

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.02.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251205.1414.005\(2025-12-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251205.1414.005(2025-12-05))

小胶质细胞焦亡在抑郁症中的作用及相关中药干预的研究进展*

张刘杰¹ 王珑^{2△}

(1. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150006; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150006)

[摘要] 抑郁症是一种常见的慢性疾病,其发病机制目前尚未完全阐明。近年来研究发现,细胞焦亡与抑郁症病理进展明显相关,已成为研究热点。小胶质细胞焦亡通过引发神经炎症,阻碍神经发生与突触可塑性,影响情绪相关脑区的功能,驱动抑郁症的发生和发展。中药以其多途径、多靶点干预的特点,在抑郁症的辅助与替代治疗中显示出潜力和优势。该文围绕小胶质细胞经典的焦亡分子通路(核苷酸结合寡聚化结构域受体蛋白 3-胱冬肽酶-1-GSDMD)及相应病理特征进行概述,同时探讨了中药靶向抑制小胶质细胞焦亡的最新治疗策略,旨在为将小胶质细胞焦亡作为抑郁症干预新靶点提供深入研究视角与临床转化依据。

[关键词] 抑郁症;小胶质细胞;焦亡;中药;中药单体;机制研究

[中图分类号] R749.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)02-0428-07

The role of microglial pyroptosis in depression and its intervention by traditional Chinese medicine intervention*

ZHANG Liujie¹, WANG Long^{2△}

(1. School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150006, China; 2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150006, China)

[Abstract] Depression is a common chronic disease whose pathogenesis has not yet been fully elucidated. Recent studies have found that pyroptosis is significantly associated with the pathological progression of depression and has become a research hotspot. Microglial pyroptosis triggers neuroinflammation, impairs neurogenesis and synaptic plasticity, affects the function of emotion-related brain regions, and drives the onset and development of depression. Traditional Chinese medicine, with its characteristics of multi-pathway and multi-target interventions, has shown potential and advantages in the adjuvant and alternative treatment of depression. This article outlines the molecular pathway of classical microglial pyroptosis (NLRP3-Caspase-1-GSDMD) and its corresponding pathological features, while exploring the latest therapeutic strategies of traditional Chinese medicine in targeting the inhibition of microglial pyroptosis. The aim is to establish microglial pyroptosis as a novel intervention target for depression, providing in-depth research perspectives and a basis for clinical translation.

[Key words] depression; microglia; pyroptosis; traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine monomer; mechanism research

抑郁症是一种以情绪低落、悲伤并反复发作为主要临床表现的慢性疾病,其发病机制具有高度异质性,涉及多种病理生理过程,使其治疗面临重大阻碍^[1]。在病理学上,抑郁症的特征表现为神经发生减少,高级皮层功能连接活性下降与边缘系统过度活跃。最新研究表明,小胶质细胞的异常激活是导致上述神经连接异常与神经发生受损的主要原因^[2]。

小胶质细胞作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)的常驻免疫细胞,在免疫监视、突触修剪及维持神经稳态中承担着核心作用^[3]。在外部刺

激下,小胶质细胞迅速激活,分化为促炎 M1 表型与抗炎修复 M2 表型,调控炎症反应。在抑郁症进程中,其过度激活通过释放致炎因子、突触修剪失调等机制加剧神经损伤^[4]。值得注意的是,小胶质细胞异常激活及相关神经损伤不能简单归因于炎症反应,而可能是焦亡,相关机制已成为抑郁症神经免疫学研究的重要方向。

在抑郁症患者中,活化的小胶质细胞通过核苷酸结合寡聚化结构域受体蛋白 3(nucleotide binding oligomerization domain like receptor family pyrin do-

* 基金项目:全国中医药创新骨干人才项目(2019-2022);黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H082);黑龙江省博士后科研启动金资助项目(LBH-Q19185);黑龙江省中医药管理局项目(ZHY2020-120)。△ 通信作者, E-mail: zljkeyan@163.com。

main containing 3, NLRP3) 炎症小体感知应激信号, 进而触发细胞焦亡通路, 导致促炎因子促 IL-1 β 与 IL-18 的释放和细胞焦亡, 加剧神经炎症与神经损伤^[5]。研究显示, 抑制小胶质细胞焦亡及相关因子释放可促使由 M1 向 M2 表型转化, 从而减轻突触损伤与神经炎症, 恢复神经免疫稳态, 发挥抗抑郁作用^[6]。因此, 靶向小胶质细胞 NLRP3 介导的经典焦亡通路, 已成为极具前景的抗抑郁策略。

面对小胶质细胞焦亡机制的复杂性, 传统单胺类药物的作用有限, 中药凭借其整体调节、多靶点干预的特点, 在辅助与替代治疗中展现出独特的潜力和优势。近年来研究证实, 多种中药可通过靶向小胶质细胞焦亡通路中的关键因子, 减轻神经损伤并改善抑郁样行为, 为抑郁症的机制探索与治疗创新提供了新的方向。

1 小胶质细胞焦亡

1.1 焦亡的分子通路: NLRP3-胱冬肽酶-1 (Caspase-1)-GSDMD 轴

焦亡是一种程序性炎症细胞死亡。尽管与凋亡具有部分共同特征: 如 DNA 片段化、核固缩现象等, 但其独特之处在于细胞破裂前经历明显肿胀, 并在质膜形成气泡样突起。其关键分子机制在于 gasdermin 家族蛋白 (尤其是 GSDMD) 被切割后其 N 端结构域 (GSDMD-N) 在质膜上成孔, 导致渗透压失衡, 细胞肿胀破裂, 并释放 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子, 从而诱发炎症反应^[7], 见图 1。

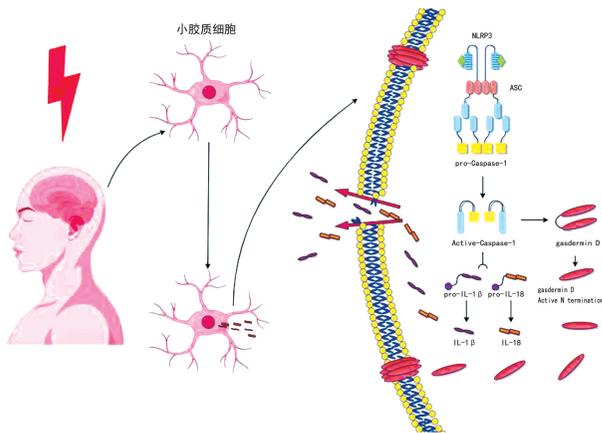


图 1 小胶质细胞焦亡的分子通路: NLRP3-Caspase-1-GSDMD

小胶质细胞焦亡主要由 NLRP3 炎症小体主导。该炎症小体由感应蛋白 NLRP3、衔接蛋白 ASC (含 PYD 与 CARD 结构域) 和效应蛋白 pro-Caspase-1 构成。静息状态下, NLRP3 通过双环笼状结构维持自抑制; 当感知病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 等危险信号后, 其构象改变, 解除自抑制, 进而通过 PYD 结构域寡聚化并募集 ASC, 后者再通过 CARD 结构域募集 pro-Caspase-1。被募集的 pro-Caspase-1 发生自切割而激活, 活化的 Caspase-1 发挥双重功能: 一方面切割 GSDMD 触发焦亡, 另一方面水解加工

IL-1 β 和 IL-18 的前体使其成熟并释放。GSDMD 是焦亡的核心执行蛋白, 静息时其 C 端抑制 N 端活性; 被 Caspase-1 切割后, 释放出的 N 端结构域在细胞膜上寡聚成孔, 破坏离子梯度, 导致细胞肿胀、破裂, 完成焦亡, 并释放内容物, 加剧抑郁进程^[8]。

在抑郁症中 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴的异常激活是连接慢性应激与小胶质细胞焦亡的核心桥梁。NLRP3 炎症小体对机体的心理应激高度敏感, 在慢性应激模型中 NLRP3 的过度活化可驱动小胶质细胞焦亡, 进而促进下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴亢进与神经损伤^[9]。Caspase-1 的活化不仅直接损伤突触可塑性与神经发生, 还驱动小胶质细胞向促炎表型转化^[10]。而 GSDMD 激活介导的焦亡直接导致海马神经元障碍与单胺类递质系统失衡^[11]。该轴心通路是靶向干预小胶质细胞焦亡以治疗抑郁症的关键所在。通过抑制该通路有望恢复多系统平衡, 为抑郁症治疗提供新策略。

1.2 小胶质细胞焦亡与抑郁症病理特征关联

1.2.1 小胶质细胞焦亡与神经炎症

神经炎症是指 CNS 对内源性或外源性刺激产生的免疫反应, 其特征包括炎症细胞浸润、胶质细胞增生和神经元丢失, 且神经炎症可通过影响脑内免疫系统、情绪调控神经环路及关键脑区结构重塑, 与抑郁症的发生发展密切相关。

小胶质细胞在神经炎症的调控中发挥核心作用, 其 NLRP3 炎症小体异常激活可触发焦亡, 释放的 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子堆积, 其不仅直接损伤血脑屏障, 还激活星形胶质细胞释放的炎症因子刺激外周免疫细胞脑内浸润, 进一步加剧神经炎症和抑郁样行为^[12-13]。此外, 小胶质细胞焦亡所释放的炎症因子可进一步导致 HPA 轴功能失调。临床与基础研究均证实, 神经炎症与 HPA 轴失调形成恶性循环, 而小胶质细胞焦亡所致糖皮质激素受体缺陷并破坏负反馈调节, 进而加剧抑郁进展^[14-15]。小胶质细胞焦亡不仅加剧神经炎症, 诱导神经元凋亡, 同时扰乱神经递质平衡: 谷氨酸等兴奋性递质释放增多、5-羟色胺等单胺类递质受阻, 最终引发神经炎症风暴, 加剧抑郁样行为^[16]。尽管炎症被认为是部分抑郁症患者的核心病理特征, 但因其缺乏特异性诊断标准与生物学标志物, 难以直接作为治疗靶点。通过抑制小胶质细胞焦亡以缓解神经炎症, 已显示出抗抑郁潜力。未来研究应深入解析小胶质细胞焦亡与神经炎症间的分子与环路机制, 为开发新型抗抑郁药物提供理论依据。

1.2.2 小胶质细胞焦亡与神经发生

神经发生是指神经干细胞增殖、分化并最终整合至现有神经网络的过程, 这一过程对维持大脑结构可塑性和功能完整性具有重要作用^[17]。研究表明, 抑郁症患者海马体中神经干细胞数量减少、分化能力减弱, 同时颗粒细胞层神经元密度异常增加而胞体缩小, 提示神经发生受损是抑郁症病理机制之一^[18]。

小胶质细胞是神经发生微环境的关键组成部分,

在神经干细胞增殖、分化、迁移、存活及新生神经元向现有神经网络中整合等阶段都发挥重要作用^[19]。基础实验发现海马小胶质细胞焦亡过程中,通过释放 IL-1 β 等促炎因子抑制神经发生,加剧神经炎症,进而减少未成熟神经元数量并抑制其增殖分化,增强个体的应激易感性^[20]。这也解释了慢性应激诱导的小胶质细胞焦亡导致海马 CA1、CA3 和齿状回区神经元数量明显下降的原因。值得注意的是,小胶质细胞焦亡会抑制其向神经营养性的 M2 表型极化,该表型可释放胰岛素样生长因子-1 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 为神经干细胞提供营养支持并促进其向神经元分化,转而成为促炎的 M1 表型,从而阻碍神经发生^[21]。实验发现,通过抑制 NLRP3 诱导的小胶质细胞焦亡,不仅能缓解应激诱导的神经发生减少,还可明显改善慢性应激导致的抑郁样行为^[22],这进一步揭示了抑制小胶质细胞焦亡在神经系统疾病中的关键作用。

1.2.3 小胶质细胞焦亡与突触可塑性

突触可塑性是指突触强度与功能的动态调节能力,是学习、记忆及神经网络适应性的基础。其表现形式多样,在功能上表现为长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD); 在结构上则常伴随神经元形态的修饰,如树突棘的形态变化及新突触的形成^[23]。研究发现,抑郁症与突触可塑性密切相关,在抑郁症患者和慢性应激的动物模型中均表现为海马体和前额叶皮层的突触可塑性受损,原因包括 BDNF 水平降低、树突棘密度下降、长时程增强和长时程抑制受损^[24]。

小胶质细胞作为突触结构与功能动态调控的驱动者,其焦亡过程会通过多重机制破坏突触可塑性^[24]。在慢性应激模型中,小胶质细胞焦亡所引发的神经炎症可导致 BDNF 水平下调,进而引起 LTP 紊乱,并激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路,促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子及活性氧等神经毒性物质的释放^[25-26]。这些因素共同介导大鼠内侧前额叶皮层和海马树突萎缩、棘突密度降低和突触数量减少^[27]。此外,小胶质细胞焦亡释放的 IL-1 β 可上调谷氨酰胺酶,引起谷氨酸蓄积与 N-甲基-D-天冬氨酸受体过度激活,导致 Ca⁺ 内流过多,加剧突触结构破坏^[28]。小胶质细胞焦亡还促进 M1 极化,增强其对突触的过度修剪,造成突触后致密物变薄、间隙增宽等超微结构损伤^[29]。遗传学研究发现,焦亡通过引发突触可塑性和记忆形成过程中的关键即刻早期基因 Egr1 和 Arc 基因的下调,并上调突触可塑性损伤基因 Slc38a5,导致突触小泡释放和氨基酸循环出现紊乱^[30]。因此通过抑制小胶质细胞焦亡,恢复突触结构与功能的正常调控,对改善抑郁症中的突触可塑性损伤具有重要潜在价值。

2 靶向小胶质细胞焦亡的中药干预策略

在抑郁症的复杂机制中,小胶质细胞焦亡作为关键“导火索”,通过 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴,将

应激信号转化为神经炎症与神经环路损伤。面对这一复杂机制,中药凭借“多靶点-共享表型”的天然优势,展现出超越传统单胺类药物的系统调控能力。其成分能同步干预焦亡通路的上游信号(如活性氧、ATP)、中游执行蛋白(如 Caspase-1、GSDMD)及下游炎症效应因子(如 IL-1 β 、IL-18),同时协调小胶质细胞 M1/M2 极化平衡,修复受损的神经发生与突触可塑性。

2.1 中药单体

2.1.1 萜类

柴胡皂苷构建了一个多层次的抗焦亡网络:不仅通过下调并稳定上游嘌呤,通过 P2X7 受体来阻断 NLRP3 炎症小体的活化,还通过募集 E3 泛素连接酶 MARCHF7,促使 NLRP3 发生泛素化降解,共同靶向 NLRP3 蛋白的稳定性来抑制焦亡,修复神经损伤^[31-32]。

人参皂苷 Rg1 及 Rb1 是人参皂苷中目前研究最为深入且具有明确抗抑郁活性的两种单体。二者均通过“抑制小胶质细胞焦亡-恢复神经可塑性”轴发挥作用。其中,Rg1 通过抑制叉头框蛋白 1 转录活性下调 Toll 样受体 4 表达,增强磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 磷酸化,进而降低 GSDMD 表达,从而阻断焦亡并促进神经发生与突触可塑性^[33]。此外,Rg1 明显减少海马凋亡复合体数量,直接抑制 NLRP3/Caspase-1 通路^[34]。两者还共同激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 抗氧化通路,协同抑制 NLRP3 炎症小体与 GSDMD 介导的焦亡^[3,35]。

番茄红素通过特异性抑制组织蛋白酶 B,阻断了其对 NLRP3 炎症小体的切割与活化,从而在慢性应激下遏制小胶质细胞焦亡^[36]。桃叶珊瑚苷核心机制在于干预 HPA 轴-焦亡通路,它促进糖皮质激素受体核转位,抑制 NF- κ B 的 P65 亚基活化,进而下调 NLRP3/GSDMD 信号,通过减轻神经炎症发挥抗抑郁作用^[37]。

2.1.2 黄酮类

槲皮素通过“抗炎-抗焦亡”双通路发挥抗抑郁作用,在中枢与外周神经环境中同步发挥抗抑郁作用。它不仅直接抑制海马小胶质细胞的 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 焦亡轴,还通过调节脑-脑脊液免疫以遏制外周神经炎症^[38]。在分子层面,其作用覆盖焦亡多项机制:上游通过胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)-环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 及核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 通路清除活性氧;中游通过抑制肥大细胞钙内流/NFATc2 轴保护血脑屏障;下游通过表观遗传下调 HSP90,直接阻遏 NLRP3 炎症小体激活,并抑制小胶质细胞 M1 极化^[39-41]。异甘草苷则通过上调海马及前额叶皮层中的 miRNA-27a,抑制 SYK/NF- κ B 信号通路,进而全面下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 及 GSDMD-N 等焦亡关键蛋白的表达^[42]。

2.1.3 肽类

鹿茸肽主要存在于鹿茸中,具有抗炎、抗氧化、保护神经等作用。AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)作为细胞能量感受与代谢中枢,通过调控下游激酶/磷酸酶,影响 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡过程。在慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠模型中发现,鹿茸肽通过上调磷酸化 AMPK 和 Sirt1 的表达,抑制 NF- κ B 的乙酰化,从而抑制 NLRP3 激活引发的小胶质细胞焦亡,进而改善抑郁样行为^[43]。这揭示了“代谢-表观遗传-炎症”的交叉调控和恢复代谢平衡可能是抗抑郁治疗的新方向。

2.1.4 生物碱

小檗碱主要存在于黄连、黄柏中,具有抗炎、抗抑郁作用。在 CUMS 小鼠和 BV2 小胶质细胞中,小檗碱通过增加 E3 泛素连接酶人三重基序蛋白 65 的表达,促进 NLRP3 的泛素化降解,从而阻止小胶质细胞焦亡发生并改善抑郁样行为^[44]。这进一步印证了,靶向 NLRP3 的蛋白稳定性是中药单体发挥抗小胶质细胞焦亡作用中一个保守且有效的机制。

2.1.5 其他苷类

红景天苷与芍药苷均通过调控 NLRP3 炎症小体抑制小胶质细胞焦亡。TLR4 是小胶质细胞表面的模式识别受体,是神经炎症的核心起始点;其通过衔接蛋白 MyD88 向下游传递激活信号,引发 NF- κ B 介导的炎症因子风暴。红景天苷经 P2X7 受体抑制 Toll 样受体 4/髓分化因子 88/NF- κ B 信号轴,从而阻止 NLRP3 焦亡级联反应,并通过增加 BDNF 改善突触可塑性^[45-46]。芍药苷则通过多途径抑制小胶质细胞焦亡,包括促进线粒体自噬、清除活性氧,抑制 NLRP3 炎症小体激活,增加 BDNF 表达^[47];经 SIRT1/NF- κ B 轴下调 NLRP3、Caspase-1 等焦亡执行蛋白^[38,48]。近期研究还揭示了芍药苷通过星形胶质细胞外泌体 miR-378b 抑制小胶质细胞焦亡的跨细胞调控新机制^[35]。

2.1.6 潜在靶向小胶质细胞焦亡的中药单体

本部分所述单体,其抗焦亡的直接证据多在组织或整体动物水平,针对小胶质细胞的直接证据尚不充分,但潜力巨大。

橙皮苷、儿茶素与木犀草素均展示出靶向焦亡通路发挥抗抑郁作用的潜力。橙皮苷在 CUMS 模型中明显下调海马 Caspase-1、IL-18、IL-1 β 和 NLRP3 的表达;虽未直接验证于小胶质细胞,但分子互作实验证实其与 NLRP3 蛋白之间存在直接相互作用,提示其可能直接靶向调控 NLRP3 来影响焦亡进程^[49]。儿茶素则通过双重机制起效:一方面激活 PI3K/AKT 信号通路以恢复神经可塑性与单胺递质水平,另一方面通过 Nrf2/HO-1/NF- κ B 轴抑制氧化应激与焦亡发生^[50]。木犀草素的作用机制涉及 microRNA 调控,它通过上调 miR-124-3p 表达,抑制其下游靶点

TRAF6,进而负向调控 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路,最终减轻神经细胞焦亡,发挥抗抑郁作用^[51]。

综上所述,柴胡皂苷、 α -香附酮、人参皂苷等中药单体同时具有靶向焦亡因子并抑制小胶质细胞焦亡的作用,显示出抗抑郁的潜力。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。值得注意的是,橙皮苷、儿茶素等单体靶向焦亡通路,虽未直接在小胶质细胞中进行验证,但其经实验发现均可抑制焦亡关键因子 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 的激活,通过阻断神经元焦亡,发挥抗抑郁作用。鉴于小胶质细胞与神经元细胞在抑郁症中的密切相互作用,这些中药单体同样是干预小胶质细胞焦亡的潜在候选药物,值得未来深入探索。

2.2 中药复方

2.2.1 麝香心痛宁

麝香心痛宁常用于心脏病的临床治疗。其主要成分麝香、延胡索、人参、川芎及苏合香所含的槲皮素、山柰酚、脱水柑橘苷和克氏碱等活性成分,具有抗氧化、抗菌、抗炎和抗病毒特性。实验发现麝香心痛宁通过调节氧化应激、炎症、肠道菌群-肠-脑轴、5-羟色胺受体及谷氨酸受体等途径来发挥抗焦亡及抗抑郁作用。并通过增加前额叶皮层和海马体区域的谷氨酸和 BDNF 调节 LTP,促进突触可塑性和神经发生^[52]。

2.2.2 麝香保心丸

麝香保心丸是一种以“芳香温通”为特点的著名中成药,广泛用于治疗气滞血瘀所致的胸痹、心绞痛等心脏疾病,现代研究证实其具有抗炎、抗焦亡及潜在的抗抑郁作用。麝香保心丸在 CUMS 模型大鼠中,通过下调焦亡关键因子 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD,进而抑制小胶质细胞焦亡,可改善快感缺失与绝望感等抑郁症状,同时缓解外周及中枢 IL-1 β 与 IL-18 促炎细胞因子的升高^[53]。

2.2.3 红花逍遥片

红花逍遥片是在经典名方逍遥散基础上加入红花等活血药材化裁而成的中成药,具有疏肝解郁、活血健脾功效。红花逍遥片的抗抑郁机制主要涉及对 HPA 轴的调控、卵巢雌激素合成的恢复,以及对海马神经炎症的抑制,特别是在小胶质细胞焦亡方面的作用尤为明显。糖原合成酶激酶-3 β 是连接神经内分泌失调与神经免疫炎症的关键分子开关。压力激素(如皮质酮)和缺乏的雌激素共同导致其过度活化,进而通过启动 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 介导的小胶质细胞焦亡通路,驱动海马神经炎症与损伤,最终引发抑郁样行为。红花逍遥片通过平衡糖皮质激素受体与雌激素受体的信号交互,恢复糖原合成酶激酶-3 β 的磷酸化平衡,发挥抗抑郁和神经保护作用^[54]。

2.2.4 开心散

开心散是由人参、远志、茯苓及石菖蒲四味药物组成的经典中医复方,应用于益智安神、开郁定志。

开心散通过补益心脾、化痰开窍、安神定志之效,补虚与祛邪并举,恢复心神功能,从而干预抑郁症的核心病机。开心散在 CUMS 小鼠模型中通过有效降低 Caspase-1 激活导致的小胶质细胞焦亡,不仅调节脑-肠轴缓解神经炎症、促进神经发生,还抑制压力应激轴激活并增加海马中 BDNF^[55]。

3 总 结

本综述系统阐述了小胶质细胞焦亡作为连接神经免疫与神经功能损害的“炎症枢纽”在抑郁症中的核心地位,并梳理了中药通过干预 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴缓解神经炎症、恢复神经可塑性的机制。值得注意的是,中药单体与复方凭借其“多靶点-共享表型”的调控优势,从上游氧化应激、中游焦亡执行至下游炎症效应进行全程干预,展示了中药应用于抗抑郁临床治疗的巨大前景。

建议未来研究深入探索小胶质细胞焦亡在抑郁症中的精细调控机制,结合多组学技术筛选与 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴相关生物标志物,为抑郁症早期识别与疗效评估提供新线索。鉴于不同抑郁亚型患者的小胶质细胞活化状态存在差异,未来可整合基因组、药代动力学特征等,构建基于“炎症-焦亡”表型的中医药个体化干预策略,通过多靶点协同调节,精准抑制焦亡过程。此外,应促进神经科学、免疫学等多学科的交叉融合,建立“应激-免疫-焦亡-行为”系统性发病模型,推动该领域研究系统化。这些方向有望深化对抑郁症神经免疫机制的认识,并为开发靶向焦亡的中医药新疗法奠定基础。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] LU J, XU X, HUANG Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990.
- [2] LIU Y, FU X, SUN J, et al. AdipoRon exerts an antidepressant effect by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in microglia via promoting mitophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 113011.
- [3] XIA X, LI K, ZOU W, et al. The central role of microglia in major depressive disorder and its potential as a therapeutic target[J]. *Front Behav Neurosci*, 2025, 19: 1598178.
- [4] XU N, HE Y, WEI Y N, et al. Possible antidepressant mechanism of acupuncture: targeting neuroplasticity[J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1512073.
- [5] SHI L, QIAN Q, XIE J, et al. Microglial pyroptosis as a therapeutic target after traumatic spinal cord injury: current progress and future directions[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1649790.
- [6] LAI H, FAN P, ZHANG P, et al. Targeting complement C3 with Tanshinone I decreases microglia-mediated synaptic engulfment to exert antidepressant effects [J]. *Theranostics*, 2025, 15(16): 8150-8175.
- [7] LI J, WANG X, ZHANG Y, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates PCPA-induced insomnia by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through the Nrf2/HO-1 pathway in mice[J]. *Psychopharmacology*, 2025, 242(12): 2739-2755.
- [8] VASUDEVAN S O, BEHL B, RATHINAM V A. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. *Semin Immunol*, 2023, 69: 101781.
- [9] PENG S, SU P, LIU L, et al. Formononetin ameliorates depression-like behaviors through rebalancing microglia M1/M2 polarization and inhibiting NLRP3 inflammasome: involvement of activating PPAR α -mediated autophagy [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 153.
- [10] YUAN Z Y, ZHANG X, YU Z Z, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharides alleviate depressive-like symptoms in chronic restraint stress-induced mice via microglial regulation in prefrontal cortex[J]. *Polymers*, 2024, 16(16): 2358.
- [11] WANG J, ZHANG H. Serotonin mitigates depression in a rotenone-induced mouse Parkinson's disease model by inhibiting hippocampal neuronal pyroptosis and neuroinflammation [J]. *Behav Brain Res*, 2025, 490: 115620.
- [12] SERNA-RODRÍGUEZ M F, BERNAL-VEGA S, DE LA BARQUERA J A O, et al. The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 371: 577951.
- [13] NGUYEN P T, DORMAN L C, PAN S, et al. Microglial remodeling of the extracellular matrix promotes synapse plasticity[J]. *Cell*, 2020, 182(2): 388-403.
- [14] WU X, WAN T, GAO X, et al. Microglia pyroptosis: a candidate target for neurological diseases treatment[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 922331.
- [15] SAHANI P, SINGH L. Paeoniflorin and depression: a comprehensive review of underlying molecular mechanisms[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(6): 241.
- [16] JAYARAMAN A, HTIKE T T, JAMES R, et

- al. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1):159.
- [17] FANG S, WU Z, GUO Y, et al. Roles of microglia in adult hippocampal neurogenesis in depression and their therapeutics[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1193053.
- [18] MÁRQUEZ-VALADEZ B, GALLARDO-CABALLERO M, LLORENS-MARTÍN M. Human adult hippocampal neurogenesis is shaped by neuropsychiatric disorders, demographics, and lifestyle-related factors[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(10):1577-1594.
- [19] FRÜHOLZ I, MEYER-LUEHMANN M. The intricate interplay between microglia and adult neurogenesis in Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2024, 18:1456253.
- [20] FANG Y, YANG R, SONG R, et al. Nicotine exposure in adolescence triggers the activation and subsequent damage of microglia in the dentate gyrus and promotes depression later in life [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 161:115060.
- [21] LI L, HU H, JIANG W, et al. Artemisinin alleviates ischemic stroke injury and promotes neurogenesis through PPAR γ -mediated M2 polarization of microglia [J]. *Phytomedicine*, 2025, 142:156769.
- [22] ZHAO R, TIAN X, XU H, et al. Aerobic exercise restores hippocampal neurogenesis and cognitive function by decreasing microglia inflammasome formation through irisin/NLRP3 pathway[J]. *Aging Cell*, 2025, 24(7):e70061.
- [23] CASTRÉN E, HEN R. Neuronal plasticity and antidepressant actions [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5):259-267.
- [24] HUANG Z, SUN J, LI H, et al. Microglial-derived nitric oxide regulates amygdala synaptic plasticity to drive chronic pain and depression induced by lumbar disc herniation[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 280:110662.
- [25] MEHTEROV N, MINCHEV D, GEVEZOVA M, et al. Interactions among brain-derived neurotrophic factor and neuroimmune pathways are key components of the major psychiatric disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(8):4926-4952.
- [26] ZARE F, DALBAND A M, MOHAMMADZADEH I, et al. Elderberry diet improved cognitive functions, increased long-term potentiation and BDNF expression, and decreased astrogliosis in rats with diabetic cognitive impairments[J]. *3 Biotech*, 2025, 15(11):395.
- [27] KIM S Y, YOON K N, JI J, et al. Peripheral substance P induces deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory[J]. *Mol Brain*, 2025, 18(1):69.
- [28] ZOU Y, ZHANG B T, JIANG K, et al. GPR40 inhibits microglia-mediated neuroinflammation via the NLRP3/IL-1 β /glutaminase pathway after subarachnoid hemorrhage [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 238:116971.
- [29] XIONG J, YU Y J, ZHU L L, et al. A novel post-witness social defeat stress model induces robust dorsal hippocampal synaptic and behavioral deficits [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 216:107137.
- [30] PENG Z, GONG Z, WANG Z, et al. Salvia miltiorrhiza-derived exosome-like nanoparticles improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated macrophage pyroptosis via targeting the NEDD4/SGK1 axis [J]. *Nanomedicine*, 2025, 20(12):1417-1428.
- [31] BI Y, LI M, WANG Y, et al. Saikosaponins from *Bupleurum scorzonerifolium* Willd. alleviates microglial pyroptosis in depression by binding and inhibiting P2X7 expression[J]. *Phytomedicine*, 2025, 136:156240.
- [32] GAO T, WANG T, WU L, et al. Saikosaponin d alleviates depression by promoting NLRP3 ubiquitination and inhibiting inflammasome activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127:111324.
- [33] LIU S, DONG Y, ZHANG X, et al. Neuroprotection in spinal cord ischemia-reperfusion injury: diosmetin's role via TREM2-mediated microglial pyroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 237:369-382.
- [34] HE H, XIE X, KANG X, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates depressive-like behavior by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in mice exposed to chronic stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960:176120.
- [35] LANG T, QIN K, SHAO L, et al. Glycosides of Buyang Huanwu decoction alleviate cerebral infarction injury by inhibiting neuronal pyroptosis via astrocyte-derived exosomal miR-378b_{L+1} [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 352:120234.
- [36] ZHU Q, GAO Z, PENG J, et al. Lycopene alleviates chronic stress-induced hippocampal microglial pyroptosis by inhibiting the cathepsin B/NLRP3 signaling pathway [J]. *J Agric Food*

- Chem, 2023, 71(50):20034-20046.
- [37] LIU P, SONG S, YANG P, et al. Aucubin improves chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior in mice via the GR/NF- κ B/NLRP3 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110677.
- [38] WANG X, SU L, LIU S, et al. Paeoniflorin inhibits the activation of microglia and alleviates depressive behavior by regulating SIRT1-NF- κ B-NLRP3/pyroptosis pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23):12543.
- [39] ALATTAR A, ALSHAMAN R, ALTHOBATI Y S, et al. Quercetin alleviated inflammasome-mediated pyroptosis and modulated the mTOR/P70S6/P6/eIF4E/4EBP1 pathway in ischemic stroke[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(8):1182.
- [40] SU P, LI Z, YAN X, et al. Quercetin and Kaempferol inhibit HMC-1 activation via SOCE/NFATc2 signaling and suppress hippocampal mast cell activation in lipopolysaccharide-induced depressive mice[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(6):945-960.
- [41] DU L, FAN X, YANG Y, et al. Quercetin ameliorates cognitive impairment in depression by targeting HSP90 to inhibit NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9):6628-6641.
- [42] LI Y, SONG W, TONG Y, et al. Isoliquiritin ameliorates depression by suppressing NLRP3-mediated pyroptosis via miRNA-27a/SYK/NF- κ B axis[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):1.
- [43] HU Y, ZHAO M, ZHAO T, et al. The protective effect of pilose antler peptide on CUMS-induced depression through AMPK/Sirt1/NF- κ B/NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:815413.
- [44] YANG L, HUANG Y, CHEN F, et al. Berberine attenuates depression-like behavior by modulating the hippocampal NLRP3 ubiquitination signaling pathway through Trim65[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123:110808.
- [45] CHAI Y, CAI Y, 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.
- [46] WU Q, SHAN X, LI X, et al. Salidroside ameliorates neuroinflammation in autistic rats by inhibiting NLRP3/Caspase-1/GSDMD signal pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2025, 220:111132.
- [47] SU L, GUO P, GUO X, et al. Paeoniflorin alleviates depression by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome via promoting mitochondrial autophagy[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(6):515-529.
- [48] TIAN D D, WANG M, LIU A, et al. Antidepressant effect of paeoniflorin is through inhibiting pyroptosis CASP-11/GSDMD pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2):761-776.
- [49] CAO H, YANG D, NIE K, et al. Hesperidin may improve depressive symptoms by binding NLRP3 and influencing the pyroptosis pathway in a rat model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 952:175670.
- [50] LAI C, ZHANG S, CHEN Z, et al. (+)-catechin protects PC12 cells against CORT-induced oxidative stress and pyroptosis through the pathways of PI3K/AKT and Nrf2/HO-1/NF- κ B[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1450211.
- [51] ZHU Q, MENG P, HAN Y, et al. Luteolin induced hippocampal neuronal pyroptosis inhibition by regulation of miR-124-3p/TNF- α /TRAF6 axis in mice affected by breast-cancer-related depression[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:2715325.
- [52] WANG X, ZHOU J, JIANG T, et al. Deciphering the therapeutic potential of SheXiangXin-TongNing: interplay between gut microbiota and brain metabolomics in a CUMS mice model, with a focus on tryptophan metabolism[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155584.
- [53] WANG Y, CHEN Y, LI B, et al. The antidepressant effect of Shexiang Baoxin Pills on myocardial infarction rats with depression may be achieved through the inhibition of the NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Brain Behav*, 2024, 14(7):e3586.
- [54] CHEN K, GAO S, CAI B, et al. Honghua Xiyao tablets ameliorate premenstrual syndrome by modulating HPA axis and restoring ovarian estrogen synthesis to attenuate hippocampal neuroinflammation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 355:120688.
- [55] 黄灵欣, 李鑫, 袁磊, 等. 中药复方开心散联用氟西汀对慢性压力应激抑郁模型小鼠海马神经干细胞的影响评价研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(4):1035-1046.