

基于 AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁样大鼠的作用机制

王广¹, 宋昕桦¹, 杨杰², 徐金瑶³, 梅俊华⁴, 陈超⁵, 陈国华^{1,4*}

(1. 湖北中医药大学中医临床学院, 武汉 430065; 2. 湖北省中医院, 武汉 430061; 3. 武汉市第八医院, 武汉 430010; 4. 武汉市第一医院, 武汉 430022; 5. 武汉市第六医院, 武汉 430019)

[摘要] 目的:探究柴胡加龙骨牡蛎汤对孤养联合慢性不可预见性温和应激(CUMS)模型大鼠类抑郁样行为及神经炎症的影响,并分析其可能机制。方法:60只雄性SD大鼠随机分为正常组、模型组、柴胡加龙骨牡蛎汤低、中、高剂量组(2.89、5.78、11.56 g·kg⁻¹)和氟西汀组(10 mg·kg⁻¹)。除正常组外,其他各组采用孤养联合CUMS干预63 d,前35 d仅制备抑郁模型,第36天开始造模同时给药,共干预28 d。采用糖水偏好实验、旷场实验、强迫游泳实验评价大鼠类抑郁行为,苏木素-伊红(HE)染色观察海马组织形态学,免疫组化(IHC)检测海马离子钙结合衔接分子1(Iba1)和消皮素D(GSDMD)蛋白的表达水平;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测海马区5'-腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及磷酸化(p)-AMPK、沉默信息调节因子1(SIRT1)、核转录因子- κ B(NF- κ B)及p-NF- κ B、NOD样受体蛋白3(NLRP3)和胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的蛋白表达水平,实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测海马中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6和IL-1 β mRNA表达水平。结果:与正常组比较,模型组糖水偏好率降低($P<0.01$);旷场实验总运动距离缩短($P<0.01$)、静止时间延长($P<0.01$),中央区停留时间减少($P<0.01$);强迫游泳实验静止时间增加($P<0.01$);海马神经元结构被破坏;海马组织中Iba1、GSDMD含量升高($P<0.01$);海马组织中p-AMPK、SIRT1蛋白表达下调($P<0.01$);p-NF- κ B、NLRP3、Caspase-1蛋白表达上调($P<0.01$);海马组织中IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA上调($P<0.01$)。与模型组比较,柴胡加龙骨牡蛎汤低、中、高剂量组及氟西汀组均可逆转类抑郁样行为改变,表现为糖水偏好率提高、旷场总运动距离增加且静止时间缩短、中央区停留时间延长,以及强迫游泳静止时间减少($P<0.05$, $P<0.01$);同时减轻海马神经元结构损伤,在海马组织中下调Iba1、GSDMD表达,上调p-AMPK与SIRT1表达,并抑制p-NF- κ B、NLRP3、Caspase-1及IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA的异常升高($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:柴胡加龙骨牡蛎汤可改善孤养联合CUMS模型大鼠类抑郁样行为并减轻海马神经炎症与细胞焦亡,提示其作用可能与调控AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3信号通路有关。

[关键词] 抑郁症; 柴胡加龙骨牡蛎汤; 孤养联合慢性不可预见性温和应激; 神经炎症; 细胞焦亡; 腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子1/核转录因子- κ B/NOD样受体蛋白3(AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3)信号通路

[中图分类号] R242;R971;R277.7 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)11-0144-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260167

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260211.0913.001>

[网络出版日期] 2026-02-11 10:10:51 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Exploring Mechanism of Chaihu Jia Longgu Mulitang in Depressive-like Rats via AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 Signaling Pathway

WANG Guang¹, SONG Xinhua¹, YANG Jie², XU Jinyao³, MEI Junhua⁴, CHEN Chao⁵, CHEN Guohua^{1,4*}

(1. School of Clinical Traditional Chinese Medicine (TCM), Hubei University of Chinese Medicine,

Wuhan 430065, China; 2. Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061, China;

3. The Eighth Hospital of Wuhan, Wuhan 430010, China; 4. Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China;

5. Wuhan No. 6 Hospital, Wuhan 430019, China)

[收稿日期] 2025-11-18

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目(2025AFC109);湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2023F057);湖北省第二届医学领军人才项目

[第一作者] 王广,在读博士,从事中西医结合神经内科方向的研究,E-mail:1731048720@qq.com

[通信作者] *陈国华,博士,教授,主任医师,从事中西医结合治疗脑病的研究,E-mail:cghys-2008@163.com

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Chaihu Jia Longgu Mulitang(CJLM) on depression-like behaviors and neuroinflammation in rats subjected to social isolation combined with chronic unpredictable mild stress(CUMS), and to explore the potential underlying mechanisms. **Methods:** Sixty male SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, and low-, medium-, and high-dose CJLM groups(2.89, 5.78, 11.56 g·kg⁻¹), as well as a fluoxetine group(10 mg·kg⁻¹). Except for the normal group, all other groups were subjected to social isolation combined with CUMS for 63 d. During the first 35 d, depression models were established only, and from day 36 onward, modeling and drug administration were conducted simultaneously for a total intervention period of 28 d. Depression-like behaviors were evaluated using the sucrose preference test, open-field test, and forced swimming test. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe hippocampal histomorphology. Immunohistochemistry(IHC) was used to detect the expression levels of ionized calcium-binding adapter molecule 1(Iba1) and gasdermin D(GSDMD) proteins in the hippocampus. Western blot analysis was employed to determine the protein expression levels of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) and phosphorylated (p)-AMPK, silent information regulator 1(SIRT1), nuclear factor- κ B(NF- κ B) and p-NF- κ B, NOD-like receptor protein 3(NLRP3), and Caspase-1 in the hippocampus. Real-time quantitative polymerase chain reaction(Real-time PCR) was used to detect the mRNA expression levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-6, and IL-1 β in the hippocampus. **Results:** Compared with the normal group, the model group showed a decreased sucrose preference rate($P<0.01$), reduced total movement distance($P<0.01$), prolonged immobility time($P<0.01$), and decreased central zone residence time($P<0.01$) in the open-field test, and increased immobility time in the forced swimming test($P<0.01$). Hippocampal neuronal structure was damaged. The contents of Iba1 and GSDMD in the hippocampus were significantly increased($P<0.01$). The protein expression levels of p-AMPK and SIRT1 in the hippocampus were significantly decreased($P<0.01$), whereas the protein expression levels of p-NF- κ B, NLRP3, and Caspase-1 were significantly increased($P<0.01$). The mRNA expression levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the hippocampus were significantly upregulated($P<0.01$). Compared with the model group, the low-, medium-, and high-dose CJLM groups and the fluoxetine group all were able to reverse depression-like behavioral changes, as evidenced by increased sucrose preference rate, increased total movement distance with shortened immobility time in the open-field test, prolonged central zone residence time, and reduced immobility time in the forced swimming test($P<0.05$, $P<0.01$). Meanwhile, hippocampal neuronal structural damage was alleviated. In the hippocampus, the expression levels of Iba1 and GSDMD were downregulated, the expression levels of p-AMPK and SIRT1 were upregulated, and the abnormal elevations of p-NF- κ B, NLRP3, Caspase-1, as well as IL-1 β , IL-6, and TNF- α mRNA were suppressed($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** CJLM can ameliorate depression-like behaviors in rats subjected to social isolation combined with CUMS and attenuate hippocampal neuroinflammation and pyroptosis, suggesting that its effects may be associated with the regulation of AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway.

[Keywords] depression; Chaihu Jia Longgu Mulitang; social isolation combined with chronic unpredictable mild stress; neuroinflammation; pyroptosis; adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/silent information regulator 1/nuclear factor- κ B/NOD-like receptor protein 3(AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3) signaling pathway

抑郁症是常见的精神神经疾病,主要表现为心境低落、兴趣减退、快感缺乏,重症可出现自杀行为,对个体和社会造成沉重负担^[1-2]。全球疾病负担研究显示,抑郁症致残调整寿命年约占全病种的1.8%,1990—2019年增长逾60%^[3],在一定程度上反映出抑郁症疾病负担仍呈上升趋势,现有防治策略仍有改进空间^[4]。研究认为,抑郁症发生与神经营养因子失衡、单胺及谷氨酸/ γ -氨基丁酸(GABA)递质紊乱、神经炎症和氧化应激等多种异常过程密切相关^[5-8];系统综述提示,神经炎症相关通路异常与抑郁症发生发展密切相关^[9]。然而,一线抗抑郁药物普遍存在起效较慢、有效率有限等问题,且长期用药可能引发不良反应并增加停药相关风险^[10-13],因此亟需从神经免疫和细胞焦亡等新靶点寻求更安全、有效的干预策略。

中医将抑郁多归属于“郁证”“神志病”范畴,认为“肝失疏泄、气机郁滞”及脏腑气血阴阳失调是其

关键病机。中医药强调整体观和辨证论治,复方具有多成分、多靶点综合调节的潜在特点,在情志病干预研究中受到关注。柴胡加龙骨牡蛎汤首载于《伤寒论》,具有和解少阳、疏肝解郁、重镇安神之功,其“胸满烦惊、一身尽重”等方证与情志失调相关的心烦易惊、睡眠不安、周身困重等临床表现具有一定对应性。近年临床和动物实验提示,该方及其加减方可改善抑郁样行为,下调外周及中枢炎症因子,并抑制海马NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体激活,提示其抗抑郁作用与神经炎症调控密切相关^[9,14-16]。同时,有研究发现前额叶皮层、海马和杏仁核等抑郁相关脑区存在焦亡相关分子异常及伴随的炎症反应,这可能是慢性应激与情绪障碍的重要病理联系之一^[17-18]。5'-腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(SIRT1)/核转录因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3信号轴被认为在能量代谢、氧化应激和炎性小体活化等过程中居于关键位置^[19]。

基于上述背景,本研究采用孤养联合慢性不可预见性应激建立类抑郁大鼠模型,从行为学、海马组织学及分子水平系统评价柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁样行为和海马损伤的影响(海马为情绪调控关键脑区之一),重点考察 AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路及炎症、焦亡相关分子变化,以探讨该方“疏肝解郁、调和阴阳”的可能生物学基础,并为柴胡加龙骨牡蛎汤在中西医协同防治抑郁症中的应用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器 EthoVision XT 型行为学分析软件(荷兰 Noldus Information Technology 公司), 100 cm×100 cm×40 cm 型旷场行为学实验箱、30 cm×60 cm 型透明强迫游泳实验圆柱桶(安徽正华生物仪器设备有限公司), Eclipse Ci-L 型正置光学显微镜及成像系统(日本 Nikon 公司), PowerPac Basic 型电泳电源、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳槽、Universal Hood III 型 ChemiDOC MP 凝胶成像系统、Mini Trans-Blot[®] 转膜装置、CFX96 型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(美国 Bio-Rad 公司), iCEN-24R 型高速冷冻离心机(杭州奥盛仪器有限公司), Donatello 型全自动组织脱水机(意大利 DIAPATH S. p. A. 公司), HistoCore BIOCUT 型旋转切片机(德国 Leica 公司)。

1.2 药物与试剂 北柴胡(湖北天济药业有限公司,批号 202310010)、龙骨(湖北道地药材科技有限公司,批号 230701)、牡蛎(湖北天济药业有限公司,批号 202309001)、酒黄芩(湖北天济药业有限公司,批号 202310010)、生姜(市场采购)、人参片(湖北辰美中药有限公司,批号 2323030116)、桂枝(湖北天济药业有限公司,批号 202310023)、茯苓(湖北天济药业有限公司,批号 202310009)、半夏(湖北道地药材科技有限公司,批号 230201)、大黄(湖北天济药业有限公司,批号 202307031)、大枣(湖北天济药业有限公司,批号 202310012)。除生姜为鲜品外,其余饮片均购自武汉市第一医院药剂科,药材由武汉市第一医院副主任中药师易艳东鉴定,符合 2025 年版《中华人民共和国药典》标准。盐酸氟西汀胶囊(礼来苏州制药有限公司,规格 20 mg/粒,批号 HJ20181215),苏木素-伊红(HE)染色液、分化液、返蓝液(武汉百仟度生物科技有限公司,货号分别为 B1003、B1004、B1005),中性树胶封片剂(国药集团化学试剂有限公司,货号 10004160),DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,货号 2005289),消皮素 D

(GSDMD)、磷酸化(p)-AMPK、AMPK、SIRT1 抗体(武汉 ABclonal 公司,货号分别为 A18281、AP1441、A12718、A11267),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(武汉赛维尔生物技术有限公司,货号 GB15004-100),辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G(二抗)(北京兰杰柯科技有限公司,货号 BL003A),离子钙结合衔接分子 1(Iba1)、NF- κ B、p-NF- κ B、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)抗体(杭州华安生物技术有限公司,货号分别为 ET1705-78、ET1603-12、ET1604-27、ET1068-69),NLRP3 抗体(英国 Abcam 公司,货号 ab263899),增强型蛋白定量法(BCA)蛋白浓度测定试剂盒、彩色预染蛋白分子量标准(10~170 kDa)(上海碧云天生物技术有限公司,货号分别为 P0010S、P0075),TRIzol RNA 提取试剂(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号 R411-01),PrimeScript[™] FAST RT reagent Kit with gDNA Eraser 逆转录试剂盒、TB Green Premix Ex Taq[™] II (Tli RNaseH Plus)实时荧光定量聚合酶链式反应预混试剂(宝日医生物技术[北京]有限公司,货号分别为 RR092A、RR820A)。

1.3 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,8 周龄,体质量(220±20) g,长沙市天勤生物技术有限公司,合格证号 SCXK(湘)2022-0011,饲养于 SPF 级动物房,温度 23~26 °C,相对湿度 50%~70%,动物自由摄食、饮水,房间设置独立通风系统

1.4 伦理 本研究方案经武汉华联科生物技术有限公司动物伦理委员会审查批准,伦理批准号为 HLK-20231012-001。

2 方法

2.1 药液制备 柴胡加龙骨牡蛎汤处方由北柴胡 12 g、龙骨 4.5 g、牡蛎 4.5 g、酒黄芩 4.5 g、生姜 4.5 g、人参 4.5 g、桂枝 4.5 g、茯苓 4.5 g、半夏 6 g、大黄 6 g、大枣 2 枚组成。称取上述药材,混匀后按生药总量加入 10 倍量蒸馏水,室温浸泡 30 min,武火煮沸后改文火煎煮 30 min,滤过取第 1 次煎液;药渣再加 8 倍量蒸馏水,同法煎煮 30 min,滤过取第 2 次煎液。合并 2 次煎液,继续以文火加热浓缩至相当于生药 2 g·mL⁻¹,冷却后分装,4 °C 避光保存备用。

2.2 动物分组、造模及给药 利用随机数字法将 60 只健康雄性 SD 大鼠分为正常组,模型组,柴胡加龙骨牡蛎汤低、中、高剂量组和氟西汀组。对正常组不做特殊处理,仅每天抓取 1 次;其余各组大鼠采用孤养联合慢性不可预见性应激(CUMS)^[20],CUMS 制备的 9 种刺激如下分别为:①24 h 的水和食物剥夺;

②在冷水(4℃)中游泳10 min;③木屑潮湿24 h(每笼200 mL,足以使木屑垫层湿润);④尾夹10 min(用塑料夹子夹住离大鼠尖端1 cm处,10 min后取下夹子);⑤笼体倾斜45°放置24 h;⑥慢性束缚应激12 h(使用大鼠固定器);⑦超声波噪声(60 W功率刺激3 h);⑧在热水(45℃)中游泳10 min;⑨昼夜颠倒(12 h/12 h)。每天随机给予1种上述刺激,且连续2 d不可选取同一顺序刺激,使大鼠不可预见刺激的发生,同时配合单笼饲养,全程共刺激63 d。造模35 d后对各组大鼠进行首次行为学检测;以糖水偏好率显著降低、旷场实验活动能力下降及强迫游泳实验静止时间延长作为模型建立成功的判据。随后在继续应激的基础上开始给药,连续给药28 d,于给药结束后再次进行行为学检测。给药剂量依据经常用量并按体表面积折算法换算为大鼠等效剂量^[21],其中中剂量组为临床常用量的等效剂量,均采用灌胃给药。氟西汀组灌胃盐酸氟西汀胶囊10 mg·kg⁻¹,正常组与模型组灌胃等体积蒸馏水,均每日1次,连续28 d。

2.3 行为学实验

2.3.1 糖水偏好实验(SPT)^[22] 本实验采用2 h短时饮水评估糖水偏好率,可较好地反映大鼠快感缺失相关行为改变。所有大鼠单笼饲养,第1天每笼同时放置2瓶相同的1%的糖水,适应24 h,12 h交换1次位置,第2天每笼同时放置1瓶1%糖水与1瓶纯水,适应24 h,12 h交换1次位置。48 h适应结束后,所有大鼠禁食禁饮24 h。于次日8:00,给予每只大鼠2瓶已知质量的水(1瓶为1%糖水,1瓶为纯水),1 h交换1次位置,2 h后取下所有水瓶并称质量,然后计算得出每只大鼠的糖水消耗量、纯水消耗量。糖水偏好率=糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量)×100%。

2.3.2 旷场实验 在100 cm×100 cm×40 cm的不透明实验箱内进行,具体步骤为将大鼠放置在中心区域的固定位置,确保每次放置时大鼠的头部固定在一个方向。记录大鼠5 min内移动总距离、静止总时间。每只实验大鼠测试结束后,及时清理大鼠尿液及粪便,用乙醇喷洒擦拭等待乙醇完全挥发,敞箱干燥后放入后续大鼠进行实验。

2.3.3 强迫游泳实验 将大鼠置于开口的圆柱形有机玻璃容器(高60 cm,直径30 cm)中,外加40 cm深的水(25±1)℃。SD大鼠被迫游泳6 min,其中后4 min的静止时间由2名不知道小组分配的观察员记录。以大鼠四肢偶尔轻微摆动以保持平衡和保持头部浮在水面露出鼻孔保持呼吸被定义为静止。

2.4 HE染色观察海马DG区组织病理学改变 行为学实验结束后立马取材,收集脑组织,于4%多聚甲醛中固定48 h以上后制成蜡块并进行切片,后经脱蜡、水化、HE染色、脱水、中性树脂胶封片,显微镜下观察海马DG区神经元形态学变化。

2.5 免疫组化观察海马区组织Iba1和GSDMD蛋白表达 将2.4项下制得的切片,经脱蜡,水化,抗原修复,阻断,画圈,血清封闭,加一抗Iba1(1:1 000)、GSDMD(1:100),加HRP标记山羊抗兔二抗(1:500)、DAB显色及复染细胞核、脱水封片,显微镜下观察海马DG区Iba1、GSDMD表达情况。

2.6 蛋白免疫印记法(Western blot)检测大鼠大脑海马AMPK/SIRT1/NF-κB/NLRP3通路相关蛋白的表达 将2.4项下取出的大脑,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤2~3次,去除血污,冰上剥离海马,分装后-80℃冻存。取海马组织约50 mg置于匀浆管中,加入10倍组织体积的组织裂解液及1~2颗研磨珠,匀浆,静置于碎冰上10 min使其充分裂解,随后4℃、15 000 r·min⁻¹离心10 min(离心半径8 cm),收集上清液,用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定各组蛋白浓度,具体方法参见试剂盒说明书;配制10%SDS-PAGE凝胶,上样,电泳,转聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,室温下转至5%脱脂牛奶封闭1 h, TBST洗膜3次,加入稀释一抗AMPK(1:500)、p-AMPK(1:3 000)、SIRT1(1:2 000)、NF-κB(1:1 000)、NLRP3(1:1 000)、Caspase-1(1:1 000)、GAPDH(1:5 000),4℃孵育过夜, TBST洗膜3次,后加入HRP标记山羊抗兔IgG二抗(1:5 000),室温孵育1 h, TBST洗膜3次,滴加增强化学发光法(ECL)发光液,置成像仪下使条带可视化,利用Image J软件对各条带灰度值进行量化。

2.7 Real-time PCR检测大鼠海马肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1β mRNA的表达

取海马组织,加入TRIzol以提取海马总RNA,核酸蛋白仪检测RNA纯度和浓度。按照PrimeScript™ FAST RT reagent Kit with gDNA Eraser试剂盒说明书进行去除基因组DNA及逆转录反应,去除基因组DNA反应条件为42℃,2 min,逆转录反应条件为37℃,10 min;85℃,5 s。逆转录后应用CFX96 Real-Time PCR Detection System进行扩增,条件为95℃预变性30 s;随后进行40个循环,每个循环包括95℃变性5 s,60℃退火/延伸30 s;扩增结束后,于95℃,10 s条件下进行熔解曲线分析。以GAPDH为内参,以2^{-ΔΔCt}计算目的mRNA的相对表达量。各引物由北

京擎科生物科技有限公司合成,序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(3'-5')	长度/bp
GAPDH	上游 AAGCCCATCACCATCTTCCA	328
	下游 ATGGCATGGACTGTGGTCAT	
IL-1β	上游 AGCAGCTTTCGACAGTGAGG	216
	下游 CTCACGGGCAAGACATAGG	
IL-6	上游 CAGAGGATACCACCCACAACAGA	143
	下游 CAGTGCATCATCGCTGTTTCATACA	
TNF-α	上游 GCTCCCTCTCATCAGTTCCA	109
	下游 CTCCTCTGCTGGTGGTTG	

2.8 统计学分析 采用SPSS 26.0统计学软件,计量资料结果若符合正态分布则以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间数据若方差齐则采用单因素方差分析,最小显著性差

异法(LSD)检验比较各组数据,若方差不齐则采用Games-Howell检验比较各组数据, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠行为学的影响 造模35 d时,与正常组比较,其余各组大鼠糖水偏好率均显著降低($P<0.01$);旷场实验中总运动距离显著缩短、静止时间显著延长、中央区停留时间显著减少($P<0.01$);强迫游泳实验静止时间显著增加($P<0.01$),表明造模成功。给药28 d后,与模型组比较,柴胡加龙骨牡蛎汤各剂量组及氟西汀组糖水偏好率显著升高($P<0.01$);旷场实验中运动距离显著增加、静止时间显著缩短、中央区停留时间显著延长($P<0.01$);强迫游泳实验静止时间明显降低($P<0.05, P<0.01$)。见表2、表3及增强出版附加材料。

表2 造模35 d后各组大鼠行为学指标比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Comparison of behavioral indicators among groups of rats at 35 d after modeling($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	糖水偏好指数/%	旷场移动距离/cm	旷场静止时间/s	中央区运动时间/s	强迫游泳不动时间/s
正常组		87.36±6.19	1 504.22±152.34	142.27±23.51	16.14±2.87	40.97±5.21
模型组		69.42±6.31 ¹⁾	963.25±166.78 ¹⁾	182.37±25.65 ¹⁾	3.28±1.91 ¹⁾	64.46±5.86 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组	2.89	67.95±5.61 ¹⁾	979.24±179.52 ¹⁾	179.39±27.79 ¹⁾	4.16±2.11 ¹⁾	65.37±3.91 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组	5.78	72.63±5.14 ¹⁾	1 010.25±192.43 ¹⁾	180.21±29.92 ¹⁾	3.68±2.30 ¹⁾	63.36±4.95 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组	11.56	70.49±5.78 ¹⁾	998.80±207.56 ¹⁾	172.25±21.37 ¹⁾	4.46±2.49 ¹⁾	62.89±5.47 ¹⁾
氟西汀组	0.01	66.67±4.42 ¹⁾	937.49±219.87 ¹⁾	178.39±19.24 ¹⁾	3.97±1.72 ¹⁾	66.24±4.56 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$ (表3-表7同)

表3 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠行为学指标的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

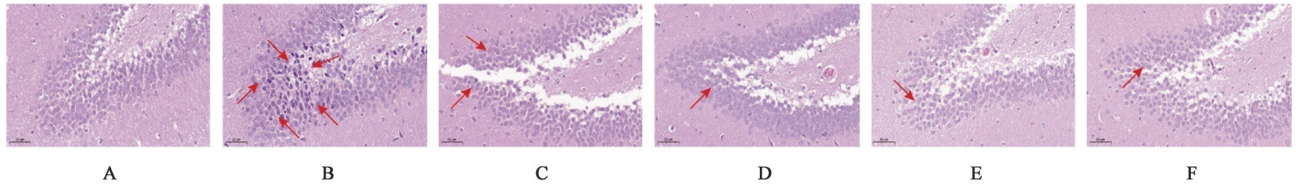
Table 3 Effect of Chaihu Jia Longgu Mulitang (CJLM) on behavioral indicators in depressive rats($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	糖水偏好指数/%	旷场移动距离/cm	旷场静止时间/s	中央区运动时间/s	强迫游泳不动时间/s
正常组		89.54±2.20	1 415.23±189.63	162.38±11.36	15.86±3.21	48.34±11.10
模型组		65.76±8.41 ¹⁾	890.94±204.01 ¹⁾	199.35±13.11 ¹⁾	3.37±1.28 ¹⁾	75.35±13.57 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组	2.89	82.39±6.73 ³⁾	1 255.52±195.74 ³⁾	175.36±14.86 ³⁾	7.37±2.14 ³⁾	59.36±12.46 ²⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组	5.78	85.95±4.53 ³⁾	1 320.42±152.86 ³⁾	170.35±16.61 ³⁾	9.54±2.67 ³⁾	52.37±18.34 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组	11.56	83.38±5.43 ³⁾	1 392.79±278.34 ³⁾	168.24±18.35 ³⁾	11.37±2.35 ³⁾	56.96±20.78 ²⁾
氟西汀组	0.01	88.39±2.85 ³⁾	1 375.67±225.25 ³⁾	165.24±20.10 ³⁾	13.21±3.00 ³⁾	50.65±22.45 ³⁾

3.2 柴胡加龙骨牡蛎汤对模型大鼠海马组织病理形态学变化的影响 HE染色结果显示,正常组大鼠海马DG区神经元结构完整,排列紧密,形态饱满,数量正常,周围界限分明,细胞核、细胞质、核膜清晰可见;模型组大鼠海马DG区神经元间排列松散,形态异常,边界模糊,胞浆浓缩,细胞核固缩深染,可见坏死神经元;经药物干预后,海马DG区神经元损伤有所修复,与模型组比较,柴胡加龙骨牡蛎汤各剂量组、氟西汀组大鼠海马DG区神经元结构较完整,排列较紧密,细胞形态较规则,细胞

边界较清晰,细胞核固缩、深染情况较前减少。见图1。

3.3 柴胡加龙骨牡蛎汤对模型大鼠海马组织炎症、焦亡相关蛋白的影响 在海马DG区中,与正常组比较,模型组GSDMD表达显著增多($P<0.01$),与模型组比较,柴胡加龙骨牡蛎汤各剂量组、氟西汀组GSDMD表达显著减少($P<0.01$)。见图2、表4。在海马区中,与正常组比较,模型组Iba1表达显著增多($P<0.01$),小胶质细胞胞体增大,突起回缩,分支短粗,呈激活态;与模型组比较,柴胡加龙骨牡蛎汤各剂



注:A. 正常组;B. 模型组;C. 柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组;D. 柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组;E. 柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组;F. 氟西汀组(图2-图4同)

图1 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马组织病理形态学变化的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of CJLM on histopathological changes in hippocampus of depressive rats (HE, ×200)

量组、氟西汀组 Iba1 表达显著减少 ($P < 0.01$), 小胶质细胞胞体变小, 分支较细。见表5、图3。

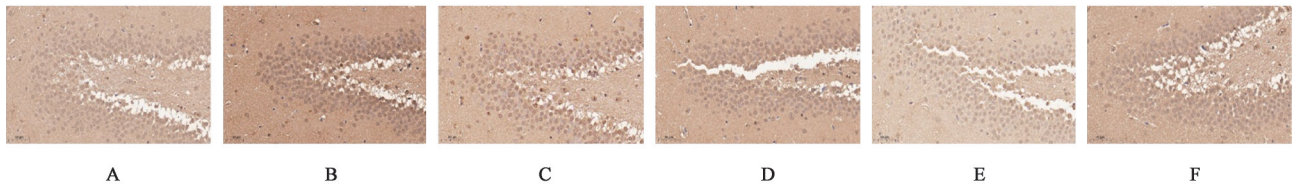


图2 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马 DG 区 GSDMD 的表达水平的影响(免疫组化, ×200)

Fig. 2 Effect of CJLM on GSDMD expression in hippocampal DG region of depressive rats (IHC, ×200)

表4 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马 DG 区 GSDMD 阳性表达面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Effect of CJLM on area of GSDMD positive expression in hippocampal DG region of depressive rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GSDMD 阳性面积/%
正常组		3.47±1.20
模型组		11.85±2.30 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组	2.89	5.38±1.10 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组	5.78	6.26±1.50 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组	11.56	3.94±1.80 ³⁾
氟西汀组	0.01	4.53±1.30 ³⁾

表5 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马 DG 区 Iba1 阳性表达面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Effect of CJLM on area of Iba1 positive expression in hippocampal DG region of depressive rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Iba1 阳性面积/%
正常组		1.03±0.60
模型组		4.48±1.20 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组	2.89	2.12±1.00 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组	5.78	1.83±0.90 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组	11.56	1.53±0.70 ³⁾
氟西汀组	0.01	1.23±0.50 ³⁾

3.4 柴胡加龙骨牡蛎汤对模型大鼠海马组织 AMPK/SIRT1/NF-κB/NLRP3 通路调节蛋白的影响
在海马组织中, 与正常组比较, 模型组 p-NF-κB、Caspase-1、NLRP3 蛋白表达显著上调 ($P < 0.01$),

p-AMPK、SIRT1 蛋白表达显著下调 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 柴胡加龙骨牡蛎汤各剂量组、氟西汀组 p-NF-κB、Caspase-1、NLRP3 蛋白表达明显下调 ($P < 0.05, P < 0.01$), 柴胡加龙骨牡蛎汤各剂量组、氟西汀

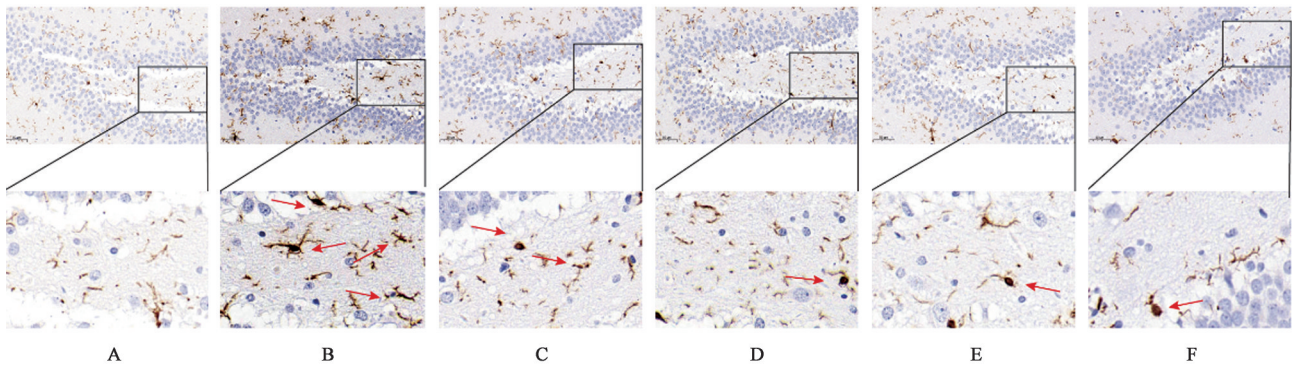


图3 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马 DG 区 Iba1 表达的影响(免疫组化, ×200, ×600)

Fig. 3 Effect of CJLM on Iba1 expression in hippocampal DG region of depressive rats (IHC, ×200, ×600)

组 p-AMPK、SIRT1 蛋白表达明显上调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 6、图 4。

表 6 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马组织 AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 6 Effect of CJLM on AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 pathway related protein expression in hippocampus of depressive rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	p-AMPK/AMPK	SIRT1/GAPDH	p-NF- κ B/NF- κ B	NLRP3/GAPDH	Caspase-1/GAPDH
正常组		0.94±0.11	0.79±0.06	0.56±0.06	0.60±0.10	0.50±0.07
模型组		0.58±0.03 ¹⁾	0.37±0.08 ¹⁾	0.90±0.12 ¹⁾	0.99±0.07 ¹⁾	0.95±0.05 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组	2.89	0.74±0.05 ²⁾	0.54±0.04 ²⁾	0.73±0.06 ³⁾	0.81±0.04 ²⁾	0.82±0.06 ²⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组	5.78	0.83±0.04 ³⁾	0.68±0.13 ³⁾	0.67±0.03 ³⁾	0.74±0.06 ²⁾	0.62±0.04 ²⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组	11.56	0.85±0.11 ³⁾	0.73±0.05 ³⁾	0.63±0.02 ³⁾	0.70±0.07 ³⁾	0.57±0.03 ³⁾
氟西汀组	0.01	0.90±0.06 ³⁾	0.77±0.06 ³⁾	0.64±0.04 ³⁾	0.68±0.07 ³⁾	0.57±0.05 ³⁾

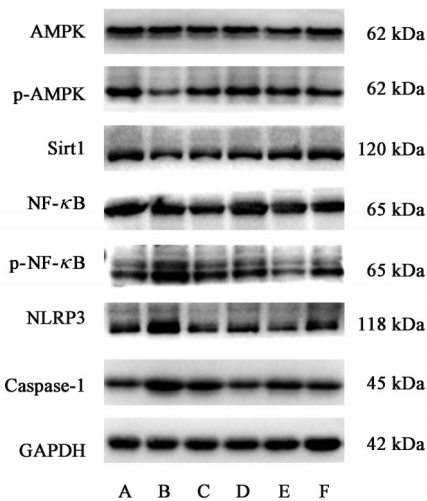


图 4 各组大鼠海马组织 AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 通路相关蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 pathway related protein expression in hippocampus of rats in each group

3.5 柴胡加龙骨牡蛎汤对模型大鼠海马组织炎症基因表达的影响 在海马组织中,与正常组比较,模型组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达水平显著上调 ($P < 0.01$);与模型组比较,柴胡加龙骨牡蛎汤各剂量组、氟西汀组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达水平显著下调 ($P < 0.01$)。见表 7。

4 讨论

神经炎症被认为是慢性应激诱导抑郁表型的重要病理环节之一。小胶质细胞在急性损伤或稳态维持中具有清除碎片、参与修复与免疫监视等作用,但长期过度激活会持续释放 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子,使局部微环境由保护性反应转变为损伤性反应,从而引发神经毒性并增加神经元损伤乃至死亡风险^[23-25]。临床研究亦发现,重度抑郁症患者外周血、脑脊液及脑组织中炎症因子水平及中枢炎症相关标志物转位蛋白(TSPO)表达可出现升高,并与自杀风险等临床表型相关^[26-28]。本研究以 Iba1 作为小胶质细胞激活的组织学指标,并结合海马炎症因子转录水平的

表 7 柴胡加龙骨牡蛎汤对抑郁大鼠海马组织炎症相关 mRNA 相对表达量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 7 Effect of CJLM on relative expression of inflammation related mRNA in hippocampal tissues of depressive rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-1 β	IL-6	TNF- α
正常组		1.00±0.12	0.79±0.04	0.75±0.13
模型组		14.14±0.45 ¹⁾	4.02±0.20 ¹⁾	4.02±0.34 ¹⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤低剂量组	2.89	7.18±0.84 ³⁾	1.87±0.18 ³⁾	2.56±0.38 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤中剂量组	5.78	6.20±0.26 ³⁾	1.51±0.19 ³⁾	2.16±0.29 ³⁾
柴胡加龙骨牡蛎汤高剂量组	11.56	1.16±0.15 ³⁾	0.85±0.13 ³⁾	1.03±0.25 ³⁾
氟西汀组	0.01	3.46±0.78 ³⁾	0.98±0.21 ³⁾	2.29±0.33 ³⁾

变化,对“细胞活化—因子上调—组织损伤”的连续过程进行观察。结果显示,柴胡加龙骨牡蛎汤在改善行为学异常的同时,可降低小胶质活化水平并下调多种促炎因子表达,提示其抗抑郁效应可能不仅体现在情绪行为改善,亦可能与中枢神经炎症的整体抑制有关。

在炎症放大的下游环节中,NLRP3 炎性小体是促炎因子成熟及焦亡发生的关键节点。慢性应激相关的代谢紊乱、氧化应激及多种危险信号被认为可促进 NLRP3 组装,并激活 Caspase-1,促使 IL-1 β 、IL-18 由前体转变为成熟形式,并裂解 GSDMD 形成膜孔,引发典型焦亡过程^[18,29-31]。该过程一方面既加重炎症反应,另一方面可能破坏神经元和胶质细胞的结构完整性,对情绪调节相关脑区产生不利影响。本研究通过同步检测 NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD 等分子,旨在将柴胡加龙骨牡蛎汤的作用定位于“炎性小体-焦亡-组织损伤”这一完整链条上。实验结果提示,该方在模型状态下对炎性小体激活及焦亡相关分子呈下调趋势,并与海马组织形态学改善相一致,提示其可能通过减弱炎性小体介导的细胞死亡过程,阻断神经

炎症向结构性损伤和行为异常发展的不利传导。

AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号轴在能量代谢状态与炎症及细胞死亡之间具有重要连接作用。AMPK 作为能量感受器,在能量应激时被激活,并参与促进抗氧化、抗炎等相关反应,抑制 NF- κ B 介导的炎症转录^[32-34]。SIRT1 是 AMPK 的重要下游效应分子之一,既参与线粒体功能和代谢稳态调控,另一方面通过去乙酰化作用调节 NF- κ B 活性,进而影响 NLRP3 炎性小体的启动与放大^[35-38],近年研究从线粒体能量代谢及 SIRT1-NLRP3 轴角度提出,AMPK/SIRT1 失衡及其对 NF- κ B/NLRP3 信号通路的异常调控可能参与抑郁样行为和神经炎症的发生发展,为本研究选择该信号通路提供了理论支持^[39-40]。本研究围绕该信号轴构建“能量代谢-转录调控-炎性小体-细胞焦亡”的整体框架,结果显示柴胡加龙骨牡蛎汤在模型条件下可改善 AMPK 磷酸化水平和上调 SIRT1 表达,同时伴随 NF- κ B/NLRP3 信号通路活化及焦亡相关蛋白表达降低。结合行为学与组织学结果,推测柴胡加龙骨牡蛎汤可能通过改善能量代谢失衡、抑制 NF- κ B 驱动的炎性小体过度激活,从而减轻海马炎症损伤与细胞焦亡相关改变。从中医理论视角看,上述作用特点与柴胡加龙骨牡蛎汤“疏肝解郁、重镇安神、调和阴阳”的经验应用具有一定对应性,为传统认识提供了可讨论的生物学解释线索。

本研究仍存在一定局限。柴胡加龙骨牡蛎汤为多成分经典复方,本研究采用整方干预更贴近中医临床实践,却也增加了明确物质基础和直接靶点的难度,后续可结合网络药理学、关键成分筛选及细胞水平实验进一步解析。其次,AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号轴的因果关系目前主要基于表达水平和相关性结果,仍需通过特异性激动剂或抑制剂、基因干预等手段进行功能性验证,以增强机制推断的说服力。

总体而言,本研究将柴胡加龙骨牡蛎汤在“疏肝解郁、重镇安神”方面的传统应用,与 AMPK/SIRT1/NF- κ B/NLRP3 信号通路及炎症-细胞焦亡相关网络相结合,在行为学、组织学和分子层面构建了相对一致的证据链。研究结果提示,该方可能在调节能量代谢、抑制中枢神经炎症、减轻细胞焦亡及保护海马结构和功能方面具有协同作用,为柴胡加龙骨牡蛎汤干预抑郁样行为提供了较为系统的实验依据,也为从现代生物学视角理解中医经典方剂在情绪障碍干预中的潜在价值提供了有益参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BACHMANN S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(7): 1425.
 - [2] CUI L, LI S, WANG S, et al. Major depressive disorder: Hypothesis, mechanism, prevention and treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 30.
 - [3] ABBAS K M, ABOYANS V, ACKERMAN I N, et al. 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[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
 - [4] GBD M D C. 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[J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.
 - [5] TIAN H, LI G, XU G, et al. Inflammatory cytokines derived from peripheral blood contribute to the modified electroconvulsive therapy-induced cognitive deficits in major depressive disorder[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(3): 475-485.
 - [6] PREVOT T, SIBILLE E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(1): 151-167.
 - [7] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312.
 - [8] BELMAKER R H, AGAM G. Major depressive disorder[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 55-68.
 - [9] SÄLCUDEAN A, BODO C, POPOVICI R, et al. Neuroinflammation-a crucial factor in the pathophysiology of depression-a comprehensive review[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 502.
 - [10] MURROUGH J W, ABDALLAH C G, MATHEW S J. Targeting glutamate signalling in depression: Progress and prospects[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 472-486.
 - [11] MRAZEK D A, HORNBERGER J C, ALTAR C A, et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013[J]. *Psychiatr Serv*, 2014, 65(8): 977-987.
 - [12] LIU S, XU S, WANG Z, et al. Anti-depressant-like effect of sinomenine on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7646-7653.
 - [13] HENSSLER J, SCHMIDT Y, SCHMIDT U, et al. Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2024, 11(7): 526-535.
 - [14] 周佳新, 胡建平, 刘争强, 等. 基于形气神三位一体生命观探析柴胡加龙骨牡蛎汤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(16): 225-234.
- ZHOU J X, HU J P, LIU Z Q, et al. Analysis of Chaihu Jia Longgu Mulitang based on trinity life view of "physique, Qi, and spirit"[J].

- Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(16):225-234.
- [15] 徐德毅,赵洁. 加味柴胡龙骨牡蛎汤联合帕罗西汀治疗抑郁症的疗效及对患者血清炎症因子、生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12):1303-1305.
- XU D Y, ZHAO J. Efficacy of Jiawei Chaihu Longgu Muli decoction combined with paroxetine in treatment of depression and its effect on serum inflammatory factors and quality of life of patients[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 26(12):1303-1305.
- [16] ZHAO Y, XU D, WANG J, et al. The pharmacological mechanism of Chaihu-jia-longgu-muli-tang for treating depression: Integrated meta-analysis and network pharmacology analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1257617.
- [17] QIN Z, SHI D D, LI W, et al. Berberine ameliorates depression-like behaviors in mice via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and preventing neuroplasticity disruption[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1):54.
- [18] WAN T, LI X, FU M, et al. NLRP3-dependent pyroptosis: A candidate therapeutic target for depression [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16:863426.
- [19] 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.
- [20] ZHU Y, LI S, ZHU C, et al. Metabolomics analysis of the antidepressant prescription Danzhi Xiaoyao powder in a rat model of chronic unpredictable mild stress (CUMS) [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 260:112832.
- [21] 季诗雨,汪丽,张卓,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤调控ERK/CREB信号通路改善抑郁症模型小鼠海马神经损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(22):1-9.
- JI S Y, WANG L, ZHANG Z, et al. Chaihu and Longgu Muli-tang regulates ERK/CREB signaling pathway to ameliorate hippocampal nerve injury in mouse model of depression[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(22):1-9.
- [22] LI B, YAN Y, ZHANG T, et al. Quercetin reshapes gut microbiota homeostasis and modulates brain metabolic profile to regulate depression-like behaviors induced by CUMS in rats[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1362464.
- [23] LIU D, LV F, MIN S, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation alleviates electroconvulsive shock-induced memory impairment via regulation of hippocampal synaptic plasticity in depressive rats[J]. Behav Brain Res, 2022, 428:113879.
- [24] HONG H, KIM B S, IM H I. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders[J]. Int Neurol J, 2016, 20(Suppl 1):S2-S7.
- [25] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: The roles of microglia and astrocytes [J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1):42.
- [26] KOHLER C A, FREITAS T H, MAES M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies[J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5):373-387.
- [27] MILLER A H, RAISON C L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1):22-34.
- [28] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble[J]. Neuron, 2020, 107(2):234-256.
- [29] ROY S, ARIF A M, CHOUDHARY K, et al. NLRP3 inflammasome in depression: A review [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117:109916.
- [30] ZHANG Y, LIU L, LIU Y, et al. NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, 18(8):pyv006.
- [31] LI S, SUN Y, SONG M, et al. NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression[J]. JCI Insight, 2021, 6(23):e146852.
- [32] CHEN L, LAN Z. Polydatin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation by inhibiting NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation via the AMPK/SIRT1 pathway[J]. Food Funct, 2017, 8(5):1785-1792.
- [33] ESSICK E E, SAM F. Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer[J]. Oxid Med Cell Longev, 2010, 3(3):168-177.
- [34] PEIXOTO C A, OLIVEIRA W H, ARAUJO S, et al. AMPK activation: Role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Exp Neurol, 2017, 298(Pt A):31-41.
- [35] LIBERT S, GUARENTE L. Metabolic and neuropsychiatric effects of calorie restriction and sirtuins[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75(1):669-684.
- [36] CONVERGE CONSORTIUM. Author correction: Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder[J]. Nature, 2023, 620(7976):E28.
- [37] SONG Y, WU Z, ZHAO P. The protective effects of activating SIRT1/NF- κ B pathway for neurological disorders[J]. Rev Neurosci, 2022, 33(4):427-438.
- [38] TONG Y, FU H, XIA C, et al. Astragalin exerted antidepressant-like action through SIRT1 signaling modulated NLRP3 inflammasome deactivation[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(10):1495-1503.
- [39] LIU Y, ZHONG C, YANG Y, et al. The role of mitochondrial energy metabolism in the mechanism of exercise improving depression[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(5):382.
- [40] CHEN H, DENG J, GAO H, et al. Involvement of the SIRT1-NLRP3 pathway in the inflammatory response[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):185.

[责任编辑 吕冬梅]