

· 综述 ·

线粒体自噬在抑郁障碍发生发展中的作用机制研究进展

张梦珂 吕洞宾 黄海婧 杨惟杰 洪武
200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心
通信作者: 洪武, Email: drhongwu@126.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.07.012

【摘要】 抑郁障碍以心境低落为主要特征, 是一种严重危害身心健康的全球性疾病。目前常见抗抑郁药物大多基于单胺假说, 然而部分患者存在效果抵抗, 治疗应答不佳。因此, 需进一步探索抑郁障碍新的发病机制以期用于指导临床诊疗。线粒体自噬是清除损伤线粒体的主要方法, 与多种疾病相关。近年研究表明线粒体自噬可能在抑郁障碍中发挥作用, 具体过程和机制尚不明确。现就线粒体自噬参与抑郁障碍的研究现状作一综述。

【关键词】 抑郁障碍; 线粒体损伤; 线粒体自噬; 综述

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2016YFC0906303); 国家自然科学基金项目(81701344); 上海交通大学医学院科技创新项目(人文社科类)(WK2017)

Research progress on the mechanism of mitophagy in the occurrence and development of depression

Zhang Mengke, Lyu Dongbin, Huang Haijing, Yang Weijie, Hong Wu
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Hong Wu, Email: drhongwu@126.com

【Abstract】 Depressive disorder, which mainly manifested as significant and constant down in spirits, is a global disease that seriously endangers physical and mental health. Currently, the mechanism of commonly used antidepressants is mainly based on the monoamine hypothesis, but some patients have poor therapeutic effect because of drug resistance. Therefore, further exploration of new pathogenesis of depressive disorder is expected to be used to guide clinical diagnosis and treatment in the future. Mitophagy is one of the main method to clear damaged mitochondria, which is related to the pathogenesis of many diseases. In recent years, some studies have shown that mitophagy may play a role in the occurrence and development of depressive disorder, but the specific process and mechanism are still unclear. This article reviews the status of mitophagy in the process of depressive disorder.

【Key words】 Depressive disorder; Mitochondrial damage; Mitophagy; Review

Fund programs: National Key R&D Program of China (2016YFC0906303); National Natural Science Foundation of China (81701344); Science and Technology Innovation Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Humanities and Social Sciences)(WK2017)

抑郁障碍是以心境低落为主要特征的常见精神疾病。抑郁障碍发病原因与多种因素相关, 目前仍未完全明确。除了单胺类神经递质失调, 近期还发现其他与抑郁症相关的机制, 例如氧化应激、乳酸、神经可塑性、免疫-炎症、生物节律通路及线粒体功能障碍等^[1]。迄今为止, 尽管大部分抑郁障碍患者能从现有的抗抑郁治疗中获得临床缓解, 然而仍有 30%~40% 的患者对目前现有的抗抑郁治疗抵抗^[2], 从而发展为难治性抑郁。所以, 需从抑郁障碍发病

机制着手, 探索新的治疗方法。近年来, 大量研究发现, 线粒体自噬参与包括抑郁障碍在内的神经变性疾病发展过程。现就线粒体自噬参与抑郁障碍的研究现状作综述。

一、自噬及线粒体自噬

1. 自噬: 自噬 (autophagy) 是一种常见的细胞程序性死亡过程, 是细胞代谢以及细胞器更新所必备的核心功能。基础水平的自噬是维持细胞正常发生、生长和重塑的重要生理机制, 细胞内受损的蛋白质、

细胞器或者病原体被包被进入囊泡,融合胞内溶酶体,形成自噬溶酶体并被降解,从而维持细胞动态平衡^[3]。自噬功能失调时,胞内错误折叠的蛋白质以及损伤的细胞器不能及时清除,细胞功能失调,从而导致肿瘤、免疫以及多种神经系统疾病。

自噬包括非选择性和选择性两种。非选择性自噬中,根据胞内物质被运输到溶酶体的途径,可以有3种形式,包括巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬^[4]。选择性自噬根据自噬发生的部位不同,主要包括线粒体自噬、过氧化物酶体自噬、内质网自噬以及核糖体自噬等,在细胞代谢中主要发挥保护细胞结构完整的作用^[5]。

2. 线粒体自噬: 线粒体自噬(mitophagy)是2005年由莱马斯特博士最早提出^[6]。线粒体自噬是细胞清除损伤线粒体的方式之一,通过自噬包裹和降解受损的线粒体,其调控有赖于受损线粒体与自噬体之间的特异性识别^[7]。近年来多项研究发现,线粒体自噬参与心血管疾病、代谢性疾病、神经退行性疾病、炎症等过程^[8]。

根据自噬过程中线粒体蛋白是否泛素化,线粒体自噬可分为泛素依赖型和泛素非依赖型。泛素依赖型自噬中,又进一步分为Parkin依赖型和Parkin非依赖型。当线粒体受损,其膜电位去极化时,PINK1蛋白在外膜累积,磷酸化募集并激活Parkin形成多聚泛素化链,在自噬微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3, 简称LC3)接头蛋白的作用下,将自噬体靶向至线粒体,通过蛋白酶体或溶酶体系统降解^[9],即Parkin依赖型自噬。其中,LC3接头蛋白或LC3受体是这一过程的桥梁^[10]。

PINK1还可通过直接募集自噬始动因子UNC-51样激酶1、双FYVE结构域蛋白1和WD重复域磷酸肌醇结合蛋白1诱导线粒体自噬^[11],即Parkin非依赖型自噬。

在泛素非依赖型自噬中,线粒体膜上的蛋白,如Nip3样蛋白X、Bcl-2/腺病毒E1B-19kDa蛋白互作蛋白3受体、FUN14结构相关蛋白1受体、抑制素2蛋白和心磷脂受体等可作为LC3受体直接识别并结合LC3诱导线粒体自噬^[12]。

二、线粒体自噬与抑郁障碍

最新研究表明,抑郁障碍可以被认为是一种由线粒体自噬功能障碍引起的脑能量损伤^[13],线粒体功能障碍以及受损线粒体的积累已被证明在抑郁障碍中起重要作用^[14]。损伤后的线粒体通过多种途

径被清除,其中线粒体自噬和泛素蛋白酶体途径是较为重要的途径。线粒体自噬是清除受损线粒体、维持线粒体稳态、维持能量(ATP)生产以及神经活性所必需的^[15]。线粒体自噬与抑郁障碍之间的联系主要体现在线粒体自噬对受损线粒体的清除上,相关证据及可能的机制如下:

(一)线粒体自噬参与抑郁障碍发生发展的分子生物学证据

1. 线粒体基因组: 线粒体拥有自己的基因组DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),负责电子传递链系统蛋白质亚基以及一整套tRNAs和rRNAs的编码,参与线粒体产生ATP的过程,对细胞和机体功能至关重要^[16]。MtDNA与抑郁障碍的发病有关。线粒体疾病患者同时或继发抑郁障碍的概率要高于非线粒体疾病患者^[17]。抑郁动物模型研究发现,经系统规范的运动疗法治疗后,线粒体转录的拷贝数和基因表达的增加,与抑郁样行为改善有关^[18]。有研究发现,诱导线粒体自噬中的关键因子Parkin过表达刺激线粒体自噬,可选择性抑制细胞中有害的mtDNA突变^[19],初步表明了线粒体自噬与mtDNA之间的关联。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)主要包括一系列含氧的高活性物质,如氧阴离子、自由基、过氧化氢等。ROS的累积导致氧化损伤,从而导致线粒体功能障碍和细胞损伤。研究表明ROS参与自噬过程,同时也受到自噬的调控^[20]。在一系列细胞和动物模型研究中^[21],mtDNA编码基因的突变已被证明可以增加细胞ROS的产生,这和受损线粒体无法及时被自噬清除,导致ROS大量积累有关。细胞积累大量ROS,会导致mtDNA的有害变异以及降解,进一步影响线粒体的功能。

总的来说,目前研究表明抑郁障碍的发生发展与mtDNA的损伤和突变有关,而线粒体自噬与mtDNA可以通过ROS进行双向调控。但线粒体自噬是否通过mtDNA直接参与抑郁障碍的发生发展过程,还有待进一步研究明确。

2. 18 kDa转位蛋白: 18 kDa转位蛋白(18 kDa translocator protein, TSPO)是目前发现的比较重要的线粒体自噬调控元件。TSPO介导的线粒体自噬依赖于电压依赖的阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC1),VDAC1可以与受损线粒体上的Parkin相互作用,有效靶向Parkin到线粒体,开启线粒体自噬过程。VDAC1为TSPO提供了结合位点,两者形成的复合物参与线粒体自噬的调控^[22]。

动物模型和临床研究发现TSPO是线粒体自噬参与抑郁障碍发生发展的重要中间分子,TSPO介导的线粒体自噬信号通路参与心境调控过程。临床研究发现重度抑郁障碍发作期的患者脑区TSPO明显升高^[23],而习得性无助(learned helpless, LH)小鼠中脑的TSPO表达水平降低^[24]。

(二)线粒体自噬通过神经可塑性参与抑郁障碍的发生发展

神经可塑性的改变参与抑郁障碍的发生发展以及治疗过程。对抑郁障碍患者的尸检研究表明患者在神经发生方面与健康人群存在重要差异^[25],线粒体功能受损导致的氧化应激与抑郁障碍的神经可塑性功能退化相关^[26],抗抑郁药物以及电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)可以显著促进神经结构可塑性^[27],从而改善患者抑郁症状。

线粒体自噬障碍导致的线粒体损伤会影响线粒体生产ATP的过程,从而损害神经可塑性,进而参与抑郁障碍过程。线粒体功能对神经可塑性的影响主要体现在对神经细胞分化和生长的调控以及对神经突触在结构和功能上的调节^[28]。

首先,神经细胞耗能高,需要大量ATP来进行轴突转运,维持离子梯度和膜电位,以及产生突触囊泡。线粒体自噬通过清除受损的线粒体,保证正常线粒体功能的正常发挥,从而产生足量ATP供神经细胞正常发挥功能,调控神经递质的释放以及树突的重塑,维持神经可塑性^[29]。

其次,线粒体自噬还能通过影响突触电位长时程增强(long-term potentiation, LTP)参与调控神经可塑性以及抑郁障碍的发生发展。LTP可以增强突触间信息传递的效率,并与学习和记忆相关。研究表明,抑郁障碍的发生发展与LTP的干扰有关^[30]。线粒体有助于突触功能的发挥,正常代谢情况下线粒体产生的ROS可以增强LTP,使神经元之间的连接更强,而受损的线粒体如果不能及时通过自噬清除,过量产生的ROS则会干扰LTP^[31],导致抑郁症状的发展。

总之,线粒体自噬失调主要通过影响线粒体对神经细胞的能量供给损害神经可塑性,影响抑郁障碍的发生发展。

(三)线粒体自噬通过神经免疫炎症参与抑郁障碍的发生发展

1. 炎症因子: 炎症在抑郁障碍中起很大作用。相关研究表明,抑郁障碍的发生发展与周围和中枢神经结构中的促炎因子如白细胞介素-6、肿瘤坏死

因子 α (TNF- α)和抗炎细胞因子如白细胞介素-10密切相关^[32]。20%~82%的被试者在接受促炎因子治疗癌症或感染性疾病后会出现抑郁症状,抗抑郁药物和其他已被证实的抑郁障碍治疗方法(如ECT、心理疗法等)可通过逆转炎症过程来缓解抑郁症状^[14]。同时,某些抗炎药物如非甾体类抗炎药以及细胞因子抑制剂等被证明在抑郁障碍的治疗中有效^[33]。

线粒体自噬可通过抑制神经炎症减轻抑郁症状。线粒体自噬出现异常,受损的线粒体不断累积产生过量的ROS,增加细胞因子的表达,导致氧化应激、炎症、神经退化和相关抑郁症状的出现^[34]。

2. 小胶质细胞: 抑郁障碍中参与线粒体自噬并调控炎症反应的主要效应细胞是小胶质细胞。小胶质细胞在中枢神经系统主要起支持、滋养和保护神经元,维持神经元稳态的作用,还参与神经系统发育过程,是主要的免疫效应细胞。小胶质细胞介导的慢性炎症可见于多种慢性神经变性疾病^[35]。

神经系统功能异常可以激活小胶质细胞,活化的小胶质细胞释放促炎细胞因子(如白细胞介素-1、TNF- α)以诱导炎症反应。同时,活化的小胶质细胞还会释放ROS和一氧化氮等神经毒素,进一步放大炎症反应,导致中枢神经系统的神经损伤^[36]。

研究表明,诱导线粒体自噬可以抑制小胶质细胞介导的神经炎症。有丝分裂诱导剂——有丝分裂酸5(MA-5)可以减轻神经炎症,用MA-5处理小胶质细胞会导致依赖自噬激活剂BCL2和腺病毒E1B 19-kDa蛋白相互作用蛋白3(BNIP3)的线粒体质量下降^[37]。

3. 炎症小体: 研究发现,在炎症反应中起关键作用的一种多蛋白体——炎症小体,是参与线粒体自噬和神经炎症过程的重要中间分子^[38]。其中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(nucleotide-binding, leucine-rich repeat pyrin domain containing protein 3, NLRP3)常见于小胶质细胞中,在抑郁障碍中发挥关键作用^[39]。针对抑郁患者的临床研究发现其存在NLRP3炎症小体的过度激活^[40],敲除NLRP3基因后,抑郁大鼠模型的抑郁相关症状得到缓解^[41]。

NLRP3炎症小体的关键成分是NLRP3、接头蛋白ASC和caspase-1,当机体受到各种刺激时被激活完成组装,激活后的NLRP3炎症小体可以裂解炎症因子前体,使其活化成熟,促发一系列免疫炎症反应^[42]。研究发现,抑制线粒体自噬导致损伤线粒体的积累,受损线粒体产生的ROS累积会导致NLRP3炎症小体的激活^[43],提示了线粒体自噬与炎症小体间的相互调节关系。

总的来说,线粒体自噬可以通过调控小胶质细胞介导的炎症来调节抑郁症状,NLRP3炎症小体是这一过程的桥梁。线粒体自噬与炎症小体激活和抑郁障碍之间的作用机制有待深入研究。

三、总结与展望

综上所述,抑郁障碍作为一种严重威胁患者身心健康的全球性疾病,其目前的治疗方案存在一定的局限性,探索抑郁障碍新机制有助于开拓新的诊疗方法。近年来研究表明线粒体自噬在抑郁障碍发展中发挥作用。当线粒体自噬途径受到阻碍,受损线粒体积累产生大量ROS,导致神经突触的结构和功能受损以及神经再生障碍,进而损害神经可塑性,影响抑郁障碍进展过程。线粒体自噬还可以通过抑制炎症小体的激活,使小胶质细胞介导的神经炎症受抑制,从而减轻抑郁症状。线粒体基因组的突变和降解与抑郁障碍发病相关,而线粒体可以通过自噬清除这些异常的线粒体。抑郁障碍的发生发展机制较为复杂,线粒体自噬与抑郁障碍的确切机制有待进一步研究,相关分子标志物还有待进一步探索。

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 文章的构思设计、文献收集、撰写及修订为张梦珂,研究的实施与可行性分析为吕洞宾、洪武,文献整理为黄海婧、杨惟杰,文章的质量控制及审校为洪武,文章整体负责、监督管理为张梦珂、洪武

参 考 文 献

- [1] Cui R. Editorial: A Systematic Review of Depression[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(4): 480. DOI: 10.2174/1570159x1304150831123535.
- [2] Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(8): 974-981. DOI: 10.4088/jcp.v66n0803.
- [3] Yin Z, Pascual C, Klionsky DJ. Autophagy: machinery and regulation[J]. *Microb Cell*, 2016, 3(12): 588-596. DOI: 10.15698/mic2016.12.546.
- [4] Deretic V, Jiang S, Dupont N. Autophagy intersections with conventional and unconventional secretion in tissue development, remodeling and inflammation[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(8): 397-406. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.04.008.
- [5] Anding AL, Baehrecke EH. Cleaning House: Selective Autophagy of Organelles[J]. *Dev Cell*, 2017, 41(1): 10-22. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
- [6] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5. DOI: 10.1089/rej.2005.8.3.
- [7] Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1): 378-383. DOI: 10.1073/pnas.0911187107.
- [8] Fivenson EM, Lautrup S, Sun N, et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging[J]. *Neurochem Int*, 2017, 109: 202-209. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.02.007.
- [9] Chu CT. Mechanisms of selective autophagy and mitophagy: Implications for neurodegenerative diseases[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 122: 23-34. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.015.
- [10] Schaaf MB, Keulers TG, Vooijs MA, et al. LC3/GABARAP family proteins: autophagy-(un)related functions[J]. *FASEB J*, 2016, 30(12): 3961-3978. DOI: 10.1096/fj.201600698R.
- [11] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314. DOI: 10.1038/nature14893.
- [12] 程婧,魏林,李苗.线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J].*生理学报*, 2020, 72(4): 475-487.
- [13] Wei Q, Zhou W, Zheng J, et al. Antidepressant effects of 3-(3, 4-methylenedioxy-5-trifluoromethyl phenyl)-2E-propenoic acid isobutyl amide involve TSPO-mediated mitophagy signalling pathway[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(5): 380-388. DOI: 10.1111/bcpt.13452.
- [14] Klinedinst NJ, Regenold WT. A mitochondrial bioenergetic basis of depression[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2015, 47(1/2): 155-171. DOI: 10.1007/s10863-014-9584-6.
- [15] Fang EF. Mitophagy and NAD⁺ inhibit Alzheimer disease[J]. *Autophagy*, 2019, 15(6): 1112-1114. DOI: 10.1080/15548627.2019.1596497.
- [16] St John JC, Srirattana K, Tsai TS, et al. The mitochondrial genome: how it drives fertility[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2017, 30(1): 118-139. DOI: 10.1071/RD17408.
- [17] Fattal O, Link J, Quinn K, et al. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies[J]. *CNS Spectr*, 2007, 12(6): 429-438. DOI: 10.1017/s1092852900015303.
- [18] Aguiar AS Jr, Stragier E, da Luz Scheffer D, et al. Effects of exercise on mitochondrial function, neuroplasticity and anxiety-depressive behavior of mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 271: 56-63. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.027.
- [19] Hahn A, Zuryn S. The Cellular Mitochondrial Genome Landscape in Disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 227-240. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.11.004.
- [20] Li L, Tan J, Miao Y, et al. ROS and Autophagy: Interactions and Molecular Regulatory Mechanisms[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(5): 615-621. DOI: 10.1007/s10571-015-0166-x.
- [21] Zhao L. Mitochondrial DNA degradation: A quality control measure for mitochondrial genome maintenance and stress response[J]. *Enzymes*, 2019, 45: 311-341. DOI: 10.1016/bs.enz.2019.08.004.
- [22] Li D, Zheng J, Wang M, et al. Wuling powder prevents the depression-like behavior in learned helplessness mice model through improving the TSPO mediated-mitophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 181-188. DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.065.
- [23] Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(3): 268-275. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427.
- [24] Li D, Zheng J, Wang M, et al. Changes of TSPO-mediated mitophagy signaling pathway in learned helplessness mice[J].

- Psychiatry Res, 2016, 245: 141-147. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.068.
- [25] Levy M, Boulle F, Steinbusch HW, et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression[J]. Psychopharmacology (Berl), 2018, 235(8): 2195-2220. DOI: 10.1007/s00213-018-4950-4.
- [26] Khacho M, Slack RS. Mitochondrial dynamics in the regulation of neurogenesis: From development to the adult brain[J]. Dev Dyn, 2018, 247(1): 47-53. DOI: 10.1002/dvdy.24538.
- [27] Joshi SH, Espinoza RT, Pirmia T, et al. Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(4): 282-292. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.02.029.
- [28] Bertholet AM, Delerue T, Millet AM, et al. Mitochondrial fusion/fission dynamics in neurodegeneration and neuronal plasticity[J]. Neurobiol Dis, 2016, 90: 3-19. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.10.011.
- [29] Rugarli EI, Langer T. Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons[J]. EMBO J, 2012, 31(6): 1336-1349. DOI: 10.1038/emboj.2012.38.
- [30] Normann C, Schmitz D, Fürmaier A, et al. Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(5): 373-380. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.10.006.
- [31] Divakaruni SS, Van Dyke AM, Chandra R, et al. Long-Term Potentiation Requires a Rapid Burst of Dendritic Mitochondrial Fission during Induction[J]. Neuron, 2018, 100(4): 860-875. e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.025.
- [32] Liu CH, Zhang GZ, Li B, et al. Role of inflammation in depression relapse[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-019-1475-7.
- [33] Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(7): 732-742. DOI: 10.2174/1570159x14666151208113700.
- [34] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(6): 539-552. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
- [35] Chang Y, Lee JJ, Hsieh CY, et al. Inhibitory effects of ketamine on lipopolysaccharide-induced microglial activation[J]. Mediators Inflamm, 2009, 2009: 705379. DOI: 10.1155/2009/705379.
- [36] Chao CC, Hu S, Molitor TW, et al. Activated microglia mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism[J]. J Immunol, 1992, 149(8): 2736-2741.
- [37] Lei Q, Tan J, Yi S, et al. Mitochondrial acid 5 activates the MAPK-ERK-yap signaling pathways to protect mouse microglial BV-2 cells against TNF α -induced apoptosis via increased Bnip3-related mitophagy[J]. Cell Mol Biol Lett, 2018, 23: 14. DOI: 10.1186/s11658-018-0081-5.
- [38] 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. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- [39] Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings[J]. Brain Behav Immun, 2017, 64: 367-383. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.03.002.
- [40] Taene A, Khalili-Tanha G, Esmaeili A, et al. The Association of Major Depressive Disorder with Activation of NLRP3 Inflammasome, Lipid Peroxidation, and Total Antioxidant Capacity[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(1): 65-70. DOI: 10.1007/s12031-019-01401-0.
- [41] Su WJ, Zhang Y, Chen Y, et al. NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model[J]. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 1-8. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.01.018.
- [42] Singh S, Jha S. NLRs as Helpline in the Brain: Mechanisms and Therapeutic Implications[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(10): 8154-8178. DOI: 10.1007/s12035-018-0957-4.
- [43] Ma S, Chen J, Feng J, et al. Melatonin Ameliorates the Progression of Atherosclerosis via Mitophagy Activation and NLRP3 Inflammasome Inhibition[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9286458. DOI: 10.1155/2018/9286458.

(收稿日期: 2021-02-17)

(本文编辑: 戚红丹)

· 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