

· 基础研究 ·

PI3k/Akt 信号通路在维生素 D 促进神经递质分泌中的作用

刘淑梅¹, 李丽华¹, 鲁俊华¹, 高玲娟², 郎玉玲^{1*}

¹牡丹江医学院护理学院, 黑龙江 牡丹江 157000; ²南京医科大学转化医学研究院, 江苏 南京 210004

[摘要] 目的:探讨维生素D(vitamin D, VD)调节海马神经元细胞促进神经递质分泌的可能机制。方法:采用化学发光法及酶联免疫吸附试验(ELISA)对62例产后抑郁(postpartum depression, PPD)患者以及31例健康产妇分别进行血清25羟基维生素D[25(OH)D]、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)以及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平检测;对体外培养的海马神经元细胞施加不同作用因素,采用甲基噻唑基四唑(methylthiazolyltetrazolium, MTT)比色法检测海马神经元细胞的增殖率;免疫印迹法检测总Akt(total Akt, T-Akt)及磷酸化Akt(phosphorylated Akt, p-Akt)蛋白的表达情况。结果:轻度抑郁组患者的血清25(OH)D、5-HT和NE水平低于健康对照组(均 $P < 0.05$);而重度抑郁组患者的血清25(OH)D、5-HT和NE水平与轻度抑郁组(均 $P < 0.05$)。体外实验结果显示,VD能以剂量依赖性方式调节海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE的分泌水平;与对照组比较,VD+阴性小干扰RNA(negative siRNA)组神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平增高(均 $P < 0.05$);而与对照组比较,VD+VD受体小干扰RNA(VDR siRNA)组神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);免疫印迹结果显示,与对照组比较,p-Akt蛋白的表达在VD+negative siRNA组显著增加($P < 0.01$);而VD+VDR siRNA组与对照组比较,p-Akt蛋白表达无显著变化(均 $P > 0.05$);与对照组比较,VD+DMSO组神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平显著增加(均 $P < 0.05$);而VD+LY294002(PI3k/Akt信号通路抑制剂)组神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平,与对照组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论:VD促进海马神经元细胞活性及促进5-HT和NE的分泌,可能与PI3-k/Akt信号通路的激活有关,此作用可能在PPD的临床防治及产后护理中具有应用价值。

[关键词] 产后抑郁;维生素D;PI3k/Akt信号通路;5-羟色胺;去甲肾上腺素

[中图分类号] R329.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)11-1597-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20201105

Mechanism of vitamin D promoting the secretion of neurotransmitters via PI3k/Akt signaling pathway

LIU Shumei¹, LI Lihua¹, LU Junhua¹, GAO Lingjuan², LANG Yuling^{1*}

¹Nursing College of Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157000; ²Institute of Translational Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the possible mechanism by which vitamin D (VD) regulates the secretion of neurotransmitters in hippocampal neurons. **Methods:** The serum levels of 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D], 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE) were detected by chemiluminescence and enzyme immunoassay (ELISA) in 62 postpartum depression (PPD) patients and 31 healthy pregnant women. The proliferation of hippocampal neurons was determined by methylthiazolyltetrazolium (MTT) colorimetric method. Western blotting was used to detect the expression of total Akt (T-Akt) and phosphorylated Akt (p-Akt). **Results:** The serum levels of 25(OH)D, 5-HT and NE in the mild depressed group were lower than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The serum levels of 25(OH)D, 5-HT and NE in the severe depression group were significantly lower than those in the mild depression group (all $P < 0.05$). VD had a significant dose-dependent effect on the proliferation of hippocampal neurons and the levels of secreted 5-HT and NE *in vitro*. In addition, the proliferation and secreted 5-HT and NE levels of neurons were significantly different between VD+negative small interfering RNA (siRNA) group and control group (all $P < 0.05$). In the VD+VD receptor (VDR) siRNA group, there was no statistically significant

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81571437);黑龙江省高等教育教学改革重点委托项目(SJGZ20190065);牡丹江医学院教育教学改革重点项目(MYZD20170001)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mylangyuling@sina.com

difference in proliferation of neurons and the levels of 5-HT and NE when compared with control group (all $P > 0.05$). Western blot results showed that the expression of phosphorylated Akt in the VD+negative siRNA group was significantly increased when compared with control group, with statistical differences ($P < 0.01$). There was no significant difference in the expression of phosphorylated Akt between the VD+VDR siRNA group and control group (all $P > 0.05$). In the VD+DMSO group, the proliferation of neurons and the levels of 5-HT and NE were significantly different when compared with control group (all $P < 0.05$). However, there was no significant difference in proliferation of neurons and the levels of 5-HT and NE between VD+LY294002 (inhibitor of PI3k/Akt signaling pathway) group and control group (all $P > 0.05$). **Conclusion:** VD promotes the activity of hippocampal neurons and secretion of 5-HT and NE, which may be related to the activation of PI3k/Akt signaling pathway. That plays an important role in the clinical prevention and treatment of PPD and postpartum care.

[Key words] postpartum depression; vitamin D; PI3k/Akt signaling pathway; 5-hydroxytryptamine; norepinephrine

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(11): 1597-1602]

产后抑郁(postpartum depression, PPD)是育龄期女性妊娠分娩后比较常见的情绪障碍,与患者大脑神经递质及内分泌的变化关系密切,其症候群为情感低落、愉悦感丧失、焦虑烦躁伴精力降低、社交减退等,严重者可产生自杀倾向^[1-2],因此必须重视PPD相关的临床防治及护理干预的实施。我国PPD发病率为7.3%~37.14%,近年来呈现出逐年攀升的特征,PPD不仅严重影响产妇自身的生理、心理健康,还会使后代智力行为发育受损,对产妇家庭和社会造成严重负面影响。目前PPD已然成为危害育龄期女性身心健康的公共卫生问题,基于此,注重产前监控及PPD护理工作,对PPD患者进行防治具有重要的临床价值。循证医学证据显示,孕期维生素D(vitamin D, VD)的长期缺乏与PPD关系紧密^[3],已有研究表明,妊娠期女性半数以上有不同程度的VD缺乏。已知VD具有多重神经活性,可以促进脑组织的正常发育,并参与调节神经递质的分泌,其通过调节肾上腺皮质的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)的表达,调控下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能,从而促进5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、肾上腺素、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的分泌^[4-6]。故VD可能通过促进上述神经递质的分泌来防治抑郁症,但目前确切机制并不明了,本研究拟探索在产前监控及产后护理PPD过程中,VD防治PPD的相关机制及其在治疗PPD中的重要临床价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2012年1月—2019年12月在牡丹江医学院附属红旗医院产科分娩的初产妇,其中确诊PPD患

者62例(纳入产后PPD护理对象),健康孕产妇31例(对照组)。PPD患者年龄(35.1 ± 6.3)岁(28~39岁),孕周(35.11 ± 1.44)周(32~38周);对照组,患者年龄(33.5 ± 7.7)岁(26~41岁),孕周(35.42 ± 2.01)周(33~38周)。且两组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得患者知情同意,得到牡丹江医学院伦理委员会[医学伦理号:牡医伦字(2010)13号]的批准。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准

纳入患者依据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)进行评估筛选,患者分类标准为:HAMD评分 ≤ 7 分为正常, $>7 \sim 17$ 分为轻度抑郁, $>17 \sim 24$ 分为中度抑郁, >24 分为重度抑郁。排除标准:神经系统疾病患者、家族精神性疾病患者、精神意识障碍患者以及伴有其他精神症状患者。本研究无中度抑郁患者,对照:轻度抑郁:重度抑郁=1:1:1,3组研究对象的纳入标准按照同年龄、同孕周和同居住地的匹配原则。

1.2.2 指标检测

抽取患者空腹静脉血4 mL,充分凝固后,以3 000 r/min离心15 min进行血清分离。采用罗氏e601电化学发光微粒子仪器检测患者血清中25(OH)D水平(参考范围50~150 nmol/L);采用上海生工公司提供的酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒进行5-HT(参考范围39~361 $\mu\text{g/L}$)、NE(参考范围10~70 $\mu\text{g/L}$)的检测,所有检测严格按照说明书进行。

1.2.3 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)构建

本研究选用pGenesil-1作为载体构建siRNA质粒(由湖北武汉晶赛生物科技有限公司提供),VDR siRNA引物序列为5'-CCCUCAAUGGAGAUUGCC-

GCAUCA-3'(上游),5'-UGAUGC GCGCAAUCUCCAUGAAGG G-3'(下游);同时选取与目的基因无关的序列作为阴性对照,Negative siRNA 引物序列为5'-GUACCGCAGUCAUUCGUAUC-3'(上游),5'-UACGAAUGACGUGCGGUACGU-3'(下游)。

1.2.4 体外原代海马神经元细胞培养及分组

取新生 Wistar 乳鼠海马,以 0.125% 胰酶进行消化,以种植液(包含 84% DMEM、10% 马血清、5% 胎牛血清、1% 谷氨酰胺)洗涤后,稀释成 1×10^6 个/mL 细胞悬液,继续培养 24 h,施加阿糖胞苷抑制神经胶质细胞生长,培养至 48 h。①将培养的海马神经元细胞随机分为 4 组:对照组、 1×10^{-9} mol/L VD 组、 1×10^{-8} mol/L VD 组、 1×10^{-7} mol/L VD 组,即将 1×10^{-9} mol/L、 1×10^{-8} mol/L、 1×10^{-7} mol/L VD 作用神经元细胞 24 h 后,进行相关指标检测;②将培养的神经元细胞随机分为 3 组:对照组、VD+Negative siRNA 组、VD+VDR siRNA 组,即将 Negative siRNA 和 VDR siRNA 质粒转染 48 h 后,分别施加 1×10^{-7} mol/L VD 继续培养 24 h,进行相关指标检测;③将培养的神经元细胞随机分为 3 组:对照组、VD+DMSO 组、VD+LY294002 组,LY294002(Cell Signalling Technology 公司,美国)是 PI3k/Akt 信号通路的抑制剂,可有效抑制 PI3k 的酶活性,将 DMSO 或 LY294002 作用神经元细胞 18 h 后,分别施加 1×10^{-7} mol/L VD 继续培养 24 h,进行相关指标检测。

1.2.5 海马神经元细胞的增殖率检测

采用甲基噻唑基四唑(MTT)比色法。对培养的海马神经元细胞施加不同作用因素,在培养结束前 4 h 加入终浓度为 0.5% 的 MTT,终止培养,弃上清液,加入 DMSO 150 μ L,使结晶物充分溶解。采用 570 nm 波长,在酶标仪上测定各组吸光度值。计算公式:增殖率(PI)=实验组吸光度值/对照组吸光度值 \times 100%。

1.2.6 海马神经元细胞分泌 5-HT、NE 的水平检测

将对数生长的海马神经元细胞消化接种于 24 孔

板中,调整细胞浓度为 50×10^4 个/mL,每孔 200 μ L,继续培养 24 h。施加不同作用因素,分组同 1、2、4,每组设 3 个复孔。继续培养 48 h,干预结束,收集各组上清液,按 ELISA 试剂盒说明进行 5-HT、NE 的检测。

1.2.7 总 Akt 及磷酸化 Akt 的表达

采用免疫印迹法,将 VDR siRNA 与 negative siRNA 质粒转染海马神经元细胞 48 h 后,施加 1×10^{-7} mol/L VD 作用 24 h,提取细胞蛋白,4 $^{\circ}$ C 15 000 g 离心 20 min。取 20 μ g 蛋白于 8%~10% 的 SDS-PAGE 上进行电泳,将分离的蛋白质转移至 PVDF 膜,膜置于 5% 脱脂奶粉溶液中封闭 2 h,与一抗兔抗人总 Akt(T-Akt)或磷酸化 Akt(p-Akt)(稀释浓度为 1:1 000,Cell Signalling Technology 公司,美国)孵育,再与 HRP 标记的二抗(羊抗兔 IgG,稀释浓度为 1:5 000)反应,用 Bio-Rad 凝胶成像分析仪对条带进行灰度扫描分析,以 β -actin 灰度值为内参。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计分析,实验计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间数据采用方差分析比较组间差异,若多组间存在统计学差异则进行两两比较,并对两两比较的 P 值进行 bonferroni 校正。所有检验均是双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组患者外周血中 25(OH)D、5-HT 和 NE 水平比较研究

结果显示,轻度抑郁组患者的血清 25(OH)D、5-HT 和 NE 水平显著低于健康对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05 , $n=31$);而重度抑郁组患者的血清 25(OH)D、5-HT 和 NE 水平与轻度抑郁组比较显著降低,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01 , $n=31$,表 1)。

2.2 不同浓度 VD 对海马神经元细胞增殖率及分泌 5-HT、NE 的影响

对体外培养的海马神经元细胞施加不同浓度的

表 1 产后抑郁组及健康对照组血清中 25(OH)D、5-HT 及 NE 水平比较

Table 1 Comparison of serum 25(OH)D, 5-HT and NE levels between postpartum depression group and healthy control

group		$(\bar{x} \pm s)$		
组别	例数	25(OH)D(nmol/L)	5-HT(μ g/L)	NE(μ g/L)
健康对照组	31	101.48 \pm 39.10	184.62 \pm 74.59	38.51 \pm 20.35
轻度抑郁组	31	56.16 \pm 24.45*	54.31 \pm 33.54*	18.04 \pm 11.03*
重度抑郁组	31	25.71 \pm 9.31**	21.34 \pm 9.58**	7.51 \pm 5.39**
F 值		61.083	102.256	40.910
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与轻度抑郁组比较,** $P < 0.05$ 。

VD,作用24 h后,观察VD对神经元细胞增殖率及分泌5-HT、NE的影响。实验结果显示,1×10⁻⁹ mol/LVD作用神经元细胞,与对照组比较,其对细胞增殖率、分泌5-HT、NE水平的差异均无统计学意义(均P>0.05,n=6);而1×10⁻⁸ mol/L VD作用海马神经元细胞,与1×10⁻⁹ mol/L VD组比较,细胞增殖率、分泌5-HT、NE的水平显著增加,差异有统计学意义(均P<0.05,n=6);1×10⁻⁷ mol/L VD组与1×10⁻⁸ mol/L VD组比较,海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平也显著增加,差异有统计学意义(P均<0.05,n=6);且表2结果可见,VD对海马神经元细胞生物学功能的影响有剂量依赖性。

2.3 VDR基因沉默对海马神经元细胞增殖及5-HT、NE分泌水平的影响

文献报道显示,VD通过激活并结合细胞内VDR发挥生理功能。本研究通过构建siRNA沉默VDR基因的表达,从而进一步评估VD对海马神经元细胞增殖及分泌5-HT、NE水平的影响。体外实验结果显示,VD+negative siRNA组与对照组比较,海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平显著升高,差异有统计学意义(均P<0.05,n=6);而VD+VDR siRNA组与对照组比较,海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平差异均无统计学意义(P均>0.05,n=6,表3)。

表2 不同浓度VD作用下海马神经元细胞增殖率、5-HT及NE水平比较

Table 2 Comparison of proliferative rate, 5-HT and NE levels of hippocampal neurons in different concentrations of VD ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	增殖率(%)	5-HT(μg/L)	NE(μg/L)
对照组	3	77.67±4.04	92.00±10.19 ^a	8.41±2.57
1×10 ⁻⁹ mol/L组	3	78.00±6.56	135.63±28.73	9.25±3.29
1×10 ⁻⁸ mol/L组	3	102.00±9.64 [#]	198.37±26.13 [#]	22.10±3.08 [#]
1×10 ⁻⁷ mol/L组	3	146.67±10.69 ^{#Δ}	290.60±28.38 ^{#Δ}	56.60±5.81 ^{#Δ}
F值		47.398	36.871	100.599
P值		<0.001	<0.001	<0.001

与对照组比较,^aP<0.05;与1×10⁻⁹ mol/L组比较,[#]P<0.05;与1×10⁻⁸ mol/L组比较,^ΔP<0.05。

表3 沉默VDR对海马神经元细胞增殖率及5-HT及NE分泌水平比较

Table 3 Comparison of proliferative rate, 5-HT and NE levels of hippocampal neurons after VDR silencing ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	增殖率(%)	5-HT(μg/L)	NE(μg/L)
对照组	3	64.67±9.87	112.70±15.06	8.09±1.53
VD+negative siRNA组	3	112.00±15.72 [#]	190.73±12.53 [#]	40.46±5.42 [#]
VD+VDR siRNA组	3	68.67±3.06	109.60±14.36	9.44±2.14
F值		17.534	32.232	83.311
P值		0.003	0.001	<0.001

与对照组比较,[#]P<0.05;与VD+VDR siRNA组比较,^aP<0.05。

2.4 VDR基因沉默对海马神经元细胞中PI3k/Akt信号通路的影响

VDR siRNA与negative siRNA转染48 h后,施加1×10⁻⁷ mol/L VD作用24 h,免疫印迹结果显示,VD+negative siRNA组与对照组比较,p-Akt蛋白表达显著增加,差异有统计学意义(P<0.01,n=3);而VD+VDR siRNA组与对照组比较,差异无统计学意义(P>0.05,n=3,图1)。

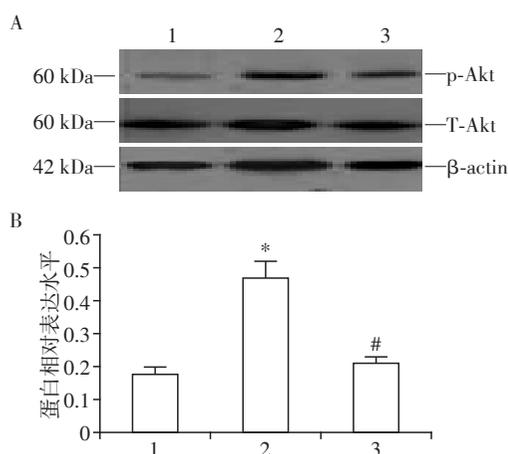
2.5 阻断PI3k/Akt信号通路对VD诱导海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平的影响

利用PI3k/Akt信号通路的抑制剂LY294002,阻

断PI3k/Akt信号通路,观察VD对海马神经元细胞增殖及5-HT、NE分泌水平的影响。体外实验结果显示,VD+DMSO组与对照组比较,海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平均显著提高,差异有统计学意义(P均<0.05,n=6);而VD+LY294002组与对照组比较,海马神经元细胞增殖率及5-HT、NE分泌水平差异无统计学意义(P均>0.05,n=6,表4)。

3 讨论

妊娠期女性对VD的需求不仅要满足自身生理需要,同时还要供给胎儿的生长发育,因此,孕期女



A: Western blot 电泳条带; B: 半定量统计图。1: 对照组; 2: VD+negative siRNA 组; 3: VD+VDR siRNA 组。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 VD+negative siRNA 组比较, # $P < 0.05$ ($n=3$)。

图1 各组磷酸化 Akt 蛋白质的表达

Figure 1 The expression of phosphorylated Akt protein in each group

表4 海马神经元细胞增殖率及 5-HT 及 NE 分泌水平比较

Table 4 Comparison of proliferative rate, 5-HT and NE levels of hippocampal neurons ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	增殖率 (%)	5-HT ($\mu\text{g/L}$)	NE ($\mu\text{g/L}$)
对照组	3	69.33 \pm 8.50	118.50 \pm 20.62	8.52 \pm 2.41
VD+DMSO 组	3	116.67 \pm 18.93**	173.73 \pm 11.42**	35.83 \pm 8.54**
VD+LY294002 组	3	61.33 \pm 4.73	110.70 \pm 13.26	7.82 \pm 1.68
F 值		17.769	14.533	28.190
P 值		0.003	0.005	0.001

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 VD+LY294002 组比较, # $P < 0.05$ 。

的神经元细胞增殖的同时,其诱导分泌 5-HT 和 NE 的水平也明显增加,并且 VD 对神经元细胞生物学活性的影响呈现了显著的剂量依赖性特征。为进一步系统证明 VD 的生物学功能,本研究通过小干扰 RNA 技术沉默 VDR 基因的表达,从而阻断 VD 生物学功能的发挥。结果证实,沉默 VDR 基因的表达,神经元细胞增殖率及 5-HT、NE 分泌水平均显著减少,从正、反两方面确定了 VD 对体外培养神经元细胞的作用。

神经元细胞的生存活性以及神经递质的分泌与各信号通路的激活有着紧密联系,PI3k/Akt 信号通路作为脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸激酶受体 B(TrkB) 的下游信号通路引起学者们的广泛关注^[13-14]。研究显示,重度抑郁症自杀患者脑组织中 Akt 活性处于明显抑制状态,且 Akt 增强海马干细胞的功能,促进抗抑郁药物的疗效^[15-16]。本研究显示,VD 作用神经元细胞可使 p-Akt 蛋白表达显著增加,充分激活神经元细胞中 PI3k/Akt 信号通路,而用

性对 VD 的需求量是平时的 3~8 倍,加之孕期户外运动量减少,使得通过阳光照射获得的 VD 也有所下降,因此,孕晚期直至分娩后,孕产妇极易出现 VD 缺乏的状态^[7]。国内外研究显示,产妇血清 VD 浓度过低是产后情绪障碍的重要诱因,并且研究证实 VD 缺乏与 PPD 的发生风险密切相关^[7-9]。本研究对 62 例 PPD 患者血清 25(OH)D、5-HT 和 NE 进行检测,结果显示,PPD 患者血清中不仅 25(OH)D 呈现显著下降,神经细胞递质 5-HT 和 NE 也呈现显著降低,且重度 PPD 患者 25(OH)D 减少更为显著。

补充充足的 VD 对促进产后机体功能恢复至关重要。已知 VD 不仅是一种单纯的维生素,其作为多效性类固醇激素,通过诱导 VDR 的表达并特异性结合,从而发挥多种生物学功能^[10-12]。本研究探讨了不同浓度 VD 对体外培养的神经元细胞生物学活性的影响,研究结果显示,VD 在显著诱导体外培养

PI3k/Akt 信号通路抑制剂 LY294002 阻断 PI3k/Akt 信号通路,神经元细胞增殖率显著减少的同时,细胞分泌 5-HT 和 NE 的水平也显著减少,提示 PI3k/Akt 信号通路在 VD 诱导神经元细胞分泌神经递质的过程中发挥重要作用。

综上所述,本研究显示 PI3k/Akt 作为神经元细胞内的重要信号通路,是促进神经元细胞活性以及促进神经元细胞分泌神经递质的关键因素,因此,以 PI3k/Akt 信号通路作为新的治疗靶点防治 PPD,具有广阔的发展前景。如果能更加深入地研究 PI3k/Akt 信号通路与 PPD 疾病的关系,将会有助于明确 PPD 的发病机制,对寻找新的临床防治方法至关重要。

[参考文献]

[1] MOKDAD AH, FOROUZANFAR M H, DAUD F. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet,

- 2016, 387(10036):2383-2401
- [2] 邢艳霞,郭洁群,陈庆莉,等. 产前心理健康状况对产后母乳喂养的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(8):1196-1198
- [3] FARIBA A, NICOLE L, NEWSHA M, et al. Vitamin D deficiency and antenatal and postpartum depression: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(4):478
- [4] SABIR M S, HAUSSLER M R, MALLICK S, et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1, 25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation(MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines[J]. *Genes Nutr*, 2018, 13:19
- [5] MASSZI G, HORVATH E M, TAR SZABO R, et al. Reduced estradiol-induced vasodilation and poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) activity in the aortas of rats with experimental polycystic ovary syndrome(PCOS)[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e55589
- [6] AMINI S, JAFARIRAD S, AMANI R. Postpartum depression and vitamin D: a systematic review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(9):1514-1520
- [7] VAN DER PLIGT P, WILLCOX J, SZYM LEK-GAY E A, et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):640
- [8] AGHAJAFARI F, LETOURNEAU N, MAHINPEY N, et al. Vitamin D deficiency and antenatal and postpartum depression: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(4):478
- [9] WANG J, LIU N, SUN W, et al. Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(6):1045-1059
- [10] FRIEDMAN AK, JUAREZ B, KU SM, et al. KCNQ channel openers reverse depressive symptoms via an active resilience mechanism[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11671
- [11] LEE S M, MEYER M B, BENKUSKY N A, et al. The impact of VDR expression and regulation *in vivo* [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 177:36-45
- [12] GRANT W B, WIMALAWANSA S J, HOLICK M F, et al. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities[J]. *Nutrients*, 2015, 7(3):1538-1564
- [13] BAI L, ZHANG S, ZHOU X, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces thioredoxin-1 expression through TrkB/Akt/CREB pathway in SH-SY5Y cells[J]. *Biochimie*, 2019, 160:55-60
- [14] ITOH N, ENOMOTO A, NAGAI T, et al. Molecular mechanism linking BDNF/TrkB signaling with the NMDA receptor in memory: the role of Girdin in the CNS [J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(5):481-490
- [15] PAZINI F L, CUNHA M P, ROSA J M, et al. Creatine, similar to ketamine, counteracts depressive-like behavior induced by corticosterone via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10):6818-6834
- [16] LI N, LEE B, LIU R J, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists [J]. *Science*, 2010, 329(5994):959-964

[收稿日期] 2020-05-21

(上接第1589页)

- [15] YU T, WANG L, ZHAO C, et al. Sublytic C5b-9 induces proliferation of glomerular mesangial cells via ERK5/MZF1/RGC-32 axis activated by FBXO28-TRAF6 complex[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8):5654-5671
- [16] HUANG K, LI R, WEI W. Sirt1 activation prevents anti-Thy 1.1 mesangial proliferative glomerulonephritis in the rat through the Nrf2/ARE pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 832:138-144
- [17] OU J, ZHOU Y, LI C, et al. Sinomenine protects against morphine dependence through the NMDAR1/CAMK II/CREB pathway: a possible role of astrocyte-derived exosomes[J]. *Molecules*, 2018, 23(9):2370
- [18] SHARMA R, KAMBHAMPATI S P, ZHANG Z, et al. Dendrimer mediated targeted delivery of sinomenine for the treatment of acute neuroinflammation in traumatic brain injury[J]. *J Control Release*, 2020, 323:361-375
- [19] WANG W, YANG X, CHEN Q, et al. Sinomenine attenuates septic-associated lung injury through the Nrf2-Keap1 and autophagy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(2):259-270
- [20] SHEN Y, SONG Z, LU X, et al. Fas signaling-mediated TH9 cell differentiation favors bowel inflammation and antitumor functions[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2924
- [21] ANDERSON K, FITZGERALD M, DUPONT M, et al. Mice deficient in PKC theta demonstrate impaired *in vivo* T cell activation and protection from T cell-mediated inflammatory diseases [J]. *Autoimmunity*, 2006, 39(6):469-478
- [22] ZHANG Z J, XIAO Q, LI X Y. NF-kappaB-activated miR-574-5p promotes multiple malignant and metastatic phenotypes by targeting BNIP3 in thyroid carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(7):955-967

[收稿日期] 2020-04-27