

# 氟西汀对慢性不可预见应激模型大鼠前额叶皮质磷脂酰乙醇胺的影响

于欢 薛姗姗 周翠红 刘江正 王化宁 吴迪

710032 西安,空军军医大学西京医院心身科(于欢、薛姗姗、周翠红、王化宁、吴迪);

710032 西安,空军军医大学毒理教研室(刘江正)

通信作者:吴迪, Email: wudi2017@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.004

**【摘要】目的** 探讨氟西汀对慢性不可预见应激(CUS)模型大鼠前额叶皮质磷脂酰乙醇胺(PE)的影响。**方法** 按随机数字表法将18只SD大鼠随机分为对照组(Sham组)、模型组(CUS组)和氟西汀组(Flx组)。CUS组和Flx组均接受CUS造模,并且在造模后接受生理盐水(1 ml/kg)或氟西汀(10 mg/kg)腹腔注射,连续14 d; Sham组不进行CUS造模,但是每天接受腹腔注射生理盐水。14 d后处死大鼠,取前额叶皮质进行脂质组学分析,比较各处理组前额叶皮质总的PE和PE小分子相对丰度差异。**结果** (1)与Sham组 $[(10.50 \pm 7.32) \times 10^{11}]$ 比较, CUS组PE相对丰度 $[(11.95 \pm 8.46) \times 10^{11}]$ 明显减低( $P < 0.01$ ),而Flx组 $[(10.31 \pm 9.16) \times 10^{11}]$ 差异则无统计学意义( $P > 0.05$ ); (2)与Sham组比较, CUS组3个PE小分子相对丰度减低,分别为PE(36: 4p) ( $68.67 \pm 14.68$ )、PE(38: 3p) ( $49.73 \pm 19.55$ )、PE(38: 4p) ( $76.10 \pm 7.84$ ),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); (3)与CUS组比较, Flx组6个PE小分子相对丰度减低,包括PE(36: 4) ( $72.53 \pm 10.22$ )、PE(36: 2) ( $87.86 \pm 8.26$ )、PE(38: 5p) ( $75.66 \pm 9.53$ )、PE(38: 5) ( $89.93 \pm 9.79$ )、PE(38: 4) ( $86.55 \pm 5.40$ )、PE(40: 7p) ( $81.57 \pm 7.55$ ),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); (4)与Sham组比较, Flx组6个PE小分子相对丰度减低,包括PE(38: 4p) ( $75.85 \pm 5.63$ )、PE(38: 3p) ( $44.22 \pm 12.61$ )、PE(38: 4) ( $82.49 \pm 9.41$ )、PE(40: 5p) ( $78.01 \pm 5.31$ )、PE(36: 4) ( $76.00 \pm 6.34$ )、PE(38: 6) ( $77.45 \pm 13.06$ ),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。**结论** CUS模型大鼠前额叶皮质内PE水平异常,氟西汀可以调节CUS模型大鼠前额叶皮质的PE水平。

**【关键词】** 磷脂酰乙醇胺类; 慢性不可预见应激模型; 氟西汀; 模型, 动物

**基金项目:** 国家自然科学基金(81571309, 81904280)

**Impact of fluoxetine on the molecules of phosphatidylethanolamine in prefrontal cortex of rats with chronic unpredictable stress** Yu Huan, Xue Shanshan, Zhou Cuihong, Liu Jiangzheng, Wang Hua'ning, Wu Di

Department of Psychiatry, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China (Yu H, Xue SS, Zhou CH, Wang HN, Wu D); Department of Toxicology, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China (Liu JZ)

Corresponding author: Wu Di, Email: wudi2017@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the impact of fluoxetine on the compositions of phosphatidylethanolamine (PE) in prefrontal cortex (PFC) of rats with chronic unpredictable stress (CUS). **Methods** A total of 18 SD rats were randomly divided into control group (Sham), model group (CUS) and fluoxetine group (Flx) by random number table method. CUS group and Flx group received CUS stimulus, and each group received intraperitoneal injection of normal saline (1 ml/kg) or fluoxetine (10 mg/kg) for 14 consecutive days, while Sham group did not received CUS, but received intraperitoneal injection of normal saline every day. The rats were killed after 14 days and the PFC was isolated for lipomics analysis. The relative concentrations of total PE and different molecules in the PFC of each group were compared. **Results** (1) Compared to Sham group  $[(10.50 \pm 7.32) \times 10^{11}]$ , the relative concentrations of PE in the CUS group  $[(11.95 \pm 8.46) \times 10^{11}]$  was significantly reduced ( $P < 0.01$ ), while the difference to Flx group  $[(10.31 \pm 9.16) \times 10^{11}]$  was not significant ( $P > 0.05$ ). (2) Compared to Sham group, the

relative concentrations of 3 PE small molecules decreased in CUS group, which are PE (36: 4p)(68.67 ± 14.68), PE (38: 3p) (49.73 ± 19.55), PE (38: 4p) (76.10 ± 7.84) respectively, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). (3) Compared to CUS group, the relative concentrations of 6 PE small molecules decreased in Flx group, which are PE (36: 4)(72.53 ± 10.22), PE (36: 2)(87.86 ± 8.26), PE (38: 5p)(75.66 ± 9.53), PE (38: 5)(89.93 ± 9.79), PE (38: 4) (86.55 ± 15.40), PE (40: 7p) (81.57 ± 7.55) respectively, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). (4) Compared to Sham group, the relative concentrations of 6 PE small molecules decreased in Flx group, which are PE (38: 4p) (75.85 ± 5.63), PE (38: 3p) (44.22 ± 12.61), PE (38: 4) (82.49 ± 9.41), PE (40: 5p) (78.01 ± 5.31), PE (36: 4)(76.00 ± 6.34), PE (38: 6) (77.45 ± 13.06), with statistical significance ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions** Fluoxetine can regulate the level of PE in prefrontal cortex of CUS model rats.

**【Key words】** Phosphatidylethanolamines; Chronic unpredictable stress; Fluoxetine; Models, animal

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81571309, 81904280)

抑郁症发病机制复杂,可能与高级神经中枢功能结构紊乱有关,前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)是重要的情绪行为调控中枢,参与情绪、认知运动等多种高级神经功能协调作用<sup>[1]</sup>。神经影像学提示,抑郁症患者前额叶皮质内神经元和神经胶质细胞破坏、凋亡,体积减小<sup>[2]</sup>。功能影像学分析指出,抑郁症患者腹侧前额叶皮质功能过度活跃,背侧前额叶皮质功能减退<sup>[3]</sup>。此外,前额叶皮质血流动力学变化也与情绪呈正相关关系<sup>[4]</sup>。因此,前额叶皮质是抑郁症病理改变的重要脑区之一。

磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)是重要的代谢相关的膜氨基磷脂之一,在启动细胞自噬、神经细胞代谢、膜蛋白折叠、突触间信号传递等发挥重要作用<sup>[5]</sup>,新近研究发现,PE可以保护 $\alpha$ -突触核蛋白引起的多巴胺能神经元变性,而脑线粒体中的PE随着年龄增长逐渐减低,研究推测,低PE可能是帕金森病的危险因素之一<sup>[6]</sup>。另一方面,前期研究也指出,脂质组成成分的变化,包括PE水平的变化可能与抑郁症的发病机制有关<sup>[7]</sup>。

慢性不可预见应激(chronic unpredictable stress, CUS)是抑郁症经典动物模型之一,研究发现,CUS模型大鼠脑内脂质,特别是磷脂水平异常,PE和磷脂酰胆碱水平增加,而心肌中磷脂水平无明显改变,提示脑内脂质代谢改变可能是抑郁症发生的机制之一<sup>[8]</sup>。然而,对于抑郁症模型中PE的组成特点以及抗抑郁药物对PE的调节作用尚不清楚。氟西汀是临床常用的抗抑郁药物之一,已被证实氟西汀可以有效改善CUS模型大鼠的抑郁样行为<sup>[9]</sup>。本研究以CUS抑郁大鼠为模型,观察氟西汀对该模型大鼠皮质中PE组成特点的变化,为进一步阐明氟西汀的抗抑郁作用的分子生物学机制提供新思路。

## 材料与amp;方法

### 一、材料

1. 实验动物:选择清洁级雄性8周龄左右的SD大鼠(动物合格证号:0007784),体重(200 ± 20)g,由空军军医大学动物实验中心提供。实验经空军军医大学动物研究伦理委员会批准。实验过程遵循神经科学和行为学实验中关于哺乳动物的饲养和使用规定(动物伦理号:KY20193307-2)。

2. 主要试剂和仪器:Q-Exactive Plus质谱仪(Thermo Scientific,美国);UHPLC Nexera LC-30A超高效液相色谱仪(SHIMADZU,日本);低温高速离心机(Eppendorf 5430R,德国);色谱柱(Waters,美国);乙腈(Thermo Fisher,TS-20062,德国);异丙醇(Thermo Fisher,FCMA464-4,德国);甲醇(Thermo Fisher,FCMA454-4,德国);甲酸铵(Sigma,70221,美国)。

### 二、方法

1. 实验分组及步骤:大鼠适应性饲养7 d:饲养环境为恒温恒湿,室温(23 ± 1)℃,湿度50%~55%,自由摄食和饮水,12 h/12 h(8:00—20:00)明暗控制。随后,按随机数字表法,将大鼠随机分为对照组(Sham组)、模型组(CUS组)、氟西汀组(Flx组),每组6只。Sham组不进行CUS造模,CUS组和Flx组接受CUS造模。Sham组和CUS组每天接受腹腔注射生理盐水(1 ml/kg),Flx组接受腹腔注射氟西汀(10 mg/kg),连续14 d。各组处理腹腔注射生理盐水或者氟西汀的时间均为上午9:00—10:00。14 d后处死大鼠,通过脂质组学分析,观察大鼠前额叶皮质内PE水平变化。

2. CUS模型构建:参照Chen等<sup>[10]</sup>的造模方式,采用以下不同的应激处理方法对CUS组和Flx组大鼠进行构建CUS模型。(1)昼夜节律颠倒和光照性

质改变(闪光刺激、昼夜颠倒、间断光照);(2)食物和饮水供应的改变(禁食、禁水);(3)居住环境的改变(单笼饲养、鼠笼倾斜、潮湿垫料);(4)短时间内足底电击;(5)强迫游泳;(6)束缚应激;(7)高温环境;(8)噪音干扰;(9)陌生气味;(10)陌生异常物品(塑料杯、木勺、碎布片等)。CUS持续21 d,大鼠每天随机接受2种刺激,刺激方式按照随机数字表法选取,使实验动物不能预测应激刺激的发生。具体如下:夜间持续照明(第1天和第7天);潮湿垫料整夜(第3、10和17天);旋转鼠笼1 h(第3、7、12和17天);束缚1 h(第4、9、13和16天);白天遮蔽光照致黑暗3 h(第2、6、11和19天);整夜倾斜鼠笼(第2、8和15天);闪光刺激整夜(第4、13和18天);气味刺激3 h(第5、10、14和18天);饮食剥夺(第5、9、14和20天);拥挤整夜(第6、12和16天);置于4 °C 1 h(第7和15天);孤独饲养过夜(第8、11、19和20天)。

3. 色谱-质谱分析:(1)样本制备。取各组大鼠脑组织样本,加入200  $\mu$ l纯水,匀浆,加入240  $\mu$ l预冷甲醇,涡旋混合,加入800  $\mu$ l甲基叔丁基醚(MTBE),涡旋混合,室温放置20 min,8 000  $\times$  g 10 °C,离心半径为5 cm,离心15 min,取上层有机相,氮气吹干,质谱分析时加入400  $\mu$ l异丙醇溶液复溶,涡旋,14 000  $\times$  g 10 °C离心15 min,取上清进样分析。(2)色谱条件。样品采用UHPLC Nexera LC-30A超高效液相色谱系统进行分离和梯度洗脱,采用随机顺序进行样本的连续分析。(3)质谱条件。分别采用电喷雾电离(ESI)的正离子和负离子模式进行检测。样品经UHPLC分离后采用Q Exactive plus质谱仪进行质谱分析。采用LipidSearch software version 4.1(Thermo Scientific)进行脂质分子的质谱峰进行提取和峰对齐,并与软件中数据库质谱峰图进行比对和识别,以信号强度积分值作为脂质分子的相对丰度,使用LipidSearch提取得到的数据删除组内缺失值>50%的脂质分子,对数据进行总峰面积归一化,进行相对定量比较。脂质小分子、不饱和键数目及脂肪酸链长可以根据峰面积做相对定量。PE的相对丰度指的是PE在不同样本相对表达量的差异,计算方式为脂质分子在数据进行总峰面积归一化后与峰面积的相对比值。

国际脂质分类和命名委员会(International Lipid Classification and Nomenclature Committee)将脂类化合物分为8大类型,每个类型根据极性头基的不同分为不同的亚类,每一亚类根据碳链不饱和度、长

度、缩醛等的差异分为不同的分子种属,构成脂类化合物的三级分类,如PE(36: 4p)中36代表疏水链含有36个碳原子,4代表含有4个不饱和键,p代表有1个缩醛。

4. 统计学方法:采用LipidSearch<sup>TM</sup>软件处理进行峰识别、脂质鉴定(二级鉴定)、峰提取、峰对齐、定量等处理。对LipidSearch提取得到的数据,删除组内缺失值>50%的脂质分子,对数据进行总峰面积归一化。应用软件SIMCA-P 14.1(Umetrics, Umea, Sweden)进行模式识别,数据经Pareto-scaling预处理后,进行多维统计分析。各组之间的PE相对丰度比较采用单因素方差分析,满足方差齐性则采用Tukey检验。以正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares discrimination analysis, OPLS-DA)的变量投影重要度(variable importance for the projection, VIP) > 1,且 $P < 0.05$ 为筛选标准,筛选显著性差异PE小分子。

## 结 果

1. 各组大鼠皮质总PE相对丰度比较:与Sham组比较,CUS组PE相对丰度明显升高( $P < 0.01$ ),而Flx组无明显变化( $P > 0.05$ ),差异均有统计学意义。见表1。

表1 3组大鼠PE相对丰度实验结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	PE相对丰度( $\times 10^{11}$ )
Sham组	6	10.50 $\pm$ 7.32
CUS组	6	11.95 $\pm$ 8.46*
Flx组	6	10.31 $\pm$ 9.16
F值		7.42
P值		< 0.01

注:Sham组 对照组;CUS组 模型组;Flx组 氟西汀组;PE 磷脂酰乙醇胺;与Sham组比较,\* $P < 0.05$

2. Sham组与CUS组大鼠皮质内PE小分子丰度比较:与Sham组比较,CUS组3个PE小分子相对丰度减低,PE(36: 4p)、PE(38: 3p)、PE(38: 4p)组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表2。

3. CUS组与Flx组大鼠皮质内PE小分子相对丰度比较:与CUS组比较,Flx组6个PE小分子相对丰度减低,包括PE(36: 4)、PE(36: 2)、PE(38: 5p)、PE(38: 5)、PE(38: 4)、PE(40: 7p),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表3。

4. Sham组与Flx组大鼠皮质内PE小分子相对

丰度比较:与Sham组比较,Flx组6个PE小分子相对丰度减低,包括PE(38:4p)、PE(38:3p)、PE(38:4)、PE(40:5p)、PE(36:4)和PE(38:6),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。见表4。

**表2** CUS组与Sham组大鼠PE小分子相对丰度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

小分子名称	CUS组 (n=6)	Sham组 (n=6)	倍数变化	VIP值	P值
PE(36:4p)	68.67 ± 14.68	100.00 ± 20.44	0.68	3.019	0.01
PE(38:3p)	49.73 ± 19.55	100.00 ± 29.47	0.49	2.700	0.02
PE(38:4p)	76.10 ± 7.84	100.00 ± 7.84	0.76	2.411	0.02

注: CUS组 模型组; Sham组 对照组; PE 磷脂酰乙醇胺; 倍数变化指CUS组/Sham组大鼠PE小分子相对丰度变化倍数

**表3** Flx组与CUS组大鼠PE小分子相对丰度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

小分子名称	Flx组 (n=6)	CUS组 (n=6)	倍数变化	VIP值	P值
PE(36:4)	72.53 ± 10.22	100.00 ± 7.48	0.72	4.248	0.01
PE(36:2)	87.86 ± 8.26	100.00 ± 29.34	0.87	2.640	0.03
PE(38:5p)	75.66 ± 9.53	100.00 ± 10.59	0.75	2.774	0.01
PE(38:5)	89.93 ± 9.79	100.00 ± 11.43	0.89	2.315	0.03
PE(38:4)	86.55 ± 15.40	100.00 ± 15.40	0.86	5.724	0.03
PE(40:7p)	81.57 ± 7.55	100.00 ± 12.70	0.81	4.056	0.03

注: Flx组 氟西汀组; CUS组 模型组; PE 磷脂酰乙醇胺; 倍数变化指Flx组/CUS组大鼠PE小分子相对丰度变化倍数

**表4** Flx组与Sham组大鼠PE小分子相对丰度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

小分子名称	Flx组 (n=6)	Sham组 (n=6)	倍数变化	VIP值	P值
PE(38:4p)	75.85 ± 5.63	100.00 ± 7.84	0.75	0.014	0.01
PE(38:3p)	44.22 ± 12.61	100.00 ± 29.47	0.44	0.006	0.01
PE(38:4)	82.49 ± 9.41	100.00 ± 7.94	0.82	0.013	0.01
PE(40:5p)	78.01 ± 5.31	100.00 ± 5.71	0.78	0.014	0.01
PE(36:4)	76.00 ± 6.34	100.00 ± 15.53	0.76	0.044	0.04
PE(38:6)	77.45 ± 13.06	100.00 ± 14.09	0.77	0.038	0.04

注: Flx组 氟西汀组; Sham组 对照组; PE 磷脂酰乙醇胺; 倍数变化指Flx组/Sham组大鼠PE小分子相对丰度变化倍数

## 讨 论

抑郁症是一种常见的致残性精神疾病,中国抑郁症患者的终生患病率已超过3%<sup>[11]</sup>,但抑郁症的病因尚不清楚。前额叶皮质作为大脑中重要的思维和行为调节中枢,在抑郁症的发展中扮演重要角色<sup>[1]</sup>。基础研究结果表明,抑郁症患者的前额叶皮质内神经元和胶质细胞的破坏和萎缩,前额叶皮质体积减

小<sup>[2]</sup>。血流动力学研究也发现,抑郁症患者的前额叶皮质内血流动力学反应下降,且与情绪领域的作用呈显著正相关<sup>[12]</sup>。多项研究也证实,抗抑郁药物可以通过作用前额叶皮质通路,改善前额叶皮质的功能活动,促进对情绪加工和认知调控能力,改善患者抑郁情绪和认知水平<sup>[13-14]</sup>。氟西汀是临床常用的抗抑郁药物之一,已有研究证实氟西汀可以有效改善CUS模型大鼠的抑郁样行为<sup>[9,15]</sup>。

新近的脂质组学研究发现,CUS模型可以导致大鼠前额叶皮质多种脂质分子水平分布发生变化<sup>[7]</sup>。临床研究证实,抑郁症患者的脂质浓度发生改变<sup>[16]</sup>,脂质和脂蛋白的分布会影响抑郁症状发生的风险,并与抑郁症患者自杀行为的风险相关<sup>[17-18]</sup>。而难治性抑郁症患者的治疗效果与脂质代谢水平存在相关性<sup>[19]</sup>。基础研究也证实,长期服用抗抑郁药后,大鼠脑组织中的膜脂质成分发生了改变<sup>[20]</sup>。然而,氟西汀对皮质脂质组学的影响还有待进一步阐明。

前额叶皮质是脑中重要的思维和行为调节的神经中枢,前额叶皮质与海马、杏仁核等边缘系统组成的情绪加工神经环路异常导致抑郁症患者负面情绪过度激活和认知偏差,是抑郁症发生的主要病理机制之一<sup>[1]</sup>。既往研究表明,CUS模型大鼠中前额叶皮质的神经元数目减少,抑制环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号通路的表达,而经过药物治疗后可逆转上述表现<sup>[21]</sup>。因此,前额叶皮质的结构和功能变化在抑郁症的发病机制中具有重要作用。此外,氟西汀可以增加前额叶皮质锥体神经元的树突复杂性和棘突的密度,增加脑源性神经营养因子/原肌球蛋白受体激酶B的表达水平,发挥抗抑郁作用<sup>[22]</sup>。

PE是脑内重要的脂质分子之一,占脑内总磷脂总量的45%,对大脑细胞膜稳定和细胞信号传递等方面发挥重要作用<sup>[23-24]</sup>。CUS模型可导致大鼠脑区内磷脂特异性失调,如海马中的总PE、磷脂酰肌醇、溶血磷脂酰胆碱水平增加,而前额叶皮质中的总磷脂酰肌醇水平降低等<sup>[7]</sup>。此外,PE是花生四烯酸乙醇氨的前体,而后者是内源性大麻素的主要配体<sup>[25]</sup>。现已证实,内源性大麻素系统对情感和认知功能都起到很重要的作用<sup>[26-27]</sup>。本研究采用脂质组学技术,观察了氟西汀对CUS模型大鼠前额叶皮质PE组成及相对丰度的影响,CUS组PE水平显著高于对照组,而氟西汀可以逆转这一变化,该结果与既往研究相一致<sup>[28]</sup>。对PE的组成特点进一步分

析发现, CUS可导致前额叶皮质多种PE小分子相对丰度的改变, 而且含不同数量不饱和键和碳链的PE水平低于对照组, 氟西汀可以部分逆转此效果。因此, 可以推测PE在抑郁症的发生和转归中发挥重要作用, 氟西汀的抗抑郁作用可能与其调节PE的组成和功能有关。

综上所述, 本研究结果表明, CUS模型大鼠前额叶皮质PE的相对丰度和组成发生改变, 而氟西汀则对此有调节作用, 为抗抑郁药物作用机制提供了新的思路和理论依据。但本研究具有一定的局限性, 未观察不同作用时间和作用剂量的氟西汀对前额叶皮质PE的调节作用, 并且氟西汀对前额叶皮质的PE调节作用是否是其抗抑郁作用中的关键分子靶点还有待进一步验证。此外, 本研究并未观察氟西汀对其他脂质代谢物和功能的影响, 对于PE变化所致深层次分子级联反应和分子通路等亦有待进一步研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究的构思与设计为王化宁、吴迪, 数据收集、整理为于欢、薛姗姗、周翠红, 数据分析、论文撰写为于欢、薛姗姗、刘江正, 论文审校为于欢、吴迪

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression [ J ]. *Biol Psychiatry*, 2014, 77(3): 285-294. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.06.018.
- [ 2 ] Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets [ J ]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72. DOI: 10.1126/science.1222939.
- [ 3 ] Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex [ J ]. *Behav Brain Res*, 2009, 201(2): 239-243. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
- [ 4 ] Tsujii N, Mikawa W, Tsujimoto E, et al. Relationship between prefrontal hemodynamic responses and quality of life differs between melancholia and non-melancholic depression [ J ]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 253: 26-35. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.015.
- [ 5 ] Brodde A, Teigler A, Brugger B, et al. Impaired neurotransmission in ether lipid-deficient nerve terminals [ J ]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(12): 2713-2724. DOI: 10.1093/hmg/dds097.
- [ 6 ] Patel D, Witt SN. Ethanolamine and phosphatidylethanolamine: partners in health and disease [ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4829180. DOI: 10.1155/2017/4829180.
- [ 7 ] Xue SS, Zhou CH, Xue F, et al. The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation and fluoxetine on the brain lipidome in a rat model of chronic unpredictable stress [ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 102: 109946. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109946.
- [ 8 ] Faria R, Santana MM, Aveleira CA, et al. Alterations in phospholipidomic profile in the brain of mouse model of depression induced by chronic unpredictable stress [ J ]. *Neuroscience*, 2014, 273: 1-11. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.042.
- [ 9 ] 杨栋, 喻妍, 杨萍, 等. 慢性应激抑郁模型大鼠海马Trek-1、GFAP表达情况及氟西汀的干预作用 [ J ]. *中国临床心理学杂志*, 2018, 26(1): 43-46. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.01.010. Yang D, Yu Y, Yang P, et al. Expression of TREK-1 and glial fiber acidic protein in hippocampus of rats with depression induced by chronic unpredictable stress and the effect of fluoxetine [ J ]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2018, 26(1): 43-46.
- [ 10 ] Chen YH, Zhang RG, Xue F, et al. Quetiapine and repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorate depression-like behaviors and up-regulate the proliferation of hippocampal-derived neural stem cells in a rat model of depression: the involvement of the BDNF/ERK signal pathway [ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 136: 39-46. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.07.005.
- [ 11 ] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [ J ]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [ 12 ] Tsujii N, Mikawa W, Tsujimoto E, et al. Relationship between prefrontal hemodynamic responses and quality of life differs between melancholia and non-melancholic depression [ J ]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 253: 26-35. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.015.
- [ 13 ] 安静, 苏允爱, 孔庆梅, 等. 基于功能磁共振成像的抗抑郁药对情绪加工神经环路作用机制的研究进展 [ J ]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(4): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.04.009.
- [ 14 ] Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression [ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 467-477. DOI: 10.1038/nrn3027.
- [ 15 ] 陈建新, 陈悦, 姚丽华, 等. 氟西汀抑制慢性应激诱导的小鼠海马胃泌素释放肽受体表达增高 [ J ]. *中国药理学通报*, 2018, 34(11): 1566-1570. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.11.018. Chen JX, Chen Y, Yao LH, et al. Inhibition of fluoxetine on increased expression of gastrin-releasing peptide receptors in hippocampus of mice induced by chronic unpredictable stress [ J ]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2018, 34(11): 1566-1570.
- [ 16 ] Knowles EEM, Huynh K, Meikle PJ, et al. The lipidome in major depressive disorder: Shared genetic influence for ether-phosphatidylcholines, a plasma-based phenotype related to inflammation, and disease risk [ J ]. *Eur Psychiatry*, 2017, 43: 44-50. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.02.479.
- [ 17 ] Ong KL, Morris MJ, McClelland RL, et al. Lipids, lipoprotein distribution and depressive symptoms: the multi-ethnic study of atherosclerosis [ J ]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(11): e962. DOI: 10.1038/tp.2016.232.
- [ 18 ] Peng R, Dai W, Li Y. Low serum free thyroxine level is correlated with lipid profile in depressive patients with suicide attempt [ J ]. *Psychiatry Res*, 2018, 266: 111-115. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.05.059.
- [ 19 ] Bekhbat M, Chu K, Le NA, et al. Glucose and lipid-related biomarkers and the antidepressant response to infliximab in patients

- with treatment-resistant depression[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 98: 222-229. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.004.
- [20] Fisar Z, Anders M, Tvrzická E, et al. Effect of long-term administration of antidepressants on the lipid composition of brain plasma membranes [J]. Gen Physiol Biophys, 2005, 24(2): 221-236. DOI: 10.1007/s00249-004-0457-5.
- [21] 张付民, 刘俊. 柴胡疏肝散调节大鼠额叶环磷酸腺苷/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号通路发挥抗抑郁作用研究[J]. 安徽医药, 2020, 24(4): 646-650. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.003.
- Zhang FM, Liu J. Chaihu Shugan San exerts antidepressant effect by regulating the cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in the prefrontal cortex of rats with chronic unpredictable mild stress[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2020, 24(4): 646-650.
- [22] Song T, Wu H, Li R, et al. Repeated fluoxetine treatment induces long-lasting neurotrophic changes in the medial prefrontal cortex of adult rats[J]. Behav Brain Res, 2019, 365: 114-124. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.009.
- [23] Muallem S, Chung WY, Jha A, et al. Lipids at membrane contact sites: cell signaling and ion transport[J]. EMBO Rep, 2017, 18(11): 1893-1904. DOI: 10.15252/embr.201744331.
- [24] Nadler A, Yushchenko DA, Müller R, et al. Exclusive photorelease of signalling lipids at the plasma membrane[J]. Nat Commun, 2015, 6: 10056. DOI: 10.1038/ncomms10056.
- [25] 唐双奇, 陆阳. 内源性大麻素-生物合成、信号转导及生物降解[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8): 1037-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2013.08.001.
- Tang SQ, Lu Y. Endocannabinoids-biosynthesis, signal transduction and biodegradation[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29(8): 1037-1041.
- [26] 王枫, 张遐. 内源性大麻素系统在精神疾病治疗和麻醉觉醒的调控作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(11): 1045-1049. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.11.002.
- Wang F, Zhang X. Roles of endocannabinoid system in treatment of neuropsychiatric diseases and regulation of arousal from general anesthesia[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2017, 31(11): 1045-1049.
- [27] Yin AQ, Wang F, Zhang X. Integrating endocannabinoid signaling in the regulation of anxiety and depression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(3): 336-341. DOI: 10.1038/s41401-018-0051-5.
- [28] 周新雨. 儿童青少年抑郁症的临床治疗及血浆代谢组学研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.

(收稿日期: 2020-06-13)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部