

线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用

刘少博¹, 令狐婷¹, 高耀¹, 田俊生^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

(1. 山西大学中医药现代研究中心, 山西太原 030006; 2. 山西大学地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西太原 030006)

摘要: 抑郁症是一种以心境障碍为主要临床特征的常见精神类疾病, 严重危害人类健康。近年来, 越来越多的研究表明抑郁症患者体内线粒体功能、结构等出现异常, 而线粒体超微结构的变化可导致机体能量代谢障碍, 遂提出线粒体能量代谢障碍可能是抑郁症的发病机制之一。本文从线粒体结构、功能、复合体、分子水平等方面综述线粒体能量代谢与抑郁内在关联及潜在机制, 为了解抑郁症发病机制、发现抗抑郁药物作用的可能靶点提供参考。

关键词: 抑郁症; 线粒体; 能量代谢障碍; 发病机制

中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)02-0195-06

The key role of mitochondrial energy metabolism disorder in the pathogenesis of depression

LIU Shao-bo¹, LING-HU Ting¹, GAO Yao¹, TIAN Jun-sheng^{1,2*}, QIN Xue-mei^{1,2*}

(1. Modern Research Center of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China; 2. Key Laboratory of Research and Utilization of Functional Substances in Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract: Depression is a common mental illness with mood disorders as the main clinical feature. In recent years numerous studies have shown that mitochondrial function and structure are abnormal in patients with depression, and changes in mitochondrial ultrastructure can lead to energy metabolism disorders in the body. It is suggested that 'mitochondrial energy metabolism disorder' may be the pathogenesis of depression. This paper reviews the intrinsic association of mitochondrial energy metabolism with depression and notes potential mechanisms from the standpoint of mitochondrial structure and function on the molecular level. We provide a reference for understanding the pathogenesis of depression and identifying the possible targets of antidepressant drugs.

Key words: depression; mitochondria; energy metabolism disorder; pathogenesis

抑郁症 (depression) 是一种常见的精神病理状态或情绪障碍综合征, 以显著而持久的心境低落为主要临床特征, 是心境障碍的主要类型, 是医学领域研究的热点问题之一^[1,2]。据估计到 2030 年抑郁症所占伤残

损失健康生命比例将达到全球第 1 位^[3]。许多学者对抑郁症进行了深入研究, 发现其是一种由多种因素引起的疾病, 其发病机制复杂, 主要包括单胺类神经递质假说及受体假说: 大脑中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 与去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 功能不足及二者相应的受体功能的失衡是导致抑郁症的主要因素^[4]; 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA) 假说: 抑郁症患者的临床症状与 HPA 轴的活跃程度关系密切, 临床给予治疗后患者症状减轻, 且促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH), 促肾上腺皮质激素 (adreno-

收稿日期: 2019-08-01; 修回日期: 2019-10-10.

基金项目: 国家科技重大专项 (2017ZX09301047); 山西省科技重点研发计划 (201903D321210); 山西省重点实验室项目 (201605D111004); 山西省科技创新重点团队项目 (201605D131045-18); 山西省应用基础研究项目 (201801D121291).

*通讯作者 Tel: 86-351-7019297, E-mail: jstian@sxu.edu.cn;

Tel: 86-351-7018379, E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0623

corticotrophic hormone, ACTH), 皮质醇表达下降^[5]; 细胞分子机制假说: 磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)-蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC)-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的信号传导失衡可导致抑郁症的发生, 部分抗抑郁药物可通过增强 G 蛋白偶联受体 AC-环磷腺苷 (adenosine cyclophosphate, cAMP)-PKA 信号通路的活性治疗抑郁症^[6]; 细胞因子及兴奋性氨基酸假说: 细胞因子通过降低神经递质功能, 激活 HPA 轴, 使其出现过度损伤, 兴奋性氨基酸系统以 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体系统及代谢型谷氨酸 (metabotropic glutamate, mGlu) 受体系统为主, 此系统功能失调与抑郁症的发病有着密切关系^[7]。上述机制均是从神经生化角度阐释抑郁症的发病机制, 近年来有部分学者提出了导致抑郁症发病的另一种假说—能量代谢障碍假说: 临床研究表明, 单向抑郁症患者脑内葡萄糖代谢减少, 表明神经元活动被限制, 产能减少, 参与了抑郁症的发生, Gardner 等^[8]在对抑郁症患者的肌肉组织进行研究时发现, 低三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 水平与严重的躯体症状密切相关; Allaman 等^[9]对抑郁症患者的脑部进行了正电子发射断层显像研究, 发现脑部葡萄糖代谢显著降低。上述结果表明, 能量代谢障碍可能与抑郁症的发生发展有关。

生物体内糖类、脂肪、蛋白质三大营养物质主要在线粒体内通过三羧酸循环进行氧化磷酸化进而产生能量, 故线粒体是三大营养物质的代谢枢纽和最终通路。抑郁症的发病与能量代谢障碍有关, 而代谢产能主要在线粒体中进行, 所以线粒体能量代谢功能障碍与抑郁症的发病密切相关。本文旨在综述线粒体能量代谢与抑郁内在关联及潜在机制, 为了解抑郁症发病机制、发现抗抑郁药物作用的可能靶点提供参考。

研究表明线粒体功能和形态异常、复合体与辅酶 Q10 活性改变、能量代谢分子水平变化等都会引起能量代谢异常, 进而引发抑郁症状, 且线粒体内能量代谢异常程度也与精神症状的严重程度密切相关。尤其是在抑郁患者的外周和中枢组织中, 均出现了线粒体能量代谢障碍症状。所以探究抑郁症与线粒体能量代谢的关系具有重要意义。

1 线粒体功能和形态异常与抑郁症

正常细胞的能量代谢主要发生在线粒体内, 所以线粒体功能正常与否, 直接关系到体内能量代谢的正常进行, 抑郁症的发病机制与线粒体的功能和形态变化密切相关。Amini-Khoei 等^[10]在研究母婴分离模型大鼠的抑郁行为时发现, 该模型能够诱导海马内线粒

体功能异常, 导致海马中 ATP 含量下降等, 给予催产素后可改善线粒体功能, 回调 ATP 水平。Yuan 等^[11]在研究抑郁症肝郁脾虚病机中观察到, 慢性不可预知性温和应激模型 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 大鼠的前额叶细胞和肝细胞线粒体可见数目较正常组明显减少, 且分布稀疏, 多数外膜完整, 内嵴紊乱或溶解消失, 基质疏松, 线粒体肿胀, 部分呈空泡变性, 给予中药醒脾解郁方后, 前额叶细胞和肝细胞线粒体数目明显增多, 呈卵圆形或圆形, 分布密集, 外膜完整, 内嵴较为明显, 表明中药醒脾解郁方可能通过改善线粒体形态发挥抗抑郁作用。研究^[12]发现抑郁模型大鼠体内线粒体蛋白质组结构改变, 线粒体形态异常, 给予抗抑郁药物后, 线粒体形态恢复正常, 谷氨酸脱氢酶等蛋白表达增加。Karabatsiakos 等^[13]招募了 22 名抑郁症患者, 检测其外周血单个核细胞中线粒体呼吸作用, 并使用高分辨率呼吸量测定法与 22 名健康对照进行比较, 发现抑郁症患者线粒体功能明显受损: 常规和非耦合呼吸以及备用呼吸能力、耦合效率和 ATP 周转相关呼吸作用显著降低, 此外, 线粒体呼吸活性与抑郁症状的严重程度呈负相关, 尤其是疲劳等低动力症状。

上述研究表明, 抑郁症患者或模型动物体内线粒体功能和结构确实发生了显著变化, 具体表现为分布稀疏, 内嵴紊乱或溶解消失, 基质疏松, 线粒体肿胀, 部分呈空泡变性, 这些变化可导致 ATP 含量降低、常规和非耦合呼吸指数异常, 最终造成线粒体能量代谢障碍。线粒体功能和结构异常, 在外周表现为疲劳等躯体症状, 在中枢表现为神经损伤。部分研究证实给予药物后, 线粒体形态恢复, 抑郁症状减轻, 提示药物可能通过改善线粒体形态发挥抗抑郁作用, 此结果支持了线粒体异常可导致抑郁症发生的假说。细胞线粒体产生的能量为细胞各种代谢活动所必需, 一旦其功能和形态异常, 必然会对机体产生影响, 所以关注抑郁症患者体内线粒体功能和形态变化对研究抑郁症的发病机制和探索新型疗法至关重要。

2 线粒体复合体与抑郁症

线粒体复合体分为复合体 I、复合体 II、复合体 III 和复合体 IV, 它们是呼吸链中不可或缺的组成部分, 这四种复合体的活性变化关系到线粒体能量代谢的正常产生。一些对线粒体复合体的研究证明了线粒体复合体的活性变化可能参与了抑郁症的病理生理机制。研究^[14]发现抑郁症患者体内线粒体复合体活性较健康组明显降低, 服用氟西汀和地西帕明后, 患者体内线粒体复合体活性增加, 脑能量代谢得到改善, 抑郁症状明显减轻。Madrigal 等^[15]在研究线粒体呼吸链复合物对慢性抑郁应激暴露下的大鼠的易感性时发现, 在成年大

鼠被慢性应激的第7天, 脑皮质线粒体复合体 I、II、III 的活性显著下降了 69%, 慢性应激两周后复合体 II、III 的活性下降了 67%。Aguiar 等^[16]在研究嗅球切除诱导的抑郁大鼠模型时发现, 与假手术组相比, 模型组线粒体复合体 I、II、III 和 IV 活性明显降低, 用姜黄素处理后, 复合体 I、II 和 IV 活性显著增加。de Sousa 等^[17]招募了 22 名双相情感障碍抑郁患者, 研究锂对其白细胞线粒体复合体 I 活性的影响, 与 24 名健康受试者比较, 发现 80% 的患者对治疗有反应, 56% 的患者症状得到缓解, 首次证实了锂显著增加线粒体复合体 I 的活性, 且治疗后血浆锂水平与线粒体复合体 I 活性明显相关。Ben-Shachar 等^[18]在研究抑郁症患者尸体脑部切片时发现, 抑郁症患者与健康组相比较, 患者小脑部位线粒体复合体 I 的 3 个亚基 NDUFV1, NDUFV2 和 NADUFS1 表达量均下降。

综上所述, 在细胞呼吸链中的电子传递有着严格的方向和顺序, 即电子从氧化还原电位较低的传递体依次通过氧化还原电位较高的传递体逐步流向氧分子递氢体与电化学梯度的建立, 线粒体复合体 (I~IV) 在此充当电子载体和递氢体的角色, 故线粒体复合体 (I~IV) 活性一旦发生改变, 将直接影响 ATP 的产生, 导致线粒体能量代谢障碍。而在抑郁症模型大鼠和临床患者脑中线粒体复合体 (I~IV), 尤其是线粒体复合体 I 活性被显著抑制; 且组成 4 种复合体的部分亚基表达量也发生了变化。在给予抑郁症模型大鼠药物治疗后, 抑郁症状改善, 复合体活性增强, 表明线粒体复合体的改变可导致抑郁症。所以, 线粒体复合体 (I~IV) 活性改变与抑郁症发生发展有着密切的联系。

3 辅酶 Q10 活性与抑郁症

辅酶 Q10 是机体唯一的辅酶 Q 类物质, 在电子传递过程中具有重要作用。辅酶 Q10 从线粒体复合体 I 和复合体 II 接受氢, 将质子释放至线粒体基质内, 电子传递给细胞色素, 通过这一过程促进氧化磷酸化及电子的主动转移, 由此形成机体能量贮存的主要物质 ATP^[19]。辅酶 Q10 已被证实具有抗氧化^[20]、清除自由基^[21]、提高免疫力^[22]等功能。随着现代医学研究的不断深入, 发现辅酶 Q10 与抑郁症的发病密切相关。Aboul-fotouh^[23]在研究辅酶 Q10 对抑郁症大鼠的治疗作用时发现, 辅酶 Q10 对慢性应激 (chronic stress, CRS) 大鼠具有显著地抗抑郁作用, 并且能够防止 CRS 引起的海马体氧化/亚硝基 DNA 损伤。

辅酶 Q10 是一种脂溶性抗氧化剂, 它除了具有抗氧化、清除自由基、提高人体免疫力等常规功能外, 还具有通过递氢和电子传递进而控制能量代谢的功能。上述研究表明, 抑郁症模型大鼠体内辅酶 Q10 水平发

生变化, 给予辅酶 Q10 治疗后抑郁症状显著减轻, 说明辅酶 Q10 在线粒体能量代谢能方面发挥着重要作用。

4 线粒体能量代谢分子水平在抑郁症中的变化

抑郁症的发病机制可能与线粒体能量代谢分子水平的变化有关, 线粒体能量代谢分子水平的研究包括线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA), ATP 合成, 线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 变化, 氧自由基的产生等。

4.1 线粒体 DNA 缺陷和数量减少 mtDNA 是线粒体中的遗传物质, 是在细胞线粒体内发现的脱氧核糖核酸特殊形态, 一个线粒体中一般有多个 DNA 分子。线粒体 DNA 中的大量缺失可由氧化应激引起, 导致恶性循环, 增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 损伤并降低线粒体功能, 从而导致进一步的氧化应激^[24]。线粒体 DNA 突变可导致线粒体功能障碍, 这可能与抑郁症的发病机制有关^[25]。Kasahara 等^[26]通过对转基因小鼠的研究显示, 大脑中线粒体 DNA 缺陷可导致心境障碍。Cai 等^[27]对小鼠进行应激 4 周后, 检测小鼠体内的线粒体 DNA 拷贝数和端粒 DNA 长度, 发现抑郁模型小鼠唾液、血液和肝脏中的线粒体 DNA 数量均增加, 且线粒体长度均减小; 而线粒体 DNA 在肌肉中显著下降, 在海马体中无显著变化, 端粒 DNA 在肌肉和海马体重均无显著变化, 这些发现表明, mtDNA 数量增加可导致抑郁症, 对理解压力如何导致该疾病具有重要意义。Kato 等^[28]在前期研究的基础上, 调查了与躁郁症相关的 mtDNA 多态性, 通过限制性片段长度多态性方法在 135 位躁郁症患者和 187 位对照受试者中研究了 mtDNA 多态性与躁郁症的关联, 发现 mtDNA 中的 5178C/10398A 单体型可能是躁郁症发病机制之一。线粒体是母系遗传, 其 DNA 稳定性远不及细胞核内的 DNA, 更易产生突变, 大脑中线粒体 DNA 突变会影响大脑的神经功能, 上述研究表明, 抑郁症患者和模型动物体内线粒体 DNA 数量发生改变, 且线粒体基因序列改变可导致抑郁症的发生。

4.2 ATP 水平降低 线粒体是 ATP 生成中起关键作用的细胞器^[29]。ATP 是在质子梯度条件下, 由 ATP 合酶催化磷酸化腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 而来^[30,31], ATP 水平的高低与抑郁症的发病机制具有密切关系, 有研究证明抑郁症患者的额叶、颞叶中的 pH 和高能磷酸化合物 (如磷酸肌酸和 ATP) 水平比健康受试者低^[32-34]; Esmacili 等^[35]给予抑郁模型大鼠药物治疗后, 蔗糖偏爱率增加, 抑郁和焦虑行为减轻, 其 ATP 含量升高。Cao 等^[36]采用炎性细胞因子诱导剂脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导抑郁模型小鼠, 发现模型组前额叶组织 ATP 含量降低, 进而得出能量代

谢紊乱参与了抑郁症病理生理的结论。Gardner 等^[37]经过研究发现,重度抑郁症患者肌肉内的 ATP 产生速率和线粒体酶比例显著低于健康受试者。ATP 是机体能量来源,对神经系统的活动更是起到了关键作用。大脑中 ATP 水平的变化可直接影响神经功能,从而改变机体的行为和认识活动,上述结果表明在抑郁症患者和模型动物体内普遍存在 ATP 产生速率和水平偏低的现象,且服用 ATP 后抑郁行为明显减轻,说明 ATP 水平的变化确实可导致抑郁症的发生与恢复。

4.3 线粒体膜电位下降 在呼吸氧化过程中,线粒体将产生的能量以电化学势能形式储存于内膜,在内膜两侧造成质子及其他离子浓度的不对称分布而形成 MMP。正常的 MMP 是维持线粒体进行氧化磷酸化、产生三磷酸腺苷的先决条件, MMP 的稳定有利于维持细胞的正常生理功能。有研究显示,抑郁症可导致线粒体膜电位下降^[38]; Moreno 等^[39]用流式细胞术评估了 30 名未治疗的抑郁症患者和 30 名对照受试者的血小板膜电位变化情况,发现抑郁症组和对照组的血小板膜电位水平具有显著性差异。

线粒体膜电位为线粒体产能所必需,膜电位下降既可导致 ATP 合成终止,还可使细胞质内的 ATP 快速水解,从而导致 ATP 耗竭,钙离子内流,细胞凋亡。上述结果与前述中抑郁症机体内 ATP 水平偏低的结论相符合,说明线粒体膜电位异常可通过改变 ATP 水平间接影响抑郁症的发生发展。

4.4 活性氧产生过量 活性氧主要产生于线粒体中,在氧化磷酸化中起传递电子的线粒体复合体会将电子传递给氧,进而产生过氧化氢与超氧负离子。过量活性氧可破坏线粒体蛋白质结构,氧化 mtDNA、并可增大线粒体通透性转换孔,使线粒体肿胀,最终导致线粒体外膜破损,释放出凋亡因子,诱导细胞凋亡。有研究表明,活性氧水平异常可引起线粒体功能障碍,使呼吸链功能受损,电子和超氧化物产生增多,同时伴有脂质和线粒体蛋白氧化损伤,最终导致中枢神经系统线粒体能量代谢功能进一步受损,这可能是中枢神经系统损伤的原因之一^[40]。Zhang 等^[41]建立了利血平引起的抑郁模型,发现小鼠海马和额叶皮质的活性氧水平显著升高,给予阿魏酸后,小鼠抑郁行为改善,活性氧水平显著下降。活性氧的过量产生可激活线粒体的透化作用,释放线粒体关键酶,进而影响线粒体的整体功能,使线粒体的产能作用降低,导致中枢神经系统供能不足,造成中枢神经损伤,最终加重抑郁症的发生发展。

综上所述,线粒体形态、复合体、ATP、膜电位、DNA 等的变化,可直接或间接影响线粒体能量代谢,在外周系统中表现为抑郁症的躯体症状,在中枢神经

系统表现为中枢神经损伤,导致抑郁症的发生。这与抑郁症的多系统复杂症状不谋而合。给予药物治疗后,线粒体能量代谢功能改善,抑郁精神症状和伴发的躯体症状减轻,这些结果显示药物治疗可对线粒体产生保护和逆转作用,进而治疗抑郁症。除上述提到的分子外,线粒体能量代谢分子水平上的研究还包括一氧化氮产生,钙离子浓度等,它们的水平变化均与抑郁症发病有关^[42,43];由此可见,抑郁症可导致中枢和外周线粒体能量代谢功能发生变化,改善抑郁症能量代谢功能可有效缓解抑郁症躯体和精神症状。

5 总结与展望

线粒体是真核细胞内可反复充电的蓄电池,源源不断的为机体提供生命所需的能量,是机体进行生命活动的基石,故当线粒体能量代谢出现问题时,身体很有可能会出现各种各样的不良症状。不论是在抑郁症患者还是在抑郁模型动物体内,均出现了线粒体能量代谢异常的情况,越来越多的研究表明,线粒体能量代谢障碍与抑郁症密切相关,线粒体能量代谢中任何一个环节出现异常,都有可能影响 ATP 的产生。本文从线粒体形态、呼吸链复合体、DNA 分子等水平综述了线粒体能量代谢功能异常与抑郁症之间的关系,在各个水平综述时,也分析了抑郁刺激因素,如社交应激、炎症、毒物等对能量代谢的影响,这也是目前在线粒体能量代谢方面研究抑郁症的趋势,但上述研究都不足以阐释抑郁症导致能量代谢的具体途径是什么以及是线粒体能量代谢障碍诱发抑郁症,还是抑郁症导致线粒体能量代谢障碍,或者二者互为因果,引起恶性循环,目前尚不清楚,有待进一步研究。

而研究中药复方对线粒体能量代谢障碍的治疗作用,有助于探讨抑郁症和线粒体能量代谢障碍之间的关系。Ding 等^[44]提出了“脾虚及能量代谢障碍是抑郁症发病的关键病机”,并展望了采用人参健脾丸、归脾汤等通过调节能量代谢以达到防治抑郁症的前景; Li 等^[45]通过对 CUMS 抑郁模型大鼠研究发现,醒脾解郁方可显著改善模型大鼠体内线粒体功能,升高 ATP 含量。故研究中药复方对抑郁症中线粒体能量代谢障碍的治疗作用,既有助于探讨抑郁症和线粒体能量代谢障碍之间的关系,又对指导中药治疗抑郁症具有重要意义。

抑郁症的发病机制假说有多种,这些机制假说之间是否存在关联?例如前文已说明抑郁症可导致中枢和外周线粒体能量代谢功能发生变化,当中枢神经细胞线粒体能量代谢功能发生改变时,是否会对神经细胞功能产生影响?是否会影响神经递质的生成、摄取与释放?神经递质与线粒体能量代谢障碍是否存在伴随效应或继发效应?从目前的研究结果看,还未见关

于神经递质与线粒体能量代谢障碍关系的报道。但笔者认为,两者可能存在必然联系。由于神经细胞生成、摄取与释放神经递质时,都会消耗能量,若线粒体膜电位、复合体等异常,必会导致线粒体产能异常,进而影响神经递质的生成、摄取与释放。

综上所述,为了更进一步确证线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用,研究清楚抑郁症导致能量代谢的具体途径是什么?中药复方究竟是如何通过改善能量代谢障碍发挥抗抑郁作用的?可以从以下两个方面入手:一方面,以¹³C等原子标记的稳定同位素示踪辅助代谢组学技术^[46-48]研究抑郁症导致能量代谢的具体机制以及中药复方的回调机制;另一方面以上述技术找到的关键代谢物为靶点,运用分子生物学等技术找出关键靶点酶和基因,综合阐明抑郁症导致能量代谢的具体机制以及中药复方的回调机制。

References

- [1] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. *Nature*, 2018, 554: 317-322.
- [2] Cui Y, Yang Y, Ni Z, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression [J]. *Nature*, 2018, 554: 323-327.
- [3] Smith, Kerri. Mental health: a world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515: 180-191.
- [4] Bai Y, Song L, Dai G, et al. Antidepressant effects of magnolia in a mouse model of depression induced by chronic corticosterone injection [J]. *Steroids*, 2018, 63: 16-31.
- [5] Labad J, Soria V, Salvat-Pujol N, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 93: 20-28.
- [6] Wang J Q, Mao L. The ERK Pathway: Molecular mechanisms and treatment of depression [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 6197-6205.
- [7] Miyagishi H, Tsuji M, Saito A, et al. Inhibitory effect of yokukansan on the decrease in the hippocampal excitatory amino acid transporter EAAT2 in stress-maladaptive mice [J]. *J Tradit Complement Med*, 2017, 7: 371-374.
- [8] Gardner A, Boles RG. Mitochondrial energy depletion in depression with somatization [J]. *Psychother Psychosomat*, 2008, 77: 127-129.
- [9] Allaman I, Magistretti PJ, Martin JL. Regulation of neurotrophic factors and energy metabolism by antidepressants in astrocytes [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14: 157-169.
- [10] Amini-Khoei H, Mohammadi-Asl A, Amiri S, et al. Oxytocin mitigated the depressive-like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76: 169-178.
- [11] Yuan QJ, Guo JY, Wang JW, et al. Study on syndrome of stagnation of liver qi and spleen deficiency in depression based on corticosterone-inflammation-mitochondrial network and effects of Xingpi Jieyu Decoction [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志)*, 2017, 32: 2241-2245.
- [12] Villa RF, Ferrari F, Gorini A, et al. Effect of desipramine and fluoxetine on energy metabolism of cerebral mitochondria [J]. *Neuroscience*, 2016, 330: 326-334.
- [13] Karabatsiakos A, Böck C, Salinasmanrique J, et al. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: 397-410.
- [14] Gliombik 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, 10: 7351-7362.
- [15] Madrigal JL, Olivenza R, Moro MA, et al. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain . [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 24: 420-429.
- [16] 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.
- [17] de Sousa RT, Streck EL, Zanetti MV, et al. Lithium increases leukocyte mitochondrial complex I activity in bipolar disorder during depressive episodes [J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232: 245-250.
- [18] 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: 76-92.
- [19] Yang X, Zhang Y, Xu H, et al. Neuroprotection of coenzyme Q10 in neurodegenerative diseases [J]. *Curr Topics Med Chem*, 2016, 16: 432-444.
- [20] Li L, Du J, Lian Y, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in PC12 cell: the role of Nrf2 and antioxidant enzymes [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 103-111.
- [21] Sakhaie MH, Soleimani M, Pirhajati V, et al. Coenzyme Q10 ameliorates trimethyltin chloride neurotoxicity in experimental model of injury in dentate gyrus of hippocampus: a histopathological and behavioral study [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2016, 18: 297-310.
- [22] Vaclav V, Jana V. Combination therapy with glucan and coenzyme Q10 in murine experimental autoimmune disease and cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38: 3291-3297.
- [23] Aboul-fotouh S. Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA

- damage in chronically stressed rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 104: 105-112.
- [24] Ghorbanmehr N, Salehnia M, Amooshahi M. The effects of sodium selenite on mitochondrial DNA copy number and reactive oxygen species levels of *in vitro* matured mouse oocytes [J]. *Cell J*, 2018, 20: 396-402.
- [25] Tymofiyeva O, Henje EB, Ho TC, et al. High levels of mitochondrial DNA are associated with adolescent brain structural hypoconnectivity and increased anxiety but not depression [J]. *J Affect Disord*, 2018, 232: 283-290.
- [26] Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, et al. Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11: 577-593.
- [27] Cai N, Chang S, Li Y, et al. Molecular signatures of major depression [J]. *Curr Biol*, 2015, 25: 1146-1156.
- [28] Kato T, Kunugi H, Nanko S, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2001, 62: 151-164.
- [29] Sun J, Li J, Guo Z, et al. Overexpression of pyruvate dehydrogenase E1 α subunit inhibits warburg effect and induces cell apoptosis through mitochondria-mediated pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Res*, 2019, 27: 407-414.
- [30] Gardani CFF, Cappellari AR, De Souza JB, et al. Hydrolysis of ATP, ADP, and AMP is increased in blood plasma of prostate cancer patients [J]. *Purinergic Signal*, 2019, 15: 95-105.
- [31] Andersen JV, Jakobsen E, Waagepetersen HS, et al. Distinct differences in rates of oxygen consumption and ATP synthesis of regionally isolated non-synaptic mouse brain mitochondria [J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97: 961-974.
- [32] Kato T, Takahashi S, Shioiri T, et al. Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by *in vivo* ^{31}P and ^7Li magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Affect Disord*, 1993, 27: 53-59.
- [33] Kato T, Inubushi T, Kato N. Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998, 10: 133-147.
- [34] Deicken RF, Weiner MW, Fein G. Decreased temporal lobe phosphomonoesters in bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 1995, 33: 195-199.
- [35] Esmaeili MH, Bahari B, Salari AA. ATP-sensitive potassium-channel inhibitor glibenclamide attenuates HPA axis hyperactivity, depression- and anxiety-related symptoms in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137: 265-276.
- [36] Cao X, Li LP, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors [J]. *Nat Med*, 2013, 19: 773-777.
- [37] Gardner A, Johansson A, Wibom R, et al. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients [J]. *J Affect Disord*, 2003, 76: 55-68.
- [38] Tobe EH. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and major depressive disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 567-573.
- [39] Moreno J, Gaspar E, Lópezbello G, et al. Increase in nitric oxide levels and mitochondrial membrane potential in platelets of untreated patients with major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 209: 447-452.
- [40] Phillips C, Fahimi A. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 498-512.
- [41] Zhang L, Wang QD, Shi HM, et al. Influence of ferulic acid on the pain-depression dyad induced by reserpine [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2013, 48: 32-37.
- [42] Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95: 943-972.
- [43] Chen JL. The protective effect and mechanism of Compound Chaigui Fang on Corticosterone-Induced Poorly Differentiated PC12 Cells Injury (复方柴归方抗抑郁机制研究) [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2016.
- [44] Ding X, Jing LL, Sun XG, et al. Energy metabolism disorder and spleen deficiency being the key pathogenesis of depression [J]. *J Tradit Chin Med (中医杂志)*, 2016, 57: 924-926.
- [45] Li Y, Yu Y, et al. Effect of Xingpi Jieyu decoction on serum IL-8 and liver MDA, mtDNA and ATP levels in CUMS depression model rats [J]. *Global Tradit Chin Med (环球中医药)*, 2019, 12: 497-501.
- [46] Higashi RM, Fan WM, Lorkiewicz PK, et al. Stable isotope-labeled tracers for metabolic pathway elucidation by GC-MS and FT-MS [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1198: 147-167.
- [47] O'Brien KO, Abrams SA. Using stable isotope tracers to study bone metabolism in children [J]. *J Physiol*, 2019, 597: 1311-1319.
- [48] David H, Pedro GM, Mario FF, et al. Melatonin decreases glucose metabolism in prostate cancer cells: a ^{13}C stable isotope-resolved metabolomic study [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1620-1639.