

NLRP3炎症小体在抑郁症发病机制中的作用及中药干预的研究

沈炜坤

黑龙江省中医药科学院中药研究所, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月31日; 发布日期: 2025年1月14日

摘要

抑郁症的发病机制与炎症小体, 特别是NLRP3炎症小体的激活密切相关, 炎症反应在抑郁症的发生和发展中发挥着关键作用。中药通过抑制NLRP3炎症小体的活性及其相关促炎因子的表达, 显示出显著的抗抑郁效果, 且其机制涉及神经递质的调节、神经营养因子的提升以及HPA轴的调控。未来的研究应进一步探讨中药对炎症小体的具体调控机制, 并推动其在临床应用中的个体化治疗策略, 以期为抑郁症的防治提供新的思路。

关键词

抑郁症, NLRP3炎症小体, 中药, 神经递质, HPA轴

The Role of NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Depression and the Intervention of Traditional Chinese Medicine

Weikun Shen

Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 31st, 2024; published: Jan. 14th, 2025

Abstract

The pathogenesis of depression is closely related to the inflammasome, particularly the activation

of the NLRP3 inflammasome. Inflammatory responses play a critical role in the onset and progression of depression. Traditional Chinese medicine has demonstrated significant antidepressant effects by inhibiting the activity of the NLRP3 inflammasome and the expression of its related pro-inflammatory factors. The mechanisms involved include the regulation of neurotransmitters, the enhancement of neurotrophic factors, and the modulation of the HPA axis. Future research should further investigate the specific regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine on the inflammasome and promote individualized treatment strategies in clinical applications, with the aim of providing new perspectives for the prevention and treatment of depression.

Keywords

Depression, NLRP3 Inflammasome, Traditional Chinese Medicine, Neurotransmitter, HPA Axis

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. 引言

抑郁症作为一种全球范围内高发的精神疾病，严重威胁着人们的心理健康，并给社会经济带来了沉重的负担[1]。近年来，研究发现抑郁症的发病机制不仅限于神经递质的失衡和下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的功能紊乱，神经炎症在其发生中也扮演着重要角色[2]。在众多炎症机制中，NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症小体被认为是连接心理应激与抑郁症的重要桥梁，能够启动炎症级联反应并介导抑郁症的发生[3]。

在抑郁症的发病过程中，患者心理和身体的应激可以激活免疫及炎症反应，使体内促炎细胞因子的水平升高，进而引起神经元结构和功能的改变[4]。NLRP3炎症小体的激活需要双信号的参与，首先通过细胞膜上的Toll样受体、肿瘤坏死因子受体或IL-1受体激活转录因子- κ B(NF- κ B)，以提高NLRP3及前体IL-1 β 和IL-18的表达；ATP等信号进一步促进NLRP3炎症小体的组装，最终引发炎症反应[5]。

中医药在抑郁症的防治中展现了独特的潜力，尤其是通过调控NLRP3炎症小体以减轻炎症反应，降低促炎因子的释放，从而发挥抗抑郁的作用[6]。这种机制不仅为抑郁症的治疗提供了新的思路，也为中医药的现代化发展指明了方向。

2. 炎症小体的基本概念

2.1. 炎症小体的定义与组成

炎症小体是细胞内重要的多蛋白复合物，作为天然免疫系统的一部分，主要参与机体对病原体及细胞损伤的应答。NLRP3炎症小体(核苷酸结合寡聚化结构域样受体3)通常由三个主要成分组成：传感器蛋白NLRP3、适配器蛋白ASC(凋亡相关斑点样蛋白)和效应蛋白Caspase-1前体[7]。

NLRP3蛋白包含三个结构域：NACHT结构域负责蛋白质的寡聚化；LRR结构域能够感知内源性警报蛋白和微生物配体；PYD结构域则与ASC结合，形成同型相互作用[8]。当NLRP3感受到病原体或细胞损伤的信号时，ASC会与NLRP3结合，从而激活Caspase-1，进而促使细胞因子IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌，启动炎症反应[9]。这种激活过程可以分为两个主要步骤：启动和激活。启动阶段涉及到核转录因子 κ B(NF- κ B)的激活，而激活阶段则由多种内外源性刺激诱导NLRP3寡聚化，形成炎症小体[10]。

炎症小体在免疫反应中的功能至关重要。它通过激活Caspase-1来促进促炎细胞因子的表达和释放，

进而引发一系列的炎症反应。这些反应在抵御细菌、病毒及其他病原体入侵时发挥着重要作用，但若过度激活也可能导致无菌性炎症及相关疾病的发展[11]。因此，深入研究炎症小体的激活机制及其在各种免疫疾病中的角色，成为当前医学研究的重要方向之一。

2.2. NLRP3 炎症小体的特征

NLRP3 炎症小体是一种重要的多蛋白复合体，其激活机制复杂，主要包括“启动”和“激活”两个步骤。在启动阶段，NLRP3 的表达受到核转录因子- κ B (NF- κ B)的调控。NF- κ B 在炎症反应中发挥关键作用，识别损伤相关分子模式(DAMP)和病原相关分子模式(PAMP)，并上调 NLRP3 的前体蛋白及 Caspase-1 的表达[12]。在激活阶段，细胞内环境的变化(如 K^+ 浓度的变化、活性氧的产生等)会导致 NLRP3 蛋白的寡聚化，形成炎症小体，进而激活 Caspase-1，促使炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟[13]。

研究发现，慢性应激可以通过激活小胶质细胞中的 NF- κ B/NLRP3 信号通路，促进促炎细胞因子的释放，进而引发海马神经炎症和抑郁样行为的出现[14]。NLRP3 炎症小体的激活可导致 IL-1 β 和 IL-18 等促炎细胞因子的释放，这些因子在抑郁症的发病机制中发挥着重要作用[15]。除此之外，ROS/TXNIP/NLRP3 信号通路在抑郁症的发生发展中也发挥着重要作用，尤其是在氧化应激状态下，TXNIP 作为 NLRP3 的配体，与 NLRP3 结合，介导 IL-1 β 的成熟和释放[16]。

NLRP3 炎症小体的激活不仅是体内炎症反应的重要标志，同时也在抑郁症的发病机制中扮演着关键角色。可以通过对 NLRP3 炎症小体及其相关促炎细胞因子的深入研究，为抑郁症的治疗提供新的靶点和策略。

3. 中药对炎症小体的调控机制

3.1. 中药对 NLRP3 炎症小体的抑制作用

NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 前体组成的多蛋白复合体，在多种炎症反应中起着关键作用。研究表明，中药能够有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活，进而减轻炎症反应和相关疾病的发生[17]。

中药对 NLRP3 炎症小体的抑制作用主要通过干预多条信号通路实现。研究显示，NLRP3 的激活需要多种条件，其中 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路是经典的激活途径。某些中药成分如五味子、蜂胶中的乔松素，能够通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路，显著降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子的表达，从而减轻炎症[18]。

秋水仙碱作为一种有机胺类生物碱，已被广泛用于治疗痛风，其通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活，减少了由 MSU 晶体引发的炎症反应。除此之外，秋水仙碱还可抑制 NF- κ B 信号通路，降低相关炎症介质的产生和释放[19]。

益母草碱是益母草中的主要活性成分之一，具有显著的抗炎作用。研究显示，益母草碱能够降低 COX-2/mPGES-1 和 5-LOX 的水平，抑制 MSU 诱导的巨噬细胞 M1 极化及 NLRP3 炎症小体的活化，从而下调 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的水平，达到抗炎的效果[20]。

一些中药复方如黄连-干姜和平胃散，也显示出对 NLRP3 炎症小体的抑制作用，相关研究指出，这些复方能够通过抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体的激活，减少 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-12 等炎症介质的释放，降低炎症反应[21]。

综上中药在调控 NLRP3 炎症小体方面表现出显著的抑制效果，不同成分通过多种信号通路的干预，能够有效减轻炎症反应，为相关疾病的治疗提供了新的思路与方法。

3.2. 中药在调节炎症因子中的作用

中药在抗抑郁中,通过抑制炎症因子的表达,尤其是 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的释放,发挥重要的作用。研究表明,NLRP3 炎症小体与抑郁症的发生发展密切相关,中药通过多通路、多靶点的调控,能够有效抑制这些促炎因子的产生,从而实现抗抑郁效果。例如,黄连温胆汤能够通过抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体的激活,降低 IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的释放,发挥其抗抑郁和抗炎的作用[22]。

此外,其他中药如柴胡疏肝散、逍遥散等也显示出类似的作用机制。这些中药通过调控 NF- κ B/NLRP3 信号通路,抑制 NLRP3 炎症小体的过度激活,从而下调 IL-1 β 、IL-6、IL-18 等促炎细胞因子的水平,缓解海马的炎症反应及神经元损伤[23] [24]。

在整体调控能力方面,中药能够通过多种机制来调节炎症反应,从而改善抑郁症状。例如,麻黄附子细辛汤通过调整 TXNIP/NLRP3 和 TrkB/BDNF 通路,有效改善脂多糖诱导的抑郁模型小鼠的抑郁状态,降低 IL-1 β 水平,抑制 NLRP3 炎症小体的激活[25]。同时,研究还发现,姜黄素通过抑制 NF- κ B 的激活,干预 P2X7R/NLRP3 通路,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的水平,从而保护神经元,发挥抗抑郁作用[26]。

综上中药可以通过调节炎症因子,抑制 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达,展现其在抗抑郁治疗中的重要作用。此外,中药对炎症反应的整体调控能力,也为抑郁症的防治提供了新的思路与方法,为临床应用和研究提供了坚实的理论基础。

4. 中药的抗抑郁机制

4.1. 通过调节神经递质发挥作用

中药在抗抑郁治疗中通过调节神经递质的水平,发挥着重要的作用。研究表明,5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)等神经递质在情绪调节及抑郁症的发展中起着关键作用。中药方剂能够通过调节这些神经递质的合成、释放及代谢,来缓解抑郁症状[27]。

例如,补中益气汤含有的成分能够显著提升体内 5-HT 的水平,与其抗抑郁作用密切相关[28]。柴胡疏肝散等中药也显示出能够改善 DA 和 NE 的平衡,对于调节情绪和缓解焦虑抑郁症状具有积极作用[29]。

除了直接调节神经递质,中药还可通过影响炎症反应来发挥其抗抑郁作用。研究指出,抑郁症与慢性炎症反应之间存在显著关联,炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的升高可能导致神经递质功能失调,从而加重抑郁症状[30]。中药的抗炎作用能够改善炎症因子的升高,从而对神经递质的调节产生正面影响。

中药通过调节 5-HT、DA、NE 等神经递质的水平,并与炎症反应相互作用,为抑郁症的治疗提供了一种新的思路。这种综合调节机制不仅有助于改善抑郁症状,也可能在预防和治疗相关精神疾病方面发挥更广泛的作用。

4.2. 影响神经营养因子的表达

中药在提高神经营养因子(Neurotrophic Factors, NTFs)水平方面展现出独特的优势,尤其是在抑郁症的治疗中。研究表明,抑郁症患者的脑组织和血清中,脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)及其他神经营养因子的水平显著低于健康个体[31]。中药通过调节多条信号通路,促进 BDNF 及其他神经营养因子的合成和释放,从而改善神经元的生存和功能。

具体而言,中药成分如寡糖与多糖能够通过调控蛋白激酶 B(Akt)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)/BDNF 通路,显著提高 BDNF 的水平。这一过程不仅促进了神经元的营养和修复,还改善了突触可塑性,进而缓解抑郁症状[32]。此外,柴胡疏肝散作为经典中药方剂,其成分能够通过调控神经营养因子、炎症反应等多重机制,在抗抑郁方面表现出优异的疗效[33]。

神经营养因子在抑郁症及炎症反应中的作用也不容小觑。小胶质细胞的极化状态(M1/M2 型)对于中枢神经系统(CNS)环境的稳定至关重要。M2 型小胶质细胞能够分泌多种神经营养因子,如 BDNF 和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1),这些因子在促进神经元存活和修复方面发挥了关键作用[34]。此外,炎症因子的过度释放与抑郁症的发展密切相关,抑制这些炎症因子的表达有助于缓解抑郁症状,而神经营养因子的补充则可进一步促进白质的修复和神经功能的恢复[35]。

综上所述,中药通过多种机制提高神经营养因子的表达,展现了其在抑郁症治疗中的潜力。通过调节神经营养因子的合成与释放,不仅可以改善神经元的功能,还能有效应对由炎症引发的抑郁症状。这些发现为中医药在现代精神疾病治疗中的应用提供了新的思路 and 依据。

4.3. 调控 HPA 轴功能

中药在调节 HPA(下丘脑-垂体-肾上腺轴)功能方面展现了显著的潜力。HPA 轴是内分泌中枢系统的重要组成部分,负责合成多种内分泌激素以参与机体内各种生理活动。当机体处于应激状态时,HPA 轴被激活,导致促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌增加,进而刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),最终促使肾上腺释放皮质醇,调节机体的应激反应[36]。然而,长期的 HPA 轴亢进会导致一系列健康问题,包括失眠和抑郁症等[37]。

研究表明,部分中药能够通过调节 HPA 轴的激素分泌来发挥镇静催眠作用。例如,远志(*Polygala tenuifolia*)被发现能够显著降低血清中 HPA 轴激素 CRH 和 ACTH 的水平,同时提升 GABA、多巴胺和 5-HT 等神经递质的含量,从而改善睡眠状态并缓解失眠[38]。此外,交泰丸通过抑制 HPA 轴激素因子的分泌,调整 5-HT 和 NE 的水平,展现了其治疗失眠的效果[39]。

HPA 轴的功能紊乱不仅与失眠相关,还与炎症反应及抑郁症的发生紧密相连。研究表明,HPA 轴的持续亢进可导致糖皮质激素(GC)水平的长期升高,进而抑制 GR(糖皮质激素受体)的表达和功能,最终造成对 HPA 轴的负反馈调节失常,这一过程被认为是抑郁症的重要机制之一[40]。长期处于应激状态下,HPA 轴的激活不仅影响情绪调节,还可能对消化、免疫等系统产生不良影响,进一步加重抑郁症和胃肠疾病的症状。

中药通过调节 HPA 轴的相关激素水平,有望成为改善抑郁症和炎症反应的重要手段。例如,小柴胡汤被认为能够通过多层级的机制,包括调节 HPA 轴的功能和抑制神经炎症,来发挥其抗抑郁作用[41]。中医药的多靶点和多途径特性,使其在调控 HPA 轴及相关疾病中展现出独特的优势,未来的研究应继续探索中药在 HPA 轴调节中的应用潜力及其机制。

5. 中药在抑郁症治疗中的应用

5.1. 经典方剂的作用

抑郁症作为一种复杂的精神疾病,其治疗方法多样,其中中药作为传统治疗手段,因其独特的理论和疗效而受到越来越多的关注。经典方剂如柴胡疏肝散和逍遥散在抑郁症的治疗中显示出了良好的效果。

柴胡疏肝散历史悠久,主要用于疏肝解郁,适应症包括原发性抑郁、卒中后抑郁等。研究表明,柴胡疏肝散中的主要成分如芍药苷内酯、阿魏酸等具有显著的抗抑郁作用,这些成分通过调控单胺类神经递质、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)以及炎症反应等多条途径发挥疗效[42]。此外,柴胡疏肝散还能够通过调节 NLRP3 炎症小体的激活,抑制促炎细胞因子的释放,从而降低炎症反应,这一机制可能是其抗抑郁作用的重要基础[1]。

逍遥散,以其疏肝解郁、健脾和营的功效而闻名,尤其适合肝郁脾虚证型的抑郁症患者。丹栀逍遥散是逍遥散的变方,结合了栀子和牡丹皮,具有更为显著的抗抑郁效果[43]。研究指出,丹栀逍遥散通过

调节 HPA 轴的活化、神经递质的平衡(如 5-HT、DA)以及小胶质细胞的活化来改善抑郁样行为[44]。

通过对这些经典方剂的研究,发现它们在调节炎症小体方面的作用尤为重要。NLRP3 炎症小体作为连接心理应激与抑郁症的重要桥梁,能够通过激活促炎因子如 IL-1 β 和 TNF- α 来引发炎症级联反应。中药方剂通过抑制 NLRP3 的激活,降低促炎因子的释放,进而缓解抑郁症状[45]。

综上,在抑郁症的临床治疗中柴胡疏肝散和逍遥散等经典中药方剂,不仅具有良好的临床疗效,还可以通过调节炎症小体,抑制促炎因子的释放,发挥其在神经免疫调节方面的重要作用。这为抑郁症的防治提供了新的思路,也为中医药的现代化发展奠定了基础。

5.2. 中药复方的协同作用

中药复方在抗抑郁治疗中展现出独特的优势。根据中医理论,抑郁症的发生与气血失和、脏腑功能失调密切相关。中药复方通过整体调理,能够从多方面入手,针对抑郁症的多条发病机制进行干预,展现出多成分、多靶点的治疗效果[46]。例如理气药作为一种重要的中药复方,具有改善脾胃功能、疏肝解郁等功效,能够有效缓解抑郁症状,提升患者的生活质量[47]。

在中药复方中,各成分的协同作用是其抗抑郁效果的关键。许多研究表明,复方中的成分通过不同的机制共同抑制炎症反应,这些机制包括调节神经递质、抗氧化、调节相关神经细胞的表达等。例如,细辛中的挥发油类和木脂素类成分具有抗炎、镇痛及免疫调节作用,这些成分的结合有助于减轻抑郁症相关的炎症反应[48]。此外,五味子也显示出抗抑郁和改善微循环的潜力,其成分通过调节神经炎症反应和促进神经细胞存活,进一步增强了复方的整体疗效[49]。

中药复方的协同作用不仅限于抗炎机制,还可能涉及到对多种信号通路的调控。例如,香豆素类成分通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路来减轻炎症,这种多方面的干预使得中药复方在抑郁症治疗中显得尤为有效[50]。这种复方的多成分作用机制不仅为中医药治疗抑郁症提供了新的思路,也为未来的研究指明了方向,特别是在分子生物学和蛋白质组学等领域的深入探索,将进一步揭示中药复方的潜在作用机制。

6. 未来研究方向

6.1. 深入机制研究

中药在抗抑郁方面的作用机制仍不完善,还需要进一步的探讨,尤其是中药调控炎症小体及其抗抑郁机制的研究。小柴胡汤等中药通过下调 NLRP3 和相关促炎因子的表达,从而抑制神经炎症,减轻抑郁症状[51]。研究人员可通过现代生物技术的应用,将为中药的研究开辟新的途径。例如,利用基因编辑技术、转录组学及蛋白质组学等,可以深入探讨中药活性成分在细胞信号通路中的作用,以及其对炎症小体激活的影响。通过这些研究,能够深化对中药调控炎症小体机制的理解,从而推动中医药在现代医学中的应用与发展。

6.2. 临床应用与推广

近年来,越来越多的研究表明,中药在抑郁症的治疗中能够发挥积极作用。例如,栀子与川芎的药对已经被发现能够显著提高脑源性神经营养因子(BDNF)和酪氨酸激酶 B (TrkB)的水平,这可能是其抗抑郁效果的机制之一[52]。此外,补中益气汤与传统抗抑郁药物联合使用,能够更加显著地改善抑郁患者的疲惫感和症状[19]。

中药的个体化用药与配伍策略在抑郁症治疗中尤为重要。中医强调根据患者的具体情况进行辨证施治,选择合适的药物。例如,理气药如陈皮、佛手等,在治疗肝郁气滞型抑郁症时具有显著的疗效,通过

疏肝解郁,改善患者的情志状态[53]。同时,百合地黄汤联合其他中药复方及抗抑郁药物的应用,显示出对改善睡眠质量及减轻抑郁症状的良好效果,且不良反应较少[54]。

因此,将中药与现代医学相结合,制定个体化的治疗方案,不仅能够提高治疗效果,还能降低不良反应,从而为抑郁症患者提供更为全面的治疗选择。这种综合治疗的模式将为抑郁症的临床治疗管理开辟新的方向。

参考文献

- [1] 张楠,许二平,陈玉龙. NLRP3 炎症小体与抑郁症的关系及中医药的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 186-193.
- [2] Akcay, E. and Karatas, H. (2024) P2X7 Receptors from the Perspective of NLRP3 Inflammasome Pathway in Depression: Potential Role of Cannabidiol. *Brain, Behavior, & Immunity—Health*, **41**, Article ID: 100853. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100853>
- [3] Han, Q., Li, W., Chen, P., Wang, L., Bao, X., Huang, R., et al. (2023) Microglial NLRP3 Inflammasome-Mediated Neuroinflammation and Therapeutic Strategies in Depression. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1890-1898. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.390964>
- [4] Wu, D., Zhong, P., Wang, J. and Wang, H. (2019) Exogenous Hydrogen Sulfide Mitigates LPS + ATP-Induced Inflammation by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Promoting Autophagy in L02 Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **457**, 145-156. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03519-6>
- [5] Henedak, N.T., El-Abhar, H.S., Abdallah, D.M., Ahmed, K.A. and Soubh, A.A. (2024) Demotion of Canonical/Non-Canonical Inflammasome and Pyroptosis Alleviates Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury: Novel Role of the D2/D3 Receptor Agonist Ropinirole. *European Journal of Pharmacology*, **969**, Article ID: 176460. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176460>
- [6] Su, L., Lu, H., Zhang, D., Zhu, X., Li, J., Zong, Y., et al. (2024) Total Paeony Glycoside Relieves Neuroinflammation to Exert Antidepressant Effect via the Interplay between NLRP3 Inflammasome, Pyroptosis and Autophagy. *Phytomedicine*, **128**, Article ID: 155519. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155519>
- [7] 刘永芳,周莉,刘晖扬,黄睿,丰志滢,尹甜甜. NLRP3 炎症小体在 IgA 肾病中的作用及中药干预进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 269-279.
- [8] 李向洲,邢涛,钱朝良,韩李霞,杨博. NLRP3 炎症小体在骨关节疾病中的作用及中医药干预进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 241-250.
- [9] 赵哲,白敏,靳玉秋,田萌媛,陈光顺,刘臻华. 中医药调控 NLRP3 炎症小体治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 197-206.
- [10] Nampoothiri, M., Gurram, P.C., Manandhar, S., Satarker, S., Mudgal, J. and Arora, D. (2023) Dopaminergic Signaling as a Plausible Modulator of Astrocytic Toll-Like Receptor 4: A Crosstalk between Neuroinflammation and Cognition. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **22**, 539-557. <https://doi.org/10.2174/1871527321666220413090541>
- [11] Chanchal, S., Mishra, A., Singh, M.K. and Ashraf, M.Z. (2020) Understanding Inflammatory Responses in the Manifestation of Prothrombotic Phenotypes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 73. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00073>
- [12] Kelley, N., Jeltama, D., Duan, Y. and He, Y. (2019) The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
- [13] Sharma, B.R. and Kanneganti, T. (2021) NLRP3 Inflammasome in Cancer and Metabolic Diseases. *Nature Immunology*, **22**, 550-559. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00886-5>
- [14] Wang, M., Yan, S., Zhou, Y. and Xie, P. (2020) *Trans*-Cinnamaldehyde Reverses Depressive-Like Behaviors in Chronic Unpredictable Mild Stress Rats by Inhibiting NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 4572185. <https://doi.org/10.1155/2020/4572185>
- [15] Tufekci, K.U., Ercan, I., Isci, K.B., Olcum, M., Tastan, B., Gonul, C.P., et al. (2021) Sulforaphane Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Microglia through NRF2-Mediated MiRNA Alteration. *Immunology Letters*, **233**, 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.03.004>
- [16] 丁杨,胡容. NLRP3 炎症小体激活及调节机制的研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(4): 294-302.
- [17] 李明襄,张立娟,韩欢,毕淑月,王康锋. 中医药调控 NLRP3 炎症小体治疗阿尔茨海默病研究现状[J]. 山东中

- 医药大学学报, 2023, 47(4): 508-513.
- [18] 王颖逸, 刘青松, 张怡, 陈双兰, 孙旭辉, 田怀娥, 袁玲玲. 基于 NLRP3 炎性小体探讨中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 232-241.
 - [19] 卡玉秀, 刘维, 丁久力, 林芳芳, 陈娟娟, 顾庆香, 岳青云, 樊一桦. 生物碱类天然药物抗痛风作用及作用机制的研究进展[J]. 天津中医药, 2023, 40(12): 1621-1626.
 - [20] 华荣, 陈瑶. 益母草碱抑制 NLRP3 炎症小体过度激活调控巨噬细胞 M1/M2 表型分化[J]. 药学实践杂志, 2021, 39(2): 143-147.
 - [21] 王春霞, 葛俊李, 李芳, 赵鲲鹏, 邵士俊, 杨扶德, 冯金梁. 中药治疗溃疡性结肠炎作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 270-282.
 - [22] Jia, K., Ding, H., Yu, H., Dong, T., Pan, Y. and Kong, L. (2018) Huanglian-Wendan Decoction Inhibits NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Activation in Liver and Brain of Rats Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 3093516. <https://doi.org/10.1155/2018/3093516>
 - [23] Jia, K., Pan, S., Ding, H., Liu, J., Zheng, Y., Wang, S., et al. (2018) Chaihu-Shugan San Inhibits Inflammatory Response to Improve Insulin Signaling in Liver and Prefrontal Cortex of CUMS Rats with Glucose Intolerance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **103**, 1415-1428. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.171>
 - [24] Hao, W., Wu, J., Yuan, N., Gong, L., Huang, J., Ma, Q., et al. (2021) Xiaoyaosan Improves Antibiotic-Induced Depressive-Like and Anxiety-Like Behavior in Mice through Modulating the Gut Microbiota and Regulating the NLRP3 Inflammasome in the Colon. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 619103. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.619103>
 - [25] Jing, W., Song, S., Sun, H., Chen, Y., Zhao, Q., Zhang, Y., et al. (2019) Mahuang-Fuzi-Xixin Decoction Reverses Depression-Like Behavior in LPS-Induced Mice by Regulating NLRP3 Inflammasome and Neurogenesis. *Neural Plasticity*, **2019**, Article ID: 1571392. <https://doi.org/10.1155/2019/1571392>
 - [26] Zhang, W., Guo, Y., Han, W., Yang, M., Wen, L., Wang, K., et al. (2019) Curcumin Relieves Depressive-Like Behaviors via Inhibition of the NLRP3 Inflammasome and Kynurenine Pathway in Rats Suffering from Chronic Unpredictable Mild Stress. *International Immunopharmacology*, **67**, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.012>
 - [27] Wang, T. (2010) Effects of Chinese Herbal Medicine Xiaoyao Powder on Monoamine Neurotransmitters in Hippocampus of Rats with Postpartum Depression. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, **8**, 1075-1079. <https://doi.org/10.3736/jcim20101112>
 - [28] 刘传勇, 陈广烈, 张丽娜, 等. 补中益气汤联合西药治疗心脾两虚型抑郁症疲劳感临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(13): 1-5.
 - [29] 吴慧萍. 柴胡疏肝散联合逍遥散治疗产后抑郁症疗效临床研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(14): 37.
 - [30] 杜正彩, 胡润华, 李瑞林, 等. 治疗阿尔茨海默病中药化学成分及机制的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 236-245.
 - [31] Molendijk, M.L., Spinhoven, P., Polak, M., Bus, B.A.A., Penninx, B.W.J.H. and Elzinga, B.M. (2013) Serum BDNF Concentrations as Peripheral Manifestations of Depression: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analyses on 179 Associations ($N = 9484$). *Molecular Psychiatry*, **19**, 791-800. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.105>
 - [32] 王雨露, 蔡朔, 李彬. 中药寡糖与多糖的抗抑郁作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24): 210-217.
 - [33] 林洁筠, 段阳, 龙森青, 李超亚, 邓曼菲, 曾鹏. 柴胡疏肝散在抗抑郁治疗中的药效物质与作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 246-257.
 - [34] 刘丽, 刘青武, 冯雪, 李涛, 刘滨, 刘雅清, 杜欣珂, 李琦, 杨伟鹏. 重度抑郁症中的白质损伤及中医药治疗现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 237-245.
 - [35] 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.
 - [36] Buckley, T.M. and Schatzberg, A.F. (2005) On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 3106-3114. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1056>
 - [37] 孙宁, 孙佳慧, 仲怀宇, 裴姗姗, 孙晶波. 中药镇静催眠作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(4): 1299-1310.
 - [38] Garabadu, D., Shah, A., Ahmad, A., Joshi, V.B., Saxena, B., Palit, G., et al. (2010) Eugenol as an Anti-Stress Agent: Modulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Brain Monoaminergic Systems in a Rat Model of Stress. *Stress*, **14**, 145-155. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.521602>
 - [39] Mason, B.L. and Pariente, C.M. (2006) The Effects of Antidepressants on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Drug News & Perspectives*, **19**, 603-608.

- [40] 劳梓滢, 蒋智锐, 张靖怡, 李彪平, 杨加顺, 唐玲. 小柴胡汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6520-6530.
- [41] Klein, S.D., Becker, S. and Wolf, U. (2012) Occurrence of Chai Hu (*Bupleuri Radix*) in Prescriptions of Chinese Herbal Medicine in Switzerland. *Forschende Komplementärmedizin*, **19**, 242-246.
- [42] 田磊, 栗俞程, 白明, 等. 栀子及其方剂配伍治疗抑郁症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 239-247.
- [43] 王林谭. 丹栀逍遥散对抑郁症临床疗效的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(11): 45-47.
- [44] 刘玥婷, 王朝阳, 王瑜, 等. 耳甲电针对抑郁症模型大鼠前额叶皮质 NLRP3、NF- κ B、IL-1 β 蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1909-1914.
- [45] 高策, 胡霞敏. 中药抗抑郁症的作用机制研究进展[J]. 天津中医药, 2023, 40(10): 1347-1355.
- [46] 刘日群, 李宇棋, 肖淑华, 等. 理气药抗抑郁作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(10): 3558-3568.
- [47] 张瑜, 张红, 李宁, 等. 细辛化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(10): 1794-1807.
- [48] 邢楠楠, 屈怀东, 任伟超, 等. 五味子主要化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 210-218.
- [49] 董熠, 刘丽佳, 韩潞雯, 等. 香豆素类化学成分的药理作用及毒性机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5462-5472.
- [50] 周明园, 吕晓琳, 黄飞, 等. 针刺治疗抑郁症机制的近五年研究概述[J]. 环球中医药, 2023, 16(10): 2121-2126.
- [51] 陶伟伟, 肖东, 吴浩然, 等. 基于药对探讨中药复方越鞠丸抗抑郁作用配伍规律[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9): 1314-1320.
- [52] 刘慧丽. 基于数据挖掘探讨李冀教授辨治郁病的用药规律及经验总结[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [53] Zhang, J., Liu, Y. and Xu, Y. (2020) Soothing Liver-Qi Stagnation Method for Cancer-Related Depression: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e22797. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022797>
- [54] 关桂霞, 李时如, 田丰林, 等. 百合地黄汤联合盐酸曲唑酮治疗阴虚型抑郁障碍相关性失眠的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(8): 165-167.