

硫化氢抑制糖酵解调控小胶质细胞对帕金森抑郁保护机制的研究

梁婷婷^{1,2,3} 常焕显¹ 刘丽艳¹ 季晓宇¹ 洪波¹ 曹晓伟^{1,2*}

1. 连云港市立东方医院 江苏连云港 222000

2. 南京医科大学康达学院 江苏连云港 222000

3. 江苏省脑病生物信息重点实验室（徐州医科大学） 江苏徐州 221000

摘要：目的：研究硫化氢（hydrogen sulfide, H₂S）通过抑制小胶质细胞糖酵解，促进 M1 型小胶质细胞向 M2 型转化，从而改善帕金森病抑郁的作用机制。方法：将培养的 BV2 小胶质细胞随机分为 4 组：对照组（Sham 组）、脂多糖组（LPS 组）、LPS+ 硫氢化钠组（NaHS 组）、LPS+ 生理盐水组（NS 组）。选取 60 只 SPF 级大鼠，随机分为对照组（Sham 组）、PD+ 皮质酮组（模型组）、PD+ 皮质酮+NaHS（NaHS 组）、PD+ 皮质酮+NS（NS 组），每组 5-10 只，其中对照组 15 只，其余 45 只用于建立帕金森病合并抑郁大鼠模型。NS 组注射生理盐水，NaHS 组注射 NaHS。通过 Western-blot 检测各组 PDC、PDK2 的表达水平，用乳酸试剂盒测定乳酸浓度，采用免疫荧光技术分析 CD68 的表达水平，并利用 RT-qPCR 技术检测小胶质细胞炎症因子肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）及白细胞介素-10（IL-10）的释放情况。动物实验中，通过旷场实验和高架十字迷宫来检测 NaHS 对帕金森病合并抑郁的影响。结果：体外实验结果表明，与 LPS 组和 NS 组相比，NaHS 组显著降低了 PDK2 的表达，同时提高了 PDC 的表达，并减少乳酸浓度；此外，NaHS 组的 CD68 平均荧光强度低于 LPS 组和 NS 组，且该组细胞中 iNOS、TNF- α 水平下降，IL-10 水平上升。动物实验结果显示，与模型组相比，NaHS 组组织中的 iNOS、TNF- α 水平降低，而 IL-10 水平升高。在旷场实验中，NaHS 组小鼠进入中心区域的次数和停留时间均增加；十字迷宫实验结果表明，NaHS 组小鼠在开放区域的进入次数和停留时间也有所增加。结论：H₂S 通过抑制糖酵解促进小胶质细胞向 M2 型极化，从而缓解帕金森病合并抑郁的症状。

关键词：H₂S；小胶质细胞极化；糖代谢重编程；帕金森；抑郁

帕金森病（Parkinson's Disease, PD）是以黑质多巴胺能神经元进行性丢失、胞质内 α -突触核蛋白聚集成路易小体和小胶质细胞的过度活化为病理特征的神经系统退行性疾病。由小胶质细胞介导的神经炎症相关细胞信号传导通路引起中枢突触丢失，从而导致抑郁症^[1]。因此，通过调控小胶质细胞活化及神经炎症，有望为 PD 合并抑郁提供干预策略。

Warburg 效应亦称有氧糖酵解，细胞在有氧条件下能够利用葡萄糖产生丙酮酸，但丙酮酸并不在线粒体内氧化磷酸化为细胞提供能量，而是在胞质中酵解形成乳酸。当小胶质细胞受到应激和损伤时，从静息态（M0）被激活为促炎表型（M1）或抗炎型（M2）。在炎性刺激下，小胶质细胞活化为 M1 型，其代谢方式由氧化磷酸化向 Warburg 效应转变，导致细胞死亡。而 M2 型小胶质细胞，代谢方式向氧化磷酸

化转变，IL-10、转化生长因子- β 等抗炎细胞因子增多，保护神经元。抑制糖酵解可显著减少 M1 型小胶质细胞的激活及促炎细胞因子的表达^[2]。因此，通过靶向调控小胶质细胞引起的神经炎症反应，对于改善 PD 合并抑郁的治疗效果及患者预后具有重要的临床意义。

H₂S 是公认的继 NO、一氧化碳后被发现的第三种气体信号分子，是有效的抗氧化剂、抗炎剂和抗凋亡剂，具有神经保护作用。经研究发现，硫化氢可抑制海马 Warburg 效应对帕金森病大鼠抑郁样行为有调控作用。本研究采用 6-羟基多巴胺（6-OHDA）诱导的帕金森病合并抑郁大鼠模型，硫化氢供体 NaHS 干预后观察其糖酵解、小胶质细胞活化情况及改善作用，探讨 H₂S 通过调节糖代谢抑制炎症来保护神经元的可能作用机制。

1 实验材料

1.1 实验用动物

采用 SPF 级 Sprague-Dawley(SD) 雄性大鼠, 体重 250–280g, 购自济南朋悦动物繁育公司(中国山东), 实验动物许可证号: SYXK(苏)2022-0050。大鼠在温度($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)和湿度($55\% \pm 5\%$)控制室内饲养, 昼夜交替 12 小时(08:00 时开灯光照 12 小时, 黑夜 12 小时), 可随意摄取食物和水。实验用细胞: BV2 小胶质细胞购自北京协和医学院细胞资源中心。

1.2 主要试剂

DMEM 培养皿(Gibco, USA), LPS、NaHS、6-OHDA、阿扑吗啡(APO)购自美国 Sigma 公司, 皮质酮(CORT)购自上海凛恩科技发展有限公司, WB 一抗稀释液、WB 二抗稀释液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、RIPA 裂解液、PMSF(蛋白酶抑制剂)、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶快速配制试剂盒购自中国碧云天生物技术有限公司, 乳酸测定试剂盒购自中国南京建成有限公司, PDK2(ab68164)、PDC(ab168379)和 beta Actin(ab8226)、Anti-CD68 antibody(ab53444)、山羊抗鼠二抗(ab150113)购自美国 abcam 公司, Trizol@Reagent 购自美国 Ambion 公司, TB Green@Premix Ex TaqTMII(RR820B)购自中国大连宝生物工程股份有限公司, 引物购自上海生工生物工程有限公司: (TNF- α : Forward: 5'-TGTGCTCAGAGCTTCAACAA-3' / Reverse: 5'-CTTGATGGTGGTGCATGAGA-3'; iNOS: Forward: 5'-CAGCTGGGCTGTACAAACCTT-3' / Reverse: 5'-CATTGGAAGTGAAGCGTTTCG-3'; IL-10: Forward: 5'-GGCATGAGGATCAGCAGGGGC-3' / Reverse: 5'-TGGCTGAAGGCAGTCCGCAG-3'; GAPDH: Forward: 5'-GCCAAGGCTGTGGCAAGGT-3' / Reverse: 5'-TCTCCAGGCGGCACGTCAGA-3')。

2 实验方法

2.1 细胞培养及分组

大鼠 BV2 细胞放置在含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 DMEM 培养基中, 置于 5% CO₂、37°C 恒温培养箱中培养。分为 4 组: Sham 组, LPS 组、NaHS 组、NS 组。Sham 组加入常规培养基上清液; LPS 组加入含 1 $\mu\text{g/ml}$ LPS 的上清液; NaHS 组加入 1 $\mu\text{g/ml}$ LPS 上清液及 1000 $\mu\text{mol/L}$ NaHS^[3-4]; NS 组加入等量生理盐水。

2.2 帕金森病抑郁模型

2.2.1 动物

将体重 250–280g 的 SPF 级成年雄性 SD 大鼠分为 Sham 组和 PD 组。通过立体定位仪向 PD 组大鼠右侧纹状体(AP -0.2mm, ML 3.5mm, DV 4.8mm) 给予 3 $\mu\text{g/ml}$ 的 6-OHDA 溶液 1 μl , 连续给药 3 周。通过阿扑吗啡不对称旋转测试剔除失败模型。成功的 PD 模型大鼠连续给予 20 mg/kg 的 CORT 水溶液 4 周, 用来建造抑郁模型^[5]。利用蔗糖偏好实验(sucrose preference test, SPT) 验证帕金森抑郁模型造模效果。Sham 组大鼠给予正常饮用水。

2.2.2 阿扑吗啡不对称旋转测试

0.5 mg / kg 阿扑吗啡腹腔注射后记录其 30 min 内旋转的圈数。若大鼠恒定向健侧旋转 $\geq 7 \text{ r} / \text{min}$, 则为造模成功, 否则造模失败; 而且若大鼠 15 min 内无旋转, 亦为造模失败。

2.2.3 蔗糖偏好实验

首先第 1 日给予大鼠 2 瓶 100 ml 常规饮用水。第二日给予大鼠 2 瓶 100 ml 的 1% 蔗糖溶液。第三日大鼠禁水 16 h (饮食不限) 后给予饮用水和 1% 蔗糖溶液各 100 ml, 并在 8 h 后交换位置。称重记录 2 h 后饮用水及蔗糖溶液的消耗质量。蔗糖偏嗜度 = 蔗糖溶液消耗质量 / (饮用水消耗质量 + 蔗糖溶液消耗质量)。

2.2.4 给药

造模成功的大鼠分为 PD+CORT 组(模型组), PD+CORT+NS 组(NS 组)和 PD+CORT+NaHS 组(NaHS 组), NaHS 组大鼠腹腔注射 NaHS(100 $\mu\text{mol/kg}$)^[6], 每周一次, 持续 4 周, NS 组大鼠腹腔注射等量生理盐水。

2.3 免疫印迹(Western blotting, WB)

收集细胞或脑组织, 离心后使用预冷的含磷酸酶/蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液重悬, 冰上静置 20 min 裂解; 12000 rpm 离心 15 min, 取上清液; 加入 5 \times 蛋白上样缓冲液, 混合均匀, 放置于 100°C 浴热 5 min, 待样品冷却后放置于 -20°C 保存; 采用 5% 浓缩胶进行 SDS-PAGE 电泳并恒压转印至 PVDF 膜。将 PVDF 膜放置于 5% 脱脂牛奶封闭液中, 室温封闭 2 小时。加入一抗 PDK2(1:1000)、PDC(1:1000)和 beta Actin(1:1000), 4°C 摇床孵育过夜; 次日将 PVDF 膜置 PBST 中振荡漂洗 3 次; 之后加入二抗孵育 2 h。将 ECL 发光液的 A 液和 B 液按照 1:1 比例混合, 均匀滴加到膜上, 使其覆盖整个膜表面; 使用化学发光仪对膜上

的目的蛋白条带进行成像，用 Image J 软件分析蛋白条带积分吸光度值。通过目标蛋白与内参蛋白积分吸光度值的比值反映目标蛋白相对表达水平。

2.4 实时逆转录聚合酶链式反应 (Quantitative reverse transcription PCR, RT-qPCR)

使用 Trizol 从各组细胞或组织中提取总 RNA，并使用 cDNA 合成试剂盒将其逆转录为 cDNA。T 反应条件为：95℃ 预变性 10 min，随后进行 40 个循环的 95℃ (15 s) 和 60℃ (60 s) 程序升温。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标基因表达量，以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 作为内参对照。所有数据均以 Sham 组为基准进行倍数变化表达量的计算。

2.5 免疫荧光染色

各组细胞在处理 24 h 后，室温条件下，放置在 4% 多聚甲醛溶液中固定 10 min。使用 0.1% PBST 洗涤 3 次，每次 10 min，然后用 5% BSA 封闭 1 h。一抗 CD68 (1:500)，4℃ 冰箱过夜。次日洗净一抗，加入荧光二抗 (1:500)，避光，室温孵育 1 h。洗净二抗，使用含 DAPI 抗荧光淬灭剂封片，共聚焦荧光显微镜下拍照。使用 Image J 软件对阳性染色细胞进行荧光强度分析。

2.6 旷场实验

在 PD+CORT 大鼠给药 4 周后进行。该实验设备主要由长 100 cm、宽 100 cm、高 50 cm 的方形敞口盒子组成，盒子底部分为周围区与中央区。将大鼠从同一位置放入，使其自由探索 5 min。观察并记录大鼠进入中央区域的次数与停留时间。

2.7 高架十字迷宫实验

在 PD+CORT 大鼠给药 4 周后进行。高架十字迷宫由 2 个宽 10 cm、长 50 cm、高 10 cm 的闭合臂和 2 个宽 10 cm、长 50 cm 的开放臂通过宽 10 cm、长 10 cm 的平板组合而成，离地高度 60 cm。将每只实验动物均放在同一位置，让其自由探索 5 min，同时观察和记录大鼠进入开放臂的次数和时间。

2.8 统计学处理

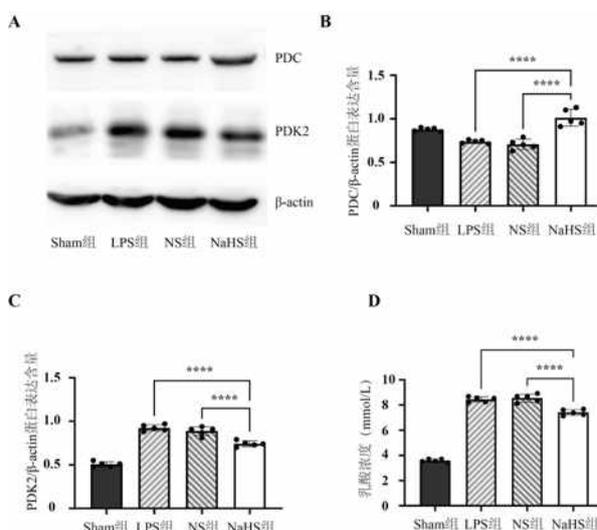
数据均采用 GraphPad Prism 软件 10.1.2 进行统计分析，数据以均数 ± 标准误 ($\bar{x} \pm SEM$) 表示。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验对数据正态性进行验证：符合正态分布的连续变量采用学生 t 检验，非正态分布数据则使用 Mann-Whitney U 检验。多组间差异比较采用单因素方差分析，随后进行

Bonferroni 事后检验进行两两比较。组间随时间变化的均值差异分析采用双因素方差分析，当结果显示显著性时差异采用 Bonferroni 事后检验。

3 结果

3.1 体外实验，NaHS 抑制小胶质细胞 Warburg 效应

我们使用 LPS 构建激活的小胶质细胞模型，采用 WB 方法验证 NaHS 对 PDK2、PDC 的影响。其结果显示 (如图 1A-C)，与 LPS 组、NS 组相比，NaHS 明显减少了 PDK2 的表达，同时增加了 PDC 的表达。我们采用乳酸试剂盒验证 NaHS 对乳酸浓度的影响 (如图 1D)。其结果提示 NaHS 组乳酸浓度明显减少。因此，NaHS 可抑制有氧糖酵解。



(A-C) WB 检测小胶质细胞中 PDK2 和 PDC 的表达水平。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$.n=5。 (D) 乳酸试剂盒检测小胶质细胞中乳酸浓度。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$.n=5。

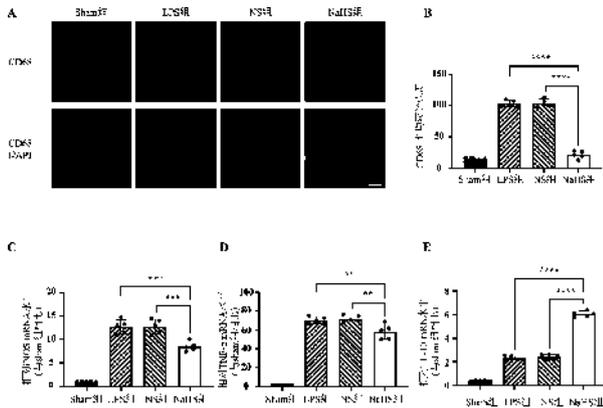
图 1 NaHS 抑制 LPS 激活的小胶质细胞 Warburg 效应

3.2 体外实验，NaHS 抑制 M1 型小胶质细胞极化并促进其向 M2 型极化

我们通过免疫荧光技术，在 LPS 刺激小胶质细胞 24 h 后，观察 NaHS 对 CD68 (M1 型小胶质细胞标记物) 活化的影响 (图 2A-B)。与 LPS 组、NS 组相比，NaHS 组显著降低了 M1 型小胶质细胞荧光强度。

我们通过 RT-qPCR 技术，在 LPS 刺激小胶质细胞 24h 后，观察 NaHS 对 M1/M2 小胶质细胞相关炎症因子表达的影响。与 LPS 组、NS 组相比，NaHS 组 M1 型小胶质细胞相关的 iNOS、TNF- α 基因表达明显减少 (如图 2C-D)。提

示 NaHS 可抑制 M1 型小胶质细胞。NaHS 组 M2 型小胶质细胞相关的 IL-10 基因表达显著增多 (如图 2E), 提示 NaHS 抑制 M1 型小胶质细胞, 促进了小胶质细胞向 M2 型转化。

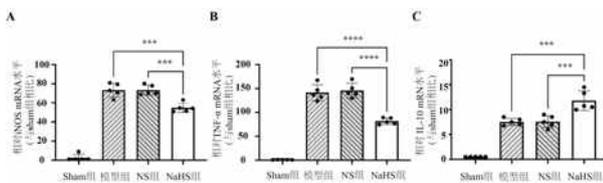


(A-B) 免疫荧光检测 M1 型小胶质细胞 (CD68) 荧光染色阳性结果 (标尺 = 50 μm)。(C) RT-qPCR 检测 iNOS 的基因表达。(D) RT-qPCR 检测 TNF-α 的基因表达。(E) RT-qPCR 检测 IL-10 的基因表达。*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001, n=5。

图 2 H₂S 对 M1 型小胶质细胞极化的影响。

3.3 帕金森抑郁大鼠中, NaHS 抑制小胶质细胞 M1 型极化并促进其向 M2 型极化

我们在帕金森抑郁大鼠模型给药 4 周后, 观察 NaHS 对 M1/M2 小胶质细胞相关炎症因子表达的影响。与模型组、NS 组相比, NaHS 组 M1 型小胶质细胞相关的 iNOS、TNF-α 基因表达明显减少 (如图 3A-B), NaHS 组中 M2 型小胶质细胞相关的 IL-10 基因表达显著增加 (见图 3C), 这表明 NaHS 能够抑制 M1 型小胶质细胞, 并促进小胶质细胞向 M2 型极化转化。



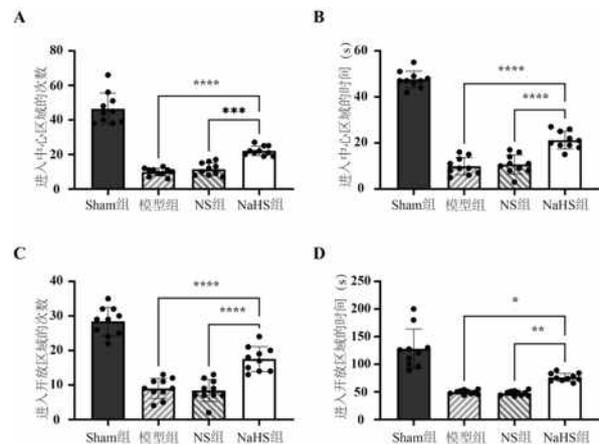
(A) RT-qPCR 检测 iNOS 的基因表达。(B) RT-qPCR 检测 TNF-α 的基因表达。(C) RT-qPCR 检测 IL-10 的基因表达。*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001, n=5。

图 3 NaHS 对 M1 型小胶质细胞极化的影响

3.4 NaHS 改善了帕金森大鼠抑郁状态

我们在构建帕金森抑郁大鼠模型后, 于给药 4 周时, 通过旷场实验和十字迷宫实验评估其抑郁状态。结果显示, 与 LPS 组、NS 组相比, NaHS 组大鼠进入中心区域的次数

和停留时间均增加 (图 4A-B); 同时, NaHS 组大鼠进入开放臂的次数和停留时间也显著增多 (图 4C-D)。这提示 NaHS 能够改善帕金森大鼠的抑郁状态。



(A) 大鼠进入中央区域的次数。(B) 大鼠进入中央区域的时间。(C) 大鼠进入开放臂的次数。(D) 大鼠进入开放臂的时间。*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001, n=10

图 4 NaHS 对帕金森大鼠抑郁状态的影响。

4 讨论

神经炎症反应是帕金森病 (PD) 发病机制中的重要病理过程, 主要表现为小胶质细胞过度活化及炎症因子释放, 加速神经元损伤与死亡, 进而推动 PD 的病理进程。α-突触核蛋白、LPS 等因素的长期刺激导致 M1 型小胶质细胞的异常活化, 并释放 TNF-α、IL-1β、NO 等促炎因子。过度活化的 M1 型小胶质细胞会促进神经元损伤。因此, 抑制小胶质细胞 M1 型活化、减少炎症因子释放可能成为帕金森病临床治疗的新方向。

在 M0 型小胶质细胞中, 糖代谢途径通常由葡萄糖经糖酵解转化为丙酮酸, 随后进入三羧酸循环, 最终通过氧化磷酸化作用产生 ATP。其中 PDC (丙酮酸脱氢酶复合物)、PDK2 (丙酮酸脱氢酶激酶 2) 是糖酵解的关键酶, 对整个代谢途径有至关重要的调控作用。M0 小胶质细胞需改变自身的代谢模式并分泌大量细胞因子, 才能转变为 M1 或 M2 激活态^[7]。其代谢重编程表现为从氧化磷酸化向有氧糖酵解的转化。在此过程中, 氧化磷酸化生成的丙酮酸不能直接进入三羧酸循环, 最终代谢为乳酸, 这导致一氧化氮 (NO) 和白细胞介素 -1β 水平升高, 进而促进小胶质细胞活化, 使其从 M0 型转化为 M1 型小胶质细胞, 并产生 iNOS、TNF-α 等促炎因子。而 M2 型小胶质细胞则依靠氧化磷酸

化提供能量,可分泌 IL-10、转化生长因子- β 等抗炎细胞因子以保护神经元。LPS 可促发小胶质细胞的有氧糖酵解代谢途径,通过抑制糖酵解可减轻神经炎症反应、调节免疫功能及增加细胞活性^[8]。本研究采用 LPS 构建激活的小胶质细胞模型, PDK2 高表达可抑制 PDC 活性,促进糖酵解过程,导致小胶质细胞发生代谢重编程,并促进其向 M1 表型极化。此过程中乳酸浓度升高,同时促炎因子 iNOS、TNF- α 的含量也显著增加。

目前研究发现, H₂S 广泛存在于神经系统、心血管系统、肾脏及肝脏等多种组织器官中,并参与相关的病理生理过程。由于 H₂S 易挥发,而 NaHS 在溶液中的浓度更稳定,因此 NaHS 常被用作 H₂S 供体^[9]。有研究显示 H₂S 可能通过抑制有氧糖酵解,抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路进而缓解肺动脉高压^[10]。Ghanbari 等研究表明 H₂S 抑制神经炎症以此减少甲基苯丙胺对海马的损伤^[11]。本研究结果显示,在 LPS 诱导的小胶质细胞体外实验中, NaHS 处理后可抑制 PDK2,导致 PDC 增加,乳酸水平下降,进而减少有氧糖酵解。这使得 M1 型小胶质细胞生成减少, iNOS 及 TNF- α 促炎因子含量降低,并促进小胶质细胞向 M2 型极化,同时 IL-10 等抗炎因子含量增多。该结果在本研究的大鼠帕金森抑郁模型中也得到了证实。

抑郁是帕金森病的一种非运动症状,与能量代谢密切相关。研究发现,抑郁患者的体内丙酮酸水平高于健康人群。PAN 等^[12]指出,成年抑郁患者丙酮酸水平升高是由于线粒体功能异常及三羧酸循环障碍所致,这导致糖代谢发生重编程,进而使丙酮酸显著上升。研究表明在抑郁症中,脑内(如岛回、额下回、前额皮质、下丘脑、海马等)有不同程度的血流降低,葡萄糖代谢降低,有氧糖酵解增多,进行糖代谢重编程^[13]。因此我们推测抑制有氧糖酵解可能改善帕金森病合并抑郁的状况。我们通过旷场实验评估小鼠的抑郁状态,结果显示 NaHS 能有效改善大鼠的抑郁症状。同时,通过十字迷宫实验分析大鼠的焦虑状态,结果表明 NaHS 可有效缓解焦虑。综上所述,我们得出结论: H₂S 可通过抑制有氧糖酵解,改善帕金森病合并抑郁的症状。

综上, H₂S 可通过抑制糖酵解靶向调控小胶质细胞,促进其从 M1 型向 M2 型转化,从而改善帕金森病合并抑郁,并保护神经细胞,因此我们认为 H₂S 可能成为治疗帕金森病合并抑郁的新方法。然而, H₂S 的最佳作用浓度及其是

否还存在除抑制糖酵解之外的其他作用机制,仍需进一步研究。

参考文献:

[1] Han QQ, Shen SY, Liang LF, et al. Complement C1q/C3-CR3 signaling pathway mediates abnormal microglial phagocytosis of synapses in a mouse model of depression[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 119:454-464.

[2] Luo G, Wang X, Cui Y, et al. Metabolic reprogramming mediates hippocampal microglial M1 polarization in response to surgical trauma causing perioperative neurocognitive disorders[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):267.

[3] Nam HY, Nam JH, Yoon G, et al. Ibrutinib suppresses LPS-induced neuroinflammatory responses in BV2 microglial cells and wild-type mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):271.

[4] Tiong CX, Lu M, Bian JS. Protective effect of hydrogen sulphide against 6-OHDA-induced cell injury in SH-SY5Y cells involves PKC/PI3K/Akt pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(2):467-80.

[5] Zhao Y, Ma R, Shen J, et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 581(1-2):113-20.

[6] Yang SQ, Tian Q, Li D, et al. Leptin mediates protection of hydrogen sulfide against 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease: Involving enhancement in Warburg effect[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135:104692.

[7] Gu R, Zhang F, Chen G, et al. Clk1 deficiency promotes neuroinflammation and subsequent dopaminergic cell death through regulation of microglial metabolic reprogramming[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 2(60):206-219.

[8] Xia X, Chen W, Zhou T, et al. TEPP-46 inhibits glycolysis to promote M2 polarization of microglia after ischemic stroke[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 149:114148.

[9] Feliers D, Lee HJ, Kasinath BS. Hydrogen Sulfide in Renal Physiology and Disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(13):720-731.

[10] 程缘, 田云娜, 黄曼, 等. 硫化氢通过抑制有氧糖酵解-细胞焦亡改善大鼠低氧性肺动脉高压[J]. *生理学报*, 2025, 77(03):465-471.

[11]Ghanbari F, Khaksari M, Vaezi G, et al. Hydrogen Sulfide Protects Hippocampal Neurons Against Methamphetamine Neurotoxicity Via Inhibition of Apoptosis and Neuroinflammation[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(1):133-141.

[12]Pan LA, Naviaux JC, Wang L, et al. Metabolic features of treatment-refractory major depressive disorder with suicidal ideation[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1):393.

[13]Rao C, Shi H, Zhou C, et al. Hypothalamic Proteomic Analysis Reveals Dysregulation of Glutamate Balance and Energy Metabolism in a Mouse Model of Chronic Mild Stress-Induced

Depression[J]. Neurochem Res, 2016, 41(9):2443-56.

作者简介: 梁婷婷 (1991—), 女, 汉族, 硕士研究生, 从事神经系统退行性疾病、脑血管病方向研究。

通讯作者: 曹晓伟 (1991—), 女, 汉族, 硕士研究生, 从事脑血管病、神经退行性疾病方向研究。

基金项目: 南京医科大学康达学院科研发展基金 (KD2024KYJJ113)、徐医大 2022 年度江苏省高校重点实验室开放课题 (XZSYSKF2022024)、南京医科大学康达学院科研发展基金 (KD2023KYJJ100)。