

铁代谢介导的抗抑郁机制及中医药调控研究进展



潘雅楠^{1,2}, 陈佳美¹, 宇庆迎², 邓迪², 张荣², 周丹丹^{1,2}, 曹丽萍¹

1. 广州中医药大学第七临床医学院 (广东深圳 518133)
2. 广州中医药大学中药学院/国际中医药转化医学研究所 (广州 510006)

【摘要】 抑郁症患病率逐年攀升, 目前发病机制复杂, 病因尚未明确。脑铁代谢稳态在中枢神经系统中发挥重要作用, 其失衡与抑郁症等精神疾病的发病密切相关。临床及动物研究结果显示, 铁过载和铁不足均可诱发抑郁症, 而铁不足还可能进一步导致认知障碍。尽管如此, 当前对于铁代谢与抑郁症的研究仍处于初期阶段, 脑铁稳态失衡引起抑郁症的机制尚未完全阐明。中医药在抗抑郁治疗中展现出显著的临床疗效, 尤其在调节铁代谢以治疗抑郁症方面具有巨大潜力。本文综述了铁代谢介导的抗抑郁机制及中医药对其调控研究的进展, 旨在为阐明脑铁稳态失衡导致抑郁疾病发生的机制以及中医药在这一领域的开发利用提供新的思路 and 参考。

【关键词】 脑铁代谢; 抗抑郁机制; 中医药; 调控作用; 铁调素

【中图分类号】 R964 **【文献标识码】** A

Study progress of iron metabolism-mediated antidepressant mechanism and the regulation by traditional Chinese medicine

PAN Yanan^{1,2}, CHEN Jiamei¹, YU Qingying², DENG Di², ZHANG Rong², ZHOU Dandan^{1,2}, CAO Liping¹

1. The Seventh Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, Guangdong Province, China

2. College of Traditional Chinese Medicine/International Institute of Translational Medicine of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Corresponding author: CAO Liping, Email: caoliping006@163.com

【Abstract】 The prevalence of depression is rising year by year. Currently, the pathogenesis is complex and the etiology has not yet been clarified. Brain iron metabolism homeostasis plays an important role in the central nervous system, and its imbalance is closely related to the development of depression and other psychiatric disorders. Clinical and animal studies have shown that both iron overload and iron deficiency can induce depression, while iron deficiency may further lead to cognitive impairment. Nevertheless, current research on iron metabolism and depression is still in the early stages. The mechanism of depression caused by imbalance of brain iron homeostasis has not been fully elucidated. Traditional Chinese

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202405106

基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”项目 (SZZYSM202206005)

通信作者: 曹丽萍, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: caoliping006@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

medicine (TCM) has demonstrated a significant clinical efficacy in antidepressant treatment, especially in regulating iron metabolism to treat depression. This article reviews the progress of iron metabolism-mediated antidepressant mechanism and its regulation by TCM, which aims to provide new ideas and references for elucidating the mechanism of cerebral iron homeostasis imbalance that leads to depressive disorders as well as the development and utilization of TCM in this field.

【Keywords】Brain iron metabolism; Antidepressant mechanisms; Traditional Chinese medicine; Role of regulation; Hepcidin

抑郁症是一种高度异质性的精神疾病，正逐步演变为仅次于癌症的全球第二大健康问题。世界卫生组织的数据显示，全世界有 3.22 亿人深受抑郁症困扰，在我国，抑郁症患者人数占全国人口总数的 4.2%，女性的抑郁症发病率高于男性^[1]。抑郁症以显著而持久的心境低落为主要特征，是目前自残和自杀的主要原因之一，对人类生命安全构成严重威胁，已成为全球公共安全问题。然而，其发病机制十分复杂，至今尚未完全阐明，给治疗带来了巨大挑战。当前市面上的抗抑郁药物普遍面临不良反应大、起效慢、药效不稳定等难题^[2]。研究证实，正常情况下，大脑中的铁代谢处于稳态状态。然而，脑铁代谢稳态失衡会影响神经递质的合成，进而导致抑郁症的发生^[3]。维持脑铁稳态被认为是抗抑郁治疗的新突破口。因此，深入探索铁代谢稳态失衡诱发抑郁症的确切发病机制，以及如何利用中医药的独特优势来维持脑铁稳态，已成为当前抗抑郁研究的重要内容。这不仅有望为抑郁症患者带来更为安全有效的治疗选择，也将为中医药在抗抑郁领域的广泛应用开辟新的道路。

1 抑郁症相关发病机制

抑郁症的发病机制复杂多变，主要包括单胺类神经递质异常、下丘脑-垂体-肾上腺（the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA）轴功能障碍以及细胞因子等^[4]。单胺类假说认为，抑郁症与大脑中去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）等单胺类神经递质水平低下密切相关^[5]，临床上常用抗抑郁药物通过抑制神经递质的再摄取来改善症状^[6]。HPA 轴功能障碍假说指出，在压力刺激下，HPA 轴过度激活导致皮质醇（hydrocortisone, COR）水平过高，损害海马中 5-HT 系统功能，引发抑郁症^[7]。细胞因子假说

则认为，抑郁症患者体内促炎细胞因子如白介素-1 β （Interleukin-1 β , IL-1 β ）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）和肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）水平异常升高^[8]，抗炎类药物如塞来昔布可降低炎症细胞因子水平以减缓抑郁^[9]。这些机制在抑郁症发病过程中扮演重要角色，未来的研究应进一步关注这些机制之间的相互联系和影响，以期为抑郁症的预防和治疗提供更为有效的策略和方法。

2 脑铁代谢稳态机理

正常情况下，大脑中存在铁稳态现象。在多种蛋白的协同下，血液中的铁通过血脑屏障进入脑^[10]。血脑屏障由一层极化的毛细血管内皮细胞组成，包括毛细血管壁和神经胶质细胞^[11]，二者紧密相连，形成了血浆与脑细胞之间的屏障，以及由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障。与人体其他组织的铁稳态类似，铁通过血脑屏障的转运主要由转铁蛋白（transferrin, Tf）-转铁蛋白受体（transferrin receptor, TfR）和二价金属转运蛋白 1（recombinant divalent metal transporter 1, DMT1）-膜铁转运蛋白（ferroportin, Fpn）途径介导^[10]，具体机理过程如下：Fe²⁺ 通过毛细血管壁外表面 Fpn 释放，然后被星形细胞足突上表达的酮蓝蛋白（ceruloplasmin, Cp）氧化为 Fe³⁺，Fe³⁺ 在脑间质液或脑脊液中与 Tf 结合，并与神经元细胞表面的 TfR 结合，以囊泡的形式进入细胞内，囊泡内部酸性增强，导致 Fe³⁺ 从 Tf 中解离出来，解离出的 Fe³⁺ 被还原酶还原成 Fe²⁺，通过 DMT1 进入细胞内。细胞内的 Fe²⁺ 一部分被细胞利用用于各种生物过程；另一部分则被氧化成 Fe³⁺ 并储存在铁蛋白中以备后用。多余的 Fe²⁺ 通过 Fpn 排出细胞。在正常情况下，脑脊液中的 Tf 不能进入大脑细胞，因此其会随着囊泡排出细胞。

值得注意的是，大脑中不同类型的细胞以不同的方式获取铁元素，例如，星形胶质细胞表面表达有 DMT1，这使得其能够直接从脑间质液或脑脊液中以非转铁蛋白结合铁（non-transferrin-bound iron, NTBI）的形式摄取 Fe^{3+} ，进入到脑细胞内

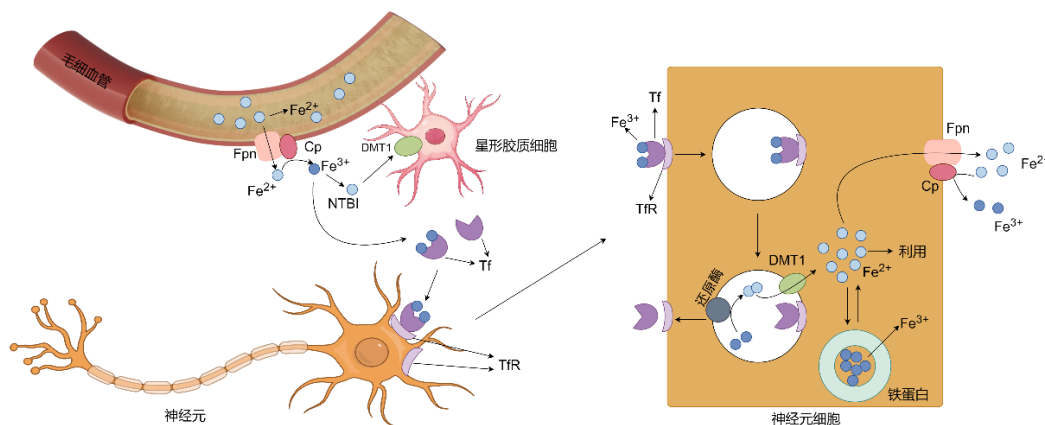


图1 脑铁代谢过程^[10-11]

Figure 1. The process of brain iron metabolism^[10-11]

3 铁代谢与抑郁症的研究进展

铁是一种重要的微量元素，在多种生物过程中发挥作用，在大脑中，铁参与髓鞘形成、神经递质合成和抗氧化功能；然而，炎症和氧化应激会破坏参与铁代谢的分子的功能，导致铁失衡^[12]。以下将从脑铁、外周铁和铁调素（hepcidin, Hpc）方面来说明铁代谢与抑郁症的关系。

3.1 脑铁

脑铁过载与抑郁症的发病密切相关。当铁代谢出现异常时，过量的铁会沉积在脑部，对大脑造成严重的伤害；神经元的铁过载会导致突触损伤和神经精神疾病^[13]。Zeng 等^[14]发现，铁过载与慢性不可预知轻度刺激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）小鼠海马功能连通有关。与对照组小鼠相比，CUMS 模型下的小鼠海马部分区域的功能连通性降低，血清铁、海马总铁、亚铁和 TfR 蛋白水平均有所升高，海马中的蛋白 DMT1 也出现了上调，同时指出铁过载导致小鼠抑郁样行为，并伴随着脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）的下调以及突触的可塑性损伤；高铁饮食的小鼠也出现了抑郁样行为和突触可塑性的损伤；CUMS 小鼠给予高铁饮食后发现，小鼠的抑郁行为及突触可塑性损伤加重。在将 CUMS 小鼠给予铁螯合剂

的 Fe^{2+} 可通过细胞表面的 Fpn 排除，排出后的 Fe^{2+} 立即被 Cp 氧化成 Fe^{3+} ，从而维持大脑内铁元素的动态平衡（图 1）。这种精细的调控机制确保了大脑在不同生理条件下都能获得足够的铁元素来支持其正常的生理功能。

减轻铁过载时，可以发现小鼠的抑郁样行为得到明显的改善，BDNF 上调，突触的可塑性减轻。同时星形胶质细胞被激活，对铁的吸收能力增强，表明海马的铁过载对突触有着不利的影响。

虽有文献^[13]显示铁过载与抑郁存在一定的联系，但脑铁过载诱发抑郁症的分子机制仍尚未明确。研究表明，血清中的金属离子会增加患抑郁症和失眠的风险，神经元和神经胶质细胞中的铁应维持在一定水平；铁的过度积累导致不稳定铁池和活性氧的增加，这可能导致神经元损伤^[15]。抑郁症的病因较为复杂，由遗传和环境因素共同决定。在细胞基础上，Li 等^[16]证实了高铁饮食可导致小鼠脑组织铁过载，造成其大脑皮层及海马的神经元下调，神经元结构和功能被破坏，神经元标志性蛋白下调。在探索这一现象中发现，铁具有潜在的毒性，可通过芬顿反应产生自由基和活性氧，生物体本身具有改变氧化应激调节的解毒机制，然而当给予小鼠高铁饮食后，小鼠脑内的自由基水平明显增高，加重氧化应激，破坏小鼠体内的解毒机制的平衡，造成神经元细胞的损伤，进而导致神经元的减少。存在抑郁样行为小鼠往往伴随着脑神经元细胞损伤^[17]。因此研究猜测，铁过载下调大脑皮层及海马神经元与抑郁症存在联系，但其机制有待进一步探索。综上所述，精神性疾病患者的脑中海马铁稳态相关蛋白

的异常升高以及脑铁过载均可能会导致神经元的损伤,进而导致抑郁样行为的产生或加重。

铁不足同样与抑郁症的发病密切相关。研究发现,体内微量营养素(包括铁)对大脑和情绪均存在影响。Kim等^[18]的分析数据显示,膳食铁摄入量与患抑郁症的风险呈负相关状态,并且铁与大脑功能之间有许多联系。Hidese等^[19]研究发现,缺铁性贫血患者抑郁症患病率要高于非缺铁性贫血组,铁作为酪氨酸和色氨酸羟化酶的辅助因子发挥作用,这两种酶负责单胺(即多巴胺和血清素)的合成。缺铁性贫血将通过上述的经典单胺类神经递质途径诱发抑郁症。动物实验同样证实了CUMS和缺铁均可诱导小鼠大脑缺铁,缺铁和CUMS联合可加速小鼠抑郁发作,加重抑郁症状;而抑郁小鼠的海马和前额叶皮质的铁含量均出现了不可逆地下降。在海马中,缺铁导致神经元损伤和神经发生减少,这可能与糖皮质激素-糖皮质激素受体信号通路下调导致功能障碍,从而抑制海马对HPA轴的负反馈调节功能有关^[20]。

早期生命缺铁对海马介导的学习和记忆功能的影响方面发挥了关键作用,海马能量代谢缺陷也可能通过神经元结构成熟受损或持续的能量能力受损而导致海马长期功能障碍^[21]。Larsen等^[22]研究指出,随着青少年的生长发育,其脑部基底节的铁含量逐步上升,25岁前脑铁含量一直处于逐年增长状态,而铁浓度的降低与青春期后期认知能力下降有关。而认知障碍作为抑郁症的症状之一,可以认为脑铁浓度降低与抑郁症存在一定的联系。综上,前额叶皮质和海马体的铁含量的降低会导致抑郁;青少年脑铁含量不足将会导致后期认知障碍,青少年脑铁含量的降低与抑郁可能存在一定的联系,但是其机理有待进一步的研究。

3.2 外周铁

外周铁含量增多或减少均有可能加重抑郁,同时抑郁症患者的血清中铁蛋白存在异常。临床研究发现,外周铁过载患者脑内存在脑铁过载,与患者认知功能下降显著相关,当给予患者铁螯合剂以达到降低外周铁含量时,患者认知功能减退得到了一定程度的缓解^[23]。Liang等^[24]研究结果表明,重度抑郁症患者外周血铁蛋白升高可能会破坏大脑铁的正常代谢,导致脑铁水平和灰质

体积的异常变化。同时也有一些报道指出,血清铁蛋白浓度较低的人,其抑郁症状的患病率高^[25]。铁摄入量不足造成血清铁蛋白浓度降低,破坏大脑原本的脑铁稳态,这可能会导致青少年出现重度抑郁症或焦虑症^[26]。研究表明膳食锌和铁摄入量与抑郁症风险呈负相关^[27]。综上,外周铁过载或不足会通过影响脑铁稳态,导致抑郁等精神类疾病的发生,但外周铁如何影响脑铁稳态尚无相关定论。膳食铁的摄入有助于降低抑郁风险,但高铁饮食也会加重抑郁样行为,如何通过合理的摄铁量达到改善抑郁症状有待进一步研究。

3.3 Hepc

Hepc影响对人体组织铁含量的调节至关重要。Hepc是铁的负向调节激素,由肝脏合成。Hepc通过与Fpn1结合,加速Fpn1的泛素化、内化和降解,通过减少肠上皮细胞吸收铁以及肝细胞和巨噬细胞释放铁,使血清铁浓度下降^[28]。研究显示,Fpn的表达下调与依赖性通路和Hepc非依赖性通路密切相关^[29]。铁作为人体所必需的微量元素,主要以铁蛋白的形式储存在肝脏中,并通过Hepc调节。当组织细胞发出缺铁信号时,Hepc表达升高,促使肝脏中铁蛋白中铁的释放,最后通过血液循环运输至缺铁组织^[30]。大脑作为人体最为活跃的器官,Hepc在维持脑铁代谢平衡中起着至关重要的作用。当脑组织或细胞的铁含量过高时,Hepc升高,下调脑组织或细胞中铁的含量;而脑组织或细胞中铁含量过低时,Hepc降低,上调脑组织或细胞中铁的含量。Bai等^[31]发现,敲除Hepc基因会导致海马神经元的损伤以及认知功能的下降。Hepc下调,海马中的铁含量明显上升,其中的分子机制可能与Hepc基因敲除后血脑屏障的摄铁量增加有关。另一研究表明,星形胶质细胞内Hepc受到铁含量的调控,当胞内铁含量增加时,Hepc上调,而Fpn下调,从而阻止铁通过血脑屏障进入脑组织内,导致大脑铁水平降低,生物体的认知功能得到明显恢复^[32]。由此可知,Hepc的水平与铁代谢平衡密切相关,同时可以通过调控星形胶质细胞中Fpn来调节血脑屏障中铁水平,从而维持脑铁稳态改善生物体的认知功能。脑铁稳态失衡会诱发抑郁,因此,Hepc可以通过调节脑铁稳态来改善因脑铁代谢失衡造成的抑郁行为。

4 中医药对抑郁症铁代谢干预作用及思考

目前,西药在抗抑郁药领域占据主导地位。主要针对单胺神经递质不足引起的抑郁症,例如米氮平、舍曲林、氟西汀、艾司西酞普兰等。然而抑郁症是一类发病机制极其复杂、病因尚不清楚的高度异质性精神疾病,仅仅从单一的机理去解释是远远不够的。因此,寻找更安全、有效的治疗方法成为了研究的焦点之一。

中医药蕴含悠久的历史和丰富的临床经验,是我国传统医学的重要瑰宝,呈现出多成分、多靶点的整体性特点。近年来,越来越多的研究表明,中医药在抑郁症治疗中具有一定潜力。黄芩可促进神经细胞增殖、存活,给予黄芩组的小鼠神经元树突的功能性得到促进,抑郁样行为得到改善^[33]。常用单味中药茯苓、当归、柴胡、白芍、酸枣仁、白术、远志、合欢皮等均可调节单胺类神经递质,因此用于临床上治疗抑郁症^[34]。不仅单味中药可以改善抑郁症状,复方中药对大鼠抑郁样行为改善更为明显。徐锦江等^[35]总结了加味温胆汤可通过调控高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路、促进小胶质细胞 M1 向 M2 转化、促进神经元修复等方式改善大鼠的抑郁样行为。越鞠丸、四逆散、逍遥散、开心散等经典中药复方通过全方位、多靶点的干预,改善大鼠的抑郁样行为^[36]。铁代谢异常被认为与抑郁症的发生和发展密切相关。例如,红景天的有效成分红景天苷可以显著降低小鼠大脑神经元的铁过载,并减轻神经元的损伤,改善抑郁症状^[37]。Chai 等^[38]证实,红景天苷可以通过逆转海马区神经元的损伤而改善抑郁症状。Yi 等^[39]发现柚皮素能够改善动物的抑郁行为,具有良好的抗抑郁效果。最近研究报道发现,柚皮素可以降低铁过载而引起的线粒体功能障碍^[40],而线粒体功能障碍与抑郁症密切相关^[41]。Ye^[42]和杜晖等^[43]证明白芍中的有效成分芍药苷能够改善生物体的缺铁性贫血,进而可能对抑郁症产生积极影响,配伍甘草后可以显著提高抑郁大鼠的大脑皮层中神经递质含量水平,改善大鼠抑郁行为。柴胡皂苷通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路降低细胞内铁含量,下调炎症因子,维持钙稳态,从而起到改善抑郁症的作用^[44]。木犀草苷、没食子酸、梓醇、姜黄醇、

芍药苷等均可以通过调节铁代谢,减少神经细胞损伤,进而发挥出抗抑郁效用^[45]。地黄饮子、逍遥散、开心散也被证实可通过调节铁代谢介导的抑郁样行为^[46-48]。

尽管目前尚未有相关研究明确表明中医药通过调节铁代谢来发挥抗抑郁作用,但这一领域的研究仍具有巨大的潜力。中医药具有整体性强、不良反应小的优势,可以为抑郁症提供新的治疗策略。综上,中医药在抑郁症治疗中的作用还需开展深入的研究和探索。通过深入了解中医药的药理机制和临床应用,可以为抑郁症患者提供更加个性化和有效的治疗方案,为临床抗抑郁药物的开发做出积极贡献。

5 结语

铁是一种必需的微量元素,对于神经系统的正常功能至关重要。其参与多种生物化学反应,包括氧气运输、能量代谢和 DNA 合成等。维持脑铁代谢稳态至关重要。脑铁的稳态调节是通过血脑屏障的精细调控实现的,确保适量的铁进入脑部,并在不同的脑区进行分配和利用。铁的进出细胞也通过不同的途径进行调节。同时通过 Tf-TfR 和 DMT1-Fpn 途径进出相应的细胞,一方面,铁通过 Tf 和 TfR 的结合进入细胞。另一方面,铁通过膜上的蛋白质 DMT1 和 Fpn 途径离开细胞。这些转运途径的平衡和调节确保了脑部神经元正常的铁供应。因此,任何环节出现问题均可能导致脑部神经元的损伤,从而引发抑郁症状。

铁代谢异常与抑郁症之间的关联已经引起了广泛关注。许多研究表明,铁代谢异常与神经退行性疾病有关。近年来,越来越多的研究报道证实了铁代谢异常与抑郁症之间的相关性,并进一步证明了铁代谢异常会导致海马神经元损伤以及功能连通性障碍。这些发现为研究人员更好地理解抑郁症的发病机制提供了重要线索。然而,抑郁症的发病机制极其复杂,涉及的内容广泛。铁代谢异常与抑郁症之间的关系仍处于初步探索阶段。因此,如何通过深入研究脑铁稳态来揭示铁代谢在抑郁症中的完整作用机制,仍然是未来抑郁研究需要攻克的关键难题。进一步探索铁代谢异常与抑郁症之间的具体机制,有可能为目前抑郁症机制研究的瓶颈带来新的希望。

在抑郁症的治疗方面,中医药具有独特的优

势。与西药强调单一靶向治疗不同，中医药注重整体性治疗，具有多靶点、多途径的作用机制。中医药在抑郁症的治疗中被广泛应用，并且相对较少出现毒副作用。对于需要长期服药的抑郁症患者来说，中医药具备更大的临床价值和研发潜力。研究证实，中药有效成分及中药复方治疗抑郁症效果显著，特别是改善铁代谢异常导致的抑郁样行为。

综合考虑铁代谢、抑郁症和中医药，更全面地明确铁代谢介导的抑郁症机制是当前需要攻克的难题。通过深入研究铁代谢异常与抑郁症之间的具体机制，有望为抑郁症的治疗和机制研究带来新的突破和希望。进一步探索中医药在调节脑铁稳态和治疗抑郁症方面的作用，将为抑郁症的综合治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- World Health Organization. Depression and other common mental disorders, global health estimates[Z]. WHO/MSO/MER/2017. 2: 21. DOI: [10.1016/j.apnu.2022.05.001](https://doi.org/10.1016/j.apnu.2022.05.001).
- 朱小敏, 陈炜, 黄德庆, 等. 中医药调控 BDNF/TrkB 信号通路防治抑郁证 [J/OL]. 中医学报, 2024–10–17. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20241017.1113.016>.
- Berthou C, Iliou JP, Barba D. Iron, neuro-bioavailability and depression[J]. *EJHaem*, 2021, 3(1): 263–275. DOI: [10.1002/jha2.321](https://doi.org/10.1002/jha2.321).
- 苏红. 抑郁症的发病机制与常用抗抑郁药物的研究现状及进展 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(21): 16–19. DOI: [10.3969/j.issn.2096-3718.2023.21.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3718.2023.21.006).
- 姚娇, 杨岩涛, 艾启迪, 等. 神经递质功能与抑郁症发病的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1217–1221. [Yao J, Yang YT, Ai QD, et al. Review of research progress on neurotransmitter function and depression[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2023, 39(7): 1217–1221.] DOI: [10.12356/CPB202204076](https://doi.org/10.12356/CPB202204076).
- Drugs for Depression[J]. *JAMA*, 2020, 323(21): 2188–2189. DOI: [10.1001/jama.2020.3040](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3040).
- 余蕾, 武文志, 张云桥, 等. HPA 轴在抑郁症中的研究概述 [J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(2): 166–171. [Yu L, Wu ZW, Zhang YJ. Research overview of HPA axis in depression[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2023, 44(2): 166–171.] DOI: [10.12259/j.issn.2095-610X.S20230222](https://doi.org/10.12259/j.issn.2095-610X.S20230222).
- 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略 [J]. 生理学报, 2017, 69(5): 715–722. [Su WJ, Cao ZY, Jiang CL. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2017, 69(5): 715–722.] DOI: [10.13294/j.aps.2017.0063](https://doi.org/10.13294/j.aps.2017.0063).
- Na KS, Lee KJ, Lee JS, et al. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: a meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48: 79–85. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2013.09.006](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.006).
- Singh N, Haldar S, Tripathi AK, et al. Brain iron homeostasis: from molecular mechanisms to clinical significance and therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8): 1324–1363. DOI: [10.1089/ars.2012.4931](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4931).
- Pardridge WM. Drug transport across the blood–brain barrier[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(11): 1959–1972. DOI: [10.1038/jcbfm.2012.126](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.126).
- Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR. Iron, neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7267. DOI: [10.3390/ijms23137267](https://doi.org/10.3390/ijms23137267).
- Ficiarà E, Stura I, Guiot C. Iron deposition in brain: does aging matter?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10018. DOI: [10.3390/ijms231710018](https://doi.org/10.3390/ijms231710018).
- Zeng T, Li J, Xie L, et al. Nrf2 regulates iron-dependent hippocampal synapses and functional connectivity damage in depression[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 212. DOI: [10.1186/s12974-023-02875-x](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02875-x).
- Wang L, Xu R, Huang C, et al. Targeting the ferroptosis crosstalk: novel alternative strategies for the treatment of major depressive disorder[J]. *Gen Psychiatr*, 2023, 36(5): e101072. DOI: [10.1136/gpsych-2023-101072](https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101072).
- Li LB, Chai R, Zhang S, et al. Iron Exposure and the cellular mechanisms linked to neuron degeneration in adult mice[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 198. DOI: [10.3390/cells8020198](https://doi.org/10.3390/cells8020198).
- 包伍叶, 焦爽, 卢峻, 等. 电针对慢性应激抑郁大鼠学习记忆与海马神经元损伤的影响 [J]. 针刺研究, 2014, 39(2): 136–141. [Bao WY, Jiao S, Lu J, et al. Effect of electroacupuncture intervention on learning–memory ability and injured hippocampal neurons in depression rats[J]. *Acupuncture Research*, 2014, 39(2): 136–141.]

- DOI: [10.13702/j.1000-0607.2014.02.009](https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.2014.02.009).
- 18 Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11): 1101-1107. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.07.003).
- 19 Hidese S, Saito K, Asano S, et al. Association between iron-deficiency anemia and depression: a web-based Japanese investigation[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(7): 513-521. DOI: [10.1111/pcn.12656](https://doi.org/10.1111/pcn.12656).
- 20 Zhang H, He L, Li S, et al. Cerebral iron deficiency may induce depression through downregulation of the hippocampal glucocorticoid-glucocorticoid receptor signaling pathway[J]. *J Affect Disord*, 2023, 332: 125-135. DOI: [10.1016/j.jad.2023.03.085](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.085).
- 21 Bastian TW, Rao R, Tran PV, et al. The effects of early-life iron deficiency on brain energy metabolism[J]. *Neurosci Insights*, 2020, 15: 2633105520935104. DOI: [10.1177/2633105520935104](https://doi.org/10.1177/2633105520935104).
- 22 Larsen B, Bourque J, Moore TM, et al. Longitudinal development of brain iron is linked to cognition in youth[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(9): 1810-1818. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2434-19.2020](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2434-19.2020).
- 23 汪昕. 脑铁沉积、外周铁过载与认知功能障碍研究进展[J]. *生理学研究*, 2013(3): 16-19. [Wang X. Brain iron deposition, body iron overload and cognitive impairment[J]. *Journal of Physiology Studies*, 2013(3): 16-19.] DOI: [10.12677/jps.2013.13004P](https://doi.org/10.12677/jps.2013.13004P).
- 24 Liang W, Zhou B, Miao Z, et al. Abnormality in peripheral and brain iron contents and the relationship with grey matter volumes in major depressive disorder[J]. *Nutrients*, 2024, 16(13): 2073. DOI: [10.3390/nu16132073](https://doi.org/10.3390/nu16132073).
- 25 Yi S, Nanri A, Poudel-Tandukar K, et al. Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 189(3): 368-372. DOI: [10.1016/j.psychres.2011.03.009](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.03.009).
- 26 Abbas M, Gandy K, Salas R, et al. Iron deficiency and internalizing symptom severity in unmedicated adolescents: a pilot study[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(6): 2274-2284. DOI: [10.1017/S0033291721004098](https://doi.org/10.1017/S0033291721004098).
- 27 Li Z, Li B, Song X, et al. Dietary zinc and iron intake and risk of depression: a meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 251: 41-47. DOI: [10.1016/j.psychres.2017.02.006](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.006).
- 28 杨钧岚, 邢婕, 韦致远, 等. 铁调素及相关干预药物的研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2024, 33(1): 71-75. [Yang JL, Xing J, Wei ZY, et al. Hepcidin regulation and related drugs[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2024, 33(1): 71-75.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-298X.2024.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-298X.2024.01.014).
- 29 Qian ZM, Li W, Guo Q. Ferroportin1 in the brain[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88: 101961. DOI: [10.1016/j.arr.2023.101961](https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101961).
- 30 Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease[J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 261-277. DOI: [10.1146/annurev-med-043021-032816](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816).
- 31 Bai X, Wang B, Cui Y, et al. Hepcidin deficiency impairs hippocampal neurogenesis and mediates brain atrophy and memory decline in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 15. DOI: [10.1186/s12974-023-03008-0](https://doi.org/10.1186/s12974-023-03008-0).
- 32 You L, Yu PP, Dong T, et al. Astrocyte-derived hepcidin controls iron traffic at the blood-brain-barrier via regulating ferroportin 1 of microvascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 667. DOI: [10.1038/s41419-022-05043-w](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05043-w).
- 33 赵凡. 黄芩在治疗抑郁症方剂中的配伍应用及其抗抑郁机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020. DOI: [10.27253/d.cnki.gnjzu.2020.000893](https://doi.org/10.27253/d.cnki.gnjzu.2020.000893).
- 34 王元翀, 邱喜龙, 王博瑶. 中药调控单胺类神经递质治疗抑郁症的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(9): 2182-2196. [Wang YC, Qiu XL, Wang BY, et al. Research progress in treatment of depression with traditional Chinese medicine by regulating monoamine neurotransmitters[J]. *Drug Evaluation Research*, 2024, 47(9): 2182-2196.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.027](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.027).
- 35 徐锦江, 武丽, 张齐, 等. 基于信号通路调控探讨中医药干预抑郁症的研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2024-10-26. [Xu JJ, Wu L, Zhang Q, et al. Research progress in exploring the intervention of Chinese medicine in depression based on signaling pathway regulation[J/OL]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024-10-26.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20241612](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20241612).
- 36 高策, 胡霞敏. 中药抗抑郁症的作用机制研究进展[J]. *天津中医药*, 2023, 40(10): 1347-1355. [Gao C, Hu XM. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine against depression[J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 40(10): 1347-1355.]

- DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2023.10.19](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2023.10.19).
- 37 Yang S, Wang L, Zeng Y, et al. Salidroside alleviates cognitive impairment by inhibiting ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 axis in SAMP8 mice[J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154762. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154762](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154762).
- 38 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. DOI: [10.3389/fphar.2022.812362](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.812362).
- 39 Yi LT, Liu BB, Li J, et al. BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48: 135-141. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.10.002).
- 40 Pan Z, He Q, Zeng J, et al. Naringenin protects against iron overload-induced osteoarthritis by suppressing oxidative stress[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154330. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154330](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154330).
- 41 Deng D, Cui Y, Gan S, et al. Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154395. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154395](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154395).
- 42 Ye XW, Deng YL, Xia LT, et al. Uncovering the mechanism of the effects of paeoniae radix alba on iron-deficiency anaemia through a network pharmacology-based strategy[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 130. DOI: [10.1186/s12906-020-02925-4](https://doi.org/10.1186/s12906-020-02925-4).
- 43 杜暉, 杨会鸽, 刘鹏鸣, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱法评价白芍-甘草对抑郁大鼠大脑皮层中神经递质含量的影响[J]. *中南药学*, 2022, 20(8): 1834-1838. [Du H, Yang HG, Liu PM, et al. Effect of the herb pair paeoniae radix alba-glycyrrhizae radix et rhizoma on the content of neurotransmitters in the cerebral cortex of depressed rats by UPLC-MS/MS[J]. *Central South Pharmacy*, 2022, 20(8): 1834-1838.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2022.08.021](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2022.08.021).
- 44 Wang X, Li S, Yu J, et al. Saikosaponin B2 ameliorates depression-induced microglia activation by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation and ER stress[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116729. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116729](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116729).
- 45 黄辰杰, 樊明理, 施学丽. 基于铁死亡理论探讨中医药防治抑郁症的研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2024-08-06. [Huang CJ, Fan ML, Shi XL, et al. Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Depression Based on Ferroptosis Theory: A Review[J/OL]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024-08-06.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20241242](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20241242).
- 46 Yang Z, Jiang Y, Xiao Y, et al. Di-Huang-Yin-Zi regulates P53/SLC7A11 signaling pathway to improve the mechanism of post-stroke depression[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117226. DOI: [10.1016/j.jep.2023.117226](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117226).
- 47 Jiao H, Yang H, Yan Z, et al. Traditional Chinese formula Xiaoyaosan alleviates depressive-like behavior in CUMS mice by regulating PEBP1-GPX4-mediated ferroptosis in the hippocampus[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 1001-1019. DOI: [10.2147/NDT.S302443](https://doi.org/10.2147/NDT.S302443).
- 48 欧阳明子, 崔佳琦, 王慧, 等. 开心散通过减轻前额叶皮质铁死亡缓解小鼠的阿霉素化疗性抑郁[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(8): 1441-1449. [Ouyang MZ, Cui JQ, Wang H, et al. Kaixinsan alleviates adriamycin-induced depression-like behaviors in mice by reducing ferroptosis in the prefrontal cortex[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2024, 44(8): 1441-1449.] DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2024.08.02](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2024.08.02).

收稿日期: 2024年05月17日 修回日期: 2024年08月20日
本文编辑: 李阳 钟巧妮