

## 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体 在抑郁症中的研究进展

郭馨蕾, 高明奇, 秦 瑜

(中国医科大学药学院临床药理教研室, 沈阳 110000)

**[摘要]** 抑郁症是目前最常见的一种心理疾病,但其发病机制复杂且尚未完全明确。越来越多的证据表明神经炎症在抑郁症的发病机制中起重要作用,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)是神经炎症的关键位点。并且 NLRP3 炎症小体还可以介导细胞焦亡。因此,本文通过对 NLRP3 炎症小体展开研究,探究其激活方式、组成、信号通路调控机制及其相关抑制剂,为抑郁症的诊疗和抗抑郁药物的研发工作提供新的思路及依据。

**[关键词]** 抑郁症;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体抑制剂;神经炎症;抗抑郁药物

**[中图分类号]** R971.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1438-08

### Research progress in nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome in depression

GUO Xin-lei, GAO Ming-qi, QIN Yu

(Department of Clinical Pharmacology, School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110000, China)

**[Abstract]** Depression is the most common psychological disease at present, but its pathogenesis is complex and has not been fully defined. More and more evidence shows that neuroinflammation plays an important role in the pathogenesis of depression. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) is the key site of neuroinflammation. Moreover, NLRP3 inflammasome can also mediate cell apoptosis. Therefore, through reviewing the development of research on NLRP3 inflammasome, this paper explores its activation mode, composition, signal pathway regulation mechanism and related inhibitors, so as to provide new ideas and basis for the diagnosis and treatment of depression and the research and development of antidepressants.

**[Key words]** depression; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome inhibitors; neuroinflammation; antidepressants

抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的心理疾病,也是心境障碍的主要类型。该疾病具有高患病率、高致残率、高自杀率、高复发率的特点。世界卫生组织资料显示,有超过 4 亿人受抑郁症折磨<sup>[1]</sup>。预计 2016—2030 年,治疗抑郁症和焦

虑症的费用会大幅增至 1 470 亿美元,将会给社会带来一定的经济负担<sup>[2]</sup>。截至 2021 年底,全球约有 7 000 万人因新型冠状病毒肺炎疫情患上抑郁症,9 000 万人因此患上焦虑症<sup>[3]</sup>。疫情当下,抑郁症对人类的生理和心理健康都造成了极大影响,所以研发出更有效的抗抑郁药物成为领域内亟须完成的重要任务。

目前抑郁症的相关发病机制尚未完全明确,但科学界内已存在多种假说,如:单胺假说、受体假说和免疫炎症假说等<sup>[4]</sup>。现阶段治疗抑郁症主要是

**[基金项目]** 辽宁省教育厅科研项目(LJKZ0778)

**[作者简介]** 郭馨蕾,女,硕士研究生,主要从事抗抑郁药物与抑郁症发病机制研究。E-mail: 544290997@qq.com。

**[通讯作者]** 高明奇,男,教授,主要从事抗抑郁药物与抑郁症发病机制研究。联系电话:(024)31939448,E-mail:mqgao26@cmu.edu.cn。

以单胺假说为基础开发药物,如:单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)、三环类药物(tricyclic antidepressant, TCA<sub>s</sub>)和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)等,上述传统抗抑郁药物及新型抗抑郁药都有一定的局限性,存在起效缓慢、易反复等弊端。因此,迫切需要研究出起效快、更长效的新型抗抑郁药物<sup>[5]</sup>。越来越多的研究显示,免疫调节异常与抑郁症发病机制有着密切的关系。虽然免疫炎症假说不是当前抗抑郁药物研究的主流方向,但免疫炎症假说在抑郁症机制方面也是一个热门的研究话题。免疫炎症假说是指因其过度活化的免疫系统产生炎症细胞因子,而这些炎症因子对抑郁症的发生具有重要作用<sup>[6]</sup>,其中炎症细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)是由核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体催化形成的。Martinon等<sup>[7]</sup>在研究caspase激活机制中首次提出了炎症小体这个概念。目前NLR家族的炎症小体有:NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4炎症小体,非该家族炎症小体有黑素瘤缺乏因子2(absent in melanoma2, AIM2)炎症小体和干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白16(interferon- $\gamma$  inducible protein16, IFI16)炎症小体等,其中NLRP3炎症小体在抑郁症机制方面研究较为深入<sup>[8]</sup>。NLRP3炎症小体作为炎症的枢纽,发挥着至关重要的作用。因此,本文通过对文献的回顾,对NLRP3炎症小体的组成、激活以及具有抗抑郁作用的NLRP3炎症小体抑制剂进行归纳和总结。

## 1 NLRP3炎症小体的激活与抑郁症

NLRP3炎症小体的激活至少需要2个信号:  
①启动信号由Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)或肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)或白细胞介素-1受体(interleukin 1 receptor, IL-1R)使核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)蛋白调控NLRP3, pro IL-1 $\beta$ 和pro IL-18<sup>[9]</sup>。②组装信号由病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等促进无活性NLRP3、凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和半胱氨酸天门冬氨酸酶-1前体(pro-caspase-1)的寡

聚化,最终使NLRP3炎症小体激活<sup>[10-11]</sup>。procaspase-1被募集到炎症小体时通过自催化反应被激活,活性半胱氨酸天门冬氨酸酶-1(caspase-1)将细胞因子pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18诱导为促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18以及能形成使细胞焦亡的Gasdermin D(GSDMD)<sup>[7,12-15]</sup>。NLRP3炎症小体被激活,GSDMD被切割产生GSDMD的N端片段并与膜磷脂相互作用在质膜中形成孔膜,细胞内外失去渗透平衡导致细胞肿胀变大而后破裂,形成细胞焦亡反应<sup>[16]</sup>。这种细胞焦亡能使中枢神经细胞坏死,介导抑郁症的发生<sup>[17-18]</sup>。随着焦亡的产生,促炎性因子以及其他内容物也被缓慢释放,引发炎症反应并刺激机体产生免疫反应<sup>[19]</sup>,IL-1 $\beta$ 的增加会损害海马神经进而扩大了免疫反应<sup>[20]</sup>,加剧了抑郁症的发展。大鼠在慢性不可预知温和应激造模下激活NLRP3炎症小体,大鼠海马组织中的神经营养因子脑源性神经营养因子(BDNF)以及神经递质5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)浓度降低<sup>[21]</sup>。

## 2 关于抑郁症与NLRP3炎症小体的激活存在的假说

### 2.1 钾离子外流型

在心理压力下,星形胶质细胞释放ATP,高浓度ATP激活嘌呤受体2X7(purinergic 2X7, P2X7)使K<sup>+</sup>外流,其促进了NLRP3与细胞有丝分裂相关酶(NIMA-related kinase 7, NEK7)的相互作用,激活NLRP3炎症小体<sup>[22]</sup>。虽然细胞外高浓度K<sup>+</sup>能阻断NLRP3炎症小体的激活,但不能阻碍NLRC4和AIM的激活<sup>[10,23]</sup>。

### 2.2 溶酶体损伤

溶酶体吞噬大分子颗粒物损伤相关分子模式(DAMP)(胆固醇晶体、钙晶体和 $\beta$ -淀粉样蛋白等),在吞噬作用后破坏溶酶体,导致溶酶体损伤并将内容物组织蛋白酶B(cathepsin B)泄露到细胞质中可诱导巨噬细胞中NLRP3炎症小体的活化<sup>[9,24]</sup>。

### 2.3 活性氧(ROS)和线粒体功能障碍

大多数NLRP3刺激物可以在细胞中诱导ROS,因此ROS被认为是NLRP3炎症小体激活的常见信号。线粒体通过其呼吸作用产生ROS并激活NLRP3炎症小体或是通过与NLRP3炎症小体成分的相互作用参与炎性体激活<sup>[25]</sup>。抑郁导致线粒体功能紊乱产生的ROS增加,ROS诱导硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)从硫氧还蛋白中解离,并使其与

NLRP3 结合,触发下游反应<sup>[26]</sup>。

### 2.4 内质网应激学说

钙和脂质异常代谢会导致内质网应激,并最终使 NLRP3 炎症小体激活<sup>[27]</sup>。

### 3 NLRP3 炎症小体的组成

NLRP3 炎症小体是由受体蛋白 NLRP3,ASC 和 pro-caspase-1 组成。NLRP3 具有富含亮氨酸复序列(leucine rich repeat,LRR)、核苷三磷酸酶结构域(nucleotide binding and oligomerization domain,NACHT)、嘧啶核苷(pyrin domain,PYD);ASC 具有 PYD 和胱天蛋白酶募集结构域(caspase-activating and recruitment domain,CARD);pro-caspase-1 具有 CARD 和 caspase-1。

NLRP3 的 LRR 受到刺激后,导致 NACHT 的寡聚化,NLRP3 蛋白中的 PYD 与 ASC 的 PYD 相互作用以及 ASC 的 C 端 CARD 与 pro-caspase-1 N 端的 CARD 通过 CARD-CARD 结合,形成 NLRP3 炎症小体<sup>[16,28]</sup>。

### 4 抗抑郁的 NLRP3 炎症小体抑制剂

大脑中的 NLRP3 炎症小体主要表达在小胶质

细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞中<sup>[29]</sup>。Zhang 等<sup>[30]</sup>发现 NLRP3 炎症小体可以通过调节血清和海马中 IL-1 $\beta$  蛋白的产生参与由慢性轻度应激诱导的小鼠抑郁行为。Jonas 以人类为受试者的研究中也发现了抗抑郁药物:SSRI,5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)或 2 种抗抑郁药物结合能降低血清中炎症细胞因子 IL-1 $\beta$ ,但并没有减低 TNF- $\alpha$  水平,进一步显示出关于炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  对抗抑郁治疗有较大影响<sup>[31]</sup>。在实验中敲除 *NLRP3* 基因的 C57 小鼠无法成功建立慢性轻度不可预见性应激刺激(unpredictable chronic mild stress,CUMS)模型,说明 NLRP3 在抑郁症机制中起到重要作用。同时,该项实验也进一步论证了 NLRP3 炎症小体通过调节血清和海马 IL-1 $\beta$  蛋白的表达参与 CUMS 诱导的抑郁样行为<sup>[32]</sup>。

上述文献在一定程度上佐证了 NLRP3 炎症小体在抑郁症发病机制中发挥了重要作用,因此,NLRP3 炎症小体抑制剂可能成为更有效的抗抑郁药物靶点(见图 1 和表 1)。

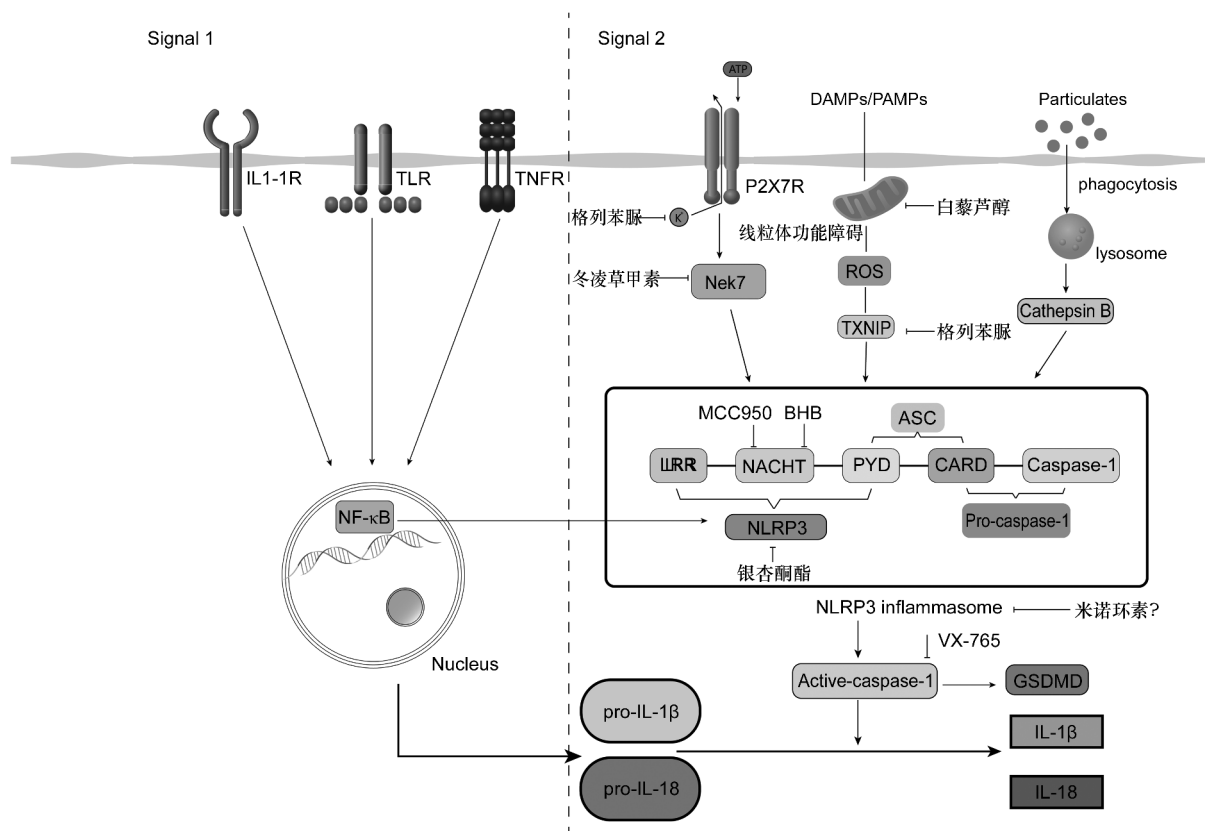
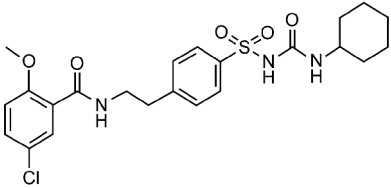
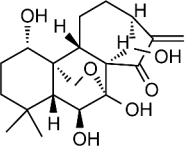
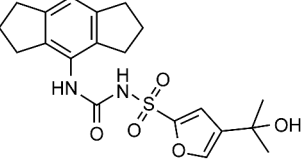
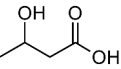
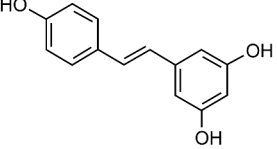
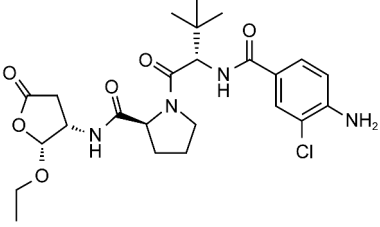
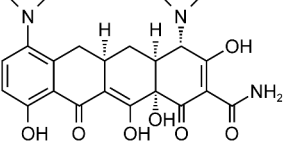


图 1 NLRP3 炎症小体调控机制与其抗抑郁抑制剂关系示意图<sup>[33-34,36,38,43,45,48,50,56]</sup>

表 1 抗抑郁的 NLRP3 炎症小体抑制剂

名称	英文名称	化学结构	抑制 NLRP3 炎症小体机制	血脑屏障	研发阶段
格列苯脲	glibenclamide		抑制 ATP 敏感性 K <sup>+</sup> 通道 <sup>[33]</sup> ; 抑制 TXNIP 的表达 <sup>[34]</sup>	无	已上市
冬凌草甲素	oridonin		抑制 NEK7-NLRP3 相互作用 <sup>[36]</sup>	存在血脑屏障 <sup>[68]</sup>	已上市
MCC950	—		抑制 NLRP3 依赖的 ASC 寡聚化 <sup>[38]</sup>	小分子抑制剂,可透过血脑屏障 <sup>[69]</sup>	II 期临床试验 <sup>[74]</sup>
β-羟基丁酸	BHB		抑制 NLRP3 依赖的 ASC 寡聚化 <sup>[43]</sup>	通过单羧酸转运蛋白能透过血脑屏障 <sup>[70]</sup>	II 期临床试验 <sup>[75]</sup>
白藜芦醇	resveratrol		线粒体损伤 <sup>[45]</sup>	亲脂性特性,可透过血脑屏障 <sup>[71]</sup>	II 期临床试验 <sup>[76]</sup>
银杏酮酯	GBE50	无(黄酮和萜内酯类混合物)	降低 NLRP3 蛋白的表达 <sup>[48]</sup>	较难透过血脑屏障 <sup>[72]</sup>	II 期临床试验 <sup>[77]</sup>
贝尔纳卡桑	VX-765		阻断 caspase-1 和 pro-IL-1β/18 的裂解 <sup>[50]</sup>	可透过血脑屏障 <sup>[73]</sup>	II 期临床试验 <sup>[78]</sup>
米诺环素	minocycline		抑制了 NLRP3 炎症小体的组装 <sup>[56]</sup>	分子量小,亲脂性高,易透过血脑屏障 <sup>[54]</sup>	已上市

#### 4.1 格列苯脲

格列苯脲是第 2 代磺脲类药物,主要用于治疗 2 型糖尿病。格列苯脲可以通过抑制 ATP 敏感性 K<sup>+</sup> 通道,从而间接抑制 NLRP3 炎症小体的合成<sup>[33]</sup>。格列苯脲(10 mg·kg<sup>-1</sup>)通过抑制 TXNIP 的表达从而抑制 NLRP3 炎症小体的激活,使得患有糖尿病和抑郁症的小鼠症状得到有效改善<sup>[34]</sup>。

#### 4.2 冬凌草甲素 (oridonin, Ori)

冬凌草甲素是一种二萜类化合物。冬凌草甲素从中药材冬凌草中提取得到,是其主要活性成分并具有一定的抗炎活性<sup>[35]</sup>。冬凌草甲素通过抑制 NEK7-NLRP3 相互作用来抑制 NLRP3 炎症小体的激活,但它不抑制 AIM2 或 NLRC4 炎症体的活化<sup>[36]</sup>。冬凌草甲素(20 mg·kg<sup>-1</sup>)可以通过激活自

噬来抑制 NLRP3 炎性小体,从而缓解小鼠的抑郁症状<sup>[37]</sup>。

### 4.3 MCC950

MCC950 是小分子抑制剂,通过抑制 NLRP3 依赖的 ASC 寡聚化调节小胶质细胞活化和其形态来抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  信号通路从而减轻神经炎症,最终减弱 CUMS 诱导的抑郁样行为<sup>[38]</sup>。但 MCC950 不抑制 K<sup>+</sup> 流出、Ca<sup>2+</sup> 通量和 NLRP3-ASC 的相互作用。MCC950 不会影响 NLRP3 炎性体激活的启动步骤,只抑制 NLRP3 炎性小体的组装步骤<sup>[39-40]</sup>。特异性抑制 NLRP3,但不抑制 AIM2, NLRP4 和 NLRP1<sup>[41]</sup>。MCC950(3 mg·kg<sup>-1</sup>)能有效改善大鼠抑郁行为,并且与常用抑郁药物氟西汀相比较,在 NLRP3 炎症信号通路中的抑制作用更为明显<sup>[42]</sup>。

### 4.4 BHB

BHB 是一种内源性酮体,也是通过抑制 NLRP3 依赖的 ASC 寡聚化来阻断炎症小体的活化。通过皮下给药 BHB,抑制 NLRP3 诱导的海马神经炎症,使其发挥抗抑郁样作用<sup>[43]</sup>。为了排除外周作用的干扰,Kajitani 等<sup>[44]</sup>的实验直接将 BHB 以 0.15  $\mu$ L·h<sup>-1</sup> 的速度直接注入前额叶,6 周后发现 BHB 通过抑制 NLRP3 来诱导抗抑郁作用。

### 4.5 白藜芦醇

白藜芦醇是一种多酚化合物,由多种植物自然产生。可抑制巨噬细胞中的线粒体损伤,从而抑制 NLRP3 炎性体激活和 NLRP3 炎性体介导的 IL-1 $\beta$  分泌和细胞焦亡<sup>[45]</sup>,白藜芦醇(20 mg·kg<sup>-1</sup>)可以改善由雌激素缺乏引起的小鼠抑郁和焦虑行为以及海马炎症<sup>[46]</sup>。

### 4.6 GBE50

GBE50 是我国自主研发的第 5 代银杏提取物<sup>[47]</sup>,GBE50(100 mg·kg<sup>-1</sup>)降低了 NLRP3 蛋白的表达,NLRP3 炎症小体聚集受到了抑制,使得炎症因子的产生减少,改善了大鼠抑郁行为<sup>[48]</sup>。

### 4.7 VX-765

VX-765 由血浆酯酶代谢成相应醛酸的前药,是 caspase-1 的拟肽抑制剂<sup>[49]</sup>。VX-765(50 mg·kg<sup>-1</sup>)阻断 caspase-1 和 pro-IL-1 $\beta$ /18 的裂解,抑制 IL-1 $\beta$ /IL-18 分泌<sup>[50]</sup>,从而抑制了 NLRP3 炎症小体的激活和表达,并且有效改善了 CMS 造模小鼠的抑郁症状<sup>[51]</sup>。

### 4.8 米诺环素

米诺环素作为第 2 代抗生素是高效广谱抗菌药

物,常用于痤疮等疾病<sup>[52]</sup>。米诺环素可以通过降低其泛素化水平来稳定内源性核因子红样 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2),从而抑制 NLRP3 炎症小体诱导的糖尿病肾病啮齿动物模型<sup>[53]</sup>。不难发现,米诺环素可以抑制 NLRP3 炎症小体的激活。同时,由于米诺环素分子量小、亲脂性高,较容易穿过血脑屏障,因此可以发挥神经保护作用<sup>[54]</sup>。一项关于米诺环素抗抑郁表现的荟萃分析指出,啮齿类动物在不同的造模方式、给药途径等条件下,米诺环素能显著改善其抑郁行为。但在预防抑郁效果方面,米诺环素的表现不明显,有待进一步研究<sup>[55]</sup>。由此可见,米诺环素具有抑制 NLRP3 炎症小体的能力且存在抗抑郁作用。下文就二者之间存在的联系进行探讨。

**4.8.1 抗焦亡** 米诺环素(50 mg·kg<sup>-1</sup>)抑制 NLRP3 炎症小体介导 GSDMD 的产生,有效降低了抑郁大鼠海马中的细胞焦亡,从而改善由谷氨酸钠诱导的大鼠抑郁症状。值得注意的是,米诺环素同样也能抑制上游信号高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein 1, HMGB1)/糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE),同时也抑制了 NLRP3 炎症小体的组装<sup>[56]</sup>。

**4.8.2 抗炎** 米诺环素是一种经典的小胶质细胞活化抑制剂<sup>[57]</sup>,可以降低炎性因子等的表达<sup>[58]</sup>。它可以增加抗炎因子 IL-10 的表达,也可以通过直接抑制小胶质细胞的增殖,抑制 IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF- $\alpha$  等炎症因子。IL-1 $\beta$  是慢性和急性压力抑郁行为的关键介质,在缺失 IL-1 $\beta$  受体无法建立慢性压力下小鼠的抑郁行为<sup>[59-60]</sup>。可能是通过抑制 NLRP3 炎性小体,减少 caspase-1 的产生,使未成熟的炎症因子转化为成熟的炎症因子减少。

**4.8.3 抗凋亡** 米诺环素通过胱天蛋白酶的 2 种途径实现抗细胞凋亡作用。米诺环素通过依赖性胱天蛋白酶的作用减少线粒体钙超载、稳定线粒体膜和抑制凋亡因子如细胞色素 c、第 2 个线粒体来源的胱氨酸酶激活剂(second mitochondria-derived activator of caspase, Smac)或低等电点 IAP 直接结合蛋白(direct IAP-binding protein with low pI, DIABLO)释放到细胞质中,从而导致胱天蛋白酶活化减少和损伤<sup>[61]</sup>;米诺环素还可以通过胱天蛋白酶非依赖性途径上调抗凋亡因子 Bcl-2<sup>[62]</sup>,并且抑制了凋亡诱导因子 AIF 的释放<sup>[63]</sup>。

**4.8.4 临床研究** 在首项联合使用米诺环素和抗

抑郁药改善精神病性抑郁症的临床研究中,患者均服用 SSRI 药物(氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林),同时也服用米诺环素。在本项研究中,评估了米诺环素联合抗抑郁药对重度抑郁症的成年患者的疗效和安全性,结果显示其联合用药不良反应发生率极低,病情也有显著改善<sup>[64]</sup>。并且米诺环素具有良好的耐受性,全因断药后表现良好<sup>[65]</sup>。研究显示,临床试验中每天 2 次服用 100 mg 米诺环素可以安全有效地改善轻到中度抑郁症的 HIV 患者的抑郁症状<sup>[66]</sup>。在单独使用米诺环素临床研究中显示,具有轻度炎症的抑郁症患者每天服用 200 mg,连续 4 周米诺环素后,抑郁症得到有效改善<sup>[67]</sup>。从目前的临床研究来看,米诺环素抗抑郁效果及安全性均表现良好,为今后米诺环素的临床使用奠定了一定的基础。

## 5 其他

综上所述,NLRP3 炎症的组装和激活涉及多条通路<sup>[79]</sup>,因此给 NLRP3 炎症小体的抑制剂的研发带来更多的可能。MCC950 作为 NLRP3 炎症小体抑制剂,在动物实验中表现出良好的抗抑郁效果,也是现阶段作为该靶点直接抑制剂研究较多的一个试剂。遗憾的是,MCC950 被作为炎症小体的阻断剂和炎症异常相关疾病治疗药物而进入临床试验,但因 MCC95 在高剂量环境下的脱靶效应使其在 II 期临床试验中被迫暂停,该试剂后续试验无法进行。但其相关衍生物尚在研究,以期获得更加有效的抗抑郁药物。冬凌草甲素是从植物中得到的提取物,通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,产生一定的抗抑郁作用。我国作为具有悠久中草药历史的国家,可以充分发挥优势,以旧引新积极探寻出具有抗抑郁效果的药物。米诺环素虽然是抗生素药物,但因其易穿过血脑屏障,得到了神经系统研究者的广泛关注。米诺环素不仅具备多效的抗抑郁作用,其相关衍生物也可以为抗抑郁药物的合成和研发带来新的方向。

## [ 参 考 文 献 ]

[1] MIRET M, AYUSO-MATEOS JL, SANCHEZ-MORENO J, et al. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10 Pt 1): 2372 - 2374.

[2] CHISHOLM D, SWEENEY K, SHEEHAN P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(5): 415 - 424.

[3] 陈怡. 新冠疫情引发抑郁症和焦虑症患者增加[N]. 上海科技报, 2022 - 03 - 16(4).

[4] 杨敏, 康洪钧, 戴晓畅. 抑郁症的发病机制与治疗进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2015, 37(3): 146 - 150.

[5] 黄吉生, 杜金平, 徐砚通. 快速起效抗抑郁药物研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(23): 2669 - 2676.

[6] MILLER AH, MALETIC V, RAISON CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 732 - 741.

[7] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta[J]. *Mol Cell*, 2002, 10(2): 417 - 426.

[8] 李艳平, 徐明. NLRP3 炎症小体激活机制及小分子抑制剂研究进展[J]. *广东化工*, 2020, 47(19): 83 - 86.

[9] JO EK, KIM JK, SHIN DM, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148 - 159.

[10] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.

[11] KARKI R, LEE E, SHARMA BR, et al. IRF8 regulates gram-negative bacteria-mediated NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *J Immunol*, 2020, 204(9): 2514 - 2522.

[12] MANJI GA, WANG L, GEDDES BJ, et al. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 11570 - 11575.

[13] FRANCHI L, WARNER N, VIANI K, et al. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense[J]. *Immunol Rev*, 2009, 227(1): 106 - 128.

[14] WILLINGHAM SB, ALLEN IC, BERGSTRALH DT, et al. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates *in vivo* caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and-independent pathways[J]. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2008 - 2015.

[15] LAMKANFI M. Emerging inflammasome effector mechanisms[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(3): 213 - 220.

[16] MCKENZIE BA, DIXIT VM, POWER C. Fiey cell death: pyroptosis in the central nervous system[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(1): 55 - 73.

[17] HU YC, WANG BW, LI S, et al. Pyroptosis, and its role in central nervous system disease[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4): 167379.

[18] YAN WT, YANG YD, HU XM, et al. Do pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis) exist in cerebral ischemia? Evidence from cell and rodent studies[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1761 - 1768.

[19] 李晨. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮层 NLRP3 炎症小体介导细胞焦亡的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.

[20] ABDELMEGUID NE, HAMDAD TM, ABDEL-MONEIM AM, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate on stress-induced depression in a mouse model: role of interleukin-1 $\beta$  and brain-derived neurotrophic factor[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(11): 3464 - 3475.

[21] 陈可琢, 陈实, 任洁贻, 等. 茯苓酸性多糖抗抑郁作用及其调节神经递质和 NLRP3 通路机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(19): 5088 - 5095.

[22] HE Y, ZENG MY, YANG DH, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux[J]. *Nature*, 2016, 530(7590): 354 - 357.

[23] MUÑOZ-PLANILLO R, KUFFA P, MARTÍNEZ-COLÓN G, et al. K<sup>+</sup> efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter[J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1142 - 1153.

[24] BROZ P, DIXIT VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7): 407 - 420.

[25] ZHOU RB, YAZDI AS, MENU P, et al. A role for mitochondria

- in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469 (7329): 221 – 225.
- [26] ZHOU RB, TARDIVEL A, THORENS B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136 – 140.
- [27] CHEN XN, GUO XC, GE QH, *et al.* ER stress activates the NLRP3 inflammasome: a novel mechanism of atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3462530.
- [28] LAMKANFI M. Emerging inflammasome effector mechanisms [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(3): 213 – 220.
- [29] BRYANT C, FITZGERALD KA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(9): 455 – 464.
- [30] ZHANG Y, LIU L, LIU YZ, *et al.* NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv006.
- [31] HANNESTAD J, DELLAGIOIA N, BLOCH M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(12): 2452 – 2459.
- [32] SU WJ, ZHANG Y, CHEN Y, *et al.* NLRP3 gene knockout blocks NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322 (Pt A): 1 – 8.
- [33] LAMKANFI M, MUELLER JL, VITARI AC, *et al.* Glyburide inhibits the cryopyrin/Nalp3 inflammasome [J]. *J Cell Biol*, 2009, 187(1): 61 – 70.
- [34] SU WJ, PENG W, GONG H, *et al.* Antidiabetic drug glyburide modulates depressive-like behavior comorbid with insulin resistance[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 210.
- [35] KUO LM, KUO CY, LIN CY, *et al.* Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells[J]. *Molecules*, 2014, 19(3): 3327 – 3344.
- [36] HE HB, JIANG H, CHEN Y, *et al.* Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2550.
- [37] LI CY, ZHU YH, WU YY, *et al.* Oridonin alleviates LPS-induced depression by inhibiting NLRP3 inflammasome via activation of autophagy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 813047.
- [38] LIU Q, ZHANG MM, GUO MX, *et al.* Inhibition of microglial NLRP3 with MCC950 attenuates microglial morphology and NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  signaling in stress-induced mice [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2022, 17(3–4): 503 – 514.
- [39] WU DB, CHEN YF, SUN YX, *et al.* Target of MCC950 in inhibition of NLRP3 inflammasome activation: a literature review [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 17 – 23.
- [40] COLL RC, ROBERTSON AA, CHAE JJ, *et al.* A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248 – 255.
- [41] BAKER PJ, BOUCHER D, BIERSCHEK D, *et al.* NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2918 – 2926.
- [42] CHEN C, YU R, XUE Z, *et al.* Xiaoyaosan improves depressive-like behaviors by regulating the NLRP3 signaling pathway in the rat cerebral cortex[J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2020, 7(3): 265 – 273.
- [43] YAMANASHI T, IWATA M, KAMIYA N, *et al.* Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7677.
- [44] KAJITANI N, IWATA M, MIURA A, *et al.* Prefrontal cortex infusion of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant-like effects in a rodent model of depression[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2020, 40(2): 157 – 165.
- [45] ALAYEV A, SUN Y, SNYDER RB, *et al.* Resveratrol prevents rapamycin-induced upregulation of autophagy and selectively induces apoptosis in TSC2-deficient cells[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(3): 371 – 382.
- [46] LIU TY, MA YY, ZHANG RY, *et al.* Resveratrol ameliorates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behaviors and hippocampal inflammation in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(4): 1385 – 1399.
- [47] 谢德隆, 高崎, 黄新生, 等. 中国银杏药品质量标准体系的建立及规范的实践[J]. *世界科学技术*, 2002, 4(1): 61 – 62, 74.
- [48] 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.
- [49] MACKENZIE SH, SCHIPPER JL, CLARK AC. The potential for caspases in drug discovery[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010, 13(5): 568 – 576.
- [50] BOXER M, SHEN M, AULD D, *et al.* A small molecule inhibitor of Caspase 1 [M]. PubMed, 2010.
- [51] ZHANG Y, LIU L, LIU YZ, *et al.* NLRP3 inflammasome mediates chronic mild stress-induced depression in mice via neuroinflammation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(8): pyv006.
- [52] GARRIDO-MESA N, ZARZUELO A, GÁLVEZ J. Minocycline: far beyond an antibiotic[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(2): 337 – 352.
- [53] SHAHZAD K, BOCK F, AL-DABET MM, *et al.* Stabilization of endogenous Nrf2 by minocycline protects against Nlrp3-inflammasome induced diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34228.
- [54] KIELIAN T, ESEN N, LIU SL, *et al.* Minocycline modulates neuroinflammation independently of its antimicrobial activity in *Staphylococcus aureus*-induced brain abscess[J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(4): 1199 – 1214.
- [55] REIS DJ, CASTEEN EJ, ILARDI SS. The antidepressant impact of minocycline in rodents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 261.
- [56] YANG F, ZHU W, CAI XF, *et al.* Minocycline alleviates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in monosodium glutamate-induced depressive rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 553 – 559.
- [57] NOBLE W, GARWOOD CJ, HANGER DP. Minocycline as a potential therapeutic agent in neurodegenerative disorders characterized by protein misfolding[J]. *Prion*, 2009, 3(2): 78 – 83.
- [58] TONG LJ, GONG Y, WANG P, *et al.* Microglia loss contributes to the development of major depression induced by different types of chronic stresses[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2698 – 2711.
- [59] KOO JW, DUMAN RS. IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(2): 751 – 756.
- [60] SOCZYNSKA JK, MANSUR RB, BRIETZKE E, *et al.* Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 235(2): 302 – 317.
- [61] PLANE JM, SHEN Y, PLEASURE DE, *et al.* Prospects for minocycline neuroprotection [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(12): 1442 – 1448.
- [62] MATSUKAWA N, YASUHARA T, HARA K, *et al.* Therapeutic targets and limits of minocycline neuroprotection in experimental ischemic stroke[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 126.
- [63] KIM HS, SUH YH. Minocycline and neurodegenerative diseases [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 196(2): 168 – 179.
- [64] MIYAOKA T, WAKE R, FURUYA M, *et al.* Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(2): 222 – 226.
- [65] ROSENBLAT JD, MCINTYRE RS. Efficacy and tolerability of

- minocycline for depression; a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 219–225.
- [66] EMADI-KOUCHAK H, MOHAMMADINEJAD P, ASADOLLAHI-AMIN A, *et al.* Therapeutic effects of minocycline on mild-to-moderate depression in HIV patients; a double-blind, placebo-controlled, randomized trial [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2016, 31(1): 20–26.
- [67] NETTIS MA, LOMBARDO G, HASTINGS C, *et al.* Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation; results from a double-blind randomised clinical trial [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(5): 939–948.
- [68] 何思雨, 刘昕泽, 张璐, 等. ApoE 修饰冬凌草甲素和连翘苷胶束处方优化及跨血脑屏障作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 36–40.
- [69] 张晶云. NLRP3 抑制剂 MCC950 对脓毒症相关性脑病或异氟醚麻醉小鼠认知功能的影响[D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [70] SHIPPY DC, WILHELM C, VIHARKUMAR PA, *et al.*  $\beta$ -Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 280.
- [71] SAMAEI A, MORADI K, BAGHERI S, *et al.* Resveratrol adjunct therapy for negative symptoms in patients with stable schizophrenia; a double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(12): 775–782.
- [72] CHEN F, LI L, XU F, *et al.* Systemic and cerebral exposure to and pharmacokinetics of flavonols and terpene lactones after dosing standardized Ginkgo biloba leaf extracts to rats via different routes of administration [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(2): 440–457.
- [73] FLORES J, NOËL A, FOVEAU B, *et al.* Caspase-1 inhibition alleviates cognitive impairment and neuropathology in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3916.
- [74] WANG LX, LI J, ZHU Y, *et al.* Low tidal volume ventilation alleviates ventilator-induced lung injury by regulating the NLRP3 inflammasome [J]. *Exp Lung Res*, 2022, 48(4–6): 168–177.
- [75] THOMSEN HH, OLESEN JF, AAGAARD R, *et al.* Investigating effects of sodium beta-hydroxybutyrate on metabolism in placebo-controlled, bilaterally infused human leg with focus on skeletal muscle protein dynamics [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(16): e15399.
- [76] ALI SANGOUNI A, ABDOLLAHI S, MOZAFFARI-KHOSRAVI H. Effect of resveratrol supplementation on hepatic steatosis and cardiovascular indices in overweight subjects with type 2 diabetes: a double-blind, randomized controlled trial [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 212.
- [77] SHA RN, TANG L, DU YW, *et al.* Effectiveness and safety of Ginkgo biloba extract (GBE50) in the treatment of dizziness caused by cerebral arteriosclerosis: a multi-center, double-blind, randomized controlled trial [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2022, 42(1): 83–89.
- [78] CHEN J, CHEN YQ, SHI YJ, *et al.* VX-765 reduces neuroinflammation after spinal cord injury in mice [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(9): 1836–1847.
- [79] 田静, 邓莉. 萝卜硫素抑制幽门螺杆菌诱导胃黏膜上皮细胞 NLRP3 炎症小体活化的研究 [J]. 中国现代应用药理学, 2021, 38(13): 1566–1571.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-09-26