

网络出版时间:2023-06-27 15:18:50 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms2/detail/34.1065.R.20230626.1004.028.html

◇ 综 述 ◇

抑郁症线粒体相关机制的研究进展

蒋梦若¹, 王立源² 综述 盛 慧² 审校

摘要 抑郁症是一种危害个体身心健康并造成家庭社会严重负担的精神神经系统疾病,其发病机制尚不十分明确。近年来的研究发现,抑郁症患者体内线粒体结构和功能异常,包括线粒体能量代谢障碍和线粒体质量控制体系失调等,目前针对调节线粒体功能的抗抑郁治疗手段也不断更新。现从线粒体能量代谢过程、线粒体质量控制体系和针对前两者的抗抑郁治疗手段三方面,综述线粒体与抑郁症的内在关联,为完善抑郁症发病机制和发掘抗抑郁治疗的新靶点提供新视角。

关键词 线粒体;抑郁症;能量代谢;线粒体质量控制体系

中图分类号 Q 426;R 395.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1233-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.029

抑郁症是一种常见的情绪障碍综合征,常表现出情绪持续低落、愉快感缺乏等精神症状^[1]。抑郁症已成为一项重大的公共卫生健康问题,然而目前,其发病机制尚不明确。研究表明,单胺类神经递质系统异常^[2]、微生物-肠-脑轴紊乱^[3]、中枢神经系统炎症^[4]等都参与了抑郁症的发病过程。近年来,越来越多的证据表明,线粒体结构和功能障碍所致的能量代谢障碍及线粒体质量控制体系紊乱也与抑郁症的发病关系密切,深入探索线粒体与抑郁症的内在关联,将为完善抑郁症的发病机制和发掘抗抑郁治疗的新靶点提供新视角。

线粒体是细胞的“动力工厂”,参与能量代谢、细胞存活以及神经系统发育等复杂的生理活动。越来越多研究表明,线粒体功能障碍与抑郁症密切相关,本文将基于此对抑郁症的线粒体机制及其与抗抑郁治疗间的关系进行综述。

1 线粒体能量代谢功能与抑郁症

线粒体通过三羧酸循环及氧化磷酸化过程将生物体内的糖、脂肪及蛋白质三大营养物质的能量代谢连接起来,通过合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)供应了生物体内绝大部分能量需求^[5]。研究^[6]表明,线粒体能量代谢障碍导致的ATP生成减少与抑郁症的发生发展密切相关。Su et al^[7]发现,重度抑郁症患者双侧岛叶、边缘系统及基底神经节等与情绪调节有关的脑区对氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)代谢降低,葡萄糖代谢供给了脑内95%以上的ATP,这提示了中枢神经系统内ATP生成的减少。Moore et al^[8]也证实,抑郁症患者基底神经节中 β -ATP浓度显著下降。还有研究^[9]表明,抑郁症常与糖尿病等代谢综合征同时发生,而线粒体能量代谢障碍导致的ATP生成减少可能在二者的发病过程中起到关键作用。此外,抑郁模型动物肌肉组织中线粒体数量和ATP生成减少^[10],也被认为与精力减退、低动力的躯体症状等动物抑郁表现相关^[11]。这些研究结果表明,线粒体能量代谢障碍导致的ATP生成不足可能参与了抑郁症的发生和发展过程。线粒体产生ATP主要是通过葡萄糖的有氧氧化途径和无氧氧化途径实现。研究^[12]显示,线粒体中葡萄糖有氧氧化途径的抑制和无氧氧化途径的亢进均与抑郁症密切相关。

1.1 葡萄糖有氧氧化途径的抑制与抑郁症 葡萄糖的有氧氧化包括糖酵解、丙酮酸的氧化脱羧、三羧酸循环及氧化磷酸化四个阶段,其中三羧酸循环及氧化磷酸化过程在线粒体内完成。研究^[13]显示,在抑郁症的发病过程中,葡萄糖有氧氧化的各个阶段均受到了不同程度的抑制,而线粒体氧化磷酸化的抑制与抑郁症的发病关系最为密切。

线粒体氧化磷酸化是利用线粒体内膜呼吸链电子传递产生的化学势能,在ATP合酶的参与下推动二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)磷酸化生成ATP的过程,而线粒体呼吸链复合体I、II、III、

2023-05-06 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81671176)

作者单位:海军军医大学基础医学院¹ 学员一大队、² 生理学教研室,上海 200433

作者简介:蒋梦若,女,本科生;

盛 慧,女,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: huisheng7979@126.com

IV和ATP合酶的正常表达是实现线粒体氧化磷酸化的基础^[14]。Ben-Shachar et al^[15]尸检时发现,重度抑郁症患者小脑内呼吸链复合物I中的NDUFV1、NDUFV2、NADUFS1亚基的表达显著降低。动物实验也显示,母婴分离子代抑郁模型及慢性束缚应激抑郁模型大鼠的前额皮质中发现呼吸链复合体III、ATP合酶O亚基、ATP合酶 γ 链的合成减少^[16],而慢性应激抑郁模型大鼠的大脑皮层和小脑中表现出线粒体呼吸链复合物I、III、IV的活性降低^[17]。Alhassen et al^[18]还发现,妊娠期母体应激会导致子代脑内反映线粒体功能障碍、线粒体呼吸链活性减低的重要标志物—2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)的累积,这可能是其子代出现抑郁样行为的重要指标;而乙酰左旋肉碱可以通过增强线粒体的功能和促进ATP的生成逆转该模型大鼠的抑郁样行为。上述研究表明,线粒体呼吸链活性降低导致的氧化磷酸化障碍参与了抑郁症的发病过程。

除了氧化磷酸化过程之外,葡萄糖有氧化其他阶段功能异常也与抑郁症的发生相关。例如,Detka et al^[19]发现妊娠期母体应激的子代抑郁大鼠海马组织中丙酮酸脱氢酶的浓度降低,丙酮酸脱氢酶是有氧化中促进丙酮酸氧化脱羧的关键酶,其浓度降低直接导致了脑内三羧酸循环的抑制和抑郁样行为的出现,提示丙酮酸的氧化脱羧过程可能与抑郁症的发病有关。Filipović et al^[20]也在慢性社会孤立抑郁模型大鼠的海马细胞质和非突触线粒体中发现,参与三羧酸循环的顺乌头酸酶2表达下调,提示三羧酸循环在抑郁症的发病过程受到了抑制。

1.2 葡萄糖无氧化途径的亢进与抑郁症 葡萄糖的无氧化途径也称为糖酵解途径,包括糖酵解和乳酸生成两个阶段。葡萄糖生成的丙酮酸在无氧条件下于细胞质中被还原成乳酸,以满足在缺血、缺氧、线粒体功能障碍等情况下机体的能量需求。

大量临床研究^[21]表明,重度抑郁症患者中枢神经系统内普遍存在葡萄糖无氧化途径的亢进及乳酸的累积,这与线粒体功能障碍引起的葡萄糖代谢由有氧化途径向无氧化途径转变相关。中枢神经系统内乳酸的累积通常指示无氧糖酵解速率的增加,以补偿在缺血、低氧或线粒体功能障碍条件下呼吸链中ATP产生的不足^[22]。并且,线粒体呼吸链的损害也常导致抑郁症患者脑内的葡萄糖代谢从三羧酸循环转变为无氧糖酵解,使得乳酸在中枢神经系统中异常累积^[23]。Bradley et al^[24]也认为青少年

重度抑郁症患者脑室脑脊液中乳酸浓度的增加与脑内线粒体功能的损伤程度正相关。Chu et al^[25]在双相抑郁症患者的尾状核和前扣带回皮质中观察到乳酸/N-乙酰天冬氨酸、乳酸/总肌酸的比值显著升高。此外,妊娠期母体应激的子代抑郁大鼠的前额皮质也表现出了乳酸浓度的升高^[19]。而与之相反,正常大鼠在应激时会降低参与糖酵解途径的蛋白质如Hk1、Gpi、Pfkfb、Aldoa、Eno1等的表达,而升高参与有氧化途径的蛋白质如Uqcrc2、Atp5f1a、Atp5f1b等的表达^[20]。这些研究均表明中枢神经系统内葡萄糖代谢由有氧化途径向无氧化途径转变、葡萄糖无氧化途径的亢进参与了线粒体能量代谢障碍导致抑郁症的过程。

2 线粒体质量控制体系与抑郁症

线粒体质量控制体系包括线粒体生物发生、自噬、融合和分裂等过程,其对于维持线粒体结构功能正常、细胞存活以及神经系统发育等方面起到关键作用^[26]。近年来,越来越多研究表明,线粒体生物发生障碍、自噬水平抑制及融合和分裂紊乱都参与了抑郁症的发病过程。

2.1 线粒体生物发生障碍与抑郁症 线粒体生物发生是细胞对引起能量需求增加的外界应激所产生的一种生理反应,其中,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC-1 α)是诱导线粒体生物发生的核心基因^[26],现将基于PGC-1 α 及其相关基因对线粒体生物发生在抑郁症发生发展过程中所扮演的角色进行阐述。

PGC-1 α 是促进线粒体生物发生的一种关键性转录共激活因子,其在抑郁症患者体内常呈现低表达状态。Ryan et al^[27]在重度抑郁症患者的全血标本中观察到PGC-1 α 的表达水平降低。Alcocer-Gómez et al^[28]同样在抑郁症患者的血单核细胞中发现PGC-1 α 及其下游靶基因如核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)、线粒体转录因子(mitochondrial transcription factor A, TFAM)的表达下调,说明PGC-1 α 的低表达导致的线粒体生物发生障碍可能是抑郁症的发病机制之一。动物研究^[29]显示,母体在妊娠期遭遇应激刺激子代抑郁大鼠海马和前额皮质中PGC-1 α 的表达水平降低,线粒体生物发生障碍。Wu et al^[30]同样发现慢性不可预测性轻度应激抑郁模型大鼠海马中PGC-1 α 的表达下调,而姜黄素可以通过增强PGC-1 α 的表达,促进线粒

体的生物发生来缓解大鼠的抑郁样行为。除此之外,PGC-1 α 相关的其他基因,如 5'-AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、核因子红细胞 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、乙酰化酶 1(Sirtuin 1, SIRT1)在抑郁模型动物中的表达水平也降低^[31]。有研究报道,妊娠期母体应激导致子代抑郁的模型大鼠海马中 AMPK、Nrf2 表达下调,AMPK/PGC-1 α /Nrf2 通路活性降低^[32],线粒体数量减少,提示海马内线粒体生物发生的抑制,而抗抑郁药白藜芦醇能通过诱导 AMPK 的活化,增强 PGC-1 α 的表达,进而促进线粒体发生,改善大鼠的抑郁样行为^[33]。Lei et al^[34]通过敲低小鼠前额皮质中的 SIRT1,降低了线粒体的密度,成功诱导了小鼠的抑郁样行为,而通过注射 SIRT1 激活剂(SRT2104)可以逆转这种抑郁样行为。

上述研究表明,线粒体生物发生障碍,其相关基因如 PGC-1 α 、AMPK、Nrf2、SIRT1 等的表达异常参与了抑郁症的发病过程。

2.2 线粒体自噬过程抑制与抑郁症 严重受损的线粒体可以通过线粒体自噬过程选择性地自我降解,以防止细胞凋亡,维持细胞稳态^[35]。中枢神经系统内线粒体自噬途径的障碍可能会引发缺陷线粒体的逐渐累积,进而参与抑郁症等神经精神系统疾病的发生发展过程。

线粒体自噬通路包括 PTEN 诱导的假定激酶 1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)/Parkin 通路和线粒体自噬受体介导的通路,其中 PINK1/Parkin 通路是受损线粒体的泛素(ubiquitin, Ub)依赖性自噬通路,PINK1 通过招募并磷酸化 Parkin 及 Ub 至去极化的线粒体外膜上促进线粒体自噬^[36]。Liu et al^[37]发现妊娠期母体应激会降低子代大鼠海马中 PINK1 的表达,导致线粒体自噬异常,这可能是子代抑郁的重要机制之一。Agnihotri et al^[38]也发现 PINK1 缺陷导致的线粒体清除障碍,降低了慢性束缚应激诱导小鼠抑郁样行为的阈值,说明线粒体自噬过程的抑制可能参与了抑郁症的发病过程。

除了 Ub 依赖性途径外,线粒体自噬受体也可以直接诱导线粒体自噬,包括 BCL2 相互作用的蛋白 3 样(BCL2/adenovirus E1B interacting protein 3-like, BNIP3L/NIX)和 BCL2 和腺病毒 E1B 19 ku 相互作用蛋白 3(BCL2/adenovirus E1B 19 ku interacting protein 3, BNIP3)等。NIX 和 BNIP3 均为线粒体的外膜蛋白,在细胞死亡、自噬和线粒体自噬中发

挥关键作用^[39]。Choi et al^[40]发现高糖皮质激素能通过下调海马神经元、SH-SY5Y 细胞和 ICR 小鼠中 NIX 的表达来抑制线粒体自噬,降低线粒体呼吸功能和突触密度,而利用 NIX 增强剂预处理可以逆转糖皮质激素所诱导的线粒体损伤,缓解小鼠的抑郁样行为。Tohda et al^[41]也发现三环类抗抑郁药丙咪嗪在改善习得性无助抑郁模型小鼠抑郁样行为的同时,上调了小鼠前额皮质中 BNIP3 mRNA 水平,说明抗抑郁药可以通过逆转线粒体自噬的障碍来治疗抑郁症。

综上所述,线粒体自噬过程的抑制,线粒体自噬相关基因如 PINK1、NIX 和 BNIP3 的表达异常也参与了抑郁症的病理生理过程。

2.3 线粒体融合分裂紊乱与抑郁症 线粒体融合分裂指的是线粒体内膜和外膜互相融合或者分离以维持线粒体正常形态的过程,线粒体融合使得基因产物能在线粒体之间转移以替换受损线粒体内容物,线粒体分裂在隔离不可逆性受损线粒体及产生新的线粒体方面至关重要,二者在环境压力下互相协调以维持线粒体群的正常功能^[42-43]。有研究显示,线粒体融合、裂变过程的失衡也与抑郁症的发病相关。

线粒体融合蛋白(mitofusin, Mfn)是线粒体外膜上一种具有鸟苷三磷酸酶活性的跨膜蛋白,其是线粒体融合的重要指标^[44]。Goetzl et al^[45]在重症抑郁症患者神经元源性细胞外囊泡(neuron-derived extracellular vesicles, NDEVs)中观察到线粒体融合蛋白 mitofusin-2(Mfn-2)的表达降低,而在选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗 8 周后,Mfn-2 水平恢复正常。Liu et al^[46]也在慢性轻度不可预见性应激和糖皮质激素诱导的抑郁模型大鼠脑内发现线粒体融合蛋白 Mfn-1、Mfn-2 的表达降低。然而,Feng et al^[47]发现妊娠期母体应激导致的子代抑郁大鼠海马中 Mfn-1、Mfn-2 的表达显著增加。这种 Mfn-1、Mfn-2 异常表达的变化被认为与抑郁症的异质性相关,但上述研究均提示了线粒体融合过程的异常参与了线粒体质量控制体系紊乱导致抑郁症的过程。

动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein-1, Drp-1)是应激条件下富集于线粒体外膜上的 GTP 酶,其是触发线粒体裂变的关键基因^[42]。Chen et al^[48]发现链脲佐菌素诱导的抑郁模型小鼠海马和前额皮质中 Drp-1 的表达上调,提示抑郁模型小鼠中存在线粒体分裂过程的激活。也有研究^[47]报道,妊娠期母体应激导致的子代抑郁大鼠海马中 Drp-1

表达增强,线粒体分裂增加,而这种线粒体分裂的异常和抑郁样行为可以被二十二碳六烯酸所逆转。

上述研究表明,线粒体融合、分裂过程的紊乱也参与了抑郁症的病理生理过程。

3 改善线粒体功能与抗抑郁治疗的关系

经典的抗抑郁治疗药物,如三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、选择性 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs),主要是基于改善单胺类、儿茶酚胺类神经递质系统的异常^[49],而近年来,越来越多的研究也开始基于改善线粒体功能,包括改善线粒体能量代谢和质量控制体系来探讨抗抑郁治疗的新机制。

3.1 基于改善线粒体能量代谢的抗抑郁治疗 研究发现,很多经典的抗抑郁药能通过增强线粒体呼吸链的活性来促进中枢神经系统内葡萄糖的有氧氧化及 ATP 的生成,这可能也使其发挥抗抑郁疗效的重要机制之一。Glombik et al^[50]发现 TCAs 类抗抑郁药噻奈普汀,能通过上调大鼠前额皮质中线粒体呼吸链复合体Ⅲ的表达发挥抗抑郁效应。Scaini et al^[51]发现长期服用 SSRIs 类抗抑郁药帕罗西汀能增加海马、纹状体中复合体Ⅰ、Ⅱ的活性,而 SNRIs 类抗抑郁药文拉法辛可增加海马、纹状体中复合体Ⅱ的活性和前额皮质中复合体Ⅳ的活性,这说明了传统抗抑郁药物也能通过增强情绪调节关键脑区中呼吸链复合物的表达来促进线粒体能量代谢,发挥抗抑郁疗效。

除了改善线粒体呼吸链功能外,影响葡萄糖有氧氧化的其他阶段也可能是经典抗抑郁药物的作用机制之一。例如,有研究显示,SNRIs 类抗抑郁药氟西汀能通过上调大鼠前额皮质中丙酮酸脱氢酶的表达来促进能量代谢,进而缓解妊娠期母体应激模型的后代大鼠的抑郁样行为^[52],其也能通过上调海马细胞质中甘油醛-3-磷酸脱氢酶的表达,将能量代谢引导至三羧酸循环及非突触线粒体中的氧化磷酸化,从而发挥其抗抑郁效应^[53]。

综上,基于线粒体能量代谢的障碍,促进中枢神经系统内葡萄糖的有氧氧化为临床的抗抑郁治疗新机制提供了新的视角。

3.2 基于改善线粒体质量控制体系的抗抑郁治疗

研究表明,很多抗抑郁药也能通过逆转线粒体相

关基因的异常表达来调控线粒体质量控制体系,从而发挥抗抑郁效应。在线粒体生物发生方面,Glombik et al^[54]发现 SNRIs 类抗抑郁药氟西汀能通过上调抑郁模型大鼠海马中 DJ-1 的表达,刺激 PGC-1 α 的活化,进而促进海马和前额皮质中线粒体的生物发生,从而改善大鼠的抑郁样行为。有研究^[55]表明,SSRIs 类抗抑郁药帕罗西汀也能通过激活 AMPK 及 PGC-1 α 来促进线粒体的生物发生、细胞葡萄糖的摄取及 ATP 的生成。此外,还有研究^[56]报道,天然抗氧化剂白藜芦醇能通过增加慢性轻度不可预测性应激大鼠海马中 PGC-1 α 和 SIRT1 的表达,来促进线粒体生物合成并提高海马 ATP 水平,进而发挥抗抑郁效应。这些研究提示了改善线粒体生物发生在药物的抗抑郁效应中并非偶然现象^[56]。

在线粒体自噬方面,Shu et al^[57]发现 SNRIs 类抗抑郁药氟西汀可通过促进 Parkin 从细胞质转运至线粒体来降解重组人线粒体外膜转位酶 20 (TOMM20),从而增加星形胶质细胞中线粒体自噬通量及受损线粒体的清除,减少糖皮质激素诱导的活性氧积累。而在体外实验中,中草药冬凌草甲素能通过增强海马星形胶质细胞中的线粒体自噬^[58],来减轻脂多糖诱导的线粒体损伤中活性氧堆积所致的细胞损害^[49],其在体内实验中也能缓解脂多糖诱导的小鼠抑郁样行为^[58]。此外,在线粒体融合、裂变方面,Suwanjang et al^[59]发现中草药天文草能通过逆转慢性应激抑郁模型大鼠海马中线粒体裂变蛋白 Drp-1 的上调,恢复线粒体功能,缓解模型大鼠的抑郁样行为。

综上,基于线粒体质量控制体系的紊乱,促进中枢神经系统内线粒体的生物发生、受损线粒体的自噬及平衡线粒体的融合分裂过程也可为临床的抗抑郁治疗提供新思路。

4 结语

近年来,越来越多研究表明,线粒体功能障碍与抑郁症的发生发展密切相关,在抑郁症患者及抑郁动物模型上均可观察到线粒体能量代谢的障碍和线粒体质量控制体系的紊乱,而针对线粒体的抗抑郁治疗手段也在被不断挖掘。然而,关于抑郁症的线粒体机制仍有很多问题尚未阐明,例如,线粒体功能障碍导致抑郁情绪的主要机制及其涉及的信号通路和具体靶点仍不明确,抑郁症的线粒体机制与其他的经典机制,如单胺类神经递质系统异常、下丘脑-

垂体-肾上腺轴功能亢进等存在的内在关联也需要进一步的探索研究。未来,随着对抑郁症线粒体机制研究的不断深入,线粒体也将作为新靶点为临床的抗抑郁治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Monroe S M, Harkness K L. Major depression and its recurrences: Life course matters [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022, 18: 329–57.
- [2] Dong Z, Xie Q, Xu F, et al. Neferine alleviates chronic stress-induced depression by regulating monoamine neurotransmitter secretion and gut microbiota structure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 974949.
- [3] Mlynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9):1921
- [4] Ji C, Tang Y, Zhang Y, et al. Microglial glutaminase 1 deficiency mitigates neuroinflammation associated depression [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 99: 231–45.
- [5] Kramer P, Bressan P. Our (mother's) mitochondria and our mind [J]. *Perspect Psychol Sci*, 2018, 13(1): 88–100.
- [6] Guo W, Tang Z Y, Cai Z Y, et al. Iptakalim alleviates synaptic damages *via* targeting mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in depression [J]. *Faseb J*, 2021, 35(5): e21581.
- [7] Su L, Cai Y, Xu Y, et al. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies [J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14: 321.
- [8] Moore C M, Christensen J D, Lafer B, et al. Lower levels of nucleoside triphosphate in the basal ganglia of depressed subjects: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(1): 116–8.
- [9] Davis S, Kaulfers A, Lochman J, et al. Depressive symptoms, perceived stress, and cortisol in school-age children with type 1 diabetes: A pilot study [J]. *Biol Res Nurs*, 2019, 21(2): 166–72.
- [10] Zitkovsky E K, Daniels T E, Tyrka A R. Mitochondria and early-life adversity [J]. *Mitochondrion*, 2021, 57: 213–21.
- [11] Chung J, Lee S, Park M, et al. Investigation of mitochondrial DNA copy number in patients with major depressive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 282: 112616.
- [12] Liu S. Metabonomic profile and signaling pathway prediction of depression-associated suicidal behavior [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 269.
- [13] Arzola E, Xiong W C, Mei L. Stress reduces extracellular ATP in the prefrontal cortex and activates the prefrontal cortex-lateral habenula pathway for depressive-like behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(3): 172–4.
- [14] Vercellino I, Sazanov L A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2): 141–61.
- [15] Ben-Shachar D, Karry R. Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression [J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3676.
- [16] Van Zyl P J, Dimatelis J J, Russell V A. Behavioural and biochemical changes in maternally separated Sprague-Dawley rats exposed to restraint stress [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(1): 121–33.
- [17] Emmerzaal T, Preston G, Geenen B, et al. Impaired mitochondrial complex I function as a candidate driver in the biological stress response and a concomitant stress-induced brain metabolic reprogramming in male mice [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 176.
- [18] Alhassen S, Chen S, Alhassen L, et al. Intergenerational trauma transmission is associated with brain metabolotranscriptome remodeling and mitochondrial dysfunction [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 783.
- [19] Detka J, Kurek A, Kucharczyk M, et al. Brain glucose metabolism in an animal model of depression [J]. *Neuroscience*, 2015, 295: 198–208.
- [20] Filipović D, Perić I, Costina V, et al. Social isolation stress-resilient rats reveal energy shift from glycolysis to oxidative phosphorylation in hippocampal nonsynaptic mitochondria [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117790.
- [21] Ernst J, Hock A, Henning A, et al. Increased pregenual anterior cingulate glucose and lactate concentrations in major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(1): 113–9.
- [22] Gouriou Y, Alam M, Harhous Z, et al. ANT2-Mediated ATP import into mitochondria protects against hypoxia lethal injury [J]. *Cells*, 2020, 9(12):2542.
- [23] Kuang H, Duong A, Jeong H, et al. Lactate in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(8): 546–55.
- [24] Bradley K A, Mao X, Case J A, et al. Increased ventricular cerebrospinal fluid lactate in depressed adolescents [J]. *Eur Psychiatry*, 2016, 32: 1–8.
- [25] Chu W J, Delbello M P, Jarvis K B, et al. Magnetic resonance spectroscopy imaging of lactate in patients with bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 213(3): 230–4.
- [26] Pickles S, Vigić P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170–85.
- [27] Ryan K M, Patterson I, McLoughlin D M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 alpha in depression and the response to electroconvulsive therapy [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(11): 1859–68.
- [28] Alcocer-Gómez E, Núñez-Vasco J, Casas-Barquero N, et al. Gene expression profile in major depressive disorder shows reduced mitochondrial biogenesis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(7): 636–8.
- [29] Głombik K, Stachowicz A, Ślusarczyk J, et al. Maternal stress predicts altered biogenesis and the profile of mitochondrial proteins in the frontal cortex and hippocampus of adult offspring rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 60: 151–62.
- [30] Wu Y, Sun F, Guo Y, et al. Curcumin relieves chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior through the PGC-1 α /FND5/BDNF pathway [J]. *Behav Neurol*, 2021,

- 2021; 2630445.
- [31] Jin X, Zhu L, Lu S, et al. Baicalin ameliorates CUMS-induced depression-like behaviors through activating AMPK/PGC-1 α pathway and enhancing NIX-mediated mitophagy in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175435.
 - [32] Cao K, Zheng A, Xu J, et al. AMPK activation prevents prenatal stress-induced cognitive impairment: modulation of mitochondrial content and oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 75: 156–66.
 - [33] Diaz-Gerevini G T, Repossi G, Dain A, et al. Beneficial action of resveratrol: How and why? [J]. *Nutrition*, 2016, 32(2): 174–8.
 - [34] Lei Y, Wang J, Wang D, et al. SIRT1 in forebrain excitatory neurons produces sexually dimorphic effects on depression-related behaviors and modulates neuronal excitability and synaptic transmission in the medial prefrontal cortex [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(5): 1094–111.
 - [35] Jetto C T, Nambiar A, Manjithaya R. Mitophagy and neurodegeneration: Between the knowns and the unknowns [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 837337.
 - [36] Malpartida A B, Williamson M, Narendra D P, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: From mechanism to therapy [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(4): 329–43.
 - [37] Liu W, Wang H, Xue X, et al. OGT-related mitochondrial motility is associated with sex differences and exercise effects in depression induced by prenatal exposure to glucocorticoids [J]. *J Affect Disord*, 2018, 226: 203–15.
 - [38] Agnihotri S K, Sun L, Yee B K, et al. PINK1 deficiency is associated with increased deficits of adult hippocampal neurogenesis and lowers the threshold for stress-induced depression in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 363: 161–72.
 - [39] Sulkshane P, Ram J, Thakur A, et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia [J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102047.
 - [40] Choi G E, Lee H J, Chae C W, et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy protects against glucocorticoid-induced synapse defects [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 487.
 - [41] Tohda M, Mingmalairak S, Murakami Y, et al. Enhanced expression of BCL2/adenovirus E1B 19-kDa-interacting protein 3 mRNA, a candidate for intrinsic depression-related factor, and effects of imipramine in the frontal cortex of stressed mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(1): 53–7.
 - [42] Tatsuta T, Langer T. Quality control of mitochondria: protection against neurodegeneration and ageing [J]. *Embo J*, 2008, 27(2): 306–14.
 - [43] Adebayo M, Singh S, Singh A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: The fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. *Faseb J*, 2021, 35(6): e21620.
 - [44] Dorn G W, Dang X. Predicting mitochondrial dynamic behavior in genetically defined neurodegenerative diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1049.
 - [45] Goetzl E J, Wolkowitz O M, Srihari V H, et al. Abnormal levels of mitochondrial proteins in plasma neuronal extracellular vesicles in major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7355–62.
 - [46] Liu W, Zhou C. Corticosterone reduces brain mitochondrial function and expression of mitofusin, BDNF in depression-like rodents regardless of exercise preconditioning [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(7): 1057–70.
 - [47] Feng Z, Zou X, Jia H, et al. Maternal docosahexaenoic acid feeding protects against impairment of learning and memory and oxidative stress in prenatally stressed rats: possible role of neuronal mitochondria metabolism [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(3): 275–89.
 - [48] Chen C, Wang Y, Zhang J, et al. Contribution of neural cell death to depressive phenotypes of streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(6): 723–30.
 - [49] Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo J A, Estevez-Cabrera M M, et al. Depression and pain: Use of antidepressants [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(2): 384–402.
 - [50] Głombik K, Stachowicz A, Olszanecki R, et al. The effect of chronic tianeptine administration on the brain mitochondria: direct links with an animal model of depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7351–62.
 - [51] Scaini G, Maggi D D, De-Nês B T, et al. Activity of mitochondrial respiratory chain is increased by chronic administration of antidepressants [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2011, 23(3): 112–8.
 - [52] Głombik K, Stachowicz A, Trojan E, et al. Mitochondrial proteomics investigation of frontal cortex in an animal model of depression: Focus on chronic antidepressant drugs treatment [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(2): 322–30.
 - [53] Schmidt C A. Prescription drugs and mitochondrial metabolism [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(4): BSR20211813.
 - [54] Głombik K, Stachowicz A, Trojan E, et al. Evaluation of the effectiveness of chronic antidepressant drug treatments in the hippocampal mitochondria - A proteomic study in an animal model of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 78: 51–60.
 - [55] Jeong J, Park M, Yoon J S, et al. Requirement of AMPK activation for neuronal metabolic-enhancing effects of antidepressant paroxetine [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(7): 424–8.
 - [56] Shen J D, Zhang Y W, Wang B Y, et al. Effects of resveratrol on the levels of ATP, 5-HT and GAP-43 in the hippocampus of mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 735: 135232.
 - [57] Shu X, Sun Y, Sun X, et al. The effect of fluoxetine on astrocyte autophagy flux and injured mitochondria clearance in a mouse model of depression [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 577.
 - [58] Li C, Zhu Y, Wu Y, et al. Oridonin alleviates LPS-induced depression by inhibiting NLRP3 inflammasome *via* activation of autophagy [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 813047.
 - [59] Suwanjang W, Ruankham W, Chetsawang B, et al. *Spilanthes acmella* Murr. ameliorates chronic stress through improving mitochondrial function in chronic restraint stress rats [J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105083.