

· 学术交流 ·

抗抑郁药对 TNF- α 诱导的神经细胞凋亡的作用

机制

陆晓星 方刚 张海冬

545002 广西柳州钢铁集团有限公司医院精神心理科(陆晓星); 530022 南宁, 广西中医药大学广西壮瑶药工程技术研究中心(方刚); 114000 四平, 吉林省拓华生物科技有限公司细胞实验中心(张海冬)

通信作者: 方刚, Email: 13978890163@139.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.010

【摘要】目的 探讨抗抑郁药对 TNF- α 诱导的神经细胞存活和凋亡的影响及机制。**方法** 将小鼠海马神经元细胞 HT22 分为 5 组: 对照组、TNF- α 组、米安色林组、米氮平组和阿米替林组。后 3 组先用对应的抗抑郁药处理 30 min, 然后除对照组外, 其余 4 组均用 TNF- α 处理 24 h。MTT 法检测各组细胞存活率, Annexin V-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡率, Western Blot 检测相关蛋白的表达。**结果** 抗抑郁药可增加 TNF- α 诱导的神经细胞的存活率, 降低 TNF- α 诱导的细胞凋亡率, 降低 TNF- α 诱导的细胞色素 C 的释放及 Caspase-9、Caspase-3 和 Cleaved PARP 的活性, 对 Caspase-8 的活性无显著影响。抗抑郁药对肿瘤坏死因子受体(TNFR)1 和 TNFR2 的表达以及 I κ B α 和 NF- κ B p65 的活性无显著影响。抗抑郁药可增加 TNF- α 诱导的溶血磷脂酸 1(LPA1) 和成纤维细胞生长因子受体(FGFR) 表达以及 JNK 和 ERK1/2 的活性。**结论** 抗抑郁药可促进 TNF- α 诱导的神经细胞的存活, 降低 TNF- α 诱导的神经细胞凋亡, 促进 TNF- α 诱导 LPA1/FGFR 通路的表达, 激活 TNF- α 诱导 JNK 通路和 ERK1/2 通路。

【关键词】 抗抑郁药; 细胞存活; 细胞凋亡; LPA1/FGFR; JNK; ERK1/2

Mechanisms of antidepressants inhibiting TNF- α -induced neuronal apoptosis Lu Xiaoxing, Fang Gang, Zhang Haidong

Department of Psychiatry and Psychology, Guangxi Liuzhou Iron and Steel Group Co., Ltd. Hospital, Liuzhou 545002, China (Lu XX); Guangxi Zhuang Yao Pharmaceutical Engineering Technology Research Center, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China (Fang G); Cell Experiment Center, Jilin Province Tuohua Biotechnology Co., Ltd., Siping 114000, China (Zhang HD)

Corresponding author: Fang Gang, Email: 13978890163@139.com

【Abstract】Objective To investigate the effects and mechanisms of antidepressants on TNF- α -induced neuronal survival and apoptosis. **Methods** Mouse hippocampal neuronal cells HT22 were divided into 5 groups: control group, TNF- α group, mianserin group, mirtazapine group and amitriptyline group. The last three groups were first treated with the assigned antidepressant for 30 min. All groups except the control group were then treated with TNF- α for 24 h. The neuronal survival rate of each group was detected by the MTT method. The neuronal apoptosis rate was detected by the Annexin V-FITC/PI double staining method. Expressions of related proteins were detected by the Western Blot. **Results** Antidepressants increased TNF- α -induced neuronal survival rate, reduced TNF- α -induced cell apoptosis rate, TNF- α -induced cytochrome c release, activities of caspase-9, caspase-3, and Cleaved PARP. However, antidepressants had no significant effect on the activity of caspase-8 in any group. Antidepressants also had no significant effect on the expressions of TNFR1 and TNFR2 or the activity of I κ B α and NF- κ B p65. Antidepressants increased TNF- α -induced LPA1 and FGFR expression as well as JNK and ERK1/2 activity. **Conclusions** Antidepressants can promote TNF- α -induced neuronal survival, reduce TNF- α -induced neuronal apoptosis, enhancing the TNF- α -induced expression of LPA1/FGFR pathway and activating JNK and ERK1/2 pathways.

【Key words】 Antidepressants; Cell survival; Apoptosis; LPA1/FGFR; JNK; ERK1/2

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 作为细胞因子的一种,在外周组织和中枢神经系统的急性、慢性炎症中具有重要的调节作用^[1]。此外,当机体发生感染、组织损伤或者细胞功能障碍时,TNF- α 可由星形胶质细胞、小神经胶质细胞等多种细胞分泌产生,参与先天免疫系统。TNF- α 信号及促炎性反应的过度活跃将导致重度抑郁^[2],研究表明TNF- α 受体敲除的转基因小鼠表现出抗抑郁行为,且TNF- α 可增加病毒感染动物的焦虑反应^[3]。鉴于TNF- α 在重度抑郁症中的潜在致病作用,因此,了解常用抗抑郁药对其调控作用及机制是一个重要的研究方向。近期的研究报道不同抗抑郁药可通过激活溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA) 1 诱导生长因子受体反式激活并刺激多种细胞的增殖和存活^[4]。LPA1 在发育及成熟的中枢神经系统中的多种细胞表达^[5],且动物实验表明LPA1 敲除与焦虑及抑郁样行为有密切关系^[6]。因此,本研究旨在探究抗抑郁药米安色林、米氮平和阿米替林对TNF- α 诱导的小鼠海马神经元细胞HT22 存活及凋亡的影响,并试图探讨LPA1 在其中的调节作用及机制。

一、材料与方法

1. 细胞培养: HT22 小鼠海马神经元细胞系购自北京北纳生物技术有限公司,将细胞培养于含10%胎牛血清和0.5%双抗的DMEM培养基中,37℃、5%CO₂、饱和湿度的细胞培养箱中培养,传代。

2. 分组及干预方式: 取生长良好的第2、3代细胞,将其分为5组: 对照组、TNF- α 组、米安色林组、米氮平组和阿米替林组。米安色林组、米氮平组和阿米替林组细胞分别用5 μ mol/L米安色林^[4]、20 μ mol/L米氮平^[4]和10 μ mol/L阿米替林^[7]预处理30 min,其他两组用同剂量的生理盐水处理30 min。然后除对照组外的其余4组,均用40 ng/ml的TNF- α 处理24 h^[8],对照组用生理盐水处理24 h。米安色林、米氮平和阿米替林均购自美国Sigma-Aldrich公司。

3. 细胞存活能力检测: 将细胞以每孔 1×10^4 个细胞、150 μ l种植于96孔板,以加培养基作为空白调零。培养24 h后按照各组的干预方式加入干预试剂50 μ l培养。然后每孔加入20 μ l、5 mg/ml避光新配制的MTT试剂,培养4 h后,倒掉培养基,每孔加入200 μ l的DMSO,震荡1 min,在酶标仪上于570 nm处测定每孔的光密度(A)。细胞存活率(%)= $(A_{\text{干预}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。

4. 细胞凋亡率检测: 采用Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒检测各组细胞的凋亡率。具体为: 将按照各组干预方式干预后的细胞通过离心,收集细胞,用预冷的PBS洗2次,再用Annexin V-FITC结合液配制成 1×10^6 个细胞/ml的悬液。取500 μ l细胞悬液加入至培养管中,加入5 μ l Annexin V-FITC和10 μ l PI,轻轻混匀,室温避光孵育15 min后,立即用流式细胞仪在激发波长488 nm、发射波长530 nm处通过FL1通道检测Annexin V-FITC绿色荧光;在激发波长488 nm、发射波长620 nm处通过FL3通道检测PI红色荧光。

5. Caspases的活性检测: 分别采用Caspase-8、Caspase-9和Caspase-3活性检测试剂盒检测各组细胞中Caspase 8、Caspase 9和Caspase 3的活性,试剂盒购自上海碧云天公司。严格按照说明书操作。

6. Western Blot: 采用RIPA裂解液从各组细胞中提取总蛋白,总蛋白定量采用BCA试剂盒。取20 μ g总蛋白加入至上样缓冲液中,用10% SDS-PAGE凝胶分离总蛋白,转膜后用5% BSA封闭45 min, TBST洗加入一抗,4℃孵育过夜, TBST洗膜。加入二抗(1:10 000),摇床室温孵育45 min, TBST洗膜。滴加化学发光试剂ECL暗室发光。用Image J软件分析及处理条带。一抗稀释倍数: 细胞色素C抗体(1:200)、Cleaved PARP抗体(1:800)、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)1抗体(1:1 000)、TNFR2抗体(1:1 000)、LPA1抗体(1:800)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抗体(1:1 000)、p(S36)-IKB α 抗体(1:1 000)和p(S536)-NF- κ B p65抗体(1:2 000)均购自美国Abcam公司,FGFR抗体(1:500)、IKB α 抗体(1:800)、NF- κ B p65抗体(1:1 000)、p-JNK抗体(1:600)、JNK抗体(1:1 000)、p-ERK1/2抗体(1:800)、ERK1/2抗体(1:1 000)和内参GAPDH(1:10 000)均购自上海碧云天公司。

7. 统计学方法: 所有数据均采用SPSS 22.0进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析, Tukey多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 抗抑郁药对TNF- α 诱导的细胞存活能力及细胞凋亡率的影响: 见表1。与对照组相比, TNF- α 组的细胞存活率显著降低($P < 0.05$)。米安色林组、米氮平组和阿米替林组细胞存活率显著高于TNF- α 组($P < 0.05$),而抗抑郁药3组间对比差异无

统计学意义。与对照组相比,其余4组的细胞凋亡率均显著增加($P < 0.05$),且抗抑郁药3组的细胞凋亡率显著低于TNF- α 组($P < 0.05$)。

表1 各组细胞存活率和凋亡率的比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	细胞存活率	细胞凋亡率
对照组	90.47 \pm 9.85	5.93 \pm 1.54
TNF- α 组	52.65 \pm 8.03 ^a	24.20 \pm 5.11 ^a
米安色林组	83.19 \pm 8.62 ^b	12.25 \pm 2.47 ^{ab}
米氮平组	77.62 \pm 10.65 ^b	16.86 \pm 3.04 ^{ab}
阿米替林组	79.43 \pm 9.18 ^b	15.77 \pm 3.37 ^{ab}
F值	9.44	16.18
P值	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与TNF- α 组比较,^b $P < 0.05$

2. 抗抑郁药对TNF- α 诱导的细胞凋亡相关蛋白的影响:见表2。与对照组相比,TNF- α 组细胞色素C的含量显著增加($P < 0.05$);抗抑郁药3组细胞色素C含量显著低于TNF- α 组($P < 0.05$),3组间比较差异无统计学意义。与对照组相比,其余4组Caspase-8、Caspase-9和Caspase-3活性显著增加,但组间比较Caspase-8差异无统计学意义,抗抑郁药3组的Caspase-9和Caspase-3活性显著低于TNF- α 组($P < 0.05$);米氮平组的Caspase-9活性显著低于米安色林组和阿米替林组($P < 0.05$),抗抑郁药3组间Caspase-3活性对比差异无统计学意义。与对照组相比,TNF- α 组PARP活性显著增加($P < 0.05$);米安色林组和米氮平组显著低于TNF- α 组和阿米替林组($P < 0.05$)。

3. 抗抑郁药对TNF- α 诱导的TNFR1和TNFR2的影响:见表3。各组间TNFR1和TNFR2的表达对比差异无统计学意义。

4. 抗抑郁药对TNF- α 诱导的NF- κ B通路的影响:见表4。与对照组相比,其余4组IKB α 和NF- κ B p65的活性均显著增加($P < 0.05$),但4组间比较差异无统计学意义。

5. 抗抑郁药对TNF- α 诱导的LPA1及FGFR表达的影响:见表5。与对照组相比,TNF- α 组LPA1和FGFR表达显著降低($P < 0.05$)。抗抑郁药3组LPA1和FGFR表达显著高于TNF- α 组($P < 0.05$),3组间比较差异无统计学意义。

6. 抗抑郁药对TNF- α 诱导的JNK和ERK1/2通路的影响:见表6。与对照组相比,其余4组JNK和ERK1/2的活性均显著增加($P < 0.05$)。抗抑郁药3组JNK和ERK1/2活性均显著高于TNF- α 组($P < 0.05$),3组间比较差异无统计学意义。

讨论 体外实验研究表明,TNF- α 干预一方面可保护神经元免受不同损伤,另一方面也可直接或间接产生神经毒性作用^[9]。大量神经退行性疾病的神经毒性及转基因动物模型和临床研究表明,脑组织中TNF- α 水平增加或者TNF- α 信号失调具有神经毒性的作用,其诱发的持续炎性反应可推进帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化和肌萎缩侧索硬化等疾病的进程^[10]。本研究采用TNF- α 干预小鼠海马神经元细胞HT22,结果显示TNF- α 可降低神经元的存活率和增加凋亡率,而抗抑郁药米安色林、米氮平和阿米替林可增加TNF- α 诱导的神经元存活,降低凋亡。提示TNF- α 对神经元具有毒性作用,而抗抑郁药可缓解TNF- α 的神经毒性作用。

结果还发现抗抑郁药对Caspase-8活性无显著影响,表示抗抑郁药不参与Caspase-8的上游活动,包括TNF- α 诱导的TNFR1激活、接头蛋白TRADD和FADD的招募。TNF- α 有2个跨膜受体TNFR1和TNFR2,它们或独立或协作调控多种信号通路,在多种生理病理条件下发挥重要调控作用^[1]。作为死亡受体家族的一员,TNFR1具有一个胞质死亡区域,可与TRADD和FADD结合,进而启动促凋亡或者抗凋亡反应。而TNFR2却相反,没有胞内死亡区域,其主要通过招募E3泛素连接酶TRAF-2,进而通过NF- κ B促存活途径进行信号传递^[1]。本研究

表2 各组细胞凋亡相关蛋白活性的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞色素C	Caspase-8(μ .mol/L)	Caspase-9(μ .mol/L)	Caspase-3(μ .mol/L)	Cleaved PARP
对照组	0.24 \pm 0.07	43.85 \pm 6.37	27.60 \pm 4.25	22.46 \pm 4.70	0.18 \pm 0.06
TNF- α 组	0.95 \pm 0.23 ^a	52.41 \pm 7.04 ^a	115.53 \pm 7.62 ^a	68.95 \pm 5.38 ^a	0.63 \pm 0.15 ^a
米安色林组	0.41 \pm 0.11 ^b	53.36 \pm 5.55 ^a	66.71 \pm 5.49 ^{ab}	35.62 \pm 3.91 ^{ab}	0.27 \pm 0.12 ^b
米氮平组	0.50 \pm 0.16 ^{ab}	51.23 \pm 6.92 ^a	51.45 \pm 6.12 ^{abc}	40.11 \pm 4.46 ^{ab}	0.31 \pm 0.13 ^b
阿米替林组	0.43 \pm 0.12 ^b	52.62 \pm 7.67 ^a	72.69 \pm 7.24 ^{abd}	39.76 \pm 4.02 ^{ab}	0.60 \pm 0.19 ^{acd}
F值	12.87	2.93	106.60	56.43	8.89
P值	< 0.001	0.043	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与TNF- α 组比较,^b $P < 0.05$;与米安色林组比较,^c $P < 0.05$;与米氮平组比较,^d $P < 0.05$

表3 各组细胞TNFR1和TNFR2表达的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNFR1	TNFR2
对照组	0.86 ± 0.19	0.91 ± 0.17
TNF-α组	1.06 ± 0.25	0.92 ± 0.16
米安色林组	0.94 ± 0.24	0.93 ± 0.19
米氮平组	1.03 ± 0.31	0.89 ± 0.20
阿米替林组	1.01 ± 0.28	0.89 ± 0.16
F值	0.39	0.04
P值	0.813	0.996

表4 各组细胞NF-κB通路活性的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	p-IKBα /IKBα	p-NF-κB p65/NF-κB p65
对照组	0.26 ± 0.07	0.68 ± 0.16
TNF-α组	6.18 ± 0.29 ^a	2.33 ± 0.49 ^a
米安色林组	6.14 ± 0.26 ^a	3.01 ± 0.87 ^a
米氮平组	6.12 ± 0.37 ^a	2.69 ± 0.45 ^a
阿米替林组	6.12 ± 0.25 ^a	2.47 ± 0.48 ^a
F值	388.50	11.30
P值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05

表5 各组细胞LPA1及FGFR表达的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LPA1	FGFR
对照组	0.84 ± 0.17	0.53 ± 0.14
TNF-α组	0.25 ± 0.09 ^a	0.22 ± 0.10 ^a
米安色林组	0.93 ± 0.22 ^b	0.66 ± 0.19 ^b
米氮平组	0.86 ± 0.13 ^b	0.69 ± 0.21 ^b
阿米替林组	0.91 ± 0.18 ^b	0.64 ± 0.18 ^b
F值	12.17	5.24
P值	0.001	0.008

注:与对照组比较,^aP<0.05;与TNF-α组比较,^bP<0.05

表6 各组细胞JNK和ERK1/2促存活信号通路活性的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	p-JNK/JNK	p-ERK1/2/ERK1/2
对照组	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.02
TNF-α组	0.19 ± 0.07 ^a	0.31 ± 0.10 ^a
米安色林组	0.37 ± 0.12 ^{ab}	0.77 ± 0.19 ^{ab}
米氮平组	0.36 ± 0.10 ^{ab}	0.85 ± 0.22 ^{ab}
阿米替林组	0.34 ± 0.15 ^{ab}	0.84 ± 0.15 ^{ab}
F值	7.88	22.98
P值	0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05;与TNF-α组比较,^bP<0.05

显示抗抑郁药对TNFR1和TNFR2的表达无显著影响,且对NF-κB信号通路的研究也显示抗抑郁药对TNF-α诱导的IKBα和NF-κB p65的活性的上调并无显著的抑制作用。这些结果表明,3种抗抑郁药对TNF-α相关的TNFR1/Caspase-8促凋亡途径及

TNFR2/IKBα/NF-κB促存活途径并无显著的影响。因此,推测抗抑郁药可能通过其他途径调控TNF-α诱导的神经元凋亡及存活作用。

研究表明抗抑郁药通过抑制线粒体依赖的内在凋亡途径抑制TNF-α诱导的神经元死亡^[11]。本研究通过对线粒体凋亡途径的检测也发现抗抑郁药可抑制细胞色素C的释放,并抑制其下游的促凋亡因子Caspase-9和Caspase-3的表达。此外活化的Caspase-3可对DNA修复酶PARP进行蛋白水解切割,阻止PARP与DNA断裂口结合,进而阻滞DNA修复系统,这一过程是凋亡细胞转向死亡的标志^[12]。因此推测抗抑郁药对Caspase-3活性的抑制将可降低PARP切割,重启DNA修复系统。而本研究对Cleaved PARP表达的研究也进一步证明了此结论,抗抑郁药米安色林和米氮平可显著降低TNF-α诱导的PARP切割,但阿米替林对TNF-α诱导的PARP切割作用并不显著,这可能与阿米替林的药理学作用有关。这些结果表明抗抑郁药可通过抑制线粒体内在凋亡途径、启动DNA修复来抵抗TNF-α对神经元的损伤,但其作用机制还未彻底阐明。

近期有研究报道显示LPA1可能参与抗抑郁药对多种的细胞增殖和存活的调控作用^[4],本研究中也观察到抗抑郁药可显著增加LPA1的表达,多项研究已经表明LPA1参与MAPK信号通路的激活^[13],在细胞增殖与分化中具有重要意义,对神经细胞和成纤维细胞的发育也具有重要的调节作用。但本研究同时还发现抗抑郁药可同时增加FGFR表达,而FGFR也可介导MAPK信号通路的激活^[14]。因此推测抗抑郁药通过激活LPA1,进而激活FGFR介导的MAPK信号通路活化。JNK介导的JNK和p38 MAPK途径以及ERK1/2介导的经典MAPK途径是MAPK信号通路的2条重要组成信号通路。本研究显示抗抑郁药可显著增加TNF-α诱导的JNK和ERK1/2的活化。ERK1/2的活化是将信号从细胞膜表面受体转导至细胞核的关键,在细胞增殖、分化、迁移和抗凋亡中起重要的调节作用^[14]。而JNK激活将进一步磷酸化抗凋亡蛋白Bcl-2,活化的Bcl-2将与Bim和Bax结合,启动抗凋亡途径^[15]。这些结果提示,抗抑郁药可通过激活LPA1/FGFR通路,进而激活JNK介导的抗凋亡途径和ERK1/2介导的促存活途径。具体的信号通路途径还有待进一步研究。

米安色林属于非选择性四环类抗抑郁剂,主要作用于突触后膜的5-HT₂受体^[16]。米氮平为去甲肾上腺素能和5-HT能特异性拮抗剂,可抑制α₂去甲

肾上腺素能受体,同时阻断5-HT_{2A/2C}和5-HT₃受体^[17]。阿米替林为三环类抗抑郁药,是第一代抗抑郁药,可通过抑制去甲肾上腺素和5-HT的再摄取,提高脑中去甲肾上腺素和5-HT的含量来发挥作用,由于存在诸多风险,此类药物已不是临床一线用药,但仍可用于其他药物治疗无效的重度抑郁症^[17]。因此本研究选用这3种药物拟探讨其对神经元存活及凋亡影响的异同。

总之,本研究表明抗抑郁药可促进TNF- α 诱导的神经细胞的存活,降低TNF- α 诱导的神经细胞凋亡及神经炎症。其机制可能与激活LPA1/FGFR通路,进而启动JNK介导的抗凋亡途径和ERK1/2介导的促存活途径有关。

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 文章构思及试验设计为陆晓星,实验操作为陆晓星、方刚,数据统计为张海冬,绘制表格为方刚、张海冬,论文撰写为陆晓星,论文修订为方刚、张海冬

参 考 文 献

- [1] Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 651-665. DOI: 10.1182/blood-2011-04-325225.
- [2] Raison CL, Miller AH. Is Depression an Inflammatory Disorder[J]. *Curr Psychiat Rep*, 2011, 13(6): 467-475. DOI: 10.1007/s11920-011-0232-0.
- [3] Simen BB, Duman CH, Simen AA, et al. TNF α signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting[J]. *Biol Psychiat*, 2006, 59(9): 775-785. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.013.
- [4] Olanas MC, Dedoni S, Onali P. LPA1 is a key mediator of intracellular signalling and neuroprotection triggered by tetracyclic antidepressants in hippocampal neurons[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(2): 183-197. DOI: 10.1111/jnc.14150.
- [5] Yung YC, Stoddard NC, Mirendil H, et al. Lysophosphatidic Acid signaling in the nervous system[J]. *Neuron*, 2015, 85(4): 669-682. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.01.009.
- [6] Moreno-Fernandez RD, Tabbai S, Castilla-Ortega E, et al. Stress, Depression, Resilience and Ageing: A Role for the LPA-LPA1 Pathway[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(3): 271-283. DOI: 10.2174/1570159X15666170710200352.
- [7] Bartholomä P, Erlandsson N, Kaufmann K, et al. Neuronal cell death induced by antidepressants: lack of correlation with Egr-1, NF-kappa B and extracellular signal-regulated protein kinase activation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(8): 1507-1516. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)00882-1.
- [8] Xu Z, Lu Y, Wang J, et al. The protective effect of propofol against TNF- α -induced apoptosis was mediated via inhibiting iNOS/NO production and maintaining intracellular Ca²⁺ homeostasis in mouse hippocampal HT22 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 664-672. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.110.
- [9] Doll DN, Rellick SL, Barr TL, et al. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF-alpha-induced neurotoxicity[J]. *J Neurochem*, 2015, 132(4): 443-451. DOI: 10.1111/jnc.13008.
- [10] Park KM, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(7): 977-983. DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.01.010.
- [11] Arantes-Goncalves F, Coelho R. Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants[J]. *Acta Med Port*, 2006, 19(1): 9-20. DOI: 10.1002/pol.1966.110040605.
- [12] 任泽舫, 庄志雄. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶、细胞凋亡与肿瘤[J]. *肿瘤防治研究*, 2000, 27(3): 236-239. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.5.
- [13] 詹细平, 楼小亮. 溶血磷脂酸及其受体与脑血管病[J]. *国际脑血管病杂志*, 2008, 16(1): 52-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2008.01.013.
- Zhan XP, Lou XL. Lysophosphatidic Acid and Its Receptors and Cerebrovascular Diseases[J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2008, 16(1): 52-57.
- [14] 汪景. FGFR介导的MAPK信号通路的模型研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [15] Dai H, Ding H, Meng XW, et al. Contribution of Bel-2 phosphorylation to Bak binding and drug resistance[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 6998-7008. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0940.
- [16] 梁建辉, 陆颖, 王小平, 等. 氟西汀与米安色林对小鼠自主活动, 探究和攻击行为药理作用的比较[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(6): 423-426. DOI: 10.1007/s11670-001-0053-5.
- [17] 李玥, 贺敏, 张磊阳, 等. 抗抑郁药物的研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.002.
- Li Y, He M, Zhang LY, et al. Progress on antidepressants[J]. *Clinical Medication Journal*, 2017, 15(1): 8-13.

(收稿日期: 2019-03-16)

(本文编辑: 戚红丹)