

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.11.018

综述

# 中医药干预TLR4/NLRP3信号通路治疗抑郁症的研究概况

张勇<sup>1</sup>, 刘美君<sup>2</sup>, 李锐锋<sup>1</sup>, 蔡君洁<sup>1</sup>, 何媛<sup>1</sup>, 常文<sup>1</sup>, 邓鑫敏<sup>1</sup>, 梁静涛<sup>2</sup>✉

1. 成都中医药大学, 四川省成都市金牛区十二桥路37号, 610075; 2. 成都中医药大学附属医院

**[摘要]** 应激诱导的免疫/炎症反应是抑郁症发生发展的关键病理机制, 模式识别受体Toll样受体4 (TLR4)/NOD样受体蛋白3 (NLRP3) 信号通路介导的免疫/炎症反应与抑郁症的形成和发展密切相关。中医药有关该通路抗抑郁的机制研究近年来成为关注点之一, 中药复方如逍遥散、柴胡疏肝散、小建中汤等, 中药药对如柴胡-白芍、桂枝-白芍、栀子-川芎等, 中药单体如红花提取物、去氧五味子素、银杏酮酯、麝香酮、女贞子酚苷等可能通过抑制TLR4/NLRP3信号通路, 下调TLR4、NLRP3、髓样分化因子88 (MyD88)、核转录因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、信号转接凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 等关键蛋白表达及白细胞介素 $1\beta$  (IL- $1\beta$ )、白细胞介素18 (IL-18)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子水平, 调控应激诱导的免疫/炎症反应, 发挥抗抑郁作用。建议今后采用多种现代检测技术, 从不同维度、不同层次, 进一步探索中医药在TLR4/NLRP3信号通路中的抗抑郁机制, 为中医药治疗抑郁症提供更多科学有力的证据。

**[关键词]** 抑郁症; TLR4/NLRP3信号通路; 中药; 免疫/炎症反应; 应激

抑郁症是以情绪持续低落为主要特征的精神疾病, 严重威胁着人们的身心健康。目前现代医学治疗主要为抗抑郁药物和心理治疗, 但抗抑郁药物存在不良反应较大、治疗周期长、停药易复发、躯体症状缓解不佳等问题, 心理治疗患者则常难以坚持<sup>[1]</sup>。近年来, 中医药通过多靶点、多机制、多途径的作用方式, 在抑郁症防治中发挥了重要作用, 具有较高安全性和较好耐受性的优势, 可增强抗抑郁药的疗效, 减轻其常见副作用<sup>[1-3]</sup>。目前抑郁症相关研究多在神经内分泌系统紊乱、神经可塑性损伤、单胺类神经递质紊乱、脑结构改变等方面, 其中有研究发现抑郁症的发生与大脑中的免疫炎症状态存在相关性, 如特定的抑郁症状, 尤其是躯体症状, 与炎症相关免疫系统成分的变化有关, 这提示抑郁症可能为涉及神经免疫内分泌因素的慢性低水平炎症反应<sup>[4]</sup>。Toll样受体 (TLR)/NOD样受体 (NLR) 信号通路在天然免疫和炎症反应中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>, 其中Toll样受体4 (TLR4) 及NOD样

受体蛋白3 (NLRP3) 是与神经精神疾病密切相关的模式识别受体, 并且TLR4/NLRP3信号通路介导的免疫/炎症反应参与调控抑郁症的发生发展过程<sup>[6]</sup>。本文通过系统梳理中医药干预TLR4/NLRP3信号通路治疗抑郁症的研究概况, 探讨中医药抗抑郁的可能作用机制, 以期后续科研工作提供思路。

## 1 TLR4/NLRP3信号通路介导免疫/炎症反应调控抑郁症的发生发展

应激是抑郁产生的重要原因, 心理应激和生理应激均可激活免疫和炎症反应过程, 释放炎症细胞因子, 引起神经递质分泌异常, 进而导致抑郁症的发生<sup>[7]</sup>。研究表明, 天然免疫系统会被不同的应激信号激活, 细胞表面的模式识别受体可通过激活一系列信号通路介导天然免疫, 引起炎症反应或抗菌反应<sup>[8]</sup>, 并释放炎症介质介导抑郁症状<sup>[9]</sup>; 抗炎治疗则可使免疫信号水平恢复正常, 减轻患者抑郁相关症状<sup>[10]</sup>, 亦提示抑郁症与免疫/炎症反应具有相关性。

模式识别受体中与神经精神疾病密切相关的是TLR4及NLRP3, 二者都是检测炎症、损伤和应激刺激等危险信号的重要模式识别受体。TLR通过识

基金项目: 四川省科学技术厅重点研发项目 (2021YFS0260)

✉ 通讯作者: oliveliang@aliyun.com

别选定的基序启动先天性免疫反应,在病原体相关分子模式的早期检测中发挥重要作用,同时在应激相关事件期间可能发生改变(即翻译后修饰),导致抑郁易感性增加<sup>[9]</sup>。TLR4作为Toll样蛋白家族中的一员,能识别各种刺激物并激活相关信号传导途径来诱导炎症<sup>[11]</sup>。神经炎症反应主要由小胶质细胞介导,TLR4激活可使小胶质细胞向M1促炎表型转化,诱导中枢神经系统的促炎反应,从而导致抑郁症的发生<sup>[8]</sup>。NLRP3作为NLR基因家族重要成员之一,同时是TLR4下游的重要信号分子,能形成炎症小体,是天然免疫系统中处理和加工炎症因子的主要分子平台<sup>[12]</sup>。多项研究已证实,NLRP3炎症小体的激活在抑郁症的发生发展中具有重要作用<sup>[12]</sup>。NLRP3炎症小体形成后可促进白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素18(IL-18)的剪切及成熟,导致炎症介质大量释放及DNA损伤,使细胞发生渗透性崩解,进而导致过度诱发的炎症细胞因子形成炎症“瀑布效应”,诱导免疫/炎症反应激活,损伤关键区域神经元,这是抑郁症发生发展的关键病理机制<sup>[13-16]</sup>。有研究表明,NLRP3通过调控IL-1 $\beta$ 的表达参与应激性抑郁的发生,是免疫激活和应激暴露之间的桥梁<sup>[17]</sup>,可成为免疫/炎症反应激活与抑郁症发生之间的关键调控分子<sup>[18]</sup>。动物实验研究<sup>[19]</sup>亦显示,应激可显著上调TLR4/NLRP3信号通路的相关蛋白,导致小鼠抑郁样行为的产生,而干预该信号通路可发挥有效的抗抑郁作用。综上可见,TLR4/NLRP3信号通路通过介导免疫/炎症反应调控抑郁症的发生发展。

## 2 中药调节TLR4/NLRP3信号通路在抑郁症中的相关研究

### 2.1 中药复方

现代研究表明,中药复方治疗抑郁症的疗效与西药相当,甚至优于西药<sup>[20-21]</sup>,部分中药复方被证明其抗抑郁机制与TLR4/NLRP3信号通路有关。例如,逍遥散可抑制TLR4/NLRP3信号通路的激活,下调IL-1 $\beta$ 、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,发挥抗炎、抗抑郁作用<sup>[22]</sup>。柴胡疏肝散通过抑制TLR4/髓样分化因子88(MyD88)/核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路和NLRP3炎症小体活化,减轻前额叶皮质的炎症反应,从而有效逆转CUMS大鼠抑郁样行为<sup>[23]</sup>。小建中汤抗抑郁作用机制可能与抑制TLR4/NF- $\kappa$ B通路和NLRP3炎症小体活化,减少IL-1 $\beta$ 、IL-18等炎症因子的释放有

关<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B是NLRP3炎症小体的启动信号,而TLR4通过MyD88依赖途径可激活NF- $\kappa$ B<sup>[25]</sup>,提示MyD88、NF- $\kappa$ B是TLR4/NLRP3信号通路中的重要因子,参与抑郁症的发生与发展。此外,半夏厚朴汤<sup>[26]</sup>、黄连温胆汤<sup>[27]</sup>、栀子豉汤<sup>[28]</sup>、柴胡加龙骨牡蛎汤<sup>[29]</sup>、百合地黄汤<sup>[30]</sup>、四逆散<sup>[31]</sup>等可通过抑制NLRP3炎症小体活化,降低IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18等炎症因子水平,缓解海马神经元损伤,改善大鼠抑郁样行为。但上述中药复方的相关研究仅证明其抗抑郁机制与NLRP3信号通路有关,而未能体现TLR4的作用,今后可探索其在TLR4/NLRP3信号通路的作用机制。

中医学认为,抑郁症属于“郁病”“情志病”范畴,是因情志不舒、气机郁滞导致脏腑失和而产生的一种病症,病位主要在肝,累及脾、肾、心等脏腑。情志因素相当于现代医学的心理应激,持续不良的心理应激可破坏神经-内分泌-免疫网络的平衡,激活免疫/炎症反应而致病,此过程与中医情志病的病机过程相似,其中肝主疏泄功能在心理应激反应中起决定性作用<sup>[32]</sup>。TLR4/NLRP3信号通路介导免疫/炎症反应调控抑郁症的发生发展,逍遥散、柴胡疏肝散、四逆散等具有疏肝解郁的功效,且其抗抑郁机制与TLR4/NLRP3信号通路有关,由此可见,抑郁症中医肝郁的病机可能与TLR4/NLRP3信号通路具有相关性,疏肝解郁类中药可能通过干预TLR4/NLRP3信号通路调控免疫/炎症反应的激活,此或可成为今后抑郁症的研究方向。此外,神经-内分泌-免疫系统功能紊乱导致的免疫/炎症反应可造成关键区域的神经元出现坏死、凋亡以及神经递质水平的明显异常<sup>[25]</sup>,出现显著的抑郁症病理变化,这可能与肝郁日久化火,火邪耗伤气阴,终致脏腑功能失调而导致抑郁症加重的病机过程类似。黄连温胆汤、栀子豉汤、百合地黄汤等清热解郁中药复方可在一定程度上影响TLR4/NLRP3信号通路介导的免疫/炎症反应,减轻神经元损伤,也提示应激诱导的免疫/炎症反应机制和中医病机之间可能存在相关性。

### 2.2 中药药对

中药药对用药精练,配伍得当,合理使用可更好地发挥药物的功效,扩大疾病治疗范围,提高疗效,治疗抑郁症的常用中药药对有柴胡-白芍、桂枝-白芍、栀子-川芎<sup>[33]</sup>。柴胡-白芍药对是柴胡疏肝散、四逆散、逍遥散等柴胡类方剂的基础组合,柴胡功擅条达肝气而疏郁结,白芍敛阴养血柔肝,

两药相伍共奏养血柔肝之功,具有散收并用、气血同调、疏柔相合等特点,符合肝“体阴而用阳”的生理特性<sup>[34]</sup>。桂枝-白芍药对为《伤寒论》中桂枝汤、小建中汤等经方的基础组合,桂枝助心阳、通血脉、振奋脾阳,白芍和营柔肝敛阴,两药相伍具有理脾柔肝、调和阴阳的功效,可用于肝郁脾虚型抑郁症。栀子-川芎药对源自越鞠丸,栀子清解郁热,川芎为血中气药,功擅行气活血,两药相伍具有行气解郁的功效。研究<sup>[35]</sup>表明,柴胡-白芍药对可抑制 NLRP3 炎症小体活化,减少炎症反应的发生。柴胡的提取物柴胡皂苷 d<sup>[36]</sup>、白芍的主要成分芍药苷<sup>[37]</sup>可抑制脂多糖(LPS)诱导小鼠的小胶质细胞活化和 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的释放,从而改善小鼠抑郁样行为,其中柴胡皂苷 d 通过调控高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,芍药苷通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号转导。桂枝的主要成分桂皮醛<sup>[17]</sup>通过调控前额叶皮质和海马的 NLRP3 炎症小体和 NF- $\kappa$ B 通路,抑制前额叶皮质和海马中 TLR4、NF- $\kappa$ B、NLRP3、IL-1 $\beta$ 、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(Caspase-1)、信号转接凋亡相关斑点样蛋白(ASC)等相关蛋白的表达,以及血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 TNF- $\alpha$  水平,逆转慢性不可预见性应激(CUMS)大鼠的抑郁样行为和神经炎症。栀子的主要成分五乙酰栀子苷<sup>[38]</sup>通过调控 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体的激活、川芎的主要提取物川芎嗪<sup>[19]</sup>通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,抑制前额叶皮质 TLR4、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NLRP3 等相关蛋白的表达,发挥抗抑郁作用。虽然上述研究并未完全证明中药药对直接干预了 TLR4/NLRP3 信号通路,但从中医角度,药对可协同增效而发挥解郁功效。柴胡、白芍、桂枝、栀子、川芎的主要成分均改变了 TLR4/NLRP3 信号通路中相关蛋白的表达水平,故推测两药同用时可加强干预 TLR4/NLRP3 信号通路介导的免疫/炎症反应激活,达到对神经内分泌免疫功能紊乱的调控作用,从而加强抗抑郁效应。今后研究可探索中药药对对 TLR4/NLRP3 信号通路的干预机制,挖掘出更多治疗抑郁症的有效药对。

### 2.3 中药单体

中药单体的研究从药理学机制层面为中药抗抑郁作用提供了科学依据。研究表明,多种植物化合物中的生物活性成分具有多种复杂的精神活性,可能有助于治疗抑郁、焦虑、睡眠障碍和认知改变<sup>[20]</sup>。中药中很多单体成分可通过影响 NLRP3 炎

症小体相关的信号通路产生抗抑郁作用<sup>[12]</sup>,其中就包括 TLR4/NLRP3 信号通路。基于 CUMS 抑郁症动物模型,红花提取物<sup>[39]</sup>、去氧五味子素<sup>[40]</sup>、银杏酮酯<sup>[41]</sup>通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,抑制 TLR4、NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、磷酸化核转录因子  $\kappa$ B (p-NF- $\kappa$ B) 等蛋白表达,减轻炎症反应,发挥抗抑郁作用。基于 LPS 诱导的抑郁症动物模型,麝香酮<sup>[42]</sup>、女贞子酚苷<sup>[43]</sup>通过调控 TLR4/NLRP3 通路,下调 TLR4、NLRP3、MyD88、Caspase-1、IL-1 $\beta$  的蛋白表达,减轻中枢炎症反应而导致抑郁。此外,还有一些中药单体干预了 TLR4 或 NLRP3 相关信号通路,如黄芩苷<sup>[44]</sup>抑制 HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,陈皮的主要活性成分橙皮苷<sup>[45]</sup>抑制小胶质细胞及 NLRP3 炎症小体活化,穿心莲内酯<sup>[46]</sup>、人参皂苷<sup>[47]</sup>、藏红花素<sup>[48]</sup>和远志皂苷元<sup>[49]</sup>调控 NF- $\kappa$ B 信号途径和 NLRP3 信号通路,从而抑制炎症级联反应,改善动物抑郁样行为。中药单体成分是中药发挥功效的直接物质基础,其在中医药治疗抑郁症的现代研究中拥有相当大的潜力,但无法准确验证含有该单体的中药复方治疗抑郁症的药效机制与该单体直接相关,如何证明单体成分是中药复方在抑郁症 TLR4/NLRP3 信号通路中的主要靶点,尚需进一步深入探索。

### 3 总结与展望

综上所述,应激诱导的免疫/炎症反应是抑郁症发生发展的关键病理机制,模式识别受体 TLR4 信号通路和 NLRP3 炎症小体途径介导的免疫/炎症反应激活可能是连接应激和抑郁症的关键途径。从抑郁症的产生阶段看,应激,尤其是长期持续的情感负性刺激会逐渐诱导机体出现神经-内分泌-免疫系统功能紊乱,造成对神经、内分泌和免疫应激介质的过度暴露,从而导致免疫/炎症反应逐渐激活形成。此病理过程与中医郁病“情志不舒,肝气郁滞”的病机演变相似。从抑郁症的发展阶段来看,神经-内分泌-免疫系统功能紊乱所致的免疫/炎症反应又会进一步导致关键区域的神经元出现坏死、凋亡,进而导致关键神经元数量的减少以及神经递质水平的明显异常,出现情绪低落、饮食减少、睡眠障碍、悲观厌世等抑郁症临床症状。此病理过程又与中医郁病“肝郁日久化火,火邪耗伤气阴,终致脏腑功能失调”的病机进展相合。

治疗抑郁症常用的疏肝清热解郁类方药可能通过多靶点、多机制、多途径的作用方式,干预模式

识别受体 TLR4/NLRP3 信号通路的起始信号 TLR4 和下游关键信号分子 NLRP3, 并对该信号通路中的 MyD88、NF- $\kappa$ B、ASC 等关键蛋白产生抑制作用, 下调 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平, 从而调控应激诱导的免疫/炎症反应, 发挥抗抑郁作用。

但由于抑郁症发病机制的复杂性和中药干预的多维性, 中医药治疗抑郁症的机制还需进一步挖掘和探索, 以期为中医药治疗抑郁症提供更多的科学依据。今后可利用蛋白质组学、转录组学、基因组学、表观基因组学、代谢组学等现代技术, 从整体、细胞、分子水平多层次进行研究, 进一步探究中医药干预抑郁症的病理生理学实质, 明确疏肝清热解郁类方药相关抗抑郁机制与应激诱导的免疫/炎症反应激活之间的关联性, 为抑郁症的精准医疗开拓新视角。

## 参考文献

- [1]唐启盛. 抑郁障碍中西医研究进展述评[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(9): 871-877.
- [2]谷春华, 任君霞, 杨立波, 等. 解郁除烦胶囊治疗抑郁症 334 例多中心随机双盲对照试验[J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1297-1302.
- [3]李莉. 中药解郁丸合并帕罗西汀对抑郁症增效治疗的对照观察[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(10): 1331-1332.
- [4]LEONARD BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? [J]. Acta Neuropsychiatr, 2018, 30(1): 1-16.
- [5]FLESHNER M, FRANK M, MAIER SF. Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders [J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(1): 36-45.
- [6]姜会梨. 针刺对 CRS 大鼠海马 TLR4 信号通路/NLRP3 炎性小体诱导免疫/炎症激活的抗炎效应机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [7]FELGER JC, LOTRICH FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications [J]. Neuroscience, 2013, 246: 199-229. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.
- [8]张娟, 尚德静. Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路及其靶向药物的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(7): 657-662.
- [9]FIGUEROA-HALL LK, PAULUS MP, SAVITZ J. Toll-Like receptor signaling in depression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 121: 104843. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104843.
- [10]GAZAL M, SOUZA LD, FUCOLO BA, et al. The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: a pilot study [J]. Psychiatry Res, 2013, 209(3): 742-745.
- [11]LIU SP, LI XY, LI Z, et al. Octanoylated Ghrelin inhibits the activation of the palmitic acid-induced TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in THP-1 macrophages [J]. ISRN Endocrinol, 2012, 2012: 237613. doi: 10.5402/2012/237613.
- [12]曾九僧, 纪雅菲, 方洋, 等. NLRP3 炎症小体在抑郁症中的作用及中药干预研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3418-3428.
- [13]PACE TW, HU F, MILLER AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression [J]. Brain Behav Immun, 2007, 21(1): 9-19.
- [14]KAUFMANN FN, COSTA AP, GHISLENI G, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings [J]. Brain Behav Immun, 2017, 64: 367-383. doi: 10.1016/j.bbi.2017.03.002.
- [15]STERTZ L, FRIES GR, ROSA AR, et al. Damage-associated molecular patterns and immune activation in bipolar disorder [J]. Acta Psychiatr Scand, 2015, 132(3): 211-217.
- [16]MAES M, GALECKI P, CHANG YS, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(3): 676-692.
- [17]WANG M, YAN S, ZHOU Y, et al. Trans-Cinnamaldehyde reverses depressive-like behaviors in chronic unpredictable mild stress rats by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 4572185. doi: 10.1155/2020/4572185.
- [18]王红梅, 李晨, 李晓艳, 等. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮层 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(10): 806-811.
- [19]FU S, WANG J, HAO C, et al. Tetramethylpyrazine ameliorates depression by inhibiting TLR4-NLRP3 inflammasome signal pathway in mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(7): 2173-2185.
- [20]陈颖, 袁勇贵. 中药单体、药对、复方、中成药治疗抑郁症研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(5): 586-593.
- [21]张华, 李海波, 王继伟. 抑郁症中医研究概况[J]. 中医杂志, 2006, 47(11): 868-870.
- [22]ZHU HZ, LIANG YD, HAO WZ, et al. 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 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6673538. doi: 10.1155/2021/6673538.
- [23] JIA KK, PAN SM, DING H, et al. Chaihu-shugan san inhibits inflammatory response to improve insulin signaling in liver and prefrontal cortex of CUMS rats with glucose intolerance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1415-1428. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.171.
- [24] 王萌. 基于线粒体自噬研究小建中汤抑制 NLRP3 炎症小体活化治疗抑郁症的机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [25] 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.
- [26] JIA KK, ZHENG YJ, ZHANG YX, et al. Banxia-houpu decoction restores glucose intolerance in CUMS rats through improvement of insulin signaling and suppression of NLRP3 inflammasome activation in liver and brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 219-229. doi: 10.1016/j.jep.2017.08.004.
- [27] JIA KK, DING H, YU HW, et al. Huanglian-wendan decoction inhibits NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome activation in liver and brain of rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3093516. doi: 10.1155/2018/3093516.
- [28] 陶伟伟, 白子君, 岳启予, 等. 栀子豉汤对慢性应激诱导的抑郁模型小鼠脑组织神经炎症和突触可塑性的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(11): 1073-1079.
- [29] 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马 NLRP3 通路的免疫调节作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 33-39.
- [30] 赵洪庆, 唐林, 吴碧茹, 等. 百合地黄汤抑制 NLRP3 炎症小体激活改善焦虑性抑郁模型大鼠海马神经元损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 7-14.
- [31] 王威, 周艳艳, 喻小明, 等. 四逆散对抑郁大鼠 NLRP3 炎症小体及抑郁样行为的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12): 22-30.
- [32] 于峥, 黄晓华, 滕静如, 等. 肝主疏泄畅情志的理论内涵及临床应用[J]. *中医杂志*, 2013, 54(22): 1914-1916.
- [33] 王伟, 范文涛, 王倩. 抑郁症中药药对配伍规律探析[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(9): 1222-1225.
- [34] 常泽, 韩振蕴, 曹云松, 等. 基于网络药理学的柴胡-白芍药对抗抑郁作用机制研究[J]. *中医杂志*, 2020, 61(8): 700-705.
- [35] 李添. 基于 CUMS 模型大鼠大脑皮层嘌呤代谢通路的柴胡-白芍抗抑郁作用配伍机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2021.
- [36] SU J, PAN YW, WANG SQ, et al. Saikosaponin-d attenuated lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via inhibiting microglia activation and neuroinflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106181. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106181.
- [37] CHENG J, CHEN M, WAN HQ, et al. Paeoniflorin exerts antidepressant-like effects through enhancing neuronal FGF-2 by microglial inactivation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114046. doi: 10.1016/j.jep.2021.114046.
- [38] CAI L, MU YR, LIU MM, et al. Antidepressant-like effects of penta-acetyl geniposide in chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model: involvement of inhibiting neuroinflammation in prefrontal cortex and regulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *International Immunopharmacol*, 2020, 80: 106182. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106182.
- [39] CHEN H, MA Y, CHEN M, et al. Safflower extract improves depression in mice by inhibiting the TLR4-NLRP3 inflammation signaling pathway [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8015-8023.
- [40] MA X, ZHU Z, GUO S, et al. The effect of deoxyschizandrin on chronic unpredictable mild stress-induced depression [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, 68(1): 52-59.
- [41] 刘富群, 高崎, 王丹丹, 等. 银杏酮酯 (GBE50) 抑制 NLRP3 炎症小体活性改善大鼠抑郁样行为[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 54-58.
- [42] HE MC, SHI Z, QIN M, et al. Muscone ameliorates LSP-induced depressive-like behaviors and inhibits neuroinflammation in prefrontal cortex of mice [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 559-577.
- [43] FENG R, HE MC, LI Q, et al. Phenol glycosides extract of *Fructus Ligustri Lucidi* attenuated depressive-like behaviors by suppressing neuroinflammation in hypothalamus of mice [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(12): 3273-3286.
- [44] LIU L, DONG Y, SHAN X, et al. Anti-depressive effectiveness of baicalin in vitro and in vivo [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 326.
- [45] XIE L, GU Z, LIU H, et al. The anti-depressive effects of hesperidin and the relative mechanisms based on the NLRP3 inflammatory signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1251. doi: 10.3389/fphar.2020.01251.
- [46] GENG J, LIU J, YUAN X, et al. Andrographolide triggers autophagy-mediated inflammation inhibition and attenuates chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 379: 114688. doi: 10.1016/j.taap.2019.114688.
- [47] ZHANG YQ, WANG XB, XUE RR, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like effect via regulating NF- $\kappa$ B/NLRP3 path-

way in rats[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(13):893-900.

- [48] ZHANG L, PREVIN R, LU L, et al. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF- $\kappa$ B and NLRP3 signaling pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 352-359. doi: 10.1016/j.brainresbull.

2018. 08. 021.

- [49] LI H, LIN S, QIN T, et al. Senegenin exerts anti-depression effect in mice induced by chronic unpredictable mild stress via inhibition of NF- $\kappa$ B regulating NLRP3 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 24-32. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.001.

## Overview of Research in Traditional Chinese Medicine for the Treatment of Depression by Intervention on TLR4/NLRP3 Signaling Pathway

ZHANG Yong<sup>1</sup>, LIU Meijun<sup>2</sup>, LI Ruifeng<sup>1</sup>, CAI Junjie<sup>1</sup>, HE Yuan<sup>1</sup>, CHANG Wen<sup>1</sup>, DENG Xinmin<sup>1</sup>, LIANG Jingtao<sup>2</sup>

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075; 2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

**ABSTRACT** The immune/inflammatory response induced by stress is a key pathological mechanism for the occurrence and development of depression. The immune/inflammatory response mediated by the Toll-like receptor 4 (TLR4)/NOD like receptor protein 3 (NLRP3) signaling pathway is closely related to the formation and development of depression. In recent years, researches on the antidepressant mechanism of the TLR4/NLRPS pathway in traditional Chinese medicine (TCM) has become a hot topic. TCM compound formulas such as *Xiaoyao Powder* (逍遥散), *Chaihu Shugan Powder* (柴胡疏肝散), and *Xiaojianzhong Decoction* (小建中汤), herbal pairs such as Chaihu (*Radix Bupleuri*) - Baishao (*Radix Paeoniae Alba*), Guizhi (*Ramulus Cinnamomi*) - Baishao (*Radix Paeoniae Alba*), and Zhizi (*Fructus Gardeniae*) - Chuanxiong (*Rhizoma Chuanxiong*), and monomers such as extract of Honghua (*Flos Carthami*), deoxyschizandrin, ginkgo ketone ester, muscone, and citrus glycosides, may be possible to inhibit the TLR4/NLRP3 signaling pathway and down-regulate the expression of key proteins such as TLR4, NLRP3, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), nuclear transcription factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), and signal transduction apoptosis-associated speck-like protein (ASC), as well as the levels of inflammatory factors such as interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin 18 (IL-18), and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), thereby regulating stress-induced immune/inflammatory responses and exert antidepressant effects. It is suggested that various modern detection techniques be used in the future to further explore the antidepressant mechanism of TLR4/NLRP3 signaling pathway from different dimensions and levels, so as to provide more scientific and powerful evidence for the treatment of depression with TCM.

**Keywords** depression; TLR4/NLRP3 signaling pathway; Chinese herbal medicine; immune/inflammatory response; stress

(收稿日期: 2022-03-29; 修回日期: 2022-07-26)

[编辑: 姜 冰]

(上接第 1178 页)

## Parkinson's Disease Myotonia Treated with Three-needle in Governor Vessel Therapy

CHEN Yuanyuan<sup>1</sup>, FAN Jingqi<sup>1</sup>, LU Weijing<sup>1</sup>, TAN Weiqiang<sup>1</sup>, YAN Mingyue<sup>1</sup>, LI Yingjia<sup>1</sup>, ZHUANG Lixing<sup>2</sup>

1. Clinical Medical College of Acupuncture Moxibustion and Rehabilitation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510000; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine

**ABSTRACT** Myotonia in Parkinson's disease belongs to the category of "convulsive disease" in traditional Chinese medicine. It is believed that the *yang qi* depletion and sinew losing softness and nourishment are the key pathogenesis, and the treatment principle is mainly unblocking *yang* and softening sinew. Clinically, three-needle in Governor Vessel therapy using Dazhui (GV 14), Jinsuo (GV 8) and Mingmen (GV 4) acupoints is suggested, and deep needling and long-term retention is advised. Three needles for hand spasm at Jiquan (HT 1), Chize (LU 5) and Neiguan (PC 6) and three needles for foot spasm at Shuqi (at the intersection of the middle and outer 1/3 of the groin), Yinlingquan (SP 9) and Sanyinjiao (SP 6) can be combined to regulate and balance the muscle tension of agonist muscles and antagonist muscles and to enhance the curative effect.

**Keywords** Parkinson's disease; myotonia; *yang* deficiency

(收稿日期: 2022-06-01; 修回日期: 2022-12-30)

[编辑: 焦 爽]