

刘燕,彭梦薇,张文娴,等.脑内星形胶质细胞-神经元相互作用参与抑郁症发病研究进展[J].中国比较医学杂志,2023,33(3):124-129.

Liu Y, Peng MW, Zhang WX, et al. Research progress of brain astrocyte-neuron interactions involved in the pathogenesis of depression [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 124-129.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.03.016

脑内星形胶质细胞-神经元相互作用参与抑郁症发病研究进展

刘燕¹, 彭梦薇¹, 张文娴², 杨铁柱³, 吴耀松¹, 刘俊¹, 任闪闪¹, 陈玉龙^{1*}

(1.河南中医药大学中医药科学院,河南省中医方证信号传导重点实验室,郑州 450046;2.河南中医药大学中医学院,郑州 450046;3.河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)重症医学科,郑州 450000)

【摘要】 经典的观点认为星形胶质细胞是神经元的支持细胞,在大脑信息处理中没有直接作用。而越来越多的证据表明神经元-与星形胶质细胞之间相互作用功能障碍可能与各种神经和神经退行性疾病的病理学有关,近年来也逐渐成为抑郁症发病机制研究的热点。本文总结了星形胶质细胞-神经元相互作用参与抑郁症脑氧化防御、突触可塑性、脑能量代谢、神经炎症、谷氨酸循环等过程障碍的重要证据,这些证据表明星形胶质细胞-神经元之间的相互作用障碍是抑郁症发病的重要机制之一。本文还对星形胶质细胞-神经元参与抑郁症发病的新观点,以及研究中存在的问题进行了讨论,以便为后续研究提供思路和借鉴。

【关键词】 星形胶质细胞;神经元;相互作用;抑郁症;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2023)03-0124-06

Research progress of brain astrocyte-neuron interactions involved in the pathogenesis of depression

LIU Yan¹, PENG Mengwei¹, ZHANG Wenxian², YANG Tiezhu³, WU Yaosong¹, LIU Jun¹, REN Shanshan¹, CHEN Yulong^{1*}

(1. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prescription and Syndrome Signaling, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. Traditional Chinese Medicine School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046. 3. Intensive Care Unit, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province (Orthopedic Hospital of Henan Province), Zhengzhou 450000)

【Abstract】 The classical view is that astrocytes are support cells of neurons and have no direct role in brain information processing. Accumulating evidence indicates that neuron-astrocyte signaling dysfunction may be related to the pathology of various neurological and neurodegenerative diseases. This has gradually become a hot topic in the study of depression pathogenesis in recent years. This review summarizes the evidence that astrocyte-neuron communication is involved in brain oxidative defense, synaptic plasticity, brain energy metabolism, neuroinflammation, and glutamate cycling in depression. Such evidence suggests that dysfunction of astrocyte-neuron communication crosstalk is a major mechanism in the pathogenesis of depression. This review also discusses the recent view that astrocyte-neuron interactions

【基金项目】 国家自然科学基金(82104717);河南中医药大学博士科研基金(BSJJ2018-03);河南省科技厅河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(202102310493);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020028)。

【作者简介】 刘燕(1984—),女,医学博士,高级实验师,硕士研究生导师,研究方向:肝郁方证基础研究。E-mail:hnyan@163.com

【通信作者】 陈玉龙(1973—),男,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医方证基础研究。E-mail:eyl72621@163.com

are involved in the pathogenesis of depression, as well as the existing problems in the research, to provide ideas and references for subsequent research.

[Keywords] astrocytes; neurons; interactions; depression; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

抑郁症是一种情绪障碍,以严重而持续的情绪、认知和躯体症状为特点,例如自卑、快感不足、缺乏活力、精神不振、易烦躁和疲劳等,严重者甚至会出现自杀行为,是影响认知功能、生活质量和整体健康的最常见心理疾病之一。流行病学调查研究表明,抑郁症影响到全球超 3.5 亿人,预计到 2030 年,抑郁症将成为全球疾病负担的主要原因^[1]。由于其发病机制尚不明确,抑郁症的诊断和治疗仍是临床医生面临的挑战。

抑郁症的发病机理和严重程度不仅受遗传组成的影响,而且还受心理、环境和生物学因素的影响^[2]。经典的“单胺假说”认为,抑郁症的发生与单胺能神经元活动不足引发脑内 5-羟色胺或去甲肾上腺素水平低下有关。因此,长期以来神经元功能障碍被认为是抑郁症的主要根源。而基于该假说的缓解抑郁症状的药物已有 50 多年的历史,虽然仍是临床一线的抗抑郁药物,但临床治疗只有不到三分之二的患者实现了部分或完全康复^[3]。而近年来越来越多的证据表明星形胶质细胞 (astrocytes, As) 和神经元之间存在复杂的功能相互作用,并对神经元的生理病理有着重要的影响,表明 As-神经元相互作用在大脑信息处理中发挥着积极的作用^[4]。关于 As-神经元功能协作障碍与抑郁症发病相关性的研究属于抑郁症发病机制研究的一个新领域,相关研究还只停留在表象,其深层的机制还没有得到足够的挖掘和关注。因此,本文将重点对 As-神经元相互作用参与抑郁症发病的证据进行总结,并对 As-神经元相互作用功能障碍在抑郁症发病的可能作用和机制进行讨论,以此为抑郁症发病新机制的临床和实验研究提供思路 and 参考。

1 星形胶质细胞是中枢神经系统稳态的关键细胞

As 是高度异质的神经胶质细胞,广泛分布于大脑和脊髓中,可与大脑中的其他细胞类型相互串扰,在中枢平衡调节中发挥着重要作用。大量证据表明,As 表现出广泛的接触神经元的过程,尤其是突触和 Ranvier 节点,As 端足几乎覆盖了整个大脑微血管系统,这些接触将 As 定位为神经元-胶质细胞相互作用的主要渠道^[5]。As 还可以与神经元相

互作用形成三联突触,在维持神经元功能稳定方面发挥着至关重要的作用,包括调节神经元细胞外液、离子稳态、脑血流、突出重塑、能量供应等。除神经元之外,As 还可以和周围其它邻近的胶质细胞发生相互作用,调节中枢神经系统生理功能的变化^[6]。As 可以与小胶质细胞通过神经血管单元相互沟通合作,建立级联扩增免疫网络,以应对细菌感染、神经炎症等带来的脑损伤^[7]。As 在少突胶质细胞损伤中也发挥着重要作用,并有助于组织和髓鞘再生,而且二者之间的串扰还介导了神经系统的免疫过程^[8]。目前越来越多的研究发现,抑郁症的脑氧化损伤、中枢能量代谢障碍、突触可塑性受损,中枢谷氨酸循环障碍、神经炎症等病理改变与 As-神经元之间的相互调节功能失调有着密切的关系。Roman 等^[9]的报道表明 As-神经元之间的通讯连接受损,可能是抑郁症发病的另一种新机制。

2 星形胶质细胞-神经元相互作用改变影响脑氧化防御及与抑郁症的关系

大脑特别容易受到氧化损伤。然而矛盾的是,尽管大脑的大部分氧化代谢发生在神经元中,但神经元对氧化应激的防御机制有限,而与之相比,As 却具有较高水平的各种抗氧化剂分子和 ROS 解毒酶,包括谷胱甘肽 (Glutathione, GSH)、血红素加氧酶 1、谷氨酸过氧化物酶、过氧化氢酶等,表现出更大的抗氧化潜力^[10]。有趣的是,与单独培养的神经元相比较,与 As 共培养的神经元表现出更高水平的 GSH,表明 As 为神经元提供了额外的 GSH 而增强了抗氧化防御能力,神经元依赖于 As 来源的 GSH 表现出高抗氧化能力来抵抗氧化应激,这一过程成为 GSH 由 As 向神经元穿梭,即 GSH 穿梭^[11]。相反,还有研究观察到 As 中 GSH 基因的表达也受神经元活性和分泌因子的调控^[12],表明 GSH 可以介导 As-神经元的相互合作,并在大脑氧化应激防御方面发挥着重要作用。

众多研究支持氧化在单相和双相抑郁症的病理生理学中的关键作用。这些疾病的特征在于抗氧化防御降低,包括锌、辅酶 Q10、维生素 E 和 GSH 水平降低,脂质过氧化增加,从而损害蛋白质、DNA 和线粒体^[13]。研究观察到抑郁症存在抗氧化系统

功能降低状态,如抑郁症患者具有低水平的超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)^[14]。另外在 AlCl₃ 诱导的雄性抑郁小鼠模型大脑中,也观察到 GSH 活性降低^[15]。但是抑郁症患者和动物模型大脑神经元抗氧化防御功能降低是否与 GSH 降低有关,而 GSH 降低是否又与 As 功能损伤导致向神经元穿梭的 GSH 减少有关,还没有相关研究证实。

3 As-神经元相互作用影响脑能量代谢与抑郁症的关系

尽管大脑是一个高耗能器官,但它几乎没有能量储备,因此高度依赖于循环中能量基质的不间断供应。与神经胶质细胞相比,神经元具有更高的能量需求,因此它们能够维持较高的氧化代谢速率,As 虽然显示出较低的氧化代谢速率,但却具有较高的葡萄糖酵解速率,并将代谢产物以乳酸的形式释放到细胞外空间,供给神经元利用^[16],称为 As-神经元乳酸穿梭(Astrocyte-neuron lactate shuttling, ANLS)。As 的糖代谢和酵解过程还受神经元的调控,当神经元兴奋时可释放去甲肾上腺素(NE)和血管活性肽(VIP)与 As 表面受体结合,启动腺苷酸环化酶依赖的信号途径,使 cAMP 浓度升高,刺激 As 糖原代谢和糖酵解^[17]。因此,可以看出 As 和神经元在能量代谢特征上有着显著的差异,但是这两种类型细胞的代谢表型似乎在很大程度上是互补的。所以,目前关于神经能量学的研究焦点已迅速从“神经元中心”发展至“As-神经元互作”^[18]。

近年来,越来越多报道显示,As-神经元之间能量交互过程障碍可能参与了抑郁症的发生和发展。一方面,As 功能障碍,可导致神经元供能不足,增加神经元易损性和抑郁症的易感性。如在抑郁症患者的前额背侧和外侧前额皮质、前扣带回皮质及海马中可观察到葡萄糖代谢降低,而抗抑郁药物氟西汀和帕罗西汀可调节 As 中的葡萄糖利用和糖原代谢^[19]。As 分泌的乳酸不仅是神经元的能量底物,也是介导长时呈记忆的信号分子,ANLS 可增加可塑性基因(如 Arc、c-Fos、BDNF)在皮质神经元中的表达,有趣的是这些基因在抑郁症患者和动物模型前额皮质和海马体的表达均出现显著下降,而外源性给予 L-乳酸盐可产生抗抑郁的效果^[20]。另一方面抑郁症神经元功能障碍可影响 ANLS 中 As 的功能,导致葡萄糖代谢和乳酸输出障碍,引起 As 代谢

通量的稳态失控^[21]。研究显示,抑郁症患者 VIP 减少,影响 cAMP/PKA 信号,导致 As 葡萄糖摄入减少和乳酸供应不足^[22],而在双侧嗅球切除抑郁模型大鼠海马 CA1 区注射外源性 VIP 可产生类似抗抑郁效应^[23]。抑郁症动物脑内 As 释放 ATP 减少,在 ATP 释放通道 Calhm2 常规敲除和条件性 As 敲除时可导致 ATP 释放减少并诱导小鼠抑郁样行为^[24],神经元和 As 这种 ATP 释放不对称的现象表明了抑郁症脑内存在 As-神经元能量交互障碍。

4 As-神经元相互作用影响突触可塑性及与抑郁症的关系

突触的形态和功能依赖于自身活动的强度而发生相应的改变,称为突触可塑性,是大脑功能的基本过程,被认为是学习和记忆的细胞基础。虽然突触可塑性背后的神经元机制已基本确定,然而 As 也已被发现是突触可塑性的必要元素和不可或缺的参与者。据估计,每个 As 都包裹着超过 100 000 个突触,形成 As 与突触神经交换信息的原件“三联突触”,既响应神经元又可调节突触传递^[25]。与单独生长的神经元比较,与 As 共培养或以 As 条件培养基培养的神经元其突触数量和活性显著增加^[26],而且在遗传上胶质生成受抑的小鼠也表现出猖獗的神经元损失、运动输出减少和突触改变^[27],表明 As 与神经元之间相互作用指导突触连接性的形成和完善有重要的作用。

目前为止,关于抑郁症发病的细胞机制的报道显示,神经元和胶质细胞都出现了异常特征表现,表明抑郁症患者或动物模型中枢 As-神经元通讯受到了影响,这与抑郁症突触功能障碍有关。报道显示,突触传递长时呈增强(LTP)诱导可选择性地激活学习记忆缺陷小鼠模型海马 CA1 区辐射层 As 中的 ERK/MAPK 信号,但神经元中未观察到这种变化。而地昔帕明,一种导致记忆障碍副作用明显的抗抑郁药,可特异性抑制星形胶质细胞中的 ERK 活化来急性抑制小鼠模型海马 LTP,从而阻碍突触增强,此效应与神经元激活减少有关,并发现 As-神经元双向信号 ephrinA3/EphA4 可作为改善地昔帕明临床副作用的关键点^[28]。还有研究认为,As 介导的吞噬作用在神经元突触重塑中也起着关键得作用,如果在特定的时间点,没有对突触进行适当修剪,则可能使脑回路发生不当重塑,进而演变为成年情绪障碍,其研究观察到抗抑郁药物可促进 MEGF10 在 As 高表达,重新激活类似于出生后脑神

经回路形成的细胞程序,而产生抗抑郁效应^[29],表明 As 和神经元之间的信号修复在突触网络重塑中发挥着重要作用,有可能是抗抑郁药物作用的靶点。

5 As-神经元相互作用影响中枢谷氨酸循环及与抑郁症的关系

谷氨酸是中枢主要的兴奋性神经递质,可被神经元和 As 胞吐释放,从神经元释放的谷氨酸可以通过改变胞内 Ca^{2+} 动力学来影响相邻的 As,反之,从 As 释放的谷氨酸可以促进神经元兴奋性,调节突触传递等^[30]。研究观察,在神经元活动期间释放的谷氨酸可以激活 As 质膜上的 I 组 mGluR,导致钙振荡和 As 谷氨酸释放,从而影响突触前和突触后神经元活动^[31]。突触外谷氨酸还有助于神经元和 As 的新陈代谢,当突触外谷氨酸被 As 摄取后,可成为谷氨酰胺合成的底物或被 As 和神经元代谢,此外,突触外谷氨酸还可以促进 As 并且同时抑制神经元的葡萄糖摄取过程^[32]。因此,谷氨酸不仅是介导中枢神经元和 As 相互作用的重要信号和物质,其正常释放和转运也是神经元和 As 功能相互协作的结果。

谷氨酸稳态和神经传递在抑郁和焦虑症发病中起主要作用。研究表明,重度抑郁症患者血浆和额叶皮层尸检样本中的谷氨酸水平升高,而抗抑郁药可恢复正常的谷氨酸水平^[33]。慢性应激可以诱导大鼠海马和内侧前额叶皮层中树突状乔木萎缩和简化以及神经胶质细胞的损失,这可能与细胞外持续高浓度的谷氨酸有关^[34]。研究表明,CUMS 小鼠前额皮质中 EAAT1 和 EAAT2 的表达显著减少,细胞外谷氨酸浓度升高,与此同时还观察到前额皮质 Neun 表达减少,神经元数量减少,形态发生改变等^[35],这一研究结果也得到了同类研究的进一步证实^[36]。在动物模型中观察到,持续性糖皮质激素刺激可增加谷氨酸神经元的谷氨酰胺能兴奋性,同时伴随 As 数量减少、可塑性降低以及海马和额叶皮层区域神经元树突连接性降低,并诱导出现抑郁情绪,最终影响认知和神经退行性结构变化^[37]。以上研究表明,抑郁症中枢 As 和神经元之间的信号传递和功能协作失调是导致谷氨酸释放和转运障碍的重要因素,因此调节和修复 As-神经元之间的信号和功能交互作用是恢复谷氨酸功能,治疗抑郁症的重要靶点之一。

6 As-神经元相互作用影响神经炎症及与抑郁症的关系

过度的神经炎症是神经退行性疾病的标志之

一。不少报道强调了 As 对神经退行性疾病过程中神经炎症的重要性。As 的反应性是对许多不同类型病理表现出的敏感而强烈的反应,受多种过程调节。越来越多的证据表明 As 在神经元功能和状态的调节中发挥着重要的作用,当二者转化为反应状态时,它们可能会导致神经炎症和神经变性^[38]。研究证实成年小鼠中枢 As 有条件消融会导致显著的神经变性^[39]。此外,反应性 As 可能会加剧神经变性的炎症过程,而暴露于炎症刺激下的 As 也会产生 IL-1 β 、TNF- α 等活性因子以及活性氧(ROS)^[40]。Liddelow 等^[41]还证明,促炎性小胶质细胞可以诱导转化为反应性星形胶质细胞,并且这些反应性星形胶质细胞对神经元具有细胞毒性。因此,反应性 As 增生会导致 As 功能发生改变,以至于它们不再为神经元提供支持,而可能会分泌有害因子,二者之间相互影响,诱发的神经炎症,也将是中枢神经疾病的重要机制之一。

证据表明,抑郁症与神经炎症密切相关。抑郁症患者的血清和脑脊液中促炎症因子的表达明显增加^[42]。另外 LPS 或促炎因子可诱导动物的抑郁样行为,并与 BDNF 基因和蛋白质水平呈负相关^[43],而灯盏花素,一种具有抗抑郁功效的中药单体,可以通过抑制 As 中 TLR4/NF- κ B 炎症通路的活性,从而改善神经炎症诱导的抑郁样行为^[44]。表明反应性 As 释放炎症因子的同时减少神经营养因子产生而诱导的炎症夸大反应可能是抑郁症发展的重要机制,也意味着抑制激活的 As 可能是抑郁症治疗的新靶点,并且这一论断得到了多项研究证实,反应性 As 可以引起中枢神经元丢失,诱导动物抑郁样行为和记忆障碍,As 灭活剂氟柠檬酸盐(FC)的治疗可以降低中枢促炎因子,改善 LPS 诱导的动物抑郁样行为^[45]。研究报道,抗抑郁药物 Astilbin(ASB)可以减轻产后免疫激活诱导的抑郁样行为,其机制与 ASB 特异性上调 As 中 menin 蛋白的表达,阻断 p65 蛋白入核,从而抑制 As 分泌 IL-1 β 和 TNF- α 有关^[46]。另外,研究证实 CUMS 加社会隔离应激可以引起小鼠海马背腹侧齿状回中 As 活化增加,同时伴神经元发生明显减少^[47]。以上研究表明应激诱导的神经炎症可影响 As-神经元之间的相互作用,而活化的 As 诱发的神经元炎症以及神经元减少也是促进抑郁症发生和发展的重要机制。

7 结论和展望

As-神经元相互作用在抑郁症的发展和进程中

的参与程度是一个新的研究领域。上述研究从多方面为 As-神经元之间功能协作与抑郁症的病理生理及治疗之间的联系提供了证据,相关研究也取得了一定进展,但是关于 As-神经元功能协作障碍参与抑郁症的机制远未得到了解。尤其针对抑郁症这种复杂的神经系统疾病,在需要理清神经元与 As 功能协作关系的同时,更要理清二者功能协作障碍参与抑郁症的机制,对研究者来说,不仅仅是实验技术的挑战,更将是一场认识上的挑战。因为抑郁症研究领域已经从以神经元为中心的观点发展成为一种更加综合的观点,在该观点中,As 和神经元之间功能的互补性和协同性起着核心的作用。尽管大量的研究为此观点提供了证据支持,但关于 As-神经元相互作用参与抑郁症的发生发展机制相关研究仍停留于表象,其深层的机制还没有得到足够的挖掘和关注。由于目前实验技术的限制,关于 As 和神经元之间关系的研究报道大部分都是体外研究证据,还需要更多的在体研究证据支持。除此之外,还有一些关键问题目前仍未得到解决。例如 As-神经元之间的功能协作在不同的脑区是否有差异?在抑郁症不同脑区是否也存在不同的功能协作障碍机制?是否还有其他细胞参与这一过程?弄清楚以上这些问题可能有助于更好地理解 As-神经元之间互补和协作的关系。

目前的研究已经证实,As-神经元之间相互作用关系失常介导的脑氧化防御下降、能量代谢失常、谷氨酸循环障碍、突触可塑性降低、神经炎症扩大等脑功能失常参与了抑郁症发生发展过程,为观察和理解抑郁症神经学发病机制开辟了新的视野,但是关于 As-神经元功能协作机制在很大程度上还未进行探索,如神经元周围的 As 分泌和摄取活性物质的信号传导机制,神经元对信号的接收和反馈的具体机制,以及不同类型的 As 对不同类型神经元的支持和调节机制等,这些问题都是进行脑神经病学相关研究有待解决的。此外,在抑郁症动物行为研究中,应该将神经元和 As 之间协作关系及调节机制与特定类型的行为联系起来,或可更容易理解抑郁症发病的神经靶点和机制。

参考文献:

- [1] Mariani N, Everson J, Pariante CM, et al. Modulation of microglial activation by antidepressants [J]. *J Psychopharmacol*, 2022, 36(2): 131-150.
- [2] Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in

- depression [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [3] Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression [J]. *Psychiatr Danub*, 2018, 30(3): 273-284.
- [4] Pérez-Alvarez A, Araque A. Astrocyte-neuron interaction at tripartite synapses [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(11): 1220-1224.
- [5] Halassa MM, Fellin T, Takano H, et al. Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(24): 6473-6477.
- [6] Lindberg D, Andres-Beck L, Jia YF, et al. Purinergic signaling in neuron-astrocyte interactions, circadian rhythms, and alcohol use disorder [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 9-22.
- [7] Liu LR, Liu JC, Bao JS, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024-1035.
- [8] Nutma E, van Gent D, Amor S, et al. Astrocyte and oligodendrocyte cross-talk in the central nervous system [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 600.
- [9] Roman C, Egert L, Di Benedetto B. Astrocytic-neuronal crosstalk gets jammed: alternative perspectives on the onset of neuropsychiatric disorders [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(5): 5717-5729.
- [10] Bélanger M, Magistretti PJ. The role of astroglia in neuroprotection [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11(3): 281-295.
- [11] Vargas MR, Johnson JA. The Nrf2-ARE cytoprotective pathway in astrocytes [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e17.
- [12] McGann JC, Mandel G. Neuronal activity induces glutathione metabolism gene expression in astrocytes [J]. *Glia*, 2018, 66(9): 2024-2039.
- [13] Moylan S, Berk M, Dean OM, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 46-62.
- [14] Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, et al. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 769-783.
- [15] Abu-Taweel GM, Al-Mutary MG. Pomegranate juice moderates anxiety- and depression-like behaviors in AlCl₃-treated male mice [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 68: 126842-126851.
- [16] Bittner CX, Loaiza A, Ruminot I, et al. High resolution measurement of the glycolytic rate [J]. *Front Neuroenergetics*, 2010, 2: 26-37.
- [17] Posluszny A. Updating the picture of layer 2/3 VIP-expressing interneuron function in the mouse cerebral cortex [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2019, 79(4): 328-337.
- [18] Bélanger M, Allaman I, Magistretti P. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation [J]. *Cell*

- Metab, 2011, 14(6): 724–738.
- [19] Lin PY, Tseng PT. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study [J]. J Psychiatr Res, 2015, 63: 20–27.
- [20] Carrard A, Elsayed M, Margineanu M, et al. Peripheral administration of lactate produces antidepressant-like effects [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(2): 488.
- [21] Hasel P, Dando O, Jiwaji Z, et al. Neurons and neuronal activity control gene expression in astrocytes to regulate their development and metabolism [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15132–15149.
- [22] Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging [J]. Neuron, 2015, 86(4): 883–901.
- [23] Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I, et al. Modulatory effect of VIP injected into hippocampal CA1 area on anxiety in olfactory bulbectomized rats [J]. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2014, 74(3): 317–327.
- [24] Illes P, Rubini P, Yin H, et al. Impaired ATP release from brain astrocytes may be a cause of major depression [J]. Neurosci Bull, 2020, 36(11): 1281–1284.
- [25] Schreiner B, Romanelli E, Liberski P, et al. Astrocyte depletion impairs redox homeostasis and triggers neuronal loss in the adult CNS [J]. Cell Rep, 2015, 12(9): 1377–1384.
- [26] Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease [J]. Neuron, 2008, 60(3): 430–440.
- [27] Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors [J]. Nature, 2012, 486(7403): 410–414.
- [28] Tanasic S, Mattusch C, Wagner EM, et al. Desipramine targets astrocytes to attenuate synaptic plasticity via modulation of the ephrinA3/EphA4 signalling [J]. Neuropsychopharmacology, 2016, 105: 154–163.
- [29] Chung WS, Clarke LE, Wang GX, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways [J]. Nature, 2013, 504(7480): 394–400.
- [30] Ni Y, Malarkey EB, Parpura V. Vesicular release of glutamate mediates bidirectional signaling between astrocytes and neurons [J]. J Neurochem, 2007, 103(4): 1273–1284.
- [31] Fiacco TA, McCarthy KD. Intracellular astrocyte calcium waves *in situ* increase the frequency of spontaneous AMPA receptor currents in CA1 pyramidal neurons [J]. J Neurosci, 2004, 24(3): 722–732.
- [32] Rodriguez M, Sabate M, Rodriguez-Sabate C, et al. The role of non-synaptic extracellular glutamate [J]. Brain Res Bull, 2013, 93: 17–26.
- [33] Kütükbirahimoğlu E, Saygin MZ, Caliskan M, et al. The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(6): 571–577.
- [34] Musazzi L, Treccani G, Popoli M. Glutamate hypothesis of depression and its consequences for antidepressant treatments [J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(10): 1169–1172.
- [35] Liu Y, Ding XF, Wang XX, et al. Xiaoyaosan exerts antidepressant-like effects by regulating the functions of astrocytes and EAATs in the prefrontal cortex of mice [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 215–230.
- [36] Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders [J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(1): 193–215.
- [37] McGrath T, Baskerville R, Rogero M, et al. Emerging evidence for the widespread role of glutamatergic dysfunction in neuropsychiatric diseases [J]. Nutrients, 2022, 14(5): 917–944.
- [38] Neal M, Richardson JR. Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(2): 432–443.
- [39] Gu Y, Cheng X, Huang X, et al. Conditional ablation of reactive astrocytes to dissect their roles in spinal cord injury and repair [J]. Brain Behav Immun, 2019, 80: 394–405.
- [40] Niranjana R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes [J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(1): 28–38.
- [41] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. Nature, 2017, 541(7638): 481–487.
- [42] Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies [J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5): 373–387.
- [43] Zhang JC, Wu J, Fujita Y, et al. Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 18(4): 77–89.
- [44] Lu L, Yang LK, Yue J, et al. Scutellarin alleviates depression-like behaviors induced by LPS in mice partially through inhibition of astrocyte-mediated neuroinflammation [J]. Neurosci Lett, 2021, 765: 136284–136293.
- [45] Zhang HY, Wang Y, He Y, et al. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 200–213.
- [46] Yao Y, Man L, Du J, et al. Astilbin ameliorates depressive-like behavior caused by postnatal immune activation through Menin-regulated astrocyte inflammation [J]. J Affect Disord, 2022, 301: 87–98.
- [47] Du Preez A, Onorato D, Eiben I, et al. Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice [J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 24–47.