

张树威,程浩,王浩伟,等.非编码RNA在甲基苯丙胺诱导成瘾及神经毒性作用的研究进展[J].中国比较医学杂志,2024,34(2):114-121.

Zhang SW, Cheng H, Wang HW, et al. Research progress of non-coding RNA in methamphetamine-induced addiction and neurotoxicity [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 114-121.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.02.014

非编码RNA在甲基苯丙胺诱导成瘾及神经毒性作用的研究进展

张树威,程浩,王浩伟,苗霖,李怡,官莉娜*,曾晓锋*

(国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室,昆明医科大学法医学院,昆明 650500)

【摘要】 甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)具有高度成瘾性和神经毒性,可导致滥用者的认知和记忆功能障碍。METH的危害不仅在于其本身的毒性,更在于吸毒者身心的高度依赖性,常造成精神障碍并引发暴力行为,给社会带来极大的安全隐患。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)不编码蛋白质,是在转录后水平调控基因表达的重要因子。研究表明,ncRNA在甲基苯丙胺诱导的成瘾及神经毒性中发挥了重要的调控作用,但其具体机制尚不清楚。本文就目前ncRNA调控METH诱导成瘾及神经毒性的研究进展进行综述,以期ncRNA作为METH滥用者的法医学鉴定指标和潜在的药物干预靶点提供参考。

【关键词】 甲基苯丙胺;非编码RNA;成瘾;神经毒性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2024)02-0114-08

Research progress of non-coding RNA in methamphetamine-induced addiction and neurotoxicity

ZHANG Shuwei, CHENG Hao, WANG Haowei, MIAO Lin, LI Yi, GUAN Lina*, ZENG Xiaofeng*

(Key Laboratory of Drug Dependence and Treatment, National Health Commission, School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 Methamphetamine (METH) is highly addictive and neurotoxic, which causes cognitive and memory dysfunction in abusers. The harm of METH lies not only in its own toxicity, but also in the high physical and mental dependence of drug addicts, often causing mental disorders and violent behavior, bringing great safety risks to society. Non-coding RNA (ncRNA) does not encode proteins and is an important factor in regulating gene expression at the post-transcriptional level. Studies have shown that ncRNA plays an important regulatory role in methamphetamine-induced addiction and neurotoxicity, but the specific mechanism is unclear. This article reviews the current research progress of ncRNA in regulating METH-induced addiction and neurotoxicity to provide a reference for ncRNA as a forensic identification index and potential therapeutic target for METH abusers.

【Keywords】 methamphetamine; non-coding RNA; addiction; neurotoxicity

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

【基金项目】国家自然科学基金(82160325,82060382);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202001AY070001-177, 202101AY070001-062);昆明医科大学研究生创新基金项目(2022S015)。

【作者简介】张树威(1996—),男,硕士研究生,研究方向:毒品成瘾与干预的分子机制。E-mail:1564384322@qq.com

【通信作者】官莉娜(1979—),女,讲师,研究方向:毒品成瘾与干预的分子机制。E-mail:1554956167@qq.com

曾晓锋(1977—),男,博士,教授,研究方向:毒品成瘾与干预的分子机制。E-mail:zxf2004033@163.com *共同通信作者

毒品滥用已成为世界性的公害,给社会经济和人们身心健康带来严重危害。甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)是一种广泛流行的新型合成毒品,因其见效快、药效维持时间长,已成为我国滥用“头号毒品”。与传统毒品相比, METH 对人体中枢神经系统(central nervous system, CNS)的刺激和毒性损伤更强,过量吸食可导致急性中毒甚至死亡,长期少量滥用可导致慢性中毒和认知功能障碍。研究表明, METH 诱导的 CNS 损伤涉及多种复杂的调控机制,包括氧化应激、神经炎症和细胞凋亡^[1]。METH 的危害不仅在于其本身的毒性,更在于其高度成瘾性。研究表明, METH 成瘾行为的发展受多巴胺能系统的调节,与大脑奖赏回路密切相关^[2]。METH 滥用会触发大脑奖赏回路突触可塑性改变,导致成瘾及其相关的认知功能障碍,造成精神障碍并引发暴力行为,给社会带来极大的安全隐患^[3]。因此,探寻 METH 诱导成瘾和神经毒性的作用机制对减少 METH 依赖和复吸具有重要意义。

目前 METH 诱导成瘾和神经毒性的作用机制尚未阐明,且没有客观的诊断指标和有效的治疗药物。近年来,随着转录组测序等高通量基因检测技术的广泛应用,越来越多的研究者对 ncRNA 调控的基因差异表达进行研究^[4]。ncRNA 主要包括短链非编码 RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)以及环状 RNA(circular RNA, circRNA)等 RNA 转录物。研究表明, ncRNA 在甲基苯丙胺诱导的成瘾及神经毒性中发挥了重要的调控作用。在中枢神经系统中, miRNA 作为关键的调控因子,在转录后水平调控与 METH 成瘾和毒性相关基因的表达^[5]。lncRNA 也会通过影响神经元可塑性、学习和记忆相关的基因表达,调控 METH 诱导的成瘾^[6]。circRNA 可以直接调节靶 mRNA 的翻译,或作为 miRNA 海绵调节 METH 成瘾或毒性相关基因的表达^[7]。此外, miRNA 也显示出作为法医生物检材分子标记的重要潜力。miRNA 因其高稳定性和强大的组织特异性,可被用于鉴定法医生物检材的组织属性来源^[8]。在毒品滥用领域,也有研究报道 miRNAs 可作为 METH 使用障碍(methamphetamine use disorder, MUD)患者的分子标志物,例如 miR-181a、miR-15b 和 miR-let-7d 等 miRNA 分子可能在 MUD 的病理中作为潜在的外周生物标志物^[9]。本文综述了目前 ncRNA 调控 METH 诱导成瘾及神经毒性

的研究进展,旨在为补充 METH 成瘾及神经毒性的神经生物学机制提供参考。

1 ncRNA 调控 METH 诱导的成瘾

1.1 ncRNA 调控大脑奖赏回路

METH 诱导的成瘾与大脑奖赏回路密切相关。大脑奖赏通路是由内侧前额皮质、基底前脑以及伏隔核等部位共同组成的神经网络,通过接受中脑腹侧被盖区的多巴胺能传入神经,传递与“奖赏”有关的刺激^[10]。多巴胺(dopamine, DA)是一种儿茶酚胺神经递质,调节大脑认知、运动和奖赏在内的许多功能,在成瘾中发挥重要作用^[11]。DA 在神经元的细胞质中合成,在神经末梢被释放,被突触前膜中的多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)捕获。其中 DAT 通常负责 DA 的再摄取,而 METH 主要通过 DAT 的相互作用而引起成瘾效应^[12]。METH 滥用会增加中枢神经系统中 DA 的细胞外浓度,导致中枢神经系统兴奋性增加,长期使用会导致毒品耐受性的产生^[13-14]。研究表明, ncRNA 是调控基因表达的重要因子,在 METH 诱导的成瘾中具有广泛的调节作用。

miRNA 是一类由内源基因编码的小非编码 RNA,在人体的多种组织细胞中广泛表达。miRNA 通过与目标信使 RNA(mRNA)的 3'-非翻译区(UTR)或编码区结合,诱导靶 mRNA 降解或者抑制其翻译,在转录后水平对基因的表达发挥调控作用^[15]。在非编码 RNA 中, miRNA 在转录后水平作为基因表达的强调节因子,调控 METH 成瘾相关基因的表达^[5]。Gu 等^[16]在 METH 成瘾受试者的血清中发现 miR-9-3p 的表达显著升高。Zhang 等^[17]研究发现, miR-181a/GRIA2 通路在 MUD 中起关键作用。Sim 等^[18]测定了 METH 成瘾大鼠的 NAc 中的 miRNA 表达谱,发现大量的 METH 成瘾相关 miRNAs 在 MAPK、CREB 和 GnRH 等信号通路中发挥重要作用。在体外细胞研究中, Sim 等^[18]发现 miR-496-3p、miR-194-5p、miR-200b-3p 和 miR-181a-5p 等 miRNA 与 METH 成瘾显著相关。Liu 等^[19]表明 miR-124-3p、miR-212-3p 和 miR-29b-3p 通过调控生物合成在 METH 成瘾的发生中发挥作用。

lncRNA 是一类长链非编码 RNA,包含 200 多个核苷酸,通过募集转录因子或通过海绵作用抑制 miRNA 与 mRNA 的结合进而参与靶基因的调节^[13]。lncRNA 具有庞大的家族,包括增强子

lncRNAs、启动子 lncRNAs、反义 lncRNAs 和基因间 lncRNAs 等多种类型,参与 mRNA 的运输、稳定性和翻译,以及蛋白质的稳定性、翻译后修饰和功能的调节^[14]。lncRNA 也会通过影响神经元可塑性、学习和记忆相关的基因表达,调控 METH 诱导的成瘾。Ip 等^[20]通过构建 *Gomafu* 基因的小鼠敲除 (KO)模型,证实 lncRNA *Gomafu* 可能通过调节基因表达或选择性剪接靶基因来改变小鼠行为。Zhu 等^[6]发现 METH 可以引起致敏小鼠 NAc 中 lncRNA 表达的整体变化,这些变化可能参与了 METH 诱导的行为敏化和成瘾。

circRNA 是一类特殊的非编码 RNA 分子,最初在植物类病毒中鉴定,被认为是剪接错误的副产品而不受重视。与线性 RNA 不同,circRNA 具有独特的共价环结构,由 mRNA 前体通过可变剪接或反向剪接加工而成,可以直接调节靶 mRNA 的翻译,或作为 miRNA 海绵发挥调节作用^[21]。目前,circRNA 已经成为 RNA 领域的一个研究热点,但鲜有人对 METH 诱导的 circRNA 表达变化进行研究。Li 等^[7]对 METH 处理的小鼠原代皮质神经元进行高通量 RNA 测序,发现 circRNA *Homer1* 和 *Ttk1* 与成瘾高度相关。

1.2 ncRNA 调控突触可塑性

突触可塑性与药物成瘾和记忆形成相关。METH 滥用会触发大脑奖赏回路突触可塑性改变和突触相关蛋白的异常表达,导致大脑奖赏神经回路的重塑,进而引起成瘾及其相关认知功能障碍^[22]。有研究发现,miRNA 可通过调节神经元可塑性相关基因的表达,促进 METH 成瘾。Qian 等^[23]证实 miR-313 通过靶向突触可塑性相关蛋白 *RhoA*,调节 METH 诱导的小鼠成瘾行为。Zhu 等^[24]对 METH 处理的小鼠伏隔核 RNA 进行转录组测序,发现 miR-212-3p 和 miR-138-5p 可能靶向 *Arc* 和 *Ntrk1* 等突触可塑性相关基因,调节 METH 成瘾和神经元可塑性(表 1)。

2 ncRNA 调控 METH 诱导的神经毒性

2.1 ncRNA 调控 METH 诱导的神经炎症

细胞因子和趋化因子是大脑正常免疫功能的基础,调节神经发育、神经炎症和突触传递^[33]。然而,过度的神经炎症会加重现有的 CNS 损伤。研究表明,METH 可引起脑器官内的胶质细胞增生和神经炎症,诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 和 IL-6 等多种细胞

因子释放,加重其诱导的中枢神经系统内神经毒性^[34]。此外,METH 可诱导动物模型中小胶质细胞以及 NLRP3 炎性小体的激活,导致小胶质细胞介导的神经炎症和多巴胺能神经元变性^[35]。NLRP3 炎性小体通过 miR-143/PUMA 轴参与 METH 诱导的小胶质细胞活化^[35]。Yu 等^[36]发现 METH 可通过 miR-142a-3p/miR-155-5p-Peli1 轴参与神经炎性的调节,促进促炎细胞因子分泌和相应的通路激活。黄荣荣等^[37]研究发现,METH 通过 circHIPK2/miR-124/ σ -1R 轴调控星形胶质细胞活化,参与神经炎症的调节。

2.2 ncRNA 调控 METH 诱导的细胞凋亡和自噬

细胞凋亡 (apoptosis) 是多基因控制的细胞自主的有序的死亡,在 METH 诱导的神经元损伤中发挥着重要作用。METH 诱导的凋亡涉及到内在和外在死亡途径的激活,包括 Caspase-3 裂解启动的死亡受体途径、BCL-2 家族介导的线粒体途径、内质网应激和 p53 诱导的凋亡通路^[38]。ncRNA 可在转录后水平影响相关基因的表达,调控 METH 诱导的凋亡。Du 等^[39]发现 METH 给药的大鼠 miR-127、miR-186 和 miR-222 表达上调,miR-329 表达下调,其预测靶点参与了神经元凋亡。Shen 等^[40]研究表明,METH 治疗可抑制 miR-181c 的表达,调控 TNF- α 诱导的 IEC-6 细胞凋亡。

lncRNA 与 circRNA 也参与调控 METH 诱导的凋亡。Xiong 等^[41]研究表明,lncRNA *GAS5* 可有效调节涉及 p53 介导的神经元凋亡的下游分子调控 METH 诱导的凋亡;lncRNA *NR_110713* 和 *NR_027943* 通过靶向调控 *Ddit3* 的表达,影响内质网应激依赖性凋亡。Li 等^[42]发现 circ*Homer1* 通过靶向 *Bbc3* 调控 METH 诱导的凋亡,抑制 circ*Homer1* 降低了 Caspase-3 蛋白水平,降低了细胞凋亡率。Deng 等^[43]研究表明,circ_0015891 可作为 miR-129-1-3p 的海绵,调节 METH 诱导的多巴胺能细胞凋亡。

自噬通常被认为是一种生存机制,维持蛋白质合成、细胞器生物发生及其清除之间的平衡^[44]。研究表明,METH 可通过调节 mTOR、Beclin-1 和 LC3-II 等基因的表达,诱导多巴胺能神经元自噬^[45]。最近的研究表明,METH 可通过调节相关的 miRNA 来诱导自噬。Zhu 等^[46]认为 METH 通过调节相关 miRNA 影响细胞自噬、细胞代谢和免疫应答相关的通路。Zhang 等^[47]发现 miR-143 通过调节细胞凋亡和自噬之间的相互作用来介导小胶质细胞的存活。

表 1 ncRNA 在 METH 调控成瘾中的表达和功能
Table 1 Expression and function of ncRNA in METH regulation of addiction

ncRNA	表达水平 Expression level	样本类型 Sample type	调控轴 Regulatory axis	功能 Function
miR-9-3p ^[16]	上调 Upregulation	人血清 Human serum	本研究未提及 Not mentioned in this study	METH 滥用 METH abuse
miR-29c ^[25]	下调 Downregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	miR-29c/Dnmt3a, Dnmt3b, Meg3	METH 敏化 METH sensitization
miR-31-3p ^[23]	上调 Upregulation	小鼠背侧海马区 Dorsal hippocampus of mice	miR-31-3p/RhoA	METH 成瘾 METH abuse
miR-124 ^[26]	下调 Downregulation	小鼠前额叶皮层 Prefrontal cortex of mice	miR-124/Drd2	METH 诱导的多动症和社交缺陷 METH-induced hyperactivity and social deficits
miR-128 ^[27]	上调 Upregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	miR-128/Arf6, Cpeb3, Nlgn1	METH 敏化 METH sensitization
miR-133a-5p ^[28]	下调 Downregulation	大鼠心脏组织 Rat heart tissue	miR-133a-5p/ROCK2	METH 依赖 METH dependency
miR-134 ^[29]	上调 Upregulation	大鼠背外侧纹状体 Dorsolateral striatum in rats	miR-134/LIMK1	METH 滥用 METH abuse
miR-181a ^[18]	下调 Downregulation	人血清; SH-SY5Y 细胞 Human serum, SH-SY5Y cells	miR-181a/GRIA2	METH 滥用 METH abuse
miR-204-3p ^[30]	上调 Upregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	miR-204-3p/Sema4A, Plxna204	METH 敏化 METH sensitization
miR-222-3p ^[31]	下调 Downregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	miR-222-3p/Ppp3r1, Cdkn1c, Fmr1, PPARGC1A	METH 滥用 METH abuse
miR-313 ^[23]	上调 Upregulation	小鼠 Mice	RhoA	突触可塑性 Synaptic plasticity
miR-212-3p ^[24]	下调 Downregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	Arc, Ntrk1	突触可塑性 Synaptic plasticity
miR-138-5p ^[24]	下调 Downregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	Arc, Ntrk1	突触可塑性 Synaptic plasticity
novel-m009C ^[32]	下调 Downregulation	小鼠伏隔核 Nucleus accumbens of mice	novel-m009C/Grin1	METH 成瘾 METH abuse
LncGomafu ^[20]	本研究未提及 Not mentioned in this study	Gomafu 基因敲除小鼠 Gomafu gene knockout mice	本研究未提及 Not mentioned in this study	METH 敏化 METH sensitization
circHomer1 ^[7]	上调 Upregulation	伏隔核、腹侧被盖区、前额叶皮层和海马体 Nucleus accumbens, ventral tegmental area, prefrontal cortex and hippocampus	本研究未提及 Not mentioned in this study	METH 成瘾 METH abuse
circTlk1 ^[7]	下调 Downregulation	腹侧被盖区 Ventral tegmental area	本研究未提及 Not mentioned in this study	METH 成瘾 METH abuse

2.3 ncRNA 调控 METH 诱导的血脑屏障损伤

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是脑毛细血管壁和神经胶质细胞之间形成的天然屏障,可限制或调节毒性分子与 CNS 的交换,从而维持 CNS 的正常生理状态^[48]。研究表明,滥用 METH 会上调 α -syn 的表达,诱发星形胶质细胞相关的 BBB 炎症损

害^[49],或增加大鼠皮质中的血浆氨和活性 MMP-2 的水平,导致 BBB 的结构破坏^[50]。最近的研究表明,ncRNA 通过调节相关基因的表达,参与了 METH 诱导的 BBB 损伤。Bai 等^[51]研究表明,miR-143 通过靶向抑制 PUMA 的表达,调控 METH 诱导的人内皮细胞通透性改变和小鼠皮层和海马中 TJP 蛋白的

表达。Yang 等^[52]研究发现, circHECW2 通过与 miR-30 d 的结合调节内皮-间充质转化, 在 METH 诱导的 BBB 损伤中具有潜在作用(表 2)。

3 ncRNA 作为 MUD 分子标志物的应用

除了作为 METH 成瘾和毒性作用的调控分子, miRNA 作为分子标记也逐渐应用到法医学鉴定中。由于现场检材的特殊性, 很多情况下需要对生物检材做种属鉴定和组织属性鉴定, miRNA 具有种属遗传稳定性及种间差异性, 适合用于鉴定多种类型法医检材的种属来源。此外, miRNA 具有强大的组织特异性, 也可被用于鉴定法医生物检材的组织属性来源^[8]。Burgos 等^[54]对来自 5 个不同受试者的血

清和脑脊液中 miRNA 进行测序, 发现不同受试者的血清和脑脊液中 miRNA 的表达具有差异性。

在毒品滥用领域, 也有研究报道 miRNAs 可作为 MUD 患者的分子标志物。Chand 等^[55]研究表明, miR-29a 在 METH 诱导的炎症和突触树突损伤中发挥关键作用, 表明 EV-miR-29a 可能作为 MUD 患者神经元损伤的生物标志物。Kim 等^[56]研究表明, 循环细胞外囊泡中的 miR-137 可作为 METH 戒断综合征的诊断指标。Zhao 等^[9]研究表明, miR-181a 和 miR-15b 等 miRNA 分子可能作为 MUD 的潜在外周生物标志物。因此, 通过对 miRNA 在不同组织中的差异表达及其在 METH 相关疾病中的特异性表达进行研究, 能够为法医病理毒理学鉴定分

表 2 ncRNA 在 METH 调控神经毒性中的表达和功能
Table 2 Expression and function of ncRNA in METH regulated neurotoxicity

ncRNA	表达水平 Expression level	样本类型 Sample type	调控轴 Regulatory axis	功能 Function
miR-129-1-3p ^[43]	上调 Upregulation	SH-SY5Y 细胞系 SH-SY5Y cell line	miR-129-1-3p/MAP2K4, PRKCE, PAWR, MAPK3	细胞凋亡 Apoptosis
miR-143 ^[47]	早期下调, 后期上调 Early downregulation, later upregulation	BV2 小胶质细胞, 小鼠海马体 BV2 microglia, mouse hippocampus	miR-143/BBC3	细胞凋亡 Apoptosis
miR-181c ^[40]	下调 Downregulation	人血清 Human serum	miR-181c/TNF- α	细胞凋亡 Apoptosis
miR-142a-3p ^[36]	下调 Downregulation	BV2 小胶质细胞, 小鼠前额叶皮层 BV2 microglia, mouse prefrontal cortex	miR-142a-3p/Peli1	炎症反应 Inflammatory reaction
miR-155-5p ^[36]	下调 Downregulation	BV2 小胶质细胞, 小鼠前额叶皮层 BV2 microglia, mouse prefrontal cortex	miR-155-5p/Peli1	炎症反应 Inflammatory reaction
miR-143 ^[35]	下调 Downregulation	小胶质细胞 Microglia	miR-143/PUMA	炎症反应 Inflammatory reaction
miR-143 ^[51]	上调 Upregulation	人血清, 小鼠, 人脑内皮细胞 Human serum, mice, human brain endothelial cells	miR-143/PUMA/p53, NF- κ B	血脑屏障 Blood-brain barrier
circHIPK2 ^[37]	上调 Upregulation	小鼠海马区星形胶质细胞, 星形胶质细胞 Astrocyte in mouse hippocampus, astrocyte	circHIPK2/miR-124/ σ -1R	炎症反应 Inflammatory reaction
circHomer1 ^[42]	上调 Upregulation	HT-1 细胞 HT-1 cells	circHomer1/Bbc3	细胞凋亡 Apoptosis
circ_0015891 ^[43]	下调 Downregulation	SH-SY5Y 细胞系 SH-SY5Y cell line	circ_0015891/miR-129-1-3p	细胞凋亡 Apoptosis
circHIPK2 ^[53]	上调 Upregulation	原代小鼠星形胶质细胞 Primary mouse astrocyte	circHIPK2/miR-124/2HG	自噬 Autophagy
circHECW2 ^[52]	上调 Upregulation	小鼠海马, 人脑微血管内皮细胞 Mouse hippocampus, human brain microvascular endothelial cells	circHECW2/miR-30d/ATG5	血脑屏障 Blood-brain barrier

析提供有力的帮助。

4 展望

ncRNA 在 METH 诱导的成瘾及神经毒性损伤中发挥着重要作用。作为转录后水平基因表达的强调节因子,靶向干预 miRNA 的相关药物研发具有重要的应用前景。目前以 ncRNA 作为药物干预靶点的体内实验研究较少,且不同种属的实验动物之间 miRNA 的给药剂量和给药方式没有明确的标准,开展大量的体内动物实验,对靶向 miRNA 的药物特异性进行验证可作为进一步的研究方向。此外,目前的研究主要集中在 ncRNA 的非编码功能,但近年来,许多 circRNA 的蛋白质编码能力已被不断鉴定^[57]。围绕 circRNA 蛋白质编码功能的进一步研究,可能启发我们这些生物分子在 METH 滥用成瘾相关机制中的新思路。综上所述,对 METH 在 RNA 水平对靶基因的调控机制进行研究,可以丰富 METH 滥用成瘾的神经毒理学作用机制,为 METH 中毒死亡的法医学鉴定提供参考,为非编码 RNA 分子作为潜在的干预靶点补充新的理论依据。

参考文献:

[1] WU M, SU H, ZHAO M. The role of α -synuclein in methamphetamine-induced neurotoxicity [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(3): 1007–1021.

[2] TIEN L T, HO I K. Involvement of μ -opioid receptor in methamphetamine-induced behavioral sensitization [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2011, 9(1): 215–218.

[3] LIANG M, ZHU L, WANG R, et al. Methamphetamine exposure in adolescent impairs memory of mice in adulthood accompanied by changes in neuroplasticity in the dorsal hippocampus [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 892757.

[4] DESHPANDE D, CHHUGANI K, CHANG Y, et al. RNA-seq data science: from raw data to effective interpretation [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 997383.

[5] ZHAO Y, QIN F, HAN S, et al. MicroRNAs in drug addiction: current status and future perspectives [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108215.

[6] ZHU L, ZHU J, LIU Y, et al. Methamphetamine induces alterations in the long non-coding RNAs expression profile in the nucleus accumbens of the mouse [J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 18.

[7] LI J, SHI Q, WANG Q, et al. Profiling circular RNA in methamphetamine-treated primary cortical neurons identified novel circRNAs related to methamphetamine addiction [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 146–153.

[8] 胡荣,方晨,刘旭,等. 法医物证学 miRNA 分析的研究进展 [J]. *中国法医学杂志*, 2016, 31(5): 456–458, 462.

HU R, FANG C, LIU X, et al. Progress and perspectives of microRNA research in forensic biological evidence [J]. *Chin J Forensic Med*, 2016, 31(5): 456–458, 462.

[9] ZHAO Y, ZHANG K, JIANG H, et al. Decreased expression of plasma microRNA in patients with methamphetamine (MA) use disorder [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016, 11(3): 542–548.

[10] GOLDEN S A, RUSSO S J. Mechanisms of psychostimulant-induced structural plasticity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(10): a011957.

[11] SOLINAS M, BELUJON P, FERNAGUT P O, et al. Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research [J]. *J Neural Transm*, 2019, 126(4): 481–516.

[12] RUDNICK G. Cytoplasmic permeation pathway of neurotransmitter transporters [J]. *Biochemistry*, 2011, 50(35): 7462–7475.

[13] HU W, ALVAREZ-DOMINGUEZ J R, LODISH H F. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(11): 971–983.

[14] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045.

[15] TREIBER T, TREIBER N, PLESSMANN U, et al. A compendium of RNA-binding proteins that regulate microRNA biogenesis [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(2): 270–284, e13.

[16] GU W J, ZHANG C, ZHONG Y, et al. Altered serum microRNA expression profile in subjects with heroin and methamphetamine use disorder [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109918.

[17] ZHANG K, WANG Q, JING X, et al. MiR-181a is a negative regulator of GRIA2 in methamphetamine-use disorder [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35691.

[18] SIM M S, SOGA T, PANDY V, et al. MicroRNA expression signature of methamphetamine use and addiction in the rat nucleus accumbens [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(6): 1767–1783.

[19] LIU D, ZHU L, NI T, et al. Ago2 and Dicer1 are involved in METH-induced locomotor sensitization in mice via biogenesis of miRNA [J]. *Addiction Biology*, 2019, 24(3): 498–508.

[20] IP J Y, SONE M, NASHIKI C, et al. Gomafu lncRNA knockout mice exhibit mild hyperactivity with enhanced responsiveness to the psychostimulant methamphetamine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27204.

[21] CHEN L L, YANG L. Regulation of circRNA biogenesis [J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4): 381–388.

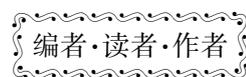
[22] HAGENSTON A M, BADING H, BAS-ORTH C. Functional consequences of calcium-dependent synapse-to-nucleus communication: focus on transcription-dependent metabolic plasticity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(4): a035287.

[23] QIAN H, SHANG Q, LIANG M, et al. MicroRNA-31-3p/RhoA signaling in the dorsal hippocampus modulates methamphetamine-

- induced conditioned place preference in mice [J]. *Psychopharmacology*, 2021, 238(11): 3207-3219.
- [24] ZHU L, LI J, DONG N, et al. mRNA changes in nucleus accumbens related to methamphetamine addiction in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36993.
- [25] SU H, ZHU L, LI J, et al. Regulation of microRNA-29c in the nucleus accumbens modulates methamphetamine-induced locomotor sensitization in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148: 160-168.
- [26] KOZUKA T, OMORI Y, WATANABE S, et al. MiR-124 dosage regulates prefrontal cortex function by dopaminergic modulation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3445.
- [27] LI J, ZHU L, SU H, et al. Regulation of miR-128 in the nucleus accumbens affects methamphetamine-induced behavioral sensitization by modulating proteins involved in neuroplasticity [J]. *Addict Biol*, 2021, 26(1): e12881.
- [28] ZHOU Y, LIN Y, CHEN Z, et al. Expression of miR-133a-5p and ROCK2 in heart in methamphetamine-induced rats and intervention of rhynchophylline [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5/6): 300-310.
- [29] SHI J J, CAO D N, LIU H F, et al. Dorsolateral striatal miR-134 modulates excessive methamphetamine intake in self-administering rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4): 1029-1041.
- [30] NI T, LI Y, WANG R, et al. The potential involvement of miR-204-3p-axon guidance network in methamphetamine-induced locomotor sensitization of mice [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134303.
- [31] SHANG Q, WANG J, XI Z, et al. Mechanisms underlying microRNA-222-3p modulation of methamphetamine-induced conditioned place preference in the nucleus accumbens in mice [J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239(9): 2997-3008.
- [32] ZHU L, WU F, YAN Z, et al. A novel microRNA, novel-m009C, regulates methamphetamine rewarding effects [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(9): 3885-3897.
- [33] CHUI R, DOROVINI-ZIS K. Regulation of CCL2 and CCL3 expression in human brain endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 1.
- [34] GONÇALVES J, MARTINS T, FERREIRA R, et al. Methamphetamine-induced early increase of IL-6 and TNF- α mRNA expression in the mouse brain [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1139: 103-111.
- [35] DU L, SHEN K, BAI Y, et al. Involvement of NLRP3 inflammasome in methamphetamine-induced microglial activation through miR-143/PUMA axis [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 301: 53-63.
- [36] YU G, SONG Y, XIE C, et al. MiR-142a-3p and miR-155-5p reduce methamphetamine-induced inflammation; role of the target protein Peli1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 145-153.
- [37] 黄荣荣, 张媛, 韩冰, 等. CircHIPK2/miR-124/ σ -1R 轴在星形胶质细胞活化中的作用机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(9): 693.
- HUANG R R, ZHANG Y, HAN B, et al. Role of circHIPK2/miR-124/ σ -1R axis in astrocyte activation [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2018, 32(9): 693.
- [38] HAFNER A, BULYK M L, JAMBHEKAR A, et al. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 199-210.
- [39] DU H Y, CAO D N, 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.
- [40] SHEN S, ZHAO J, DAI Y, et al. Methamphetamine-induced alterations in intestinal mucosal barrier function occur via the microRNA-181c/TNF- α /tight junction axis [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 321: 73-82.
- [41] XIONG K, LONG L, ZHANG X, et al. Overview of long non-coding RNA and mRNA expression in response to methamphetamine treatment *in vitro* [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 44: 1-10.
- [42] LI J, SUN Q, ZHU S, et al. Knockdown of circHomer1 ameliorates METH-induced neuronal injury through inhibiting Bbc3 expression [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 732: 135050.
- [43] DENG B, TANG X, WANG Y. Regulation and bioinformatic analysis of circ_0015891/miR-129-1-3p axis in methamphetamine-induced dopaminergic apoptosis [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 999211.
- [44] TSUJIMOTO Y, SHIMIZU S. Another way to die: autophagic programmed cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(Suppl 2): 1528-1534.
- [45] YANG G, ZENG X, LI J, et al. Protective effect of gastrodin against methamphetamine-induced autophagy in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells via the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134287.
- [46] ZHU L, ZHU J, LIU Y, et al. Chronic methamphetamine regulates the expression of microRNAs and putative target genes in the nucleus accumbens of mice [J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(10): 1600-1610.
- [47] ZHANG Y, SHEN K, BAI Y, et al. Mir143-BBC3 cascade reduces microglial survival via interplay between apoptosis and autophagy: implications for methamphetamine-mediated neurotoxicity [J]. *Autophagy*, 2016, 12(9): 1538-1559.
- [48] PANG L, WANG Y. Overview of blood-brain barrier dysfunction in methamphetamine abuse [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114478.
- [49] HUANG J, DING J, WANG X, et al. Transfer of neuron-derived α -synuclein to astrocytes induces neuroinflammation and blood-brain barrier damage after methamphetamine exposure: involving the regulation of nuclear receptor-associated protein 1 [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 106: 247-261.
- [50] NORTHROP N A, HALPIN L E, YAMAMOTO B K. Peripheral ammonia and blood brain barrier structure and function after methamphetamine [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 107: 18

- 26.
- [51] BAI Y, ZHANG Y, HUA J, et al. Silencing microRNA-143 protects the integrity of the blood-brain barrier: implications for methamphetamine abuse [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35642.
- [52] YANG L, HAN B, ZHANG Y, et al. Engagement of circular RNA HECW2 in the nonautophagic role of ATG5 implicated in the endothelial-mesenchymal transition [J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 404-418.
- [53] HUANG R, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA HIPK2 regulates astrocyte activation via cooperation of autophagy and ER stress by targeting MIR124-2HG [J]. *Autophagy*, 2017, 13(10): 1722-1741.
- [54] BURGOS K L, JAVAHERIAN A, BOMPRESZI R, et al. Identification of extracellular miRNA in human cerebrospinal fluid by next-generation sequencing [J]. *RNA*, 2013, 19(5): 712-722.
- [55] CHAND S, GOWEN A, SAVINE M, et al. A comprehensive study to delineate the role of an extracellular vesicle-associated microRNA-29a in chronic methamphetamine use disorder [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(14): e12177.
- [56] KIM B, TAG S H, KIM Y S, et al. Circulating microRNA miR-137 as a stable biomarker for methamphetamine abstinence [J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239(3): 831-840.
- [57] PRATS A C, DAVID F, DIALLO L H, et al. Circular RNA, the key for translation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8591.

[收稿日期]2023-04-24



《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R

国际刊号 ISSN 1671-7856

邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zggydw.cnjournals.com>

期待您的来稿!