·综述·

外泌体 miRNAs 在抑郁症中的作用及作为其生物标志物的研究进展

柴玉慧[1],蔡雅文[1],缪明星[2],颜天华[1]
(中国药科大学 1 基础医学与临床药学学院生理教研室,2 中国药科大学国家药学实验教学示范中心,南京 210009)

[摘要] 抑郁症(depression)是一类严重危害人类身心健康的精神疾病,临床表现为显著而持久的心境低落、情绪低沉、思维迟缓等症状。然而,其发病机制仍不明确,治疗靶点仍不清晰。外泌体(exosome)是携带脂质、蛋白质、DNA、微小核糖核酸(miRNA)等生物信息分子的脂质双分子层囊性小泡,介导细胞间的信息传递并调控相关信号通路表达。目前,外泌体 miRNA 在抑郁症中的作用研究较为广泛,为抑郁症早期诊断和治疗提供了新的应用前景。本文就外泌体 miRNA 在抑郁症中的最新研究进展进行综述。

[关键词] 抑郁症;外泌体;miRNA;作用机制;生物标志物
[中图分类号] R964 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)16-1466-05

The role of exosomal miRNAs in depression and progress in research on it as biomarker

CHAI Yu-hui[1], CAI Ya-wen[1], MIAO Ming-xing[2], YAN Tian-hua[1]
(*China Pharmaceutical University* 1 *Department of Physiology and Pharmacology*, *College of Basic Medicine and Clinical Pharmacy*, 2 *National Pharmacy Experimental Teaching Demonstration Center*, *Nanjing* 210009, *China*)

[**Abstract**] Depression is a type of mental illness that seriously endangers the physical and mental health of humans. The clinical manifestations are marked and lasting symptoms such as depressed mood, low mood, slow thinking and other symptoms. However, its pathogenesis and the therapeutic target is still unclear. Exosomes are lipid bilayer cystic vesicles carrying biological information molecules such as lipids, proteins, DNA, and miRNAs, which mediate information transmission between cells and regulate the expression of related signal pathways. At present, the study of exosomal miRNAs in depression is relatively extensive, providing new application prospects for early diagnosis and treatment of depression. In this paper, we mainly reviewed the latest research progress in exosomal miRNAs in depression.

[**Key words**] depression; exosomes; miRNA; mechanism; biomarker

抑郁症(depression)是一类严重危害人类身心健康的精神疾病,具有高患病率、高致残率、高死亡率等特点。临床主要表现为显著而持久的心境低落、情绪低沉、思维迟缓、运动抑制、食欲下降,严重者甚至绝望厌世产生自杀的行为[1]。随着生活节奏和压力的增大,抑郁症的发病率逐渐增加。根据 WHO 发布的最新统计数据,从疾病负担看,抑郁症已经成为世界第四大疾病,并且到 2030 年可能占据世界疾病负担的首位[2-3]。目前抑郁症的发病机制主要包括神经传递障碍、神经营养因子改变、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)失调以及免疫炎症异常等。然而,目前临床上有效的治疗药物较少且不良反应较大。最近研究显示外泌体在中枢神经系统的免疫反应、炎症反应、组织修复等生理病理过程中发挥着重要作用[4]。最新研究表明外泌体 miRNA 参与抑郁症的 HPA 调节

[作者简介] 柴玉慧,女,硕士研究生,研究方向:心血管药理学。E-mail:2474951653@qq.com。
[通讯作者] 颜天华,男,副教授,研究方向:心血管药理学。E-mail:13016931191@126.com。

以及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、Wnt/β-catenin 等信号通路的调节,调控抑郁的发生发展,显示其可能成为抑郁症诊断治疗的潜在生物标志物[5],为抑郁症的临床治疗提供新思路。本文就外泌体 miRNA 在抑郁症中的作用及分子机制进行综述。

1 目前抑郁症的主要发病机制

抑郁症的发病机制十分复杂,普遍认为与遗传、环境、心理等多方面因素有关。目前比较认可的抑郁症发病机制假说有:单胺神经递质假说、HPA 轴假说、神经营养因子假说以及炎症细胞因子假说[6]。中枢神经系统单胺类神经递质水平下降,信号传递功能下降进而诱发抑郁。HPA 轴假说认为 HPA 轴功能亢奋会引起神经内分泌系统紊乱,诱导糖皮质激素(glucocorticoid,GC)合成增加,进一步诱导抑郁样行为[7]。下丘脑释放的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone,CRH)刺激促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)的分泌,后者又能刺激 GC 的分泌。抑郁症患者体内糖皮质激素受体(glucocorticoidreceptor,GR)表达下调会导致未与 GR 结合的 GC 累积过多,使其对 HPA 轴的负反馈作用减弱,体内的 HPA 轴异常亢进而形成恶性循环。因此,抑郁症是一种十分复杂的疾病,仅针对单因素进行研究很难有全面的认识,临床急需寻找新的药物治疗靶点来开发新药。

2 外泌体及外泌体 miRNA 概述

外泌体(exosomes)是一种直径为 40 ~ 100 nm 的脂质双分子层小囊泡,主要由管腔内囊泡(intraluminal vesicles,ILV)通过细胞内溶酶体微粒内陷形成的多泡小体(multivesicular body,MVB)与质膜融合后释放到胞外环境中[8]。研究表明,能够释放外泌体的细胞种类繁多,如网织红细胞、间充质干细胞、血管内皮细胞等,且外泌体几乎存在于血液、唾液、胆汁和脑脊液等各种体液中[9]。外泌体携带多种分子,包括 DNA,mRNA,miRNA 和蛋白质,也可以通过添加所需要的生物分子进行结构改造,这 2 种方法都可以通过转运、内吞传递信息给邻近和远处的靶细胞,导致受体细胞的表型改变,进而发挥生物学作用[10-11]。外泌体释放到细胞外,可以通过以下方式发挥作用:① 与靶细胞膜表面的受体蛋白直接结合。② 裂解释放的蛋白质片段直接与靶细胞膜上的受体发生相互作用。③ 直接与靶细胞膜融合释放携带的物质。④ 靶细胞直接吞噬外泌体并将其内化为自身组分[12-13]。以往的研究认为外泌体是细胞排泄自身有害代谢产物的一种方式,没有生物学意义,但近年来研究发现外泌体通过信号传递不仅参与生理过程,而且在多种疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、免疫性疾病等病理过程中发挥重要作用[14]。此外,外泌体与抑郁症也存在密切联系,已有研究证实外泌体表面标志物 CD9,CD63 和 TSG101 在抑郁症患者血清中均有表达[15]。因此,外泌体可能成为辅助抑郁症诊断治疗的潜在生物标志物。

miRNA 是一种长度为 18 ~ 22 个核苷酸的微小非编码 RNA,自 1993 年第 1 个 miRNA-lin-4 在秀丽隐杆线虫中通过基因筛选而确定发现以来,miRNA 作为基因表达的转录后调节因子备受关注[16]。近年来,外泌体 miRNA 研究较为广泛,人外周血液中 miRNA 的主要信号来源就是外泌体[17],外泌体中含有多种可能性的 miRNA,但其数量和类型并不是随机的,而是细胞选择性地将某些 miRNA 分选成为外泌体内容物。研究表明,miRNA 在外泌体中的比例高于其亲本细胞,亲本细胞具有一种引导特异性细胞内 miRNA 进入外泌体的分选机制[18]。目前已有大量研究结果表明 miRNA 分选入外泌体可能通过以下 4 条途径:① 通过上调中性鞘磷脂酶-2(neutral sphingomyelin-2N-SMase2,nSMase2)促进外泌体 miRNA 的释放[19]。② 异质性核糖核蛋白 A2B1(hnRNPA2B1)是一种 RNA 结合蛋白,可以识别特异性基因序列的 miRNA 并控制其进入外泌体。此外,外泌体中 hnRNPA2B1 的磺酰化调节其表达水平来控制其与 miRNA 结合[20]。③ 3' 末端腺苷酸化增加了 miRNA 的稳定性和活性,有利于 miRNA 释放到外泌体中,这表明 3' 末端可能含有非常重要的分拣信号[21-22]。④ RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex,RISC)相关途径:成熟 miRNA 的一条链可与组装蛋白结合形成 RISC,进而介导 miRNA 与其目标 mRNA 分子之间相互作用。研究发现,敲除 RISC 的重要组成部分 Argonaute2(AGO2)蛋白降低了进入外泌体的 miRNA 的类型或丰度[23],说明 AGO2 作为关键分子参与外泌体 miRNA 的分选机制。

3 外泌体 miRNA 在抑郁症中的研究进展

外泌体 miRNA 作为神经系统疾病细胞间的关键调控因子,通过与受体细胞及细胞因子之间相互作用在抑郁症中发挥重要的生物调节作用,其途径

涉及 BDNF 信号转导、分泌型糖蛋白(Wnt)信号通路、HPA 轴调节及免疫炎症反应等。

3.1 外泌体 miRNA 在抑郁症 BDNF 信号通路中的作用 BDNF 作为脑内分布最广的神经营养因子之一,在神经元存活和生长中发挥重要的调控作用[24]。近年来公认的"神经营养及可塑性"理论认为大脑海马中成熟的 BDNF 优先结合酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B,TrkB),调节海马神经元存活、分化、学习和记忆的信号通路。抑郁症状态下,低表达水平的 BDNF 使海马体和前额叶皮质萎缩、神经元细胞丢失及神经可塑性受损,加速抑郁样行为[25]。外泌体 miRNA 对 BDNF 信号通路相关蛋白的表达和调控密切相关。研究发现,相对于健康对照组,抑郁症患者血清中有 12 个外泌体 miRNAs(如 hsa-miR-139-5p)表达上调,20 个外泌体 miRNAs(如 hsa-miR-499a-5p)表达下调[26]。进一步对抑郁症患者血清外泌体进行全基因组 miRNA 表达谱分析发现 hsa-miR-139-5p 表达差异性最高。通过给正常小鼠尾静脉注射抑郁患者的血液外泌体,Wei 等[27]发现其抑制了小鼠海马神经元发育并诱导了抑郁行为,小鼠血液和大脑中外泌体 has-miR-139-5p 表达水平均显著上调,并推测 miR-139-5p 通过抑制 BDNF 的表达而负向调节神经干细胞的增殖和分化。此外,抑郁小鼠海马区过表达的 miR-191a-5p 通过下调 BDNF 的表达水平,进而抑制大脑神经元的增殖和分化,参与抑郁的发生[28]。已有研究证明脑损伤大鼠血清中外泌体 miR-216a-5p 的过表达靶向于 BDNF 信号通路以及下游靶蛋白,抑制神经营养因子的表达及神经元再生[29]。基于上述研究结果,显示外泌体 miRNA 可能通过调节 BDNF 信号通路促进神经营养因子的表达而发挥抗抑郁作用,为抑郁症的诊断和治疗提供新的靶点。

3.2 外泌体 miRNA 在抑郁症 Wnt 信号通路中的调控作用 Wnt 信号通路在神经系统的神经发生和组织稳态的调节中发挥着重要作用,参与神经细胞的增殖、分化、迁移、凋亡过程,并通过调控神经元突触形成和重塑在抑郁中发挥关键作用[30]。当 Wnt 信号通路不活跃时,细胞质中的糖原合成酶激酶 3β(GSK3β)、轴蛋白(axin)、酪蛋白激酶 1α(CK1α)等形成降解复合物,诱导 β-连环蛋白(β-catenin)的 N 末端磷酸化。磷酸化的 β-catenin 被 β-转导素重复序列包含蛋白(β-transducin repeats-containing proteins,β-TrCP)识别并诱导其泛素化,导致细胞内与细胞核内 β-catenin 蛋白质含量较少,抑制靶基因的转录[31-32]。Wnt 蛋白存在时,Wnt 途径被激活,Wnt 蛋白与细胞膜表面卷曲蛋白(frizzled,FZD)和低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein related protein 5/6, LRP5/6)形成复合物,进一步募集蓬乱蛋白(Dishevelled)和 axin 等,诱导 GSK3β 磷酸化失活,抑制 β-catenin 泛素化降解[33]。随后 β-catenin 蛋白质进入细胞核调控相关靶基因的转录,调控神经元分化[34]。

研究证明外泌体介导的 Wnt 信号通路参与了抑郁症中的信号传递[35]。miR-128-3p 通过抑制调节神经元兴奋性信号途径,在神经元分化、树突兴奋性和树突棘形成等神经生物学过程中发挥重要作用[36]。与健康组相比,抑郁症患者杏仁核中 miR-128-3p 的表达水平上调,其相关靶基因,如 Wnt 配体(WNT5B)和淋巴样增强结合因子-1(lymphoid enhancer-binding factor 1,LEF1)等表达水平显著下调。进一步研究发现,抑郁症患者杏仁核中过表达的 miR-128-3p 通过靶向于 *WNT5B* 和 *LEF1* 基因位点下调磷酸化 GSK3β 含量以及 β-catenin 的蛋白表达量,导致抑郁的发生[37]。Wang 等[38]研究发现,miR-142-5p 可单独或与 miR-126a-3p 和 miR-128-3p 一起通过介导 Wnt 途径影响神经细胞的功能;另一项研究显示在慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress,CUMS)诱导的抑郁大鼠血清外泌体 miR-142-5p 的表达增加[39],进一步降解 Wnt 通路中已泛素化和磷酸化的 Dishevelled2 蛋白,进而抑制 Wnt 途径,诱发抑郁症。基于以上研究,提示我们可以通过抑制抑郁患者外泌体中 miR-128-3p 和 miR-142-5p 的表达,激活 Wnt/β-catenin 信号通路,发挥抗抑郁的作用。

3.3 外泌体 miRNA 在抑郁症 HPA 轴中的调控功能 HPA 轴功能亢进是抑郁症的发病机制之一,也是抑郁症患者常见的神经生物学异常表现之一。研究表明 HPA 轴的功能受到一些特殊 miRNAs 调控,其中 miR-124 在成人神经发生、神经元分化和突触可塑性中起关键作用。miR-124 拮抗剂可以缓解皮质酮诱导小鼠抑郁样行为,其机制可能通过激活 BDNF-TrkB 信号通路发挥抗抑郁效应[40]。Allen 等[41]在研究早年生活压力对抑郁的影响中发现,抑郁症患者海马和基底外侧杏仁核中外泌体 miR-124 表达增加,抑制 GR 的表达水平,诱导 HPA 轴功能失调,表明 miR-124 可作为药物开发的新靶点和抑

郁症病理生理学的生物标志物。此外,通过给正常小鼠下丘脑中注射 miR-212 激动剂,过表达的 miR-212 可以显著降低小鼠体内外 HPA 轴活性[42],提示我们 miR-212 可能会参与抑郁中的 HPA 轴调节。综上,调控外泌体 miRNA 的表达水平可改善 HPA 轴功能亢进,进而缓解抑郁。

3.4 外泌体 miRNA 在抑郁症免疫炎症反应中的调控作用 近年来,免疫炎症反应在抑郁症发生发展中起着关键调控作用。研究发现抑郁症患者外周炎症标志物 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子 α(tumour necrosis factor-α,TNF-α)、白介素 1β(interleukin 1β, IL-1β)和白介素 6(interleukin 6,IL-6)含量异常升高[43]。IL-1β 和 TNF-α 都能通过 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38-MAPK)信号通路激活突触体 5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)从而增加 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的摄取,导致 5-HT 的突触可用性降低,进一步诱导实验动物的抑郁样行为[44]。外泌体 miRNA 是调节免疫系统的关键因子,已有研究证明外泌体 hsa-miR-195-5p 是肺癌患者的重要生物标记物之一[45],同时在抑郁症患者的血清中外泌体 hsa-miR-195-5p 表达水平上调并且可以通过参与免疫炎症相关过程激活 SERT,降低 5-HT 的浓度,参与抑郁症的发生[46]。Maffioletti 等[47]通过微阵列技术评估抑郁症患者和健康对照者血液中 miRNA 的表达水平,发现抑郁症患者的外周血中,miR-425-3p 表达水平增加,并且通过调节 MAPK 信号通路抑制免疫功能,提示 hsa-miR-425-3p 可作为抑郁症诊断的潜在生物标志物。

4 与抑郁症发病机制相关的药物研究

抑郁症药物通过影响一个或多个环节而发挥作用,目前抗抑郁药物分为 5 类:三环类抗抑郁药(TCAs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和非 TCA 抗抑郁药[48]。外泌体 miRNA 通过参与抑郁症的多种发病机制,成为抗抑郁药物的潜在靶点。研究发现大鼠脑脊液中 miRNA-16(miR-16)通过靶向 *SERT* 基因并调节其翻译水平参与抑郁症的发生和发展[49],同时 miR-16 是 SSRIs 代表药物氟西汀抗抑郁的靶点之一;此外,作为西酞普兰作用靶点的 miR-1202,通过调节编码代谢型谷氨酸受体-4(metabotropic glutamate receptors 4, GRM4)基因的表达参与抑郁症的病理生理过程[50],这些发现进一步加深了对 SSRIs 的了解,并为临床抗抑郁的治疗提供新的方向[51]。通过分析对抗抑郁药物有不同反应程度患者血清中 miRNA 的变化,有助于预测个体治疗方案的疗效并筛选出临床治疗抑郁症的潜在 miRNA 生物标志物,有利于抗抑郁新药的研发[52]。

5 小结与展望

综上所述,外泌体 miRNA 作为基因表达的关键调控因子,参与抑郁症细胞间通讯介导的神经营养因子失调、Wnt 信号通路、HPA 轴调节及免疫炎症反应的调节。外泌体 miRNA 在抑郁症患者中的表达变化及调节作用使其成为抑郁症诊断治疗的新兴生物标志物。此外,外泌体 miRNA 在人体血液中稳定富集且不易被血液中的 RNA 酶降解,因此将其作为抑郁症诊断、治疗及预后评估的新型生物学标志物,将是一个十分有潜力的研究方向。虽然外泌体 miRNA 调控抑郁症中多种复杂的信号传导途径,对受体细胞产生整体调节效应,但又因其调控复杂及种类繁多,在抑郁症的功能研究中需要更多的基础研究和临床应用加以验证。

[参 考 文 献]

[1] SU MH, CHEN HC, LU ML, *et al*. Risk profiles of personality traits for suicidality among mood disorder patients and community controls[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 137(1): 30 - 38.

[2] SMITH K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.

[3] LIU QQ, HE HR, YANG J, *et al*. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the global burden of disease study[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134 - 140.

[4] LIU WY, BAI XD, ZHANG A, *et al*. Role of exosomes in central nervous system diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 240 - 253.

[5] TAVAKOLIZADEH J, ROSHANAEI K, SALMANINEJAD A, *et al*. MicroRNAs and exosomes in depression: Potential diagnostic biomarkers[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 3783 - 3797.

[6] DALE E, BANG-ANDERSEN B, SÁNCHEZ C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95(2): 81 - 97.

[7] KELLER J, GOMEZ R, WILLIAMS G, *et al*. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(4): 527 - 536.

[8] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.

[9] GRUZDEV SK, YAKOVLEV AA, DRUZHKOVA TA, *et al*. The missing link: how exosomes and miRNAs can help in bridging psychiatry and molecular biology in the context of depression, bipolar disorder and schizophrenia[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(6): 729 - 750.

[10] FRIES GR, QUEVEDO J. Exosomal MicroRNAs as potential biomarkers in neuropsychiatric disorders[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1733: 79 - 85.

[11] HENNING RJ. Cardiovascular exosomes and MicroRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2): 195 - 212.

[12] BARROS FM, CARNEIRO F, MACHADO JC, *et al*. Exosomes and immune response in cancer: friends or foes? [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 730.

[13] ABELS ER, BREAKEFIELD XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3): 301 - 312.

[14] WANG L, ZHANG LJ. Circulating exosomal miRNA as diagnostic biomarkers of neurodegenerative diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 53 - 64.

[15] FANG K, XU JX, CHEN XX, *et al*. Differential serum exosome microRNA profile in a stress-induced depression rat model[J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 144 - 158.

[16] YU L, SHAO CG, YE XH, *et al*. miRNA Digger: a comprehensive pipeline for genome-wide novel miRNA mining[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18901.

[17] MORTAZ E, ALIPOOR SD, TABARSI P, *et al*. The analysis of exosomal micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages after infection with Bacillus Calmette-Guérin by RNA sequencing[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5(Suppl 1): S184 - S185.

[18] GOLDIE BJ, DUN MD, LIN M, *et al*. Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(14): 9195 - 9208.

[19] KOSAKA N, LGUCHI H, HAGIWARA K, *et al*. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10849 - 10859.

[20] VILLARROYA-BELTRI C, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, SÁNCHEZ-CABO F, *et al*. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2980.

[21] KOPPERS-LALIC D, HACKENBERG M, BIJNSDORP IV, *et al*. Nontemplated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(6): 1649 - 1658.

[22] DAMBROGIO A, GU WF, UDAGAWA T, *et al*. Specific miRNA stabilization by Gld2-catalyzed monoadenylation[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(6): 1537 - 1545.

[23] GUDURIC-FUCHS J, O'CONNOR A, CAMP B, *et al*. Selective extracellular vesicle-mediated export of an overlapping set of microRNAs from multiple cell types[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13(1): 357 - 371.

[24] BATHINA S, DAS UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(6): 1164 - 1178.

[25] LICZNERSKI P, JONAS EA. BDNF signaling: Harnessing stress to battle mood disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(15): 3742 - 3744.

[26] ZHANG Y, ZHAO Y, TIAN C, *et al*. Differential exosomal microRNA profile in the serum of a patient with depression[J]. *Eur J Psychiatry*, 2018, 32(3): 105 - 112.

[27] WEI ZX, XIE GJ, MAO X, *et al*. Exosomes from patients with major depression cause depressive-like behaviors in mice with involvement of miR-139-5p-regulated neurogenesis[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2020, 45(6): 1050 - 1058.

[28] MOHAMMADIPOOR-GHASEMABAD L, SANGTARASH MH, SHEIBANI V, *et al*. Hippocampal microRNA-191a-5p regulates BDNF expression and shows correlation with cognitive impairment induced by paradoxical sleep deprivation[J]. *Neuroscience*, 2019, 414: 49 - 59.

[29] XU HY, JIA ZL, MA K, *et al*. Protective effect of BMSCs-derived exosomes mediated by BDNF on TBI via miR-216a-5p[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920855.

[30] GAO JM, LIAO Y, QIU MS, *et al*. Wnt/β-catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases[J]. *Neuroscientist*, 2021, 27(1): 58 - 72.

[31] ZWAMBORN RAJ, SNIJDERS C, AN N, *et al*. Wnt signaling in the Hippocampus in relation to neurogenesis, neuroplasticity, stress and epigenetics[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 158: 129 - 157.

[32] TEO CH, SOGA T, PARHAR IS. Brain beta-catenin signalling during stress and depression[J]. *Neurosignals*, 2018, 26(1): 31 - 42.

[33] INESTROSA NC, VARELA-NALLAR L. Wnt signalling in neuronal differentiation and development[J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 359(1): 215 - 223.

[34] SONG Y, LEE S, KIM JR, *et al*. Pja2 inhibits wnt/β-catenin signaling by reducing the level of TCF/LEF1[J]. *Int J Stem Cells*, 2018, 11(2): 242 - 247.

[35] ZHANG X, YUAN X, SHI H, *et al*. Exosomes in cancer: small particle, big player[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 83.

[36] TAN CL, PLOTKIN JL, VENØ MT, *et al*. MicroRNA-128 governs neuronal excitability and motor behavior in mice[J]. *Science*, 2013, 342(6163): 1254 - 1258.

[37] ROY B, DUNBAR M, AGRAWAL J, *et al*. Amygdala-based altered miRNome and epigenetic contribution of miR-128-3p in conferring susceptibility to depression-like behavior via wnt signaling[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(3): 165 - 177.

[38] WANG J, QUAN Y, LV J, *et al*. BRD4 promotes glioma cell stemness via enhancing miR-142-5p-mediated activation of Wnt/β-catenin signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(3): 368 - 376.

[39] FANG K, XU JX, CHEN XX, *et al*. Differential serum exosome microRNA profile in a stress-induced depression rat model[J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 144 - 158.

[40] WANG SS, MU RH, LI CF, *et al*. microRNA-124 targets glucocorticoid receptor and is involved in depression-like behaviors[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79(Pt B): 417 - 425.

[41] ALLEN L, DWIVEDI Y. MicroRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 308 - 320.

[42] TANG YX, CAI XJ, ZHANG HW, *et al*. miR-212 mediates counter-regulation on CRH expression and HPA axis activity in male mice[J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 59(4): 365 - 375.

[43] PALLAVI P, SAGAR R, MEHTA M, *et al*. Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: Gender effect[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 229(1 - 2): 374 - 380.

[44] FAROOQ RK, ASGHAR K, KANWAL S, *et al*. Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1β[J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(1): 15 - 20.

[45] LI L, FENG TN, ZHANG WT, *et al*. MicroRNA biomarker hsa-miR-195-5p for detecting the risk of lung cancer[J]. *Int J Genomics*, 2020, 2020: 7415909.

[46] DU HY, CAO DN, CHEN Y, *et al*. Alterations of prefrontal cortical microRNAs in methamphetamine self-administering rats: From controlled drug intake to escalated drug intake[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 611: 21 - 27.

[47] MAFFIOLETTI E, CATTANEO A, ROSSO G, *et al*. Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2016, 200: 250 - 258.

[48] SHARMA B. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration[J]. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 2017, 3(5): 437 - 448.

[49] SHAO QY, YOU F, ZHANG YH, *et al*. CSF miR-16 expression and its association with miR-16 and serotonin transporter in the raphe of a rat model of depression[J]. *J Affect Disord*, 2018, 238: 609 - 614.

[50] LOPEZ JP, LIM R, CRUCEANU C, *et al*. miR-1202 is a primate-specific and brain-enriched microRNA involved in major depression and antidepressant treatment[J]. *Nat Med*, 2014, 20(7): 764 - 768.

[51] 曾婕,洪浩. 兴奋性谷氨酸转运蛋白 2 作为抑郁治疗靶点的研究进展[J]. 今日药学,2021,31(6):401 - 404.

[52] 曹亚飞,张延红,芦晔,等. 荷梗水提物对慢性应激所致抑郁小鼠学习记忆及蛋白激酶 C 表达的影响[J]. 中国新药杂志,2021,30(7):633 - 638.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 11 - 18