作用[57][58]。Liu 等研究发现, 逍遥散可抑制 LPS 介导的 TLR4/NLRP3 信号通路, 降低 CUMS 大鼠海马区 IL-1 β 和 IL-6 水平, 并上调紧密连接蛋白 claudin-1 和 ZO-1 的表达, 增强肠道屏障及血脑屏障的完整性, 从而通过“微生物-肠-脑轴”发挥抗抑郁效应[59]。

Zhu 等报道, 逍遥散可抑制慢性束缚应激模型大鼠结肠组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B、NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达, 降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平, 减轻结肠炎症并改善抑郁样行为[57]。Chen 等进一步显示, 逍遥散能下调抑郁模型大鼠大脑皮层中 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的蛋白表达水平, 提示逍遥散可能通过调控 NLRP3 炎症信号通路发挥抗抑郁作用[60]。

4.2. 甘麦大枣汤

甘麦大枣汤由甘草、小麦、大枣组成, 为治疗脏躁的传统方剂。Zhang 等报道, 甘麦大枣汤能显著改善 CUMS 诱导的小鼠抑郁样行为, 其机制与调控肠道菌群-代谢-炎症轴密切相关。该方剂可恢复肠道菌群构成, 降低外周及中枢促炎细胞因子水平, 抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活; 同时增强血脑屏障的完整性, 调节色氨酸代谢通路并促进 5-HT 合成, 从而发挥抗抑郁效应[61]。

4.3. 柴胡疏肝散

柴胡疏肝散由柴胡、白芍、枳壳、甘草、川芎、香附和陈皮组成, 临床用于肝气郁结型抑郁症的治疗。Fan 等报道, 柴胡疏肝散可通过调控 JAK/STAT3-GSK3 β /PTEN/Akt 信号通路, 抑制小胶质细胞活化并抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 降低神经炎症, 从而改善脑卒中后抑郁模型大鼠的抑郁样行为[62]。

4.4. 开心散

开心散由人参、远志、石菖蒲和茯苓组成, 是用于治疗健忘与抑郁的传统方剂。Qu 等研究发现, 开心散可通过抑制 TLR4/IKK/NF- κ B 信号通路, 降低 NLRP3 炎症小体的激活及促炎细胞因子释放, 减轻 BV2 小胶质细胞的炎症反应, 在 CUMS 诱导的抑郁小鼠模型中表现出抗抑郁效应[63]。

5. 中药调控 NLRP3/TLR4 通路的分子机制

5.1. 直接靶向 NLRP3 炎症小体组装

部分中药活性成分可直接作用于 NLRP3 炎症小体的组装过程。研究表明, 木犀草素通过抑制 ASC 蛋白的寡聚化, 阻断 NLRP3 与 ASC 之间的 PYD-PYD 结构域相互作用, 从而抑制炎症小体复合物的形成[45]。分子对接研究显示, 黄芪甲苷与 NLRP3 蛋白的结合能约为-4.0 kcal/mo, 提示二者可能存在较强的直接相互作用[64]。上述发现为中药成分作为 NLRP3 直接抑制剂提供了结构生物学依据。

5.2. 间接调节上游激活信号

更多中药成分通过干预 NLRP3 的上游激活信号发挥作用。NLRP3 的经典激活需两步: TLR 介导的转录启动信号(NF- κ B 依赖)和离子流/ROS 等的激活信号[65]。在启动信号层面, 黄芩苷、小檗碱、丹酚酸

B、阿魏酸等可抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路,降低 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的转录表达。丹酚酸 B 可通过调控 NLRP3 炎症小体 priming 阶段,下调 TLR4/MyD88/IRAK1/NF- κ B 及 NLRP3 的表达。

在激活信号层面,部分中药成分可通过抗氧化活性清除线粒体 ROS,从而切断 NLRP3 激活的关键信号。人参皂苷 Rg1 可抑制 NLRP3 炎症小体激活、降低促炎细胞因子水平,同时促进海马神经发生;人参皂苷 Rb1 则可激活 Nrf2/HO-1 信号通路增强抗氧化防御能力,并增加 p-AKT/AKT 蛋白表达抑制炎症因子释放。

5.3. 多环节干预与多成分协同

需注意的是,同一中药成分往往同时作用于多个环节。黄芪甲苷既能抑制 TLR4/NF- κ B (启动信号),又可促进自噬以清除线粒体 ROS (激活信号),并可直接抑制 NLRP3 组装;芍药苷既能通过激活 FGF-2/FGFR1 通路促进神经保护,又可抑制 caspase-11 依赖的非经典焦亡通路,减少 GSDMD 介导的细胞焦亡。

不同成分之间也存在协同作用。逍遥散中柴胡皂苷抑制 NF- κ B、芍药苷阻断 ASC 组装、甘草酸清除 ROS,形成网络化调控;甘麦大枣汤通过调控肠道菌群 - 代谢 - 炎症轴,抑制 NLRP3 炎症小体通路激活,同时增强血脑屏障完整性;柴胡疏肝散通过调控 JAK/STAT3-GSK3 β /PTEN/Akt 通路,抑制小胶质细胞活化和 NLRP3 炎症小体激活。这种“多环节干预、多成分协同”的作用模式,是中药调控 NLRP3/TLR4 通路的典型特征。

6. “免疫 - 神经”双调节机制的理论内涵

6.1. 中医理论与现代机制的结合

“免疫 - 神经”双调节机制与传统中医药理论高度契合。中医认为抑郁属“郁证”范畴,其病机多涉及肝气郁结、脾虚湿困、心脾两虚等证型[66]。治疗以“扶正祛邪”为基本原则:扶正侧重恢复机体正气、调节免疫平衡并保护神经功能,祛邪侧重抑制过度炎症反应、清除病理产物[67]。例如,黄芪甲苷的“扶正”作用主要表现为神经保护和免疫调节[68];黄芩苷、小檗碱等的“祛邪”作用则以抗炎、抗氧化为主[69]。两类作用协同构成基于免疫与神经双向调节的治疗体系,体现了中医药的整体观念和辨证论治特色。

6.2. 免疫调节与神经保护的协同

“免疫 - 神经”双调节机制的核心在于免疫调节与神经保护的协同作用。一方面,抑制 NLRP3/TLR4 介导的神经炎症可减少促炎因子对神经元的直接损伤,改善神经递质代谢与神经可塑性;另一方面,促进 BDNF 表达与神经发生可增强神经元对炎症损伤的抵抗能力,形成正向循环[70]。中药活性成分的独特优势在于常同时具备免疫调节与神经保护的双重活性。例如,黄芪甲苷既可抑制小胶质细胞活化与炎症因子释放,又可促进神经元存活和突触可塑性[71];芍药苷既可抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路,又可激活 FGF-2/FGFR1 等神经保护通路[55]。此类“免疫 - 神经”双重调控或是中药在抗抑郁治疗中的重要优势。

7. pH 响应型递送系统在中药抗抑郁中的应用前景

7.1. 从神经免疫机制到精准递送:炎症相关抑郁的治疗需求

前文系统梳理了中药活性成分及复方通过调控 NLRP3/TLR4 通路抑制神经炎症、改善抑郁症状的作用机制。然而,现有研究多以口服或注射给药为主,存在生物利用度低、首过效应明显及全身性不良反

应等问题,限制了临床转化应用[40]。尤其对于以肿瘤术后抑郁为代表的炎症相关抑郁亚型,患者常伴免疫功能紊乱与胃肠功能减退,对口服给药耐受性差,亟需探索新型给药策略[72]。

值得注意的是,抑郁症患者常同时存在中枢与外周神经炎症,炎症灶因乳酸堆积和代谢异常可形成酸性微环境(pH 5.0~6.8)。在肿瘤术后抑郁等伴有明确炎症病灶的亚型中,该 pH 差异尤为显著,为构建靶向递送系统提供了理化基础[73]。目前,pH 响应型递送系统在中药抗抑郁领域的研究尚未见报道。基于炎症微环境的酸性特征,构建 pH 响应靶向递送系统,有望突破现有给药方式的局限。

7.2. pH 响应型递送系统的原理与研究现状

PH 响应型递送系统是指能够感知环境 PH 变化来控制药物释放的一种智能载体。具体机制是通过含羧基、氨基的聚合物在不同 pH 下发生构象或溶解性改变,实现“开-关”式给药[74],在酸性炎症微环境下迅速释放药物,在生理 pH 下保持稳定,减少非靶向暴露及全身不良反应[73]。

在肿瘤领域,该类递送系统有较好进展。研究表明,多种 pH 敏感聚合物(Eudragit®E100、壳聚糖、海藻酸盐)可用于肿瘤靶向释药[75]。其中,Eudragit®E100 为甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物,在 pH < 6.0 下质子化溶解,在 pH > 7.0 下不溶,具有良好的 pH 响应特性,已被美国 FDA 批准用于药物制剂。

7.3. pH 响应递送策略的可行性与挑战

针对 pH 响应递送策略应用于中枢神经系统疾病的可行性,本文从抑郁症脑区酸性微环境证据、BBB 穿透与 pH 响应协同机制、中药复方包载策略三个层面进行深入论证。

7.3.1. 抑郁症脑区酸性微环境的证据基础

虽然抑郁症通常不被视为典型的“酸性”疾病(如肿瘤),但大量神经生化研究揭示了其特定的酸性病理基础。首先,神经炎症本身会导致局部代谢改变。激活的小胶质细胞和星形胶质细胞进行糖酵解增强,导致乳酸堆积。研究发现,抑郁患者及模型动物的海马和前额叶皮层中乳酸水平显著升高,可以降低局部 pH 值[76][77]。其次,线粒体功能障碍是抑郁症的重要机制,线粒体呼吸链受损会导致质子泵出异常,进一步加剧细胞内酸化[78][79]。此外,针对伴有脑卒中或脑损伤的抑郁亚型,缺血半暗带区域的 pH 值甚至可低至 6.0~6.9 [80]。因此,利用 pH 敏感材料(如 Eudragit®E100、壳聚糖衍生物)构建递送系统,具有明确的病理微环境基础。

7.3.2. “穿透”与“响应”的协同机制

实现 pH 响应递送至中枢神经系统是一个精密的级联过程,需解决“血液循环稳定性”与“病灶响应释放”的矛盾。

血脑屏障穿透策略:单纯的 pH 响应材料往往难以主动穿透 BBB。本策略建议采用“表面修饰”技术,如在纳米载体表面偶联靶向 BBB 受体(如转铁蛋白受体、胰岛素受体)的配体(Tf, Angiopep-2),或利用穿透肽(TAT),通过受体介导的跨细胞作用实现“主动转运” [81]-[83]。

微环境响应释放:当载体穿越 BBB 进入脑实质后,面临的是炎症病灶的弱酸性环境。此时,载体中含有的 pH 敏感键(如胺键、亚胺键)或可质子化基团(如氨基、羧基)会发生构象改变或电荷反转。例如,在生理 pH (7.4)下,载体保持致密结构以防止药物泄漏;而在病灶 pH (6.5~6.8)下,载体迅速溶胀或解离,实现药物的“爆发式释放” [84]。

这种“双重开关”机制(先靶向穿透,后酸性释放)能显著提高脑内药物浓度并减少全身副作用。

7.3.3. 中药复方的包载问题

中药复方(如逍遥散)成分极其复杂,包含挥发油、生物碱、苷类等多种理化性质迥异的成分,这给纳

米递送带来了巨大挑战。我们认为，针对复方的包载不能一概而论，应进行细致区分：

难溶性成分：对于黄酮类、皂苷类等难溶性成分，可利用纳米沉淀法或乳化法将其包裹于疏水内核[85]。

挥发性成分：对于复方中的挥发油(如薄荷脑、柴胡挥发油)，可利用环糊精包合或构建介孔硅载体进行吸附，防止其在制备过程中损失[86]。

多药协同递送：考虑到复方“君臣佐使”的配伍关系，未来的研究方向应探索“共载系统”，即在同一载体中同时包载多种有效成分，以维持其固有的药效学比例，从而真正实现复方的精准递送[87] [88]。

7.4. pH 响应系统在抗抑郁领域的研究现状与展望

pH 响应系统在抗抑郁药物递送领域尚处于探索期。已有研究将 pH 敏感纳米粒应用于乳腺癌模型，显示出炎症靶向潜力，但尚未扩展至中枢神经系统递送。国内学者在中药透皮给药方面进行了有益探索，文静等制备了冰片-薄荷脑低共熔物载川芎嗪纳米乳凝胶，实现了透皮增效。然而，该制剂缺乏病灶靶向能力[89]。因此，将 pH 响应材料与中药抗抑郁成分结合，构建炎症位点靶向递送系统，具有重要的研究意义与潜在的临床转化价值。

综上所述，基于 NLRP3/TLR4 通路的中药抗抑郁研究虽前景广阔，但仍需在机制确证、递送技术及临床转化上进行更严谨的探索。本文提出的 pH 响应递送策略，旨在通过“智能”手段突破现有瓶颈，为中药治疗难治性抑郁及肿瘤术后抑郁提供新的思路。

8. 批判性讨论：现状、局限与未来方向

8.1. 中药成分调控 NLRP3/TLR4 通路的靶点异同与证据等级

尽管大量研究证实了中药在抑制 NLRP3/TLR4 通路中的潜力，但不同成分及复方的作用靶点、效力强度及证据等级存在显著差异。为了更直观地展示现有证据并进行批判性分析，表 1 对比了本文涉及的主要中药成分及复方：

Table 1. Comparative analysis of targets and evidence levels for the regulation of the NLRP3/TLR4 pathway by active ingredients and herbal formulas in traditional Chinese medicine

表 1. 中药活性成分及复方调控 NLRP3/TLR4 通路的靶点与证据等级对比

药物类别	代表药物	主要作用靶点/机制	证据等级	效力强弱
皂苷类	黄芪甲苷	PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 轴；重塑肠道菌群	高	中等偏强
皂苷类	人参皂苷	抑制 NLRP3 组装；激活 Nrf2/HO-1 抗氧化通路	中	中等
黄酮类	黄芩苷	抑制 TLR4/NF- κ B；阻断 ASC 寡聚化	高	较强
酚酸类	丹酚酸 B	抑制 TLR4/MyD88/IRAK1/NF- κ B 通路	中	中等
生物碱类	小檗碱	抑制 ASC m6A 甲基化；调节肠道菌群-SCFAs	中	较强
复方	逍遥散	抑制 TLR4/NLRP3；增强肠道及血脑屏障完整性	高	强

当前研究普遍存在的局限包括：1) 证据等级偏低：多数为动物行为学 + 组织炎症因子检测，缺乏成分与靶蛋白的直接相互作用证据(如 SPR、ITC、CETSA)；2) 剂量偏离临床：动物给药剂量常远高于人等效剂量，且多为预防性给药，与临床治疗场景不符；3) 模型效度有限：LPS 急性模型或 CUMS 模型无法完全模拟人类抑郁症的异质性与慢病程；4) 性别忽视：绝大多数研究仅用雄性动物，忽略了女性抑郁症高发的现实。

8.2. 从动物到人的转化鸿沟

动物抑郁模型的行为学终点(如强迫游泳不动时间、糖水偏好)与人类的核心症状(情绪低落、兴趣丧失)存在结构效度差异。此外,动物模型中 NLRP3/TLR4 通路的激活多由外源性 LPS 或强应激诱导,而人类抑郁症中该通路的激活更隐匿、多因素且个体差异大。因此,中药调控该通路的临床转化需优先开展基于生物标志物(如血浆 IL-1 β 、NLRP3 mRNA)的患者分层随机对照试验。

9. 总结与展望

NLRP3/TLR4 介导的炎症通路作为连接外周免疫与中枢神经免疫的关键桥梁,在抑郁症的神经免疫调节中占据核心地位。中药及其活性成分通过多靶点、多通路协同调控,能有效抑制 NLRP3/TLR4 通路过度激活,减轻神经炎症、保护神经元功能并改善抑郁样行为,体现了“免疫-神经”双调控的治疗理念。当前研究仍面临若干挑战:1) 成分复杂性:中药成分在体内的代谢命运、血脑屏障(BBB)穿透能力及脑内分布需深入解析;2) 机制证据不足:对 NLRP3/TLR4 的调控多为表型描述,缺乏中药成分与靶蛋白直接作用的结构或生化证据;3) 临床转化鸿沟:从动物模型到临床验证的高质量随机对照研究不足;4) 递送限制:传统给药方式(口服、注射)存在生物利用度低、靶向性差与系统性不良反应等问题。

为应对上述问题,建议未来研究重点突破两大方向。一是机制研究层面:1) 结合结构生物学、分子对接与生化结合检测,筛选并确认可直接作用于 NLRP3 或 TLR4 的中药活性成分,明确结合位点与作用模式;2) 应用单细胞测序、空间转录组学等高通量、空间化技术,解析中药在不同脑区与细胞类型中对 NLRP3/TLR4 通路的精细调控;3) 开展基于生物标志物的临床队列研究,验证中药干预对炎症相关抑郁症(如肿瘤术后抑郁)的疗效及其机制。二是递送策略层面:1) 开发兼具 pH 响应与 BBB 穿透能力的新型功能化递送材料,实现炎症灶位点选择性释放并提高中枢药物暴露;2) 结合活体成像与荧光/同位素标记技术,动态追踪载药体系在炎症区域的蓄积、穿透与释放行为;3) 建立符合 GLP/临床前标准的评价体系(药代/毒理/安全性/有效性),加速从试验研究到临床转化的路径。

综上所述,“中药活性成分+智能递送”策略,聚焦 NLRP3/TLR4 介导的免疫-神经轴并利用 pH 响应型智能载体,有望为炎症相关抑郁症(包括肿瘤术后抑郁)提供更精准且安全的治疗方案,同时推动中医药现代化与临床转化。

基金项目

大学生创新创业训练计划项目(S202510752025)。

参考文献

- [1] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022) Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, **9**, 137-150.
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020) Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, **396**, 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)
- [3] Rifkin-Zybutz, R., MacNeill, S., Davies, S.J., Dickens, C., Campbell, J., Anderson, I.M., *et al.* (2020) Does Anxiety Moderate the Effectiveness of Mirtazapine in Patients with Treatment-Resistant Depression? A Secondary Analysis of the MIR Trial. *Journal of Psychopharmacology*, **34**, 1342-1349. <https://doi.org/10.1177/0269881120965939>
- [4] Bulek, D. and BaDour, S. (2026) From Monoamine Deficits to Multiscale Plasticity: Twenty-Five Years of Ketamine and the Neurophysiology of Depression. *Journal of Neurophysiology*, **135**, 406-413. <https://doi.org/10.1152/jn.00516.2025>
- [5] Jiao, W., Lin, J., Deng, Y., Ji, Y., Liang, C., Wei, S., *et al.* (2025) The Immunological Perspective of Major Depressive Disorder: Unveiling the Interactions between Central and Peripheral Immune Mechanisms. *Journal of Neuroinflammation*,

- 22, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03312-3>
- [6] Han, Q., Li, W., Chen, P., Wang, L., Bao, X., Huang, R., *et al.* (2024) Microglial NLRP3 Inflammasome-Mediated Neuroinflammation and Therapeutic Strategies in Depression. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1890-1898. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.390964>
- [7] He, X.M., Zhang, Y., Chen, C.Y., *et al.* (2026) P2X7 Receptor-Mediated cGAS-STING Pathway Activation Underlies Chronic Stress-Induced Depressive-Like Behaviors. *Purinergic Signalling*, **22**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s11302-026-10150-w>
- [8] Li, Y.K., Chen, J.G. and Wang, F. (2021) The Emerging Roles of Absent in Melanoma 2 (AIM2) Inflammasome in Central Nervous System Disorders. *Neurochemistry International*, **149**, Article 105122. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105122>
- [9] Chen, K.Q., Tang, W.R. and Liu, X. (2025) Research and Progress of cGAS/STING/NLRP3 Signaling Pathway: A Mini Review. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1594133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1594133>
- [10] Mac Giollabhui, N., Ng, T.H., Ellman, L.M. and Alloy, L.B. (2021) The Longitudinal Associations of Inflammatory Biomarkers and Depression Revisited: Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Molecular Psychiatry*, **26**, 3302-3314. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00867-4>
- [11] Lv, S., Kong, L., Zhong, X., Shang, R., Lu, Y., Zhang, G., *et al.* (2025) Natural Antidepressants in Neuroimmunomodulation: Molecular Mechanisms, Action Targets, and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1642001. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1642001>
- [12] 彭放, 王磊, 彭璐. 用爱为患者疗伤——中国抗癌协会肿瘤心理专业委员会 2019 学术年会在长举行[N/OL]. 长沙晚报网. https://hnca.org.cn/cpos/mt/a_111937.html, 2026-04-02.
- [13] Balachandran, R., Thaysen, H.V., Christensen, P., Zachariae, R. and Iversen, L.H. (2023) Biopsychosocial Late Effects after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases from Colorectal and Appendiceal Cancer: A National Prospective Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*, **31**, 1959-1969. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14618-6>
- [14] Simonetti, A., Grisoni, F., Restaino, A., Calderoni, C., Camardese, G., Donofrio, A.M., *et al.* (2025) Real-World Use, Effectiveness and Tolerability of Antidepressant Treatment in Oncology Patients. *Psycho-Oncology*, **34**, e70340. <https://doi.org/10.1002/pon.70340>
- [15] Morone, D., Autilia, F.D., Schorn, T., Erreni, M. and Doni, A. (2020) Evaluation of Cell Metabolic Adaptation in Wound and Tumour by Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6289. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63203-4>
- [16] Eissa, E.M., El Sisi, A.M., Bekhet, M.A., El-Ela, F.I.A., Kharshoum, R.M., Ali, A.A., *et al.* (2024) pH-Sensitive *in Situ* Gel of Mirtazapine Invasomes for Rectal Drug Delivery: Protruded Bioavailability and Anti-Depressant Efficacy. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 978. <https://doi.org/10.3390/ph17080978>
- [17] Che, L., Xie, J., Xia, C. and Yu, Q. (2026) Traditional Chinese Medicine Ameliorates Depression via the Gut-Brain Axis: A Review Focus on NLRP3/TLR4-Mediated Inflammatory Pathways and Gut Microbiota Modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **22**, 1-15. <https://doi.org/10.2147/ndt.s579710>
- [18] Guo, X., Liu, H., Song, Y., Wang, J., Liu, D., Zheng, Z., *et al.* (2026) Neuro-Immune Crosstalk: Molecular Mechanisms, Biological Functions, Diseases, and Therapeutic Targets. *MedComm*, **7**, e70497. <https://doi.org/10.1002/mco2.70497>
- [19] Ball, J.B., Green-Fulgham, S.M. and Watkins, L.R. (2022) Mechanisms of Microglia-Mediated Synapse Turnover and Synaptogenesis. *Progress in Neurobiology*, **218**, Article 102336. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102336>
- [20] Yeo, X.Y., Choi, Y., Hong, Y., Kwon, H.N. and Jung, S. (2025) Contemporary Insights into Neuroimmune Interactions across Development and Aging. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1611124. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1611124>
- [21] Lee, S.Y. and Chung, W. (2024) Astrocytic Crosstalk with Brain and Immune Cells in Healthy and Diseased Conditions. *Current Opinion in Neurobiology*, **84**, Article 102840. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2024.102840>
- [22] Sun, X., Zhang, F., Wang, L., Lee, G., Yang, S., Zhou, D., *et al.* (2025) Immunological Microenvironment and Targeted Therapeutics in Multiple Sclerosis: New Insights in Crosstalk between Immune Niches and CNS. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1604987. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1604987>
- [23] Köhler, C.A., Freitas, T.H., Stubbs, B., Maes, M., Solmi, M., Veronese, N., *et al.* (2017) Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels after Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, **55**, 4195-4206. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0632-1>
- [24] Pandey, G.N., Zhang, H., Sharma, A. and Ren, X. (2021) Innate Immunity Receptors in Depression and Suicide: Upregulated NOD-Like Receptors Containing Pyrin (NLRPs) and Hyperactive Inflammasomes in the Postmortem Brains of People Who Were Depressed and Died by Suicide. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **46**, E538-E547. <https://doi.org/10.1503/jpn.210016>

- [25] Pak, T., Haque, N. and Jha, M.K. (2025) Lessons from Clinical Trials of Immunomodulatory Drugs in Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*, **99**, 1025-1051. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2025.11.009>
- [26] Gong, X., Chang, R., Zou, J., Tan, S. and Huang, Z. (2022) The Role and Mechanism of Tryptophan—Kynurenine Metabolic Pathway in Depression. *Reviews in the Neurosciences*, **34**, 313-324. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0047>
- [27] Savonije, K., Meek, A. and Weaver, D.F. (2023) Indoleamine 2,3-Dioxygenase as a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease and Geriatric Depression. *Brain Sciences*, **13**, Article 852. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060852>
- [28] Weston, F.I., Sforzini, L., Cattaneo, A. and Pariante, C.M. (2023) Neuroendocrine-Immune Interactions in Major Depressive Disorder: Glucocorticoids and Glucocorticoid Receptors. In: *Masterclass in Neuroendocrinology*, Springer, 135-157. https://doi.org/10.1007/978-3-031-21358-8_6
- [29] Markova, E.V., Knyazheva, M.A., Tikhonova, M.A. and Amstislavskaya, T.G. (2022) Structural and Functional Characteristics of the Hippocampus in Depressive-Like Recipients after Transplantation of *in Vitro* Caffeine-Modulated Immune Cells. *Neuroscience Letters*, **786**, Article 136790. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136790>
- [30] Gu, S., Li, Y., Jiang, Y., Huang, J.H. and Wang, F. (2022) Glymphatic Dysfunction Induced Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Major Depression Disorders. *Antioxidants*, **11**, Article 2296. <https://doi.org/10.3390/antiox11112296>
- [31] Tyagi, R. and Bartley, C.M. (2025) Dynamic Cytokine Relationships across the Blood-Brain Barrier in Humans and Nonhuman Primates, Implications for Psychiatric Illness: A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, **2025**, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2025.08.022>
- [32] Ding, L., Xue, L., Cheng, C., Tang, K., Chen, Z. and Du, G. (2025) The NLRP3 Inflammasome in Depression: A Narrative Review from Neuroinflammation to Novel Therapeutic Approaches. *Brain Research Bulletin*, **232**, Article 111592. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111592>
- [33] Fu, J. and Wu, H. (2023) Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annual Review of Immunology*, **41**, 301-316. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-081022-021207>
- [34] Li, Y., Du, L., He, X. and Liang, Z. (2026) Molecular Pathways of Traditional Chinese Medicine-Derived Compounds in Cognitive Decline and Depressive Disorders: Neuroinflammation, Synaptic Plasticity and Stress Axis Regulation. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **39**, 1350-1366.
- [35] Li, Y., Chen, X., Zhou, M., Feng, S., Peng, X. and Wang, Y. (2024) Microglial TLR4/NLRP3 Inflammasome Signaling in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **97**, 75-88. <https://doi.org/10.3233/jad-230273>
- [36] Wang, L., Li, H., Zhao, Y., Sun, X., Qian, M., Shao, F., et al. (2025) Artemisinin Alleviates Chronic Social Defeat Stress-Induced Depressive-Like Behavior by Inhibiting Neuroinflammation via the TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 Signaling Pathway. *Phytotherapy Research*, **39**, 5263-5281. <https://doi.org/10.1002/ptr.70106>
- [37] Song, M.T., Ruan, J., Zhang, R.Y., Deng, J., Ma, Z.Q. and Ma, S.P. (2018) Astragaloside IV Ameliorates Neuroinflammation-Induced Depressive-Like Behaviors in Mice via the PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Axis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 1559-1570. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.208>
- [38] Liu, X., Wang, S., Wu, X., Zhao, Z., Jian, C., Li, M., et al. (2024) Astragaloside IV Alleviates Depression in Rats by Modulating Intestinal Microbiota, T-Immune Balance, and Metabolome. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 259-273. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04063>
- [39] 朱岳, 黄东梅, 鞠莹辉, 王梦琳, 吴睿. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪甲苷抗抑郁的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2465-2474.
- [40] Han, D., Zhao, Z., Mao, T., Gao, M., Yang, X. and Gao, Y. (2024) Ginsenoside Rg1: A Neuroprotective Natural Damarane-Type Triterpenoid Saponin with Anti-Depressive Properties. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e70150. <https://doi.org/10.1111/cns.70150>
- [41] Zhuang, S., Shi, F., Cannella, N., Ubaldi, M., Ciccocioppo, R., Li, H., et al. (2025) Pharmacological Mechanism and Drug Research Prospects of Ginsenoside Rb1 as an Antidepressant. *Antioxidants*, **14**, Article 238. <https://doi.org/10.3390/antiox14020238>
- [42] Guo, Y., Xie, J., Zhang, L., Yang, L., Ma, J., Bai, Y., et al. (2021) Ginsenoside Rb1 Exerts Antidepressant-Like Effects via Suppression Inflammation and Activation of AKT Pathway. *Neuroscience Letters*, **744**, Article 135561. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135561>
- [43] Jin, X., Liu, M., Zhang, D., Zhong, X., Du, K., Qian, P., et al. (2019) Baicalin Mitigates Cognitive Impairment and Protects Neurons from Microglia-Mediated Neuroinflammation via Suppressing NLRP3 Inflammasomes and TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **25**, 575-590. <https://doi.org/10.1111/cns.13086>
- [44] Liu, B., Peng, Y., Wang, C., Wei, H., Xu, S., Liu, Y., et al. (2025) Baicalin Prevents Experimental Autoimmune Uveitis by Promoting Macrophage Polarization Balance through Inhibiting the HIF-1 α Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 16424. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01286-7>

- [45] Lee, M.N., Lee, Y., Wu, D. and Pae, M. (2021) Luteolin Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation via Blocking ASC Oligomerization. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **92**, Article 108614. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108614>
- [46] Zhang, Y.C., Gan, F.F., Shelar, S.B., Ng, K.Y. and Chew, E.H. (2013) Antioxidant and Nrf2 Inducing Activities of Luteolin, a Flavonoid Constituent in *Ixeris Sonchifolia* Hance, Provide Neuroprotective Effects against Ischemia-Induced Cellular Injury. *Food and Chemical Toxicology*, **59**, 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.058>
- [47] 胡洋, 潘韵铮, 李庆菊, 郑仕中, 等. 丹酚酸 B 通过抑制 NLRP3 炎症小体 Priming 阶段减轻缺氧诱导大鼠心肌细胞损伤[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 210-215.
- [48] 付宏鑫, 殷思敏, 官学苹, 江嘉颖, 等. 丹酚酸 B 抑制 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路改善顺铂诱导的急性肾损伤[J]. 中药材, 2023, 46(9): 2291-2295.
- [49] 聂竊, 孙宇婷, 徐焕华, 王宇光, 等. 阿魏酸抑制 NLRP3 炎症小体减轻辐射诱导的 AHH-1 细胞炎症[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 63-68.
- [50] 黄倩倩. 阿魏通过调控 PI3K/Akt/GSK3 β /Nrf2/HO-1 通路改善氧化应激和凋亡发挥神经保护作用[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [51] 郑姣, 罗新辉, 穆歌, 谢素贞, 赵欢欢. 阿魏酸钠对氧诱导视网膜病变小鼠肺组织损伤的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(6): 754-760.
- [52] Qin, Z., Shi, D., Li, W., Cheng, D., Zhang, Y., Zhang, S., *et al.* (2023) Berberine Ameliorates Depression-Like Behaviors in Mice via Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated Neuroinflammation and Preventing Neuroplasticity Disruption. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02744-7>
- [53] Li, J., Lv, L., Hu, M., Liu, Z. and Zhou, S. (2025) Inhibition of N6-Methyladenosine Methylation of ASC by Berberine Ameliorates Pyroptosis of Renal Tubular Epithelial Cells in Acute Kidney Injury. *Cellular Signalling*, **131**, Article 111732. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.111732>
- [54] Cheng, R., Song, A., Jiang, J., Qiaolongbatu, X., Wu, Z., Qian, F., *et al.* (2025) Berberine Alleviates Chronic Restraint Stress-Induced Depression-Like Behavior by Modulating Gut Microbiota and SCFA Production in Mice. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **73**, 537-550. <https://doi.org/10.1002/bab.70043>
- [55] Cheng, J., Chen, M., Wan, H., Chen, X., Li, C., Zhu, J., *et al.* (2021) Paeoniflorin Exerts Antidepressant-Like Effects through Enhancing Neuronal FGF-2 by Microglial Inactivation. *Journal of Ethnopharmacology*, **274**, Article 114046. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114046>
- [56] Tian, D., Wang, M., Liu, A., Gao, M., Qiu, C., Yu, W., *et al.* (2020) Antidepressant Effect of Paeoniflorin Is through Inhibiting Pyroptosis CASP-11/GSDMD Pathway. *Molecular Neurobiology*, **58**, 761-776. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02144-5>
- [57] Zhu, H.Z., Liang, Y.D., Hao, W.Z., Ma, Q.Y., Li, X.J., Li, Y.M. and Chen, J.X. (2021) Xiaoyaosan Exerts Therapeutic Effects on the Colon of Chronic Restraint Stress Model Rats via the Regulation of Immunoinflammatory Activation Induced by the TLR4/NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2021/6673538>
- [58] 朱文俊, 黄敏仪, 袁芳君, 马庆宇, 陈家旭. 逍遥散抑制 NLRP3 炎症小体诱导神经炎症治疗抑郁症研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1667-1671.
- [59] Liu, X., Liu, H., Wu, X., Zhao, Z., Wang, S., Wang, H., *et al.* (2024) Xiaoyaosan against Depression through Suppressing LPS Mediated TLR4/NLRP3 Signaling Pathway in "Microbiota-Gut-Brain" Axis. *Journal of Ethnopharmacology*, **335**, Article 118683. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118683>
- [60] Chen, C., Yu, R., Xue, Z., Yan, Z.Y., *et al.* (2020) Xiaoyaosan Improves Depressive-Like Behaviors by Regulating the NLRP3 Signaling Pathway in the Rat Cerebral Cortex. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, **7**, 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2020.08.001>
- [61] Zhang, B., Ji, J., Zhang, X., Yu, X., Hu, X., Liu, J., *et al.* (2025) Gan-Mai-Da-Zao Decoction Ameliorates Depressive-Like Behaviors in CUMS Mice via the Microbiota-Metabolism-Inflammation Axis. *Phytomedicine*, **145**, Article 157018. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157018>
- [62] Fan, Q., Liu, Y., Sheng, L., Lv, S., Yang, L., Zhang, Z., *et al.* (2023) Chaihu-Shugan-San Inhibits Neuroinflammation in the Treatment of Post-Stroke Depression through the JAK/STAT3-GSK3 β /PTEN/Akt Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **160**, Article 114385. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114385>
- [63] Qu, S., Liu, M., Cao, C., Wei, C., Meng, X., Lou, Q., *et al.* (2021) Chinese Medicine Formula Kai-Xin-San Ameliorates Neuronal Inflammation of CUMs-Induced Depression-Like Mice and Reduces the Expressions of Inflammatory Factors via Inhibiting TLR4/IKK/NF- κ B Pathways on BV2 Cells. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 626949. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.626949>

- [64] Sun, Q., Hu, M., Yuan, C., Ren, B., Zhong, M., Zhou, S., *et al.* (2024) Astragaloside IV Ameliorates Indomethacin-Induced Intestinal Inflammation in Rats through Inhibiting the Activation of NLRP3 Inflammasome. *International Immunopharmacology*, **135**, Article 112281. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112281>
- [65] Paik, S., Kim, J.K., Silwal, P., Sasakawa, C. and Jo, E. (2021) An Update on the Regulatory Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 1141-1160. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00670-3>
- [66] 江克明. 郁证辨治[J]. 开卷有益(求医问药), 1997(11): 6-7.
- [67] 张静研, 封继宏. 从自噬理论探讨扶正祛邪疗法作用机制思路初探[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(10): 96-99.
- [68] 郑清炼, 楚世峰, 许鑫, 陈乃宏. 黄芩甲苷的神经保护作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 877.
- [69] 蒋晴, 罗煜, 朱正文, 梁雨生, 等. 基于中效方程的黄芩苷与小檗碱抗炎协同作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 443-444.
- [70] Li, C., Huang, B. and Zhang, Y. (2021) Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Depression: Effects on the Neuroendocrine-Immune Network. *Pharmaceuticals*, **14**, Article 65. <https://doi.org/10.3390/ph14010065>
- [71] Yu, J., Guo, M., Li, Y., Zhang, H., Chai, Z., Wang, Q., *et al.* (2019) Astragaloside IV Protects Neurons from Microglia-Mediated Cell Damage through Promoting Microglia Polarization. *Folia Neuropathologica*, **57**, 170-181. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.86299>
- [72] 员晨, 高昌俊. 肿瘤术后患者焦虑抑郁风险因素及干预研究进展[J]. 空军军医大学学报, 2025, 46(7): 974-980.
- [73] Wang, Y., Deng, T., Liu, X., Fang, X., Mo, Y., Xie, N., *et al.* (2024) Smart Nanoplatforms Responding to the Tumor Microenvironment for Precise Drug Delivery in Cancer Therapy. *International Journal of Nanomedicine*, **19**, 6253-6277. <https://doi.org/10.2147/ijn.s459710>
- [74] 刘艳红, 周建平, 霍美蓉. 肿瘤微环境响应型智能纳米药物载体的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(2): 125-133.
- [75] Velapure, P.D., Chakote, S.R., Kansal, D., Barooah, A., Pawde, D.M. and Bobade, C.D. (2025) pH-Responsive Natural Polymers as Versatile Carriers for Drug Delivery in Breast Cancer: A Review. *Biomedical Materials & Devices*, **4**, 3030-3050. <https://doi.org/10.1007/s44174-025-00427-w>
- [76] Araki, R., Kita, A. and Yabe, T. (2024) Decreased Brain Ph Underlies Behavioral and Brain Abnormalities Induced by Chronic Exposure to Glucocorticoids in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **47**, 1836-1845. <https://doi.org/10.1248/bpb.b24-00251>
- [77] Hagihara, H. and Miyakawa, T. (2025) Brain pH Is Decreased in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Postmortem Studies. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **28**, i329. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae059.587>
- [78] Rappeneau, V., Wilmes, L. and Touma, C. (2020) Molecular Correlates of Mitochondrial Dysfunctions in Major Depression: Evidence from Clinical and Rodent Studies. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **109**, Article 103555. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103555>
- [79] Bradley, K.A.L., Mao, X., Case, J.A.C., Kang, G., Shungu, D.C. and Gabbay, V. (2016) Increased Ventricular Cerebrospinal Fluid Lactate in Depressed Adolescents. *European Psychiatry*, **32**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.08.009>
- [80] Tóth, O.M., Menyhárt, Á., Frank, R., Hantosi, D., Farkas, E. and Bari, F. (2020) Tissue Acidosis Associated with Ischemic Stroke to Guide Neuroprotective Drug Delivery. *Biology*, **9**, Article 460. <https://doi.org/10.3390/biology9120460>
- [81] Guo, K., Cao, D., Marchese-Thomas, L.P. and Dong, Y. (2025) Antibody Engineering for Receptor-Mediated Transcytosis across the Blood-Brain Barrier. *Bioconjugate Chemistry*, **36**, 2109-2115. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5c00379>
- [82] Ohtsuki, S. (2024) Insulin Receptor at the Blood-Brain Barrier: Transport and Signaling. *Vitamins and Hormones*, **126**, 113-124.
- [83] Ranjitha, V.R., Kumar, A. and Kaalappa, P. (2025) Bionanoconjugates in Neurodegeneration: Peptide-Nanoparticle Alliances for Next-Generation Therapies. *Pharmaceutical Research*, **42**, 2379-2404. <https://doi.org/10.1007/s11095-025-03941-0>
- [84] 杨子玉. N-半乳糖-O-组胺酰化羧甲基壳聚糖纳米粒的制备与性能研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 武汉理工大学, 2010.
- [85] 张银树. 刺玫果总黄酮纳米粒子的制备及性质表征[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.

-
- [86] Wan, G.W., Xie, H., Mao, C.Q., Tang, R.Q., Yao, C. and Wang, Z. (2016) Difference in Inclusion Behavior of β -Cyclodextrin and Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin with Menthol. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **41**, 3336-3341.
- [87] 冯晓姣, 王继林, 杨文卓, 等. 中药多成分的共递送给药系统的构建策略和方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 186-196.
- [88] 赵军宁, 陈春英, 华桦, 等. 中药复杂性原理新诠释: 方剂纳米体(FDN)作为中药药效物质的理想形式可实现对疾病动态网络多层次靶向调控[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(19): 5305-5322.
- [89] 文静, 牛俊淞, 吴玉珍, 邓婕, 李楠. 冰片-薄荷脑低共熔物载川芎嗪纳米乳凝胶制备[J]. 中成药, 2025, 47(8): 2522-2529.