

综述

胶质细胞内 SNARE 复合体功能及其与抑郁障碍发生的关系

谷涓华, 焦 扬, 鲁 琳, 王琳琳

昆明医科大学生物医学工程研究院, 昆明 650500

[摘要] 抑郁障碍是现代人类致残和死亡的一个常见原因, 部分患者对现有的抗抑郁障碍药物并不敏感, 复发率极高。现有的抗抑郁障碍药物存在许多问题, 迫切需要找到一种针对多个靶点的新型抗抑郁药。近年来的研究发现, 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 复合体与抑郁障碍发生及进展密切相关。该文总结和归纳了胶质细胞内 SNARE 复合体在抑郁障碍发生过程中的潜在作用机制, 并对相关研究进行综述, 以期为临床上开发新型的抗抑郁障碍药物提供新的思路。

[关键词] 抑郁障碍; 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体复合体; 胶质细胞

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.05.015 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Functions of SNARE complex in glial cells and its relationship with the development of depressive disorder

GU Juanhua, JIAO Yang, LU Lin, WANG Linlin

Biomedical Engineering Research Center, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

[Abstract] Depression is a common cause of human disability and death. Some patients are not sensitive to antidepressants, and also the recurrence rate is very high. Unfortunately, there are many problems with existing antidepressants. So, it is urgent to find a new antidepressant aiming at multiple targets. Recently, researchers have found that soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) complex is closely related to the progression of depression. This review discusses the potential mechanisms of the SNARE complex in glial cells, and hopes to contribute to the understanding of depression and provide new ideas for clinical development of novel antidepressant drugs.

[Key words] depression; soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) complex; glia cells

抑郁障碍是一类以显著而持久的心境低落为主要临床特征的疾病, 主要包括重性抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD)、恶劣心境等。抑郁障碍发作时主要表现为抑郁综合征, 以至少持续 2 周的情绪低落、低自我认知、对日常生活丧失兴趣、没有明显原因地感到痛苦等为表现^[1]。根据研究预测, 到 2030 年抑郁障碍将造成数万亿美元的全球社会成本, 影响全世界接近 3.5 亿人口^[2]。部分抑郁障碍患者有自杀言行或最终自杀身亡, 给社会及家庭带来巨大的伤害。调查^[3]结果表明, 抑郁障碍在中国的年发病率是 1%~4%。过去 3 年, 受全球新型冠状病毒疫情的影响, 因为不可预测、不可控的压力以及社会交往的减少, 部分民众长期处于对病毒的恐惧之中, 生活

压力处于高位, 易感人群容易产生绝望、无助、孤独感, 可能导致抑郁障碍患病率的上升。

受众多遗传和环境因素的影响, 抑郁障碍患者具有不同的临床表现。目前, 对于抑郁障碍的病因和发病机制尚未达成共识, 这也是抑郁障碍缺乏有效治疗的原因之一。研究者近年来愈发重视可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 复合体在与囊泡运输和自噬相关的膜融合及随后的神经递质释放中的重要作用^[4]。SNARE 复合体介导细胞所必需的核心膜融合过程, 其编码基因的突变或表达异常可能会引起包括抑郁障碍在内的人类神经系统的疾病^[5]。很多动物研究、

[作者简介] 谷涓华 (1986—), 男, 助理实验师, 硕士; 电子信箱: 759210219@qq.com。

[通信作者] 王琳琳, 电子信箱: 82004938@qq.com。

[Corresponding Author] WANG Linlin, E-mail: 82004938@qq.com。

尸检大脑分析和影像学等资料表明,抑郁障碍与前额叶皮层中的胶质细胞密度和数量减少有关^[6-7],证实胶质细胞功能障碍与抑郁障碍的病理生理机制有关。目前,SNARE蛋白与胶质细胞引发抑郁障碍的病理机制尚未完全阐明。本文针对SNARE蛋白,尤其是胶质细胞内SNARE蛋白在抑郁障碍中的作用研究进展做一综述,以期临床开发治疗抑郁障碍的靶向药物提供新思路。

1 SNARE 复合体

许多精神疾病以及神经退行性疾病的发病机制并非神经元的丢失,而是突触传递障碍导致神经连接异常的结果,表现为情绪、认知障碍相关的临床症状,其重要病理变化是突触结构变化、突触数量减少和突触功能障碍^[8-10]。与突触紊乱相关的分子底物并未确定,研究得比较多的是一类与异常神经连接相关的富含突触蛋白质,称为SNARE复合体,是神经传递过程中囊泡和突触前终末之间膜融合的关键成分,可促进细胞间的通信过程。

1.1 SNARE 复合体的结构、成员

SNAP受体蛋白统称为SNARE蛋白^[11]。SNARE复合体的核心结构域是囊泡膜上的v-SNARE (vesicle-SNARE),主要是VAMP (synaptic vesicle-associated membrane protein),以及位于靶膜上的t-SNARE (target-SNARE),主要包括突触相关蛋白25 (synaptosome-associated protein-25, SNAP-25)和突触融合蛋白 (syntaxin),是控制神经传递的基本分子。在SNARE复合体形成之前,syntaxin以闭合的构象存在,而这种构象不能参与SNARE复合体的形成;syntaxin打开后才能使SNARE复合体组装继续进行^[12]。鉴于SNARE基序中存在保守的谷氨酸(Q)或精氨酸(R)残基,也有学者^[13]将SNARE蛋白重新分类为Q-SNARE (Qa、Qb和Qc)和R-SNARE。其中,R-SNARE通常对应于v-SNARE (VAMP,含有R-SNARE结构域),Q-SNARE通常相应于t-SNARE (SNAP-25,含有Qb-和Qc-SNARE结构域;syntaxin,含有Qa-SNARE结构域)。所有SNARE复合体包含每个类别的一个成员,这被称为R/Q规则。锚定在囊泡膜上的R-SNARE的结构域,与锚定在靶膜上的Q-SNARE的3个结构域(Qa、Qb和Qc)结

合组装形成SNARE复合体时,膜融合才会发生^[14]。

除此以外,一些对膜融合过程起调控作用的辅助蛋白,如Munc-18蛋白、Syntaxin、突触素等,也参与了SNARE复合体的组装过程,以实现神经传递所需的速度和准确性。

1.2 SNARE 复合体的膜融合功能

SNARE蛋白被认为是驱动膜融合的关键成分,该机制也适用于各种膜融合反应,包括细胞生长、膜修复、突触递质传递和自噬^[15]。在神经系统中,突触小泡 (synaptic vesicles, SVs) 位于轴突末端,SNAP-25、VAMP和syntaxin在突触前终末参与胞吐过程中组装形成SNARE复合体,通过对接、启动和融合步骤,启动SVs的快速胞吐^[16]。随着动作电位的到来,细胞外钙离子通过电压门控钙通道流入神经末梢,通过SNARE介导的膜融合分子机制触发SNARE依赖性囊泡胞吐^[17],从而实现神经递质的传递。通过胞吐作用从突触前释放神经递质,对于神经元之间的正常交流至关重要。SNARE复合体表达异常会影响囊泡的运输、对接、融合和释放,对神经元间的交流、通信产生毁灭性的后果,导致精神障碍(抑郁障碍、精神分裂症、双相情感障碍)、神经发育障碍(自闭症)和神经退行性疾病(阿尔茨海默病)等^[18]。SNARE复合体在自噬体-溶酶体融合过程中的组装也遵循R/Q规则。不同的SNARE蛋白在辅助蛋白的帮助下,如Q-SNARE (syntaxin17和SNAP29)在自噬体内形成Qa、Qb、Qc 3个螺旋束,然后与溶酶体的R-SNARE (VAMP8)的一个螺旋束形成SNARE复合体^[19],启动自噬体-溶酶体的膜融合过程。这种机制也可能存在于小胶质细胞的自噬过程。研究人员^[20]发现, α -突触核蛋白水平决定SNARE蛋白介导的囊泡形成的效率,可能影响小胶质细胞的自噬和细胞因子释放;而自噬过程中,干扰囊泡形成的任何因素都可能影响小胶质细胞清除有害物质的能力。

1.3 SNARE 复合体与抑郁障碍之间的关系

基因组学已经证明SNAP-25是精神分裂症的42个候选基因之一^[21],与多种精神疾病的一些症状相关,包括MDD、双相情感障碍、精神分裂症、自闭症等。有研究^[22]使用基因敲入技术使小鼠SNAP-25的Ser187被Ala取代引起SNAP-25突变,结果显示

SNAP-25 功能缺陷动物的焦虑样行为和癫痫发作增加。长期暴露于不可预见刺激环境的大鼠的海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 和 CA1 区域中, *SNAP-25* mRNA 水平下降; 而盐酸氟西汀治疗可以缓解抑郁症状, 阻止应激诱导的 *SNAP-25* 的变化^[23]。针对 MDD 人脑尸检关于突触蛋白水平的 meta 分析发现, MDD 中 *SNAP-25*、*PSD-95* 和 *syntaxin* 的蛋白水平均较低, 从而引发谷氨酸神经递质的传递障碍^[24]; 并且, *SNAP-25* 表达的降低程度与 MDD 患者的抑郁症状强度有关^[25]。*SNAP-25* mRNA 或者蛋白表达的下降, 影响了参与神经递质释放的 SNARE 复合体的功能, 这种功能的改变引发的突触功能失调与抑郁障碍的发生密切相关。

VAMP 与精神疾病的关系一直是研究的焦点。不同刺激诱导的抑郁障碍小鼠模型显示海马中 *Vamp-2* mRNA 水平降低^[26]; 但也有研究^[27]显示, 海马中 VAMP-2 蛋白水平升高。慢性轻度不可预见性刺激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 下调基底前脑负责快乐中枢的伏隔核中的突触相关蛋白 (VAMP-1 和 STXBP3A), 抑制 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元兴奋性突触传递, 进而诱导 MDD; 而 microRNA-15b-5p 抗抑郁药可以通过上调 VAMP-1 和 STXBP3A 显著逆转 CUMS 诱导的抑郁样行为及 GABA 能神经元兴奋性突触传递的下调^[28]。尽管在不同的抑郁障碍研究中, VAMP 增高和降低的现象都存在, 但可以肯定的是 VAMP 表达改变引发的 SNARE 复合体功能异常与抑郁障碍的发生有密切联系。

习得性无助的抑郁动物模型研究^[29]发现, 海马 CA1 区 Schaffer 旁系中突触前终末和突触后棘中 *syntaxin-1* 的浓度显著升高, 表明抑郁动物由于突触前谷氨酸释放增加而导致 SVs 更新增加以及突触后胞吐能力增强。而抗抑郁治疗会在突触前破坏 *syntaxin-1*, 阻碍 SNARE 复合体的形成^[30], 导致谷氨酸释放到突触间隙的量减少, 从而改善谷氨酸释放增多引起的兴奋性毒性。这与 ARAYA-CALLÍS 等^[31]的研究结果一致。该研究发现慢性社会压力引起海马中 *syntaxin-1A* 表达增加, 而选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂西酞普兰可以逆转应激造成的 *syntaxin-1A* 的上调, 改善抑郁样行为。抑郁障碍研究中, *syntaxin* 表达下调的结果也不少见, 如 *Syntaxin-1A* 基因敲除小鼠在条件性恐惧、社交和物体识别方面表

现出异常行为。密闭的环境会引起负面情绪, 如紧张、焦虑和抑郁等。模拟密闭环境的动物模型研究^[32]显示, 密闭组小鼠 *syntaxin-1A* 水平显著下调, 表明限制性活动降低了 SVs 的稳定性, 抑制了 SVs 周期。因此, *syntaxin* 表达变化与 SNARE 复合体功能异常引起的谷氨酸的释放和积累有关, 参与抑郁障碍的发生。

抑郁障碍疾病进程中, SNARE 蛋白的表达改变不是单独出现的。大鼠暴露在恶劣环境下, 会导致海马突触小泡转运相关蛋白 *syntaxin-1A* 和突触小泡蛋白 2 (synaptic vesicle proteins 2, SV-2) 下调, *syntaxin-1A* 的减少可能导致质膜上异常的 SVs 融合, SV-2 的减少可以引起 VAMP 和囊泡谷氨酸转运体 1 (vesicular glutamate transporters-1, vGluT1) 减少, 最终导致细胞内谷氨酸增加, 从而严重影响情绪和认知功能^[33]。也有研究^[34]发现, 产前应激会导致后代大鼠出现类似抑郁的行为。*SNAP-25*、VAMP-2、*syntaxin-1A* 和 vGluT1 在海马和前额叶皮层的表达显著增加, 而 SNARE 复合体形成增加和 vGluT1 的增加可以解释急性和慢性压力导致海马和前额叶皮层谷氨酸神经传递的变化, 增加抑郁障碍的发病风险。无论 SNARE 蛋白表达变化如何, 发挥作用的具体机制如何, 不可否认的是, 其影响了 SNARE 复合体的形成, 参与膜融合, 影响神经递质的传递。由此可见, SNARE 蛋白复合体在抑郁障碍发生和发展中的作用不容忽视。

2 胶质细胞的 SNARE 复合体对抑郁障碍的影响

小胶质细胞中有 SNARE 复合体相关蛋白的表达, 如 *SNAP-25*、*SNAP-23*、*syntaxin* 和 VAMP-2 等, 可能参与突触成熟过程和/或突触消除 (突触修剪)^[35]。小胶质细胞功能缺陷, 可能与神经发育障碍中出现的突触异常有关。星形胶质细胞也表达 SNARE 家族的蛋白质。活化的促炎小胶质细胞可诱导神经毒性反应性星形胶质细胞, 可以通过调节星形胶质细胞中 SNARE 蛋白调节胶质递质的传递^[36]。谷氨酸储存在含有 VAMP-2 的囊泡中, VAMP-2 失活可影响星形胶质细胞的谷氨酸信号转导^[37]。研究^[38]表明, 缺少小胶质细胞的情况下, VAMP-2 表达增加、囊泡融合增加, 使谷氨酸释放加快, 囊泡池加速耗尽。该结果

阐释了小胶质细胞特异性地影响星形胶质细胞 VAMP-2 蛋白的表达,参与星形胶质细胞释放谷氨酸的过程。考虑到星形胶质细胞与突触传递和可塑性有密切关系^[39],推测小胶质细胞激活可以通过改变星形胶质细胞 VAMP 的表达,对抑郁障碍患者脑内的胶质传递产生潜在影响。

从 SNARE 蛋白复合体解离,到利用破伤风毒素等工具对其进行药理学切割使 SNARE 复合体失去功能,这些研究结果均表明 SNARE 复合体参与星形胶质细胞的囊泡释放胶质递质(谷氨酸、ATP、GABA 等)的过程^[40],有助于理解星形胶质细胞在抑郁障碍发生和发展过程中的重要作用。众所周知,突触可塑性受损与焦虑和抑郁密切相关^[41]。任何因素损害了突触可塑性,将会导致情绪相关神经回路功能受损。星形胶质细胞 mGluR 介导的信号转导,可以触发星形胶质细胞 SNARE 依赖性 ATP 释放,而 ATP 释放对于海马 CA3-CA1 和 2/3 层突触中 mGluR-依赖性长时程抑制的调节至关重要。过度表达囊泡性的 dnSNARE (dominant-negative SNARE) 干扰星形胶质细胞释放胶质递质的实验结果,解释了 MDD 患者中 GABA 和谷氨酸循环水平的变化可能是由释放这些神经递质的胶质细胞的变化引起的;这些变化对情绪产生兴奋或抑制作用,可能也促进了抑郁障碍的病理生理学改变。

3 结语与展望

神经胶质细胞中 SNARE 复合体介导的囊泡膜与靶膜的锚靠、融合确保了神经递质的运输,从而保证了正常神经信号的传递;而 SNARE 复合体的合成和功能异常与焦虑和抑郁样行为密切相关,最终导致抑郁障碍的发生。随着科研工作者对胶质细胞中 SNARE 复合体结构及融合解离机制的深入研究,在新药研究和开发过程中,胶质细胞中 SNARE 复合体作为抑郁障碍靶向药物治疗的靶点,会受到越来越多的关注。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All the authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

谷涓华负责文章撰写,焦扬和鲁琳负责文献资料分析,王琳琳负责指导文章撰写和论文修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

GU Juanhua was responsible for thesis writing. JIAO Yang and LU Lin were responsible for literature analysis. WANG Linlin was responsible for instruction and revision of the thesis. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-10-25

• Accepted: 2024-03-05

• Published online: 2024-05-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] CHOI K W, KIM Y K, JEON H J. Comorbid anxiety and depression: clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 219-235.
- [2] TUNG Y J, LO K K H, HO R C M, et al. Prevalence of depression among nursing students: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nurse Educ Today*, 2018, 63: 119-129.
- [3] QIN X Z, WANG S Y, Hsieh C R. The prevalence of depression and depressive symptoms among adults in China: estimation based on a national household survey[J]. *Chin Econ Rev*, 2018, 51(2018): 271-282.
- [4] ZHANG Y, HUGHSON F M. Chaperoning SNARE folding and assembly[J]. *Annu Rev Biochem*, 2021, 90: 581-603.
- [5] KHVOTCHEV M, SOLOVIEV M. SNARE modulators and SNARE mimetic peptides[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1779.
- [6] ZHOU B T, ZHU Z Q, RANSOM B R, et al. Oligodendrocyte lineage cells and depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 103-117.
- [7] JIA X N, GAO Z H, HU H L. Microglia in depression: current perspectives[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 911-925.
- [8] MANGO D, LEDONNE A. Updates on the pathophysiology of group I metabotropic glutamate receptors (mGluR I)-dependent long-term depression[J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1588.
- [9] YOON S, IQBAL H, KIM S M, et al. Phytochemicals that act on synaptic plasticity as potential prophylaxis against stress-induced depressive disorder[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2023, 31(2): 148-160.
- [10] BAGWE P V, DESHPANDE R D, JUHASZ G, et al. Uncovering the significance of STEP61 in Alzheimer's disease: structure, substrates, and interactome[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7): 3099-3113.
- [11] SÖLLNER T, WHITEHEART S W, BRUNNER M, et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion[J]. *Nature*, 1993, 362: 318-324.
- [12] MISURA K M S, SCHELLER R H, WEIS W I. Three-dimensional structure of the neuronal-Sec1-syntaxin 1a complex[J]. *Nature*, 2000, 404: 355-362.
- [13] WARNER H, MAHAJAN S, VAN DEN BOGAART G. Rerouting trafficking circuits through posttranslational SNARE modifications[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(16): jcs260112.
- [14] PARLATI F, MCNEW J A, FUKUDA R, et al. Topological restriction of SNARE-dependent membrane fusion[J]. *Nature*, 2000, 407: 194-198.
- [15] CHERNOMORDIK L V, KOZLOV M M. Mechanics of membrane fusion[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15: 675-683.
- [16] SÜDHOF T C, ROTHMAN J E. Membrane fusion: grappling with SNARE and SM proteins[J]. *Science*, 2009, 323(5913): 474-477.
- [17] BRUNGER A T, LEITZ J, ZHOU Q, et al. Ca²⁺-triggered synaptic vesicle fusion initiated by release of inhibition[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(8): 631-645.

- [18] WEI Z, WEI M, YANG X, et al. Synaptic secretion and beyond: targeting synapse and neurotransmitters to treat neurodegenerative diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9176923.
- [19] ITAKURA E, KISHI-ITAKURA C, MIZUSHIMA N. The hairpin-type tail-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophagosomes for fusion with endosomes/lysosomes[J]. *Cell*, 2012, 151(6): 1256-1269.
- [20] BOOMS A, COETZEE G A. Functions of intracellular alpha-synuclein in microglia: implications for Parkinson's disease risk[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 759571.
- [21] AYALEW M, LE-NICULESCU H, LEVEY D F, et al. Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(9): 887-905.
- [22] KATAOKA M, YAMAMORI S, SUZUKI E, et al. A single amino acid mutation in SNAP-25 induces anxiety-related behavior in mouse[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25158.
- [23] DURIC V, BANASR M, STOCKMEIER C A, et al. Altered expression of synapse and glutamate related genes in post-mortem hippocampus of depressed subjects[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(1): 69-82.
- [24] LEUNG E, LAU E W, LIANG A D, et al. Alterations in brain synaptic proteins and mRNAs in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of postmortem brain studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 1362-1372.
- [25] NAJERA K, FAGAN B M, THOMPSON P M. SNAP-25 in major psychiatric disorders: a review[J]. *Neuroscience*, 2019, 420: 79-85.
- [26] MALKI K, KEERS R, TOSTO M G, et al. The endogenous and reactive depression subtypes revisited: integrative animal and human studies implicate multiple distinct molecular mechanisms underlying major depressive disorder[J]. *BMC Med*, 2014, 12: 73.
- [27] GAO Y, BEZCHLIBNYK Y B, SUN X, et al. Effects of restraint stress on the expression of proteins involved in synaptic vesicle exocytosis in the hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2006, 141(3): 1139-1148.
- [28] GUO L, ZHU Z, WANG G, et al. MicroRNA-15b contributes to depression-like behavior in mice by affecting synaptic protein levels and function in the nucleus accumbens[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20): 6831-6848.
- [29] BIELER M, HUSSAIN S, DAALAND E S B, et al. Changes in concentrations of NMDA receptor subunit GluN2B, Arc and syntaxin-1 in dorsal hippocampus Schaffer collateral synapses in a rat learned helplessness model of depression[J]. *J Comp Neurol*, 2021, 529(12): 3194-3205.
- [30] BONANNO G, GIAMBELLI R, RAITERI L, et al. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring formation of SNARE complex in hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(13): 3270-3279.
- [31] ARAYA-CALLÍS C, HIEMKE C, ABUMARIA N, et al. Chronic psychosocial stress and citalopram modulate the expression of the glial proteins GFAP and NDRG2 in the hippocampus[J]. *Psychopharmacology*, 2012, 224(1): 209-222.
- [32] LI N, WANG H, XIN S, et al. Confinement induces oxidative damage and synaptic dysfunction in mice[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 999574.
- [33] LI N, GAO Y, ZHANG Y, et al. An integrated multi-level analysis reveals learning-memory deficits and synaptic dysfunction in the rat model exposure to austere environment[J]. *J Proteomics*, 2023, 279: 104887.
- [34] CAO Y J, WANG Q, ZHENG X X, et al. Involvement of SNARE complex in the hippocampus and prefrontal cortex of offspring with depression induced by prenatal stress[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 374-383.
- [35] PAOLICELLI R C, BOLASCO G, PAGANI F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development[J]. *Science*, 2011, 333(6048): 1456-1458.
- [36] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541: 481-487.
- [37] SCHWARZ Y, ZHAO N, KIRCHHOFF F, et al. Astrocytes control synaptic strength by two distinct v-SNARE-dependent release pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 1529-1539.
- [38] TAKATA-TSUJI F, CHOUNLAMOUNTRI N, DO L D, et al. Microglia modulate gliotransmission through the regulation of VAMP2 proteins in astrocytes[J]. *Glia*, 2021, 69(1): 61-72.
- [39] DURKEE C A, ARAQUE A. Diversity and specificity of astrocyte-neuron communication[J]. *Neuroscience*, 2019, 396: 73-78.
- [40] MIELNICKA A, MICHALUK P. Exocytosis in astrocytes[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1367.
- [41] LEE C W, WU H F, CHU M C, et al. Mechanism of intermittent Theta-burst stimulation in synaptic pathology in the prefrontal cortex in an antidepressant-resistant depression rat model[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(1): 575-590.

[本文编辑] 吴 洋

