

基于 NLRP3 探讨抑郁症发病机制及中医药研究进展

周强 蔡潇君^(通讯作者) 张强 李树延
黑龙江省中医药科学院 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 抑郁症是常见的精神障碍, 且是全球范围内的健康问题。最新研究显示, 免疫系统的异常活化与抑郁症的发病机制密切相关。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是免疫系统内重要的分子复合物, 其在炎症反应中发挥关键作用。NLRP3 炎症小体可直接参与抑郁症的发生过程, 通过探索其作用机制能够指导抑郁症的临床治疗工作。中医药是抑郁症的常用治疗方式, 利用中药复方、中药提取物与中药单体成分可多机制治疗抑郁症, 且疗效较佳, 安全效益高。基于以上前提, 本文分析 NLRP3 炎症小体对于抑郁症发病机制的影响, 评估中医药的治疗手段与效果, 并作出如下综述。

关键词: NLRP3 炎症小体; 抑郁症; 发病机制中医药

Exploring the pathogenesis of depression and research progress in traditional Chinese medicine based on NLRP3

Qiang Zhou Xiaojun Cai^(corresponding author) Qiang Zhang Shuyan Li

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150000

Abstract: Depression is a common mental disorder and a global health issue. The latest research shows that abnormal activation of the immune system is closely related to the pathogenesis of depression. The nucleotide binding oligomerization domain like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is an important molecular complex in the immune system that plays a crucial role in inflammatory responses. The NLRP3 inflammasome can directly participate in the occurrence of depression, and exploring its mechanism of action can guide clinical treatment of depression. Traditional Chinese medicine is a commonly used treatment for depression. The use of traditional Chinese medicine formulas, extracts, and monomers can treat depression through multiple mechanisms, with good efficacy and high safety benefits. Based on the above premise, this article analyzes the impact of NLRP3 inflammasome on the pathogenesis of depression, evaluates the treatment methods and effects of traditional Chinese medicine, and provides the following review.

Keywords: NLRP3 inflammasome; Depression; Pathogenesis; Traditional Chinese Medicine

抑郁症是一种常见的神经退行性疾病, 其发病机制尚不明确。研究表明, 免疫系统在抑郁症的发病过程中发挥重要作用。NLRP3 炎症小体 (NLRP3) 是一个多功能复合体, 在炎症反应中起着关键的调控作用。当身体被激活或者感觉到异物入侵时, NLRP3 炎症小体就会引发炎症反应, 同时也会产生炎症因子, 如白介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-18。且 NLRP3 炎症小体的异常激活与抑郁症的发病机制有关, 其通过 NLRP3/神经炎症/血清半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)/细胞因子等多种通路参与抑郁症的发病过程^[1]。另一方面, 中医药作为中国传统医学的重要组成部分, 拥有丰富的精神障碍治疗经验。中医药治疗抑郁症的方法较为多样, 包括中药复方、中药提取物等。为此, 本文分析中医药对于抑郁症的治疗方法, 以探讨其在调节免疫系统异常激活中的潜在作用。

1 NLRP3 炎症小体通路与抑郁症的关联性

1.1 NLRP3/神经炎症/Caspase-1/细胞因子与抑郁症

神经炎症是指在中枢神经系统中发生的炎症反应。

且慢性神经炎症与抑郁症的发病和病程有关。神经炎症会导致神经元的损伤, 影响神经递质的平衡性, 进而引发抑郁症症状。NLRP3 炎症小体的异常激活与神经炎症相关。当 NLRP3 炎症小体过度激活时, 会导致炎症细胞因子过度释放, 从而引发神经炎症, 进而影响抑郁症的症状的严重性。Caspase-1 是 NLRP3 炎症小体激活的关键因子, 在炎症反应中起调节作用。Caspase-1 的激活导致炎症因子快速成熟和大量释放, 从而导致神经炎症。可见高水平的 Caspase-1 活性与抑郁症的发展和病程相关。炎症细胞因子, 如 IL-1 β 、IL-6, 与抑郁症发病和病情严重性相关联。以上细胞因子的过度产生可影响神经元活性、突触可塑性, 从而导致抑郁症。且于凌等^[2]研究认为, Caspase-1 可对 NLRP3 炎症小体产生激活作用, 进而诱导神经炎症反应。

1.2 NLRP3/下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 轴与抑郁症

HPA 轴是身体的生理调节系统, 在应对压力和情感反应中具有重要作用。抑郁症患者通常表现出 HPA 轴的异常激活, 导致皮质醇水平升高。免疫系统和 HPA 轴之

间存在复杂的相互作用, NLRP3 炎症小体则是免疫系统关键分子复合物。炎性细胞因子的释放和 HPA 轴的异常活化存在关联性, 说明抑郁症患者免疫系统异常与 HPA 轴异常具有紧密联系。此外, 免疫系统与脑功能间的相互作用是抑郁症发病的主要机制。炎性细胞因子和免疫信号分子可穿越血脑屏障, 影响中枢神经系统功能, 尤其是与情感调节和抑郁症相关的脑区域。这种影响会通过 NLRP3 炎症小体介导, 说明 NLRP3/HPA 轴可能参与抑郁症的发病过程。陆露等^[3] 研究发现, HPA 轴亢进会增加抑郁症的发病风险, 且 HPA 轴亢进与 NLRP3 炎症小体激活具有相互作用性, 同样证实 NLRP3/HPA 轴会导致抑郁症症状。

1.3 线粒体紊乱 / 活性氧 (ROS) / 氧硫蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) / NLRP3 / 细胞焦亡与抑郁症

线粒体是细胞内的能量生产中心, 线粒体功能紊乱会导致 ATP 合成减少、ROS 释放量增加。临床实践发现, 抑郁症患者的线粒体功能受损, 可能与抑郁症的症状和发病机制有关。原因是线粒体功能紊乱会导致细胞内的氧化应激反应, 进而影响其他细胞信号通路的正常功能。线粒体功能紊乱通常伴随 ROS 的过度产生, 加重氧化应激反应, 导致神经元损伤和炎症反应, 均与抑郁症的病理生理机制有关。TXNIP 与细胞内的氧化还原平衡调节密切相关。TXNIP 的过度表达与 ROS 的产生、氧化应激有关。TXNIP 可以调节氧化应激和 NLRP3 炎症小体相关通路, 进而导致抑郁症。细胞焦亡属于常见的细胞死亡方式, 与抑郁症的发病机制相关。其涉及细胞内信号通路的活化, 且与氧化应激和 NLRP3 炎症小体通路有关。

1.4 ATP/P2X 配体门控离子通道 7 嘌呤能受体 (P2X7R) / NLRP3 通路 & 抑郁症

ATP 是细胞内外的重要信号分子, 参与多种生理和病理过程。在免疫系统中, ATP 可被释放至细胞外, 并作为一种危险信号, 触发炎症反应。临床病例分析可见, 抑郁症患者的外周血 ATP 水平升高, 原因是其会参与免疫系统的异常激活和神经炎症反应过程。P2X7R 属于 ATP 受体, 多在细胞膜上、免疫细胞中广泛表达。当 ATP 结合 P2X7R 后, 会导致通道打开, 允许多种离子 (如钙离子) 进入细胞内。P2X7R 的激活已被认为与炎症反应、神经元活性和神经炎症有关。

2 NLRP3 成为抑郁症防治的新靶标

NLRP3 所产生的活化过程需要双信号的同时启动以及激活, 在第一信号的具体启动过程中, 由细胞膜表面 Toll 样受体 4 (TLR4)、核因子- κ B (NF- κ B) 与肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 负责转录活化, 可使 NLRP3 水平上调。第二信号的具体激活过程则由颗粒物或者是 ATP 负责, 可借助分子效应与细胞功能组装 NLRP3 炎症小体, 对前体 (Pro)-IL-1 β 起到介导作用, 诱发炎

症反应。由此可见, NLRP3 可直接参与到抑郁症的发病过程, 可以深入分析与其相关联的多个通路, 然后以新思路、新切入点治疗抑郁症, 使 NLRP3 成为抑郁症的防治新靶标。

3 中医药干预治疗进展

3.1 中药复方

柴胡疏肝散可调节抑郁症患者情绪。抑郁症多伴随情感波动和情感紧张等表现, 柴胡疏肝散能够平衡情绪, 缓解以上情感问题。柴胡疏肝散的柴胡等中药成分具有抑制 NLRP3 炎症小体的潜力, 能够抑制 NLRP3 炎症小体的过度活化, 进而缓解抑郁症症状。柴胡疏肝散具有神经保护作用, 可减轻神经元损伤、改善神经递质的平衡性, 进而控制抑郁症病情。张勇等^[4] 研究认为, 柴胡疏肝散与其他中药单体均能抑制 TLR4/NLRP3 信号通路, 进而降低炎症因子水平, 调控免疫与炎症反应, 发挥抗抑郁功效。麻黄附子细辛汤具有情绪调节的作用。其中的细辛成分可刺激中枢神经系统, 增强大脑的兴奋性, 进而缓解抑郁症患者的情感低落和乏力感, 提升情绪状态。麻黄附子细辛汤中的麻黄含有麻黄碱, 能够增加兴奋性神经递质 (如多巴胺和去甲肾上腺素) 的释放, 提高患者的精神状态。此外, 麻黄附子细辛汤具有抗炎作用, 能调控 NLRP3 炎症小体的相关通路, 减轻炎症症状, 进而缓解抑郁症病情。半夏厚朴汤对于血清 IL-1 β 水平具有调节作用, 可对脑区 NLRP3 炎症小体产生抑制作用, 且能调节外周胰岛素信号的传导过程。黄连温胆汤具有抗抑郁机制, 能够阻断 NF- κ B 蛋白的具体表达过程, 使前额叶皮质部位的 NLRP3 炎症小体得到抑制, 防止其大量激活, 同时可减少多种炎症因子的过度释放。

3.2 中药提取物

银杏酮酯具有抗炎作用, 可抑制与 NLRP3 炎症小体相关的炎症反应。且银杏酮酯可减轻免疫系统的过度激活、抑制炎症因子的大量释放, 进而改善抑郁症症状。抑郁症患者的自由基生成量过多, 会损害神经元和细胞膜。银杏酮酯作为抗氧化剂可以中和自由基, 减轻氧化应激, 从而保护神经系统和改善抑郁症症状。刘富群等^[5] 认为, 银杏酮酯能够抑制 LPS/ATP, 进而调节 NLRP3 炎症小体的激活机制, 下调其蛋白表达水平, 降低其实际活性, 进而发挥抗炎作用。金银花多糖具有显著的抗炎和抗氧化作用, 可减轻炎症和氧化应激引起的抑郁症症状。金银花多糖还具有神经保护作用, 可保护神经元免受氧化损伤, 改善神经元的健康度。此外, 金银花多糖可调节免疫系统功能, 有助于平衡免疫系统的过度激活, 减轻炎症反应, 且该过程与 NLRP3 炎症小体通路相关。

3.3 中药单体成分

左旋薄荷酮是薄荷叶的成分之一, 具有抗炎和抗氧化特性, 其通过减轻炎症反应和氧化应激来调控 NLRP3

炎症小体。百里香酚是天然的抗炎化合物,存在于百里香中,通过抑制炎症因子的产生,对 NLRP3 炎症小体产生影响。阿魏酸是阿魏根的主要成分,具有抗炎和抗氧化作用,可通过调节免疫系统和抑制炎症通路来影响 NLRP3 炎症小体的活性。黄芩苷具有抗氧化和抗炎作用,可通过抑制炎症因子来调控 NLRP3 炎症小体^[6]。且黄芩苷对于皮层糖原合成酶激酶 3 β 、NLRP3 炎症小体与 NF- κ B 磷酸化的激活过程均有抑制作用,能够降低前额叶皮层的 IL-6 与 IL-1 β 等促炎细胞因子与 Caspase-1 水平,使神经元细胞免受神经炎症影响,从而起到抗抑郁效用。远志皂苷元是远志的主要成分,具有神经保护和抗炎作用,可改善神经元活性和抑制炎症通路,具体为减少脑区域 NF- κ B/NLRP3 相关的炎症途径蛋白激活量,对 IL-1 β 等炎症因子的分泌水平起到抑制作用,以此影响 NLRP3 炎症小体。黄芪甲苷 IV 是黄芪的重要成分,具有免疫调节和抗炎特性,可调节免疫系统、减轻炎症反应,从而影响 NLRP3 炎症小体的活性。人参皂苷对于 NF- κ B/NLRP3 相关通路具有调节作用,能够减少 IL-1 β 等炎症因子的过度表达,对 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (PMAPK) -NF- κ B 相关通路的激活过程以及 NLRP3 炎症小体的激活过程具有抑制作用,能够减少海马 IL-6、IL-1 β 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的

分泌量。此外,人参皂苷可影响大脑中的神经递质,如多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素,以上神经递质与情绪调节密切相关。人参皂苷能维持神经递质的平衡性,从而减轻抑郁症状。人参皂苷具有抗氧化性质,可保护大脑中的神经元免受氧化应激损害,进而维护神经系统的健康性,保持情感的稳定性。人参皂苷还会影响肾上腺皮质激素的释放过程,其与应激反应和情绪调节有关。通过调节激素水平,人参皂苷能够减轻抑郁症状。五味子甲素对于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 相关的神经炎症多个通路均有抑制作用,可以促进谷氨酸受体 (GluR) /突触后密度蛋白 95 (PSD95) 的级联反应,使树突棘密度得到改善。五味子甲素具有强大的抗氧化性质,可以中和体内自由基,减轻氧化应激对神经系统的损伤。且五味子甲素可通过调节神经保护机制来保护大脑神经元免受损害,从而保护神经系统功能,减轻抑郁症状。以上中药单体成分均能调节 NLRP3 炎症小体通路,进而减轻抑郁症状。

综上,NLRP3 炎症小体对于抑郁症的发病过程具有较高参与度,通过分析其与抑郁症发病机制间的关联性可指导中医药治疗方案,寻求新型、可靠的治疗方法,进而改善抑郁症患者的疾病预后。

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(03):186-193.

[2] 于凌,梁辉,孔敏.Caspase-1 通过炎症小体激活 MPTP 诱导的 PD 小鼠神经炎症反应的相关研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2018,38(6):427-433.

[3] 陆露,何伟明,陈理.HPA 轴 - 糖皮质激素受体 - NLRP3 炎症小体与抑郁症关系的研究[J].中国现代医生,2022,60(29):105-107,111.

[4] 张勇,刘美君,李锐锋,等.中医药干预 TLR4/NLRP3 信号通路治疗抑郁症的研究概况[J].中医杂志,2023,64(11):1179-1184.

[5] 刘富群,高崎,王丹丹,等.银杏酮酯抑制 LPS/ATP 诱导原代小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的激活机制研究[J].中国中药杂志,2018,43(16):3346-3352.

[6] 颜亮,李陈广,徐丽慧,等.黄芩苷对 NLRP3 炎症小体活化和细胞焦亡的抑制作用及其机制研究[J].免疫学杂志,2018,34(02):93-100,114.

作者简介:周强(1995-),男,汉族,江西丰城人,硕士研究生,黑龙江省中医药科学院,研究方向:内分泌与代谢病学。