

中药有效成分和复方调控焦虑症相关信号通路研究进展

漆哲宁¹, 彭晓明^{1,2}, 刘立^{1*}, 赵建军¹, 何玲玲¹, 侯悦晨¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃兰州 730000)

摘要: 焦虑症是最常见的精神类疾病之一, 其患病率逐渐升高, 病情易复发, 给患者各方面带来极大影响。随着中医药对焦虑症深入研究, 诸多从分子细胞生物学角度开展研究中药有效成分及复方对焦虑症信号通路传导机制。中药有效成分及复方可以通过调控信号通路中主要分子的表达, 减少神经炎症和神经元细胞凋亡, 抑制氧化应激, 促进神经突触可塑性, 保护脑神经元, 达到抗焦虑的作用。比如茯苓多糖等通过抑制 NF- κ B 信号通路, 减少炎症因子释放; 人参皂苷等通过促进 BDNF 信号通路, 改善神经突触可塑性, 促进神经元细胞再生, 保护神经元; 柴胡皂苷等通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 促进神经突触可塑性; 橙皮苷等通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 抗氧化应激损伤及减少神经元细胞死亡; 橙皮苷等通过抑制 MAPK 信号通路, 减少神经元细胞凋亡; 丹桅逍遥散能通过下调 Notch 信号通路, 推进神经干细胞向神经元分化; 茯苓多糖, 柴胡加龙骨牡蛎汤通过抑制 NLRP3 信号通路, 减少炎症因子释放及细胞凋亡。本文通过总结近年中药抗焦虑的成果及相关信号通路机制为中药治疗焦虑症和深入研究提供参考。

关键词: 中医药; 焦虑症; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)03-0865-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.03.025

焦虑症是最常见的精神类疾病之一, 以紧张、恐慌、担心、害怕、自主神经功能失调等为主要症状, 具有高发病率、高复发率等特性, 严重影响生活质量^[1]。当前治疗本病以药物治疗最常见, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 是治疗焦虑症的一线用药, 但会出现其它躯体疾病等诸多不良反应, 限制了临床使用范围, 与西药相比, 中药具有疗效显著、不良反应少的特点^[2]。中药有效成分及复方的药效通过多途径、多靶点、多功能等发挥其独特作用。本文通过检索 CNKI、万方、维普、PubMed 数据库发现诸多研究探讨了中药与焦虑症相关的信号通路, 包括核转录因子- κ B (NF- κ B)、神经营养因子 (BDNF)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR)、核转录因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、神经源性位点缺口同源蛋白 (Notch)、核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 等。基于此, 本文对中药调控焦虑症相关信号通路的作用机制进行综述, 以期对中药治疗焦虑症的深入研究提供参考和思路。

1 NF- κ B 信号通路

1.1 NF- κ B 信号通路与焦虑症的关系 NF- κ B 信号通路在神经系统中与突触可塑性、细胞凋亡、炎症因子释放等作

用有关, 且在抗焦虑机制中为主要研究之一^[3]。NF- κ B 信号通路可由肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1、脂多糖 (LPS)、Toll 样受体 (TLR) 等多种刺激因子激活, 通过刺激因子激活 NF- κ B 抑制剂复合物 (IKK), 活化 IKK 磷酸化, 导致其降解, 释放 NF- κ B 二聚体 (p50-p65) 易位到细胞核与染色体的 κ B 位点结合, 诱导相应基因的转录^[4]。Zhao 等^[5]研究发现, miR-146a 通过抑制 NF- κ B 信号通路中炎症因子释放, 降低促炎细胞因子和趋化因子水平, 改善焦虑, 从而减少神经炎症。

1.2 中药抗焦虑与 NF- κ B 信号通路的关系 茯苓多糖是一种茯苓菌提取的真菌多糖, 具有抗肿瘤、增强免疫力、抑制炎症反应等作用。Zhang 等^[6]研究发现, 茯苓多糖作用于慢性睡眠剥夺所致的焦虑模型大鼠可降低血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平及海马组织 TNF- α 、TNF-R1、TNF 受体相关的死亡结构域蛋白 (TRADD)、p-I κ B α / β 、磷酸化核转录因子- κ B 抑制蛋白- α (p-I κ B α)、磷酸化核转录因子- κ B p65 (p-NF- κ B p65) 蛋白表达, 使 NF- κ B 信号通路抑制从而焦虑症缓解。

姜黄素是姜黄中主要的活性亲脂性多酚类成分, 具有抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡等作用。El-Shamarka 等^[7]研究姜黄素作用于胆甾酮诱导的焦虑模型大鼠发现其可降低前

收稿日期: 2023-11-29

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA338); 甘肃省中医药管理局项目 (GZK-2019-27)

作者简介: 漆哲宁 (1996—), 女, 硕士生, 从事中西医结合防治精神及神经疾病研究。E-mail: 1934189672@qq.com

* 通信作者: 刘立 (1964—), 女, 硕士, 教授, 主任医师, 从事中西医结合防治精神及神经疾病研究。E-mail: 1241545170@qq.com

网络出版日期: 2024-03-27

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20240325.1845.002.html>

额叶皮质 Toll 样受体 4 (TLR4)、NF- κ B p65 蛋白表达和髓样分化因子 88 (*MyD88*)、瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6 (*TRAF-6*)、*TNF- α* 、*IL-1 β* mRNA 表达, 并抑制丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 产生, 从而减轻胆甾酮诱导的神经毒性, 抑制 TLR4/*MyD88*/NF- κ B 信号通路的激活, 达到抗焦虑及神经保护的作用。

金丝桃苷是一种从贯叶连翘中提取的黄酮醇苷类化合物, 具有抗炎、抗氧化、神经保护作用。Sevastre-Berghian 等^[8]研究发现, 金丝桃苷可以降低焦虑模型大鼠 NF- κ B、p-NF- κ B、IL-1 α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP1)、干扰素 (IFN)、巨噬细胞炎症蛋白 (MIP)、MDA 表达, 升高过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 提示金丝桃苷能抑制 NF- κ B 信号通路, 抗氧化和抗神经炎症, 缓解焦虑样行为。

橙皮苷具有抗癌、抗氧化、抗炎、保护神经等作用。Kwatra 等^[9]研究橙皮苷干预慢性束缚应激合并脂多糖模型小鼠发现, 海马组织和额叶皮质细胞 TNF- α 、IL-1 β 水平和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶-2 (COX-2)、TLR4、p-NF- κ B、p-I κ B- α 蛋白及 *TLR4*、*NF- κ B* mRNA 表达降低, 白介素-10 (IL-10) 水平升高, 提示橙皮苷通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 减少炎症因子释放, 保护神经, 达到抗焦虑的作用。

龙牡安神颗粒治疗焦虑症的疗效确切。赵建军等^[10]研究龙牡安神颗粒治疗慢性束缚应激焦虑模型小鼠发现其可降低海马组织 p-NF- κ B、TLR4、*MyD88*、NF- κ B 蛋白表达和 *TLR4*、*MyD88*、*NF- κ B* mRNA 表达, 减少炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 产生, 提示该方可通过抑制 TLR4/*MyD88*/NF- κ B 信号通路, 调节炎症因子水平, 改善小鼠焦虑样行为。

2 BDNF 信号通路

2.1 BDNF 信号通路与焦虑症的关系 BDNF 是轴突生长、突触功能和情绪调节的重要物质, 与焦虑抑郁症发作有关^[11]。BDNF 与酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 结合诱导结合位点的磷酸化, 激活 BDNF 介导的细胞内 3 条信号通路, 包括磷脂酶 C γ (PLC γ)、细胞外信号调节激酶 (ERK) 和肌醇三磷酸激酶/Akt, 推进神经元存活和突触功能^[11-12]。Moonat 等^[13]研究表明, 将 BDNF 注射到焦虑症模型大鼠的杏仁核中能改善大鼠的焦虑样行为, 推测 BDNF 水平与焦虑样行为有关。另外, 急性和慢性应激或心理压力会使海马体中 BDNF 神经元数量减少及 TrkB 结合位点磷酸化水平降低, 焦虑样行为增加^[13-14]。

2.2 中药抗焦虑与 BDNF 信号通路的关系 橙皮苷在焦虑症中的研究较多, Zhu 等^[15]研究橙皮苷在干预糖尿病焦虑模型大鼠对 PKA/CREB 信号通路作用机制时发现, 其能升高蛋白激酶 A (PKA)、pVASP_{Ser157}、pCREB_{Ser133}、BDNF、突触素 (Syn)、突触后致密蛋白 95 (PSD95) 蛋白表达, 提示橙皮苷改善脑神经突触可塑性相关结构蛋白, 调节神经功能完整性, 与激活 PKA/CREB 信号通路有关。

刺五加临床常用于治疗高血压、类风湿性关节炎、精神障碍疾病。Miyazaki 等^[16]利用抑制喂养试验和改进的高架十字迷宫试验建立焦虑模型大鼠, 发现刺五加可以升高海马组织 BDNF、p-TrkB、磷酸化反应元件结合蛋白 (p-CREB) 蛋白表达, 提示刺五加通过激活 BDNF-TrkB 信号通路, 改善交感神经与副交感神经的紊乱, 达到抗焦虑作用。

人参皂苷是人参的主要活性成分, 具有改善认知、抗焦虑抑郁等功效。达玛烷皂苷作为人参皂苷经碱性水解提取的主要成分, 可以改善认知及提高记忆力。Jiang 等^[17]研究达玛烷皂苷对慢性社交挫败应激 (CSDS) 焦虑模型小鼠发现可以升高海马和前额叶皮层 BDNF、p-CREB、磷酸化细胞外信号调节激酶 (p-ERK1/2) 蛋白表达及 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 水平, 降低血清皮质醇 (CORT) 水平, 表明达玛烷皂苷通过改善 ERK/CREB/BDNF 信号通路, 调节单胺神经递质水平及下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴, 发挥抗焦虑的作用。

柴胡加龙骨牡蛎汤具有镇静、调节神经系统、改善焦虑抑郁样行为等作用。闫金铭^[18]应用柴胡加龙骨牡蛎汤干预围绝经期睡眠剥夺模型小鼠, 发现其可降低 CORT、促卵泡激素 (FSH) 改善血清激素水平; 上调海马组织 E2、5-HT 水平和 BDNF、TrkB、雌激素受体 β 蛋白 (ER β) 表达以及下调 5-HT_{2A} 蛋白表达, 证明该方可通过调节 ER β /BDNF/TrkB/5-HT_{2A} 信号通路达到改善焦虑、抑郁样行为的作用。

交泰丸具有抗焦虑、抗抑郁等作用。王鹏伟^[19]运用交泰丸干预慢性束缚应激焦虑模型大鼠发现海马组织糖皮质激素受体 (GR)、BDNF、TrkB、p-TrkB 蛋白表达和 *BDNF*、*TrkB* mRNA 表达升高, 表明交泰丸可能通过上调 BDNF-TrkB 信号通路关键因子水平来改善大鼠焦虑样行为。

3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

3.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与焦虑症的关系 PI3K/Akt/mTOR 通路参与神经系统性疾病的发病机制, 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 是一种重要的信号通路, 与氧化应激、炎症、细胞凋亡、自噬和调节神经元细胞等有关^[20-21]。曲美他嗪通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及其下游炎症、凋亡和自噬相关级联反应抑制曲马多诱导的神经毒性和焦虑样行为^[22]。PI3K/Akt 通路的下游蛋白之一是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR), 它是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 参与自噬的主要信号分子, 通过激活蛋白质合成来调节细胞生长、增殖和突触可塑性, 与多种精神疾病病因有关^[23-24]。mTOR 通过细胞因子激活 PI3K 磷酸化, 引发 Akt 磷酸化, 调节 mTORC1 及其下游靶标^[25]。Wang 等^[26]研究发现, 母体分离 (MS) 和慢性约束应激 (CRS) 模型小鼠抑制海马 mTOR 信号通路, 降低突触可塑性, 促进精神障碍行为。Xiao 等^[27]研究发现, 慢性应激模型大鼠杏仁核中 mTOR 信号通路主要因子减少, ERK-1/2、Akt-1、谷氨酸受体 1 (GluR1) 磷酸化降低, 推测可通过

上调 mTOR 信号通路来抗焦虑，保护神经细胞的损伤。

3.2 中药抗焦虑与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关系 柴胡皂苷具有镇静、抗炎、抗肿瘤等作用。Sun 等^[28]研究柴胡皂苷对慢性皮质醇激素模型小鼠的抗焦虑作用机制发现其可升高海马突触蛋白 Syn-1、PSD95 表达以及 mTOR、磷酸化谷氨酸转运体-1 (p-gluR1)、p-mTOR、磷酸化细胞外信号调节激酶 (p-ERK)、p-Akt 表达，提示柴胡皂苷可能通过激活 mTOR 信号通路，提高突触可塑性，发挥神经保护作用，达到抗焦虑的目的。

二仙汤具有抗神经炎症、促进神经-内分泌的稳态，改善焦虑样行为等作用。余楷杰等^[29]研究发现，母婴分离结合束缚应激造焦虑模型小鼠在二仙汤的干预下海马组织 p-Akt1、p-mTOR、BDNF、PSD95、Syn mRNA 和蛋白表达升高，提示其可能通过上调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性从而促进神经突触可塑性，发挥神经保护作用。

温胆汤用于治疗精神分裂症、失眠、焦虑抑郁症等精神类疾病。Jin 等^[30]研究发现，温胆汤能降低重复约束应激焦虑模型小鼠血清皮质醇、IL-6 及淋巴细胞比例；在体外实验发现其干预 IL-6 诱导的 BV-2 小胶质细胞通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活，从而降低 p-PI3K、p-Akt、p-p38 蛋白表达及 IL-1 β 、TNF- α 、前列腺素 E₂ (PGE₂) 炎症因子水平，表明温胆汤可以通过抑制该信号通路抑制外周和中枢神经系统的炎症，发挥抗炎治疗焦虑症的目的。

4 Nrf2/ARE 信号通路

4.1 Nrf2/ARE 信号通路与焦虑症的关系 Nrf2/ARE 信号通路是抗炎和抗氧化活性的重要机制，可作为治疗癌症、过敏、神经系统疾病等炎症有关疾病的途径之一^[31]。核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 是属于碱性亮氨酸拉链 (bZIP) 转录因子家族的转录因子，通过诱导谷胱甘肽生物合成参与氧化应激调节^[32]。Nrf2 可在中枢神经系统疾病中发挥神经保护作用^[33]。在一定刺激下，Nrf2 被释放转移到细胞核中与抗氧化反应元件 (ARE) 结合，激活下游基因相关抗氧化酶的转录，包括血红素加氧酶-1 (HO-1)、NADPH 醌氧化还原酶 1 (NQO-1)、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT)，发挥抗氧化作用^[34]。Nrf2 通过调节细胞的抗氧化系统起神经系统疾病氧化应激诱导神经元损伤的保护作用^[35]。Zakaria 等^[36]研究通过脂多糖诱导的慢性神经炎症模型小鼠，发现其可降低 Nrf2、HO-1 活性，抑制 Nrf2/ARE 激活，促进神经炎症，损伤神经元细胞，记忆功能下降，增加焦虑样行为。

4.2 中药抗焦虑与 Nrf2/ARE 信号通路的关系 橙皮苷在焦虑症中的研究较多，包括 NF- κ B、BDNF 信号通路等。Kwatra 等^[9]通过橙皮苷对慢性束缚应激和脂多糖模型小鼠实验发现其可升高 Nrf2、HO-1 mRNA 和蛋白表达以及 SOD、谷胱甘肽 (GSH)、亚硝酸盐、CAT 活性，并且可降低胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、离子钙结合接头分子 (IBA-1) mRNA 和蛋白表达以及 MDA 水平，提示橙皮苷可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，抗氧化应激反应，调节海马神经

元细胞中氧化应激因子，达到神经保护的作用。

Zhu 等^[37]研究发现，橙皮素可以激活糖尿病焦虑模型大鼠的 Nrf2/ARE 信号通路和脑内乙二醛酶 (Glo-1)，升高 Nrf2、p-Nrf2、乙二醛酶 1 (Glo-1)、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -GCS) 蛋白及 γ -GCS、Glo-1 mRNA 表达，推测橙皮素可升高焦虑大鼠的神经元细胞活性，具有保护神经及抗焦虑的作用。

五味子乙素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤及保护肝脏作用。Wu 等^[38]研究五味子乙素对急性应激焦虑模型小鼠发现其可升高 Nrf2 蛋白表达，降低 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白-1 (Keap1) 蛋白表达，并且血清和杏仁核中氧化应激因子 SOD、GSH 活性升高，MDA、ROS 水平降低，从而减少神经元细胞死亡，提示五味子乙素通过干预 Nrf2/Keap1 信号通路，保护杏仁核神经元氧化应激损伤，清除自由基，起到抗焦虑的作用。

5 MAPK 信号通路

5.1 MAPK 信号通路与焦虑症的关系 MAPK 信号通路参与细胞的生长、增殖、迁移、分化及死亡的过程，MAPK 是焦虑相关 miRNA 靶向的主要途径^[39]。MAPK 通路分为经典和非经典通路，经典 MAPK 通路包括细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2、ERK5、Jun N 末端激酶 (JNK) 1/2/3、p38 亚型 $\alpha/\beta/\gamma$ (ERK6) / δ ，非经典 MAPK 通路包括 ERK3/4、ERK7 和 NLK^[40]。Zhang 等^[41]研究表明，依兰精油可下调焦虑模型小鼠前额叶皮层和海马体组织中 ERK1/2 磷酸化水平，改善小鼠焦虑样行为，推测 MAPK 信号通路与焦虑有关。Jurek 等^[42]研究发现，神经肽催产素 (OXT) 通过激活表皮生长因子受体 (EGFR) 来激活下丘脑室旁核 (PVN) 内的 MAPK 通路，调节雌性大鼠的焦虑行为。Han 等^[43]研究发现，生长素释放肽通过抑制小鼠海马神经元中的 p38-MAPK 信号通路，改善 CSDS 模型小鼠的抑郁焦虑样行为。

5.2 中药抗焦虑与 MAPK 信号通路的关系 Kwatra 等^[9]研究橙皮苷对慢性束缚应激和脂多糖模型小鼠的作用机制发现其可以降低磷酸化 p38 MAPK (p-p38 MAPK)、磷酸化应激活化蛋白激酶/Jun 氨基末端激酶 (p-SAPK/JNK)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3 (caspase-3)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、细胞色素 c (cyt C)、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (cleaved-PARP) 蛋白和 caspase-3 mRNA 表达，升高 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 蛋白表达，提示橙皮苷可通过抑制 MAPK 信号通路，抑制神经元细胞凋亡，从而保护神经元。

Li 等^[44]研究表明，香芍颗粒作用于经前烦躁障碍症模型大鼠可降低 GR、caspase-3 阳性细胞数及 caspase-3、caspase-12、p-JNK、p-p38 蛋白表达，GR、caspase-12 mRNA 表达，升高 JIK mRNA 和蛋白表达，减少海马内细胞凋亡数量，提示香芍颗粒可能通过抑制 p38 MAPK/JNK 信号通路激活，降低海马神经元细胞凋亡，减少海马组织损伤。

逍遥散具有保护神经元、镇静、抗惊厥等作用，在临

床上广泛联合应用治疗失眠、抑郁、焦虑。赵宏波^[45]研究发现, 逍遥散和 JNK/MAPK 通路阻滞剂 SP600125 可以改善慢性束缚应激焦虑模型大鼠的焦虑样行为, 且降低脑组织 p-JNK、JNK、p-c-Jun mRNA 和蛋白表达。金钟晔^[46]研究逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚焦虑模型大鼠的作用时发现, 其可降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平, 且抑制脑组织 p-p38 MAPK、p38 MAPK、caspase-3 mRNA 和蛋白表达, 推测逍遥散可通过抑制 MAPK 信号通路, 发挥抗焦虑作用。

6 Notch 信号通路

6.1 Notch 信号通路与焦虑症的关系 Notch 信号通路与调节神经干细胞、神经胶质细胞和神经元分化、突触可塑性有关, 参与学习、记忆功能以及精神障碍发病机制^[47-48]。Notch 有 4 种受体 (Notch1 ~ 4) 和 5 种配体 (Jagged1、Jagged2、Delta1、Delta3、Delta4), 受体配体相互作用使 Notch 细胞内结构域转移到细胞核中, 激活 *Hes1*、*Hes5* 等靶基因^[49]。大脑区域中 Notch 信号通路的表达异常是自杀者的主要原因^[50]。Shen 等^[51-52]研究发现, 慢性不可预测轻度应激模型大鼠海马组织 *Notch1* mRNA 表达降低, 即 Notch 信号通路可能与焦虑抑郁的发病机制有关。

6.2 中药抗焦虑与 Notch 信号通路的关系 Liu 等^[53]研究丹栀逍遥散对慢性束缚应激结合不确定性空瓶饮水刺激致焦虑模型大鼠神经保护作用机制发现, 其可减少新生神经干细胞 (NSCs) 增殖数量、新生星形胶质细胞数量, 增加新生神经元数量; 此外还可使 Notch1、*Hes1*、*Hes5* 蛋白和 mRNA 表达降低, 提示丹栀逍遥散可能通过抑制 Notch 信号通路, 促进海马神经干细胞向神经元分化, 抑制其向星形胶质细胞分化, 从而改善焦虑行为。

7 NLRP3 信号通路

7.1 NLRP3 信号通路与焦虑症的关系 核苷酸结合寡聚

化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体由氨基末端 pyrin 结构域 (PYD)、核苷酸结合寡聚化结构域 (NOD)、羧基末端富含亮氨酸的重复结构域 (LRR) 组成, 是调节炎症性免疫系统的关键蛋白^[54]。NLRP3 炎症小体激活与中枢神经系统疾病有关, 包括阿尔茨海默病、帕金森病、焦虑症^[55-56]。应激刺激 NLRP3 炎症小体激活半胱天冬酶-1, 释放促炎细胞因子 IL-1 β 和白细胞介素-18 (IL-18), 促进细胞死亡、焦亡, NLRP3 炎症小体在中枢神经系统炎症反应中起关键作用^[57]。Dong 等^[58]研究发现, 恐惧刺激导致焦虑模型小鼠出现 NLRP3 炎症小体、Toll 样受体和 RIG-I 样受体信号传导上调及海马中突触后密度相关蛋白表达下降, 而敲除 NLRP3 和 NLRP3 炎症小体的选择性抑制剂 (MCC950) 可以下调神经炎症的相关信号传导及增加突触后密度相关蛋白表达, 并且减少焦虑样行为。

7.2 中药抗焦虑与 NLRP3 信号通路的关系 茯苓多糖的抗炎抗焦虑作用被广泛关注。史云静等^[59]研究茯苓多糖作用于脂多糖诱导的焦虑模型小鼠发现, 其可降低 ROS、NO、TNF- α 、IL-1 β 水平和 NLRP3、凋亡相关样蛋白 (ASC)、cleaved-caspase-1、CD16/32、NF- κ B p65 表达, 升高 CD206 表达, 提示茯苓多糖可以促进小胶质细胞 M1 表型向 M2 表型转化, 抑制小胶质细胞活化及 NLRP3 信号通路的激活, 达到抗焦虑的作用。

侯季秋等^[60]研究表明, 柴胡加龙骨牡蛎汤作用于心肌梗死合并焦虑模型大鼠可改善大鼠焦虑样行为和心功能、降低 NLRP3、caspase-1、消皮素 D (GSDMD)、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达, 提示柴胡加龙骨牡蛎汤可能通过抑制 NLRP3/GSDMD 信号通路激活, 抑制炎症因子释放, 减少海马内细胞凋亡。

中药有效成分和中药复方对焦虑症相关信号通路的调控作用机制及研究靶点总结见表 1~2。

表 1 中药有效成分对焦虑症相关信号通路的调控作用

中药有效成分	相关通路	分子靶点	文献
茯苓多糖	NF- κ B、NLRP3 信号通路	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、TNF-R1、TRADD、p-I κ B α / β 、p-I κ B α 、p-NF- κ B p65、ROS、NO、NLRP3、ASC、cleaved-caspase-1、CD16/32、NF- κ B p65 表达降低, CD206 表达升高	[6, 59]
姜黄素	TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路	TLR4、NF- κ B p65 表达, MyD88、TRAF-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达, MDA、NO 水平降低	[7]
金丝桃苷	NF- κ B 信号通路	MDA、IL-1 α 、IL-1 β 、MCP1、IFN、MIP、NF- κ B、p-NF- κ B 蛋白表达降低, CAT、SOD 活性升高	[8]
橙皮苷	TLR4/NF- κ B、Nrf2/HO-1、p38 MAPK/JNK、PKA/CREB 信号通路	TNF- α 、IL-1 β 水平, iNOS、COX-2、TLR4、p-NF- κ B、p-I κ B α 表达, TLR4、NF- κ B mRNA 表达降低, IL-10 水平及 Nrf2、HO-1 mRNA 和蛋白表达升高, GFAP、IBA-1 mRNA 和蛋白表达降低, SOD、GSH、CAT 活性升高, MDA、caspase-3、Bax、cyt c、cleaved-PARP、p38 MAPK、p-SAPK/JNK 蛋白表达及 caspase-3 mRNA 表达降低, Bcl-2、PKA、pVASP Ser157、pCREB Ser133、BDNF、Syn、PSD95 蛋白表达升高	[9, 15]
橙皮素	Nrf2/ARE 信号通路	Glo-1、 γ -GCS mRNA 和蛋白表达及 Nrf2、p-Nrf2 蛋白表达升高	[37]
刺五加	BDNF-TrkB 信号通路	BDNF、p-TrkB、p-CREB 蛋白表达升高	[16]
达玛烷型皂苷	ERK/CREB/BDNF 信号通路	BDNF、p-CREB、p-ERK1/2 蛋白表达及 5-HT、NE 水平升高, CORT 水平降低	[17]
柴胡皂苷	mTOR 信号通路	Syn-1、PSD95、mTOR、P-GluR1、p-mTOR、p-ERK、p-Akt 表达升高	[28]
五味子乙素	Nrf2/Keap1 信号通路	Nrf2、SOD、GSH 活性升高, MDA、ROS、Keap1 活性降低	[38]

8 结语与展望

中医药在干预焦虑症时可通过 NF- κ B、BDNF、PI3K/Akt/mTOR、Nrf2/ARE、MAPK、Notch、NLRP3 信号通路发

挥作用。干预方式有中药有效成分、中药复方等, 其中以中药有效成分研究较多, 可通过抑制脑组织中神经元细胞增殖, 减少神经元细胞凋亡, 抑制炎症及氧化应激反应,

表2 中药复方对焦虑症相关信号通路的调控作用

中药复方	信号通路	分子靶点	文献
龙牡安神颗粒	TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路	TNF-α、IL-1β、IL-6、p-NF-κB 蛋白表达及 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 和蛋白表达降低	[10]
柴胡加龙骨牡蛎汤	ERβ/BDNF/TrkB B/5-HT _{2A} 、NLRP3/GSDMD 炎性信号通路	E2、5-HT、BDNF、TrkB、ERβ 水平升高, CORT、FSH、5-HT _{2A} 、NL-RP3、caspase-1、GSDMD、IL-1β、IL-18 水平降低	[18, 60]
交泰丸	BDNF-TrkB 信号通路	GR、p-TrkB 蛋白表达及 BDNF mRNA、TrkB mRNA 和蛋白表达升高	[19]
二仙汤	PI3K/Akt 信号通路	Akt1、mTOR、BDNF、PSD95、Syn mRNA 和蛋白表达升高, CORT 水平降低	[29]
温胆汤	PI3K/Akt 信号通路	IL-6、p-PI3K、p-Akt、p-p38、IL-1β、TNF-α、PGE2 水平降低	[30]
香芍颗粒	p38 MAPK/JNK 信号通路	caspase-3、p-JNK、p-p38 蛋白表达, GR mRNA 表达, caspase-12 mRNA 和蛋白表达降低, JIK mRNA 和蛋白表达升高	[44]
逍遥散	JNK/MAPK、p38 MAPK 信号通路	p-JNK、IL-1β、IL-6、TNF-α、p-p38 MAPK 蛋白表达及 JNK、c-Jun、p38 MAPK、caspase-3 mRNA 和蛋白表达降低	[45-46]
丹栀逍遥丸	Notch 信号通路	Notch1、Hes1、Hes5 mRNA 和蛋白表达降低	[53]

增加神经元细胞活性及神经元数量, 促进神经元细胞再生及神经突触可塑性, 保护神经等作用, 达到改善焦虑的目的。此外, 中药治疗焦虑症发挥作用是多层次、多方位、多途径, 多种信号通路相互交叉联络形成复杂的网络。

国内外有关中药调控焦虑相关信号通路已有广泛研究, 目前有关中医药在焦虑症的基础研究中, 更多的是中药有效成分对焦虑症的研究, 不能体现出中医基础理论的整体观念和辨证论治及君臣佐使的组方配伍特色; 而在临床运用中更多的是中药复方并且中药根据证型变化, 因此, 缺乏中药复方的成分及机制研究。焦虑动物模型以焦虑行为学指标为主, 未考虑中医证候特征, 未能病证结合突出中医的优势。中药通过单一信号通路干预焦虑症, 而信号通路之间相互交叉错综复杂联系, 并不能说明单一信号通路导致表型的变化和信号通路只参与某一表型的变化; 中药具有多成分、多靶点、多路径特点, 并未明确中药复方中药物成分之间在治疗时发挥相互协同还是拮抗作用, 也许这将是今后的研究方向。

参考文献:

[1] Penninx B W, Pine D S, Holmes E A, et al. Anxiety disorders[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 914-927.

[2] 董波, 崔亚娟, 田丁阳. 心血管疾病伴发焦虑抑郁的处理[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(4): 394-396.

[3] Yakovleva T, Bazov I, Watanabe H, et al. Transcriptional control of maladaptive and protective responses in alcoholics: a role of the NF-κB system[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25 Suppl 1(Suppl 1): S29-S38.

[4] Shih R H, Wang C Y, Yang C M. NF-κB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review[J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 77.

[5] Zhao W T, Spiers J G, Vassileff N, et al. MicroRNA-146a modulates behavioural activity, neuroinflammation, and oxidative stress in adult mice[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2023, 124: 103820.

[6] Zhang D D, Li H J, Zhang H R, et al. *Poria cocos* water-soluble polysaccharide modulates anxiety-like behavior induced by sleep deprivation by regulating the gut dysbiosis, metabolic disorders and TNF-α/NF-κB signaling pathway[J]. *Food*

Funct, 2022, 13(12): 6648-6664.

[7] El-Shamarka M E, Eliwa H A, Ahmed M A E. Inhibition of boldenone-induced aggression in rats by curcumin: targeting TLR4/MyD88/TRAF-6/NF-κB pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(1): e22936.

[8] Sevastre-Berghian A C, Toma V A, Sevastre B, et al. Characterization and biological effects of *Hypericum* extracts on experimentally-induced-anxiety, oxidative stress and inflammation in rats[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(5): 10.

[9] Kwatra M, Ahmed S, Gawali B, et al. Hesperidin alleviates chronic restraint stress and lipopolysaccharide-induced hippocampus and frontal cortex damage in mice: role of TLR4/NF-κB, p38 MAPK/JNK, Nrf2/ARE signaling[J]. *Neurochem Int*, 2020, 140: 104835.

[10] 赵建军, 彭晓明, 李婷婷, 等. 基于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路探讨龙牡安神颗粒对慢性束缚应激小鼠焦虑行为的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(11): 3476-3482.

[11] Sha Z W, Xu J, Li N N, et al. Regulatory molecules of synaptic plasticity in anxiety disorder[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 2877-2886.

[12] Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, et al. Chronic restraint stress causes anxiety-and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(1): 112-119.

[13] Moonat S, Sakharkar A J, Zhang H B, et al. Aberrant histone deacetylase2-mediated histone modifications and synaptic plasticity in the amygdala predisposes to anxiety and alcoholism[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(8): 763-773.

[14] Li J J, Wang X, Wang H, et al. The BDNF-TrkB signaling pathway in the rostral anterior cingulate cortex is involved in the development of pain aversion in rats with bone cancer via NR2B and ERK-CREB signaling[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 185: 18-27.

[15] Zhu X, Liu H Y, Deng Z L, et al. Hesperidin exerts anxiolytic-like effects in rats with streptozotocin-induced diabetes via PKA/CREB signaling[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16

- (1): 91-100.
- [16] Miyazaki S, Oikawa H, Takekoshi H, *et al.* Anxiolytic effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS occur *via* regulation of autonomic function and activate hippocampal BDNF-TrkB signaling[J]. *Molecules*, 2018, 24(1): 132.
- [17] Jiang N, Wang H X, Lü J W, *et al.* Dammarane sapogenins attenuate stress-induced anxiety-like behaviors by upregulating ERK/CREB/BDNF pathways[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(10): 2721-2729.
- [18] 闫金铭. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠剥夺小鼠焦虑样和抑郁样行为的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [19] 王鹏伟. 基于BDNF-TrkB信号通路探讨交泰丸对慢性束缚应激大鼠抗焦虑作用的机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [20] Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, *et al.* Roles of PI3K/Akt/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses[J]. *Diseases*, 2019, 7(1): 22.
- [21] Oh J Y, Kim Y K, Kim S N, *et al.* Acupuncture modulates stress response by the mTOR signaling pathway in a rat post-traumatic stress disorder model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11864.
- [22] Kamranian H, Asoudeh H, Sharif R K, *et al.* Neuroprotective potential of trimetazidine against tramadol-induced neurotoxicity: role of PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2023, 33(7): 607-623.
- [23] Boozari M, Hosseinzadeh H. Crocin molecular signaling pathways at a glance: a comprehensive review[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(10): 3859-3884.
- [24] Abelaira H M, Réus G Z, Neotti M V, *et al.* The role of mTOR in depression and antidepressant responses[J]. *Life Sci*, 2014, 101(1-2): 10-14.
- [25] Tsimberidou A M, Skliris A, Valentine A, *et al.* Akt inhibition in the central nervous system induces signaling defects resulting in psychiatric symptomatology[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 56.
- [26] Wang A F, Zou X J, Wu J J, *et al.* Early-life stress alters synaptic plasticity and mTOR signaling: correlation with anxiety-like and cognition-related behavior[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 590068.
- [27] Xiao X, Shang X L, Zhai B H, *et al.* Nicotine alleviates chronic stress-induced anxiety and depressive-like behavior and hippocampal neuropathology *via* regulating autophagy signaling[J]. *Neurochem Int*, 2018, 114: 58-70.
- [28] Sun X P, Li X L, Pan R L, *et al.* Total saikosaponins of *Bupleurum yinchowense* reduces depressive, anxiety-like behavior and increases synaptic proteins expression in chronic corticosterone-treated mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 117.
- [29] 余楷杰, 杨婧雯, 孟丹华, 等. 基于网络药理学和实验验证的二仙汤调治焦虑障碍的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 185-193.
- [30] Jin Q, Li J, Chen G Y, *et al.* Network and experimental pharmacology to decode the action of Wendan Decoction against generalized anxiety disorder[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3297-3314.
- [31] Saha S, Buttari B, Panieri E, *et al.* An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5474.
- [32] Tonelli C, Chio I I C, Tuveson D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727-1745.
- [33] Liu L, Locascio L M, Doré S. Critical role of Nrf2 in experimental ischemic stroke[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 153.
- [34] Li J, Jia B W, Cheng Y, *et al.* Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3999083.
- [35] Calkins M J, Johnson D A, Townsend J A, *et al.* The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(3): 497-508.
- [36] Zakaria A, Rady M, Mahran L, *et al.* Pioglitazone attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress, dopaminergic neuronal loss and neurobehavioral impairment by activating Nrf2/ARE/HO-1[J]. *Neurochem Res*, 2019, 12: 2907-2919.
- [37] Zhu X, Zhang Y M, Zhang M Y, *et al.* Hesperetin ameliorates diabetes-associated anxiety and depression-like behaviors in rats *via* activating Nrf2/ARE pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(7): 1969-1983.
- [38] Wu Y, Li Z C, Yao L Q, *et al.* Schisandrin B alleviates acute oxidative stress *via* modulation of the Nrf2/Keap1-mediated antioxidant pathway[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44(1): 1-6.
- [39] Amini J, Beyer C, Zendedel A, *et al.* MAPK is a mutual pathway targeted by anxiety-related miRNAs, and E2F5 is a putative target for anxiolytic miRNAs[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 544.
- [40] Meister M, Tomasovic A, Banning A, *et al.* Mitogen-activated protein (MAP) kinase scaffolding proteins: a recount[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 4854-4884.
- [41] Zhang N, Zhang L, Feng L Y, *et al.* *Cananga odorata* essential oil reverses the anxiety induced by 1-(3-chlorophenyl) piperazine through regulating the MAPK pathway and serotonin system in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 219: 23-30.
- [42] Jurek B, Slattery D A, Maloumy R, *et al.* Differential contribution of hypothalamic MAPK activity to anxiety-like behaviour in virgin and lactating rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37060.
- [43] Han Q Q, Huang H J, Wang Y L, *et al.* Ghrelin exhibited antidepressant and anxiolytic effect *via* the p38-MAPK signaling pathway in hippocampus[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 93: 11-20.

- [44] Li S J, Mu X Y, Ma S F, *et al.* Xiangshao Granules reduce the aggressive behavior and hippocampal injury of premenstrual irritability in rats by regulating JIK/JNK/p38 signal pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116061.
- [45] 赵宏波. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模型大鼠海马 JNK/MAPK 通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [46] 金钟晔. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证焦虑模型大鼠下丘脑 P38MAPK 信号通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [47] Kageyama R, Ohtsuka T, Shimojo H, *et al.* Dynamic regulation of Notch signaling in neural progenitor cells[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(6): 733-740.
- [48] Hoseth E Z, Krull F, Dieset I, *et al.* Attenuated Notch signaling in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5349.
- [49] Borggrete T, Liefke R. Fine-tuning of the intracellular canonical Notch signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(2): 264-276.
- [50] Monsalve E M, García-Gutiérrez M S, Navarrete F, *et al.* Abnormal expression pattern of Notch receptors, ligands, and downstream effectors in the dorsolateral prefrontal cortex and amygdala of suicidal victims[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 957-965.
- [51] Shen J Y, Lin L, Liao L H, *et al.* The involvement of Notch1 signaling pathway in mid-aged female rats under chronic restraint stress[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 738: 135313.
- [52] Xiao P, Zhang X M, Li Y F, *et al.* MiR-9 inhibition of neuronal apoptosis and expression levels of apoptosis genes Bcl-2 and Bax in depression model rats through Notch pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 551-556.
- [53] Liu C, Ying Z H, Li Z F, *et al.* Danzhi Xiaoyao Powder promotes neuronal regeneration by downregulating Notch signaling pathway in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 772576.
- [54] Kelley N, Jeltema D, Duan Y H, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [55] Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice[J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678.
- [56] Zhang Y, Huang R R, Cheng M J, *et al.* Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116.
- [57] Komleva Y K, Lopatina O L, Gorina I V, *et al.* NLRP3 deficiency-induced hippocampal dysfunction and anxiety-like behavior in mice[J]. *Brain Res*, 2021, 1752: 147220.
- [58] Dong Y, Li S S, Lu Y M, *et al.* Stress-induced NLRP3 inflammasome activation negatively regulates fear memory in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 205.
- [59] 史云静, 李玉霞. 茯苓多糖通过 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路调节脂多糖引起的焦虑和抑郁样行为[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(12): 371-377.
- [60] 侯季秋, 陈雅丽, 王超, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对心肌梗死合并焦虑大鼠海马区 NLRP3/GSDMD 炎性信号通路的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(10): 1033-1039.