DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0141　　**文章编号** 1671-8852(2025)09-1224-07

microRNA在创伤后应激障碍发病机制及治疗中的作用

赵金映[1]　李亚红[2]　赵文艳[1]　周玉亮[1]　徐志鹏[1]
[1]武汉大学中南医院神经心理科　湖北　武汉　430071；
[2]中南民族大学应用心理学系　湖北　武汉　430074

摘要　创伤后应激障碍(PTSD)在人群中的患病率约为4%~8%，其治疗方法多样，但都难以取得令人满意的长期效果。MicroRNAs(miRs)失调可能是PTSD发病机制中观察到的众多分子变化的基础，故其下游基因有希望成为PTSD的治疗靶点。本文介绍了miRs在PTSD相关发病机制——杏仁核-海马-前额叶皮质回路和下丘脑-垂体-肾上腺轴中的作用；总结了miRs在改善PTSD相关焦虑抑郁样行为及靶向基因治疗中的最新证据；并指出了目前相关研究的局限性，旨在为未来miRNA在PTSD中的应用提供新的可能。

关键词　创伤后应激障碍；microRNA；生物标志物
中图分类号　R749.99
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Role of microRNAs in the pathogenesis and therapy of post-traumatic stress disorder

ZHAO Jinying[1], LI Yahong[2], ZHAO Wenyan[1], ZHOU Yuliang[1], XU Zhipeng[1]
[1]*Dept. of Neuropsychology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China*;
[2]*Dept. of Applied Psychology, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, Hubei, China*

Abstract

The incidence rate of post-traumatic stress disorder (PTSD) in the general population ranges from 4% to 8%. Despite the increasing diversification of treatment methods, achieving satisfactory long-term effects remains challenging. MicroRNAs (miRNAs, miRs) may underlie many molecular changes observed in PTSD pathogenesis, making their downstream genes potential targets for PTSD treatment. This review introduces the role of miRNAs in the pathogenesis of PTSD, specifically within the amygdala-hippocampus-prefrontal cortex circuit and the hypothalamicpituitary-adrenal axis, summarizes the latest evidence on the role of miRNA in ameliorating PTSD related anxiety and depression-like behaviors and their potential in targeted gene therapy, and highlights current limitations in related research, aiming to provide new possibilities for future applications of miRNA in PTSD.

Key Words　Post-Traumatic Stress Disorder; MicroRNA; Biomarker

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder，PTSD)是一种精神心理疾病，其临床表现主要有四大核心症状群，包括：创伤性事件的闪回；回避与创伤事件有关的刺激，或情感麻木；心境和认知

课题来源：湖北省重点研发计划项目(编号：2022BCA039)；教育部人文社会科学规划基金项目(编号：19YJA880027)
作者简介：赵金映，女，2000—，医学硕士生，主要从事糖尿病认知障碍及创伤后应激障碍的研究，E-mail：kinging1023@163.com
通信作者：徐志鹏，男，1978—，医学博士，主任医师，主要从事阿尔茨海默病、糖尿病认知障碍及创伤后应激障碍的发病机制和早期诊治研究，E-mail：xzhp14@sina.com

改变；警觉性增高[1]。瑞典一项基于全国460万人登记的流行病学研究表明，PTSD的患病率正逐年升高。据统计，女性、老年、单亲、难民及移民群体有着更高的患病风险，且风险与受教育程度、家庭收入、城市化程度呈负相关[2]。

尽管PTSD的相关研究众多，但其具体发病机制仍不明了。目前普遍认为PTSD的发生与以下因素有关：(1)脑结构及功能受损，相关的关键大脑区域有前额叶皮层(prefrontal cortex，PFC)、杏仁核、海马及前扣带回皮层等；(2)神经内分泌系统失调，主要为下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamicpituitary-adrenal axis，HPA)调节异常；(3)个人与社会心理因素，包括性别、年龄、个人性格、受教育程度及家庭和谐程度等；(4)遗传，较多研究表明人体存在一些遗传易感基因，如FK506结合蛋白5(FK506-binding proteins 5，FKBP5)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor，BDNF)、5-羟色胺系统基因及糖皮质激素受体基因系统等。心理治疗、物理治疗和药物治疗是PTSD的常见治疗方法。其中，心理治疗被推荐为PTSD的一线治疗手段；物理治疗可通过影响神经递质的释放，恢复脑区的正常生理状态；选择性5-羟色胺再摄取抑制剂在PTSD的临床药物治疗中占据主位，但暂无药物能对PTSD的各组症状都达到满意疗效[1,3-5]。

当前，人们正在努力揭示PTSD的生物学基础。而在表观遗传机制中，非编码RNA分子可作为一种生物标志物，为揭示这种疾病的可能机制提供了诸多线索[6]。microRNA(miRNA，miR)是一类长度约18～22 bp特殊的非编码RNA分子，在神经系统中广泛表达，并在神经系统的发育和生理活动中起着至关重要的作用[7]。miRNA在经过转录、加工、剪切后，与其目标的mRNA分子的3′非翻译区或非3′翻译区结合，从而抑制mRNA的转录，调节mRNA的拷贝水平和翻译效率，影响蛋白质的合成[8]。

miRNA的序列、结构、表达方式多样，具有转录后调控基因表达的潜力。既往研究表明，miRNA与应激、焦虑和恐惧的产生密切相关。在此，我们将重点介绍miRNA在PTSD中的最新研究结果，为探索PTSD的发病机制及未来的治疗思路开辟新视角。

1　miRNA在PTSD发病机制中的作用

1.1　miRNA参与杏仁核-海马-前额叶皮质回路的恐惧调节　海马体是控制认知和情绪的关键脑区，参与记忆的编码和巩固，在学习记忆、空间导向、情境恐惧调节和神经内分泌调节中有着重要作用。杏仁核附着在海马的末端，作为大脑的“恐惧中枢”，在恐惧反应和恐惧记忆编码中起着核心作用。海马和杏仁核一同参与信息的整合，最终通过长时程增强效应使突触可塑性增加，引起恐惧记忆的消除障碍。PTSD患者的海马和杏仁核的体积会相对减小，且两者减小程度与患者症状的严重程度呈正相关[9-11]。PFC是脑部的命令和控制中心，是情节记忆的另外一个重要的脑区，与记忆的编码和再现有关，其厚度与患者症状的严重性呈负相关[12-13]。通过测序技术对死后的PTSD患者人脑样本进行分析，结果证实了miRNA在海马、杏仁核和PFC区域的表达发生改变，且患者PFC和背外侧PFC中的FKBP5、血清/糖皮质激素调节激酶1(recombinant serum/glucocorticoid regulated kinase 1，SGK1)基因表达水平下降[14]。由此可见，海马、杏仁核和PFC在PTSD的发病机制中扮演着重要的角色。

众所周知，PTSD患者表现出增强的恐惧条件反射，当miRNA失调时，可产生恐惧记忆的连锁反应[15]，并可能引起神经元反应增加，导致更强、更稳固的恐惧记忆[16]。研究表明，以下这些miRNA可能在PTSD患者中上调，参与恐惧的发生及情境恐惧记忆的形成与巩固：在神经系统中富集的miR-22、miR-148a和参与促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone，CRH)通路的miR-488，可调节应激反应的过程[17]；多位于树突内的miR-138，参与调节海马神经元树突棘的大小[18]；miR-151-5p和miR-181a已被报道参与海马记忆的形成[19]；边缘下PFC中的miR-128b增加，也揭露了miRNA与恐惧消除的关系[20]。值得一提的是，也有miRNA在PTSD患者中下调，可能作为恐惧记忆形成的基础，干预情境恐惧条件反射记忆的形成：miR-598影响恐惧记忆的表达，它在杏仁核中下调受压力调节，参与恐惧记忆的增强[21]；Dicer1的基因缺失，可导致参与突触因子调节的miR-138、miR-124等几种miRNA的减少，会影响突触形态，增加学习和记忆强度[22-23]。

1.2　miRNA参与HPA轴及相关炎症反应　HPA轴失衡会介导压力产生，使PTSD患者出现抑郁等症状，且症状的严重程度与HPA轴的变化密切相关。当大脑接收到应激刺激时，杏仁核、PFC及海马的神经元将兴奋传递至下丘脑，通过HPA轴促进糖皮质激素(glucocorticoid，GC)释放，过程间存在负反

馈调节。但当患者持续接收到相同的应激刺激时，血液内的GC基础分泌量会增加，导致GC受体(glucocorticoid receptor，GR)脱敏，使HPA轴负反馈调节障碍，引发各类应激相关疾病[24]。

miRNA被证明可以直接参与HPA轴的调控。对神经元发育、成熟及功能有重要意义的miR-212，其表达减少会造成HPA轴过度活跃，诱发精神障碍[25]。miR-142a上调可诱导GR蛋白减少并干扰GR翻译活性；海马中miR-124表达降低和糖皮质激素受体——核受体亚家族3C组成员1(nuclear receptor subfamily 3 group C member 1，NR3C1)表达的增加可介导应激的恢复能力[26]。一项研究[27]表明，GR下调能使处于慢性应激状态下的大鼠杏仁核中FKBP5和miR-124a表达增加，而miR-18a的增加仅在青春期大鼠中。与GR有关参与中枢神经系统应激反应的miRNA还有miR-218-5p，它可能通过结合GR在裂隙引导配体3(slit guidance ligand 3，SLIT3)基因的启动子而增加表达[28]。

HPA轴还与人体炎症系统相互调控。有证据显示，PTSD患者的免疫功能会发生改变。在炎症因子方面：血液内皮质醇持续高水平，会使增强机体应激耐受力的压力激素对HPA轴的负反馈调控能力变弱，不足以抑制炎症反应，以致PTSD患者血浆中促炎症因子水平升高[5]，包括IL-1β、IL-6、TNF-α和IFN-γ等[29]。在免疫细胞方面：辅助T细胞Th17增加，这与miR-let-7a影响IL-6、IL-17的产生显著相关[30]。在免疫基因方面：Wnt家族成员(Wnt family member，WNT)10B、WNT10A和WNT7A将会上调，并上调Wnt/β-catenin信号通路和IFN-γ的表达，这与has-miR-7113-5p的下调关系密切[31]。另外，在生产出成熟miRNAs的过程中，若特异的信号换能器和转录激活器STAT3基因转录减少，会造成此过程中关键生物分子Argonaute 2(AGO2)和Dicer1的下调，也可导致PTSD慢性炎症的发生[32]。

2 miRNA与PTSD的治疗

2.1 miRNA参与改善焦虑抑郁样行为 急性或慢性应激会导致焦虑、抑郁样行为，而miRNA的异常表达也已被发现与焦虑、抑郁等精神疾病有关。SCHMIDT等[33]建立了第一个与PTSD有关的动物模型，首次验证了miRNA与PTSD之间的关系，证明氟西汀对PTSD小鼠的治疗作用与miR-1971的显著降低有关。这为PTSD的治疗提供了一个有希望的新起点。

miR-142是一种与突触相关蛋白有关的miRNA，其过度上调介导病理生理相关的突触功能障碍[34]。研究[35]表明，miR-142在PTSD大鼠杏仁核中上调，抑制miR-142可以通过靶向神经元PAS域蛋白4(recombinant neuronal PAS domain protein 4，NPAS4)基因，使其表达减少，降低BDNF蛋白水平，减少焦虑样行为和记忆缺陷。不仅如此，miR-142还靶向其他基因，在下游机制中调控PTSD样行为，如调节脆性X型智力迟钝蛋白(fragile X mental retardation protein，FMRP)。FMRP和海马脆性X染色体相关基因1(fragile X-related gene 1，FXR1)、FXR2组成脆性X基因家族成员，在大脑和神经发育过程中发挥重要作用，影响认知过程和智力发育。FMRP功能丧失导致蛋白质合成过度，会引起树突发育障碍和认知功能缺陷[36]。PTSD大鼠的海马及PFC中miR-142表达增加，可下调FMRP引起小胶质细胞发生改变，使突触后致密蛋白(postsynaptic density protein 95，PSD95)、突触蛋白I表达异常下降，促进神经元凋亡，继而影响突触的形态和信号传递，造成大鼠焦虑样行为。另外，miR-142上调将激活NF-κB炎性信号通路。这将在增多促炎因子TNF-α、IL-1β、IL-6的同时，减少抗炎因子IL-10水平。miR-142的沉默可以扭转上述趋势，故具有成为PTSD治疗新靶点的潜力[37-38]。

miR-132在发育中的神经系统及大脑的不同区域表达，并参与各种中枢神经系统疾病的病理过程，是在突触和学习记忆方面研究最多的miRNA之一，可通过GABA转运蛋白亚型1(GABA transportersubtype 1，GAT1)和人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromsome ten，PTEN)等调控神经兴奋性和突触的可塑性[39]。miR-132基因沉默可改善大鼠的焦虑抑郁样行为。这一机制能通过上调FXR1的表达，调节PTSD大鼠PFC、海马及杏仁核神经元的突触效能，上调PSD95蛋白和突触蛋白I实现。然而，FXR1、FMRP和突触蛋白之间是否存在直接联系，仍值得进一步探究[40-41]。同样，在PTSD大鼠的PFC中，miR-132高表达，将作用于直接靶点甲基cpg结合蛋白2(methyl CpG-binding protein 2，MeCP2)，下调与突触可塑性高度相关的BDNF-酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B，Trk)信号级联及其下游转录效应因子ERK和Akt。而向大鼠脑室内注射抗

miR-132时，以上机制出现相反的变化，焦虑样行为也得到显著缓解[42]。

miR-153和Sigma非阿片类细胞内受体1（sigma non-opioid intracellular receptor 1，σ-1R）被证明在多种中枢神经系统疾病中发挥神经保护和抗炎作用。其中，BDNF-TrkB-ERK信号通路可能参与了σ-1R的激活，对PTSD引起的焦虑样行为及认知障碍有潜在的治疗作用[43]。另有学者[44]进一步提出σ-1R是miR-153的直接靶点。PTSD大鼠海马中的miR-153表达水平显著上升，使σ-1R水平显著下降、PSD95和树突棘密度减少、Bax和caspase-3表达增多以及BCL-2表达减少，致使海马区细胞凋亡，进而促进焦虑、抑郁及记忆损伤的发生。这一机制与主要存在于突触区域的雷帕霉素受体蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）密切相关。

HPA轴中，促肾上腺皮质激素释放因子受体（corticotropin - releasing factor receptor，CRFR/CRHR）包括CRFR1和CRFR2两种。CRFR1主要涉及应激反应的急性期，如HPA轴的启动和活化；CRFR2可能与促进应激恢复和HPA轴活化后的逐渐还原相关[45]。研究[46]表明，大鼠在青少年期早期遭受到应激压力时，会持续引起PFC中miRNA-135a表达减少，海马中miRNA-16表达增加，增加成年后PTSD的易感性。CRFR1抑制剂则被证明对于改善成年大鼠PFC中的miRNA-135a及青春期大鼠海马中miRNA-16的表达水平有意义。值得一提的是，应激的大鼠成年前后CRFR1、miR-34c可出现动态变化。青少年时期遭遇应激压力的大鼠在对抗焦虑时，下丘脑中miR-34c会升高，CRFR1的表达降低。但经过长期对抗，焦虑行为没有得到改善时，成年后大鼠下丘脑miR-34c逐渐恢复正常水平，而下丘脑、前额叶、杏仁核中的CRFR1表达增高。与之相反的是，成年后大鼠的海马区CRFR1表达的降低，这可能与大鼠早年应激诱导的地塞米松抑制增强及记忆功能受损有关。而CRFR1拮抗剂可同时上调青少年期及成年期大鼠的miR-34c水平，改善焦虑样行为，故下丘脑miR-34c可能是调节应激反应及PTSD的关键易感性因素[47]。但这种动态变化暂未在应激时miR-34b靶向CRFR1的过程中被发现[48]。

2.2　miRNA靶向FKBP5基因　FKBP5是一种与FK506结合的共伴侣蛋白，随着年龄的增长表达增加，是GR的辅助蛋白之一，也是与应激相关的关键调节因子。FKBP5与GR的结合，对GR和HPA轴有负向调节作用。它能与热休克蛋白HSP90相互作用，干扰GR介导的信号传导，故FKBP5下调可以有效降低PTSD发生发展。越来越多的研究[49-51]报道，与FKBP5基因相关的miRNA表观遗传调控可能与PTSD风险有关。

有证据[52]表明，FKBP5在海马、下丘脑中的表达与miR-15a-5p、miR-511-5p和miR-497a-5p呈显著负相关。而有趣的是，其中miR-511已被证明在阿尔茨海默病及重度抑郁中下调，但在PTSD大鼠模型中其表达却增加。这使得靶向抑制GC诱导的FKBP5在细胞和原代神经元中的上调，促进了细胞中的神经元分化和原代神经元中的神经元发育，增强了GR的活性。另外，miR-511和GC反应性之间存在正反馈回路，miR-511的过表达增加了GR的活性，GR也可以通过直接结合miR-511基因附近的GC反应元件调节miR-511的表达，改变应激反应的过程[53]。除此之外，miR-690可能在应激恢复中也发挥了作用。将小鼠的FKBP5基因敲除后，小鼠在暴露于压力时的抑郁样行为明显减少，内侧PFC中miR-690的表达显著增加。而采用病毒介导的基因传递方法将miR-690注射到小鼠PFC后，过表达miR-690的小鼠比病毒对照组表现出更轻的抑郁和认知障碍，但对应激性焦虑没有显著影响[54]。

3　miRNA在PTSD中的未来展望

越来越多研究证据的出现，使得人们对PTSD和miRNA的认识也越来越清晰。利用miRNA进行相关治疗，表现出了巨大的潜力与前景。尽管有广泛的发现，但目前miRNA在PTSD的研究中尚处于起步阶段：人们对与PTSD发病机制相关的三个关键脑区之间的联系的认识仍然不足；PTSD相关的致病机制常复杂多样，涉及环境变化、基因调控等，需综合考虑各个因素以及其相互作用；创伤如何影响基因表达、神经可塑性和神经营养因子等神经生物学方面的改变，需得到更多研究的进一步评估；从现有的PTSD生物标志物的基础和转化研究中得出可实际应用的推论，也仍具有挑战性。因此，今后的研究可重点关注以下几点：一方面，向中枢神经系统提供miRNA靶向治疗难度较大，需要明确与miRNA关联的对应复杂的下游通路，故确定靶基因至关重要。另一方面，目前许多研究对神经元突触相关蛋白表达水平的影响仅局限于动物实验及蛋白水平，缺乏对神经细胞形态学及电生理

学方面的研究。不仅如此,许多研究倾向于建立单一的啮齿动物模型,这或许不能完全适用到更为复杂的人类个体,与疾病或治疗效果相关的miRNA必须在动物和其他临床前模型中进一步研究。由此可见,要得出明确的结论,更加深入、完善miRNA在PTSD诊断、治疗和预后方面的临床应用,还需要进一步的具有更大同质性的研究。

4 结论

综上所述,miRNA相关的研究对于PTSD的治疗可能具有重大意义。在PTSD的病程中,不同部位、阶段的miRNA的表达变化,对其靶向基因以及广泛的下游通路具有不同的影响作用,这表明了miRNAs作为新一代生物标志物的潜在用途。与肿瘤、癌症等治疗领域相比,miRNA在精神、神经心理方面的研究仍处于起步阶段。更加深入地探索PTSD的发病机制及miRNAs在PTSD中的功能,有利于改善、丰富PTSD的治疗方法,也将为miRNA在PTSD的治疗、预后方面,乃至未来到临床应用阶段打下更为坚实的基础。

参考文献

[1] 刘斌, 陈晨, 宋磊,等. 创伤后应激障碍物理治疗潜在脑区靶点的研究进展[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(11): 1118-1122,1127.
LIU B, CHEN C, SONG L, et al. Research progress on potential brain targets of physical therapy for post-traumatic stress disorder[J]. Journal of Air Force Medical University, 2023, 44(11):1118-1122,1127.

[2] RAHMAN S, ZAMMIT S, DALMAN C, et al. Epidemiology of posttraumatic stress disorder: A prospective cohort study based on multiple nationwide Swedish registers of 4.6 million people[J]. Eur Psychiatry, 2022, 65(1): e60.

[3] AL JOWF G I, AHMED Z T, REIJNDERS R A, et al. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5238.

[4] IPSER J, SEEDAT S, STEIN D J. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder - A systematic review and meta - analysis[J]. S Afr N Med J, 2006, 96(10): 1088-1096.

[5] 刘阳, 宁武凤, 胡茂荣. 创伤后应激障碍发病机制研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(3): 425-428.
LIU Y, NING W F, HU M R. Research progress on pathogenesis of post-traumatic stress disorder[J]. J Int Psychiatry, 2020, 47(3): 425-428.

[6] GUPTA S, GULERIA R S, SZABO Y Z. MicroRNAs as biomarker and novel therapeutic target for posttraumatic stress disorder in Veterans[J]. Psychiatry Res, 2021, 305: 114252.

[7] WALSH A D, STONE S, FREYTAG S, et al. Mouse microglia express unique miRNA-mRNA networks to facilitate age-specific functions in the developing central nervous system[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 555.

[8] DASKALAKIS N P, PROVOST A C, HUNTER R G, et al. Noncoding RNAs: Stress, glucocorticoids, and posttraumatic stress disorder[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(10): 849-865.

[9] NIETO-QUERO A, INFANTES-LÓPEZ M I, ZAMBRANA-INFANTES E, et al. Unveiling the secrets of the stressed hippocampus: Exploring proteomic changes and neurobiology of posttraumatic stress disorder [J]. Cells, 2023, 12(18): 2290.

[10] 江珊, 王福顺. 杏仁核在创伤后应激障碍发病机制中的作用[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(4): 583-586.
JIANG S, WANG F S. The role of amygdala in the pathogenesis of post-traumatic stress disorder[J]. J Int Psychiatry, 2022, 49(4): 583-586.

[11] ZHENG Y C, GARRETT M E, SUN D L, et al. Trauma and posttraumatic stress disorder modulate polygenic predictors of hippocampal and amygdala volume [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 637.

[12] WROCKLAGE K M, AVERILL L A, COBB SCOTT J, et al. Cortical thickness reduction in combat exposed U.S. veterans with and without PTSD[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2017, 27(5): 515-525.

[13] 王昊若, 葛茜, 吕海侠. 创伤后应激障碍的记忆损害相关结构研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(1): 18-20.
WANG H R, GE Q, LYU H X. Research progress on memory impairment related structures of post-traumatic stress disorder[J]. J Int Psychiatry, 2020, 47(1): 18-20.

[14] GIRGENTI M J, DUMAN R S. Transcriptome alterations in posttraumatic stress disorder[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(10): 840-848.

[15] DU K X, LU W, SUN Y, et al. mRNA and miRNA profiles in the nucleus accumbens are related to fear memory and anxiety induced by physical or psychological stress[J]. J Psychiatr Res, 2019, 118: 44-65.

[16] FIORENZA A, LOPEZ-ATALAYA J P, ROVIRA V, et al. Blocking miRNA biogenesis in adult forebrain neurons enhances seizure susceptibility, fear memory, and food intake by increasing neuronal responsiveness[J]. Cereb Cortex, 2016, 26(4): 1619-1633.

[17] MUIÑOS-GIMENO M, ESPINOSA-PARRILLA Y, GUIDI M, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways[J]. Biol Psychiatry, 2011, 69(6):

526-533.

[18] XU X F, WANG Y C, ZONG L, et al. MiR-151-5p modulates APH1a expression to participate in contextual fear memory formation[J]. RNA Biol, 2019, 16(3): 282-294.

[19] XU X F, JING X, MA H X, et al. MiR-181a participates in contextual fear memory formation via activating mTOR signaling pathway[J]. Cereb Cortex, 2018, 28(9): 3309-3321.

[20] LIN Q, WEI W, COELHO C M, et al. The brain-specific microRNA miR-128b regulates the formation of fear-extinction memory[J]. Nat Neurosci, 2011, 14(9): 1115-1117.

[21] JONES M E, SILLIVAN S E, JAMIESON S, et al. MicroRNA mir-598-3p mediates susceptibility to stress enhancement of remote fear memory[J]. Learn Mem, 2019, 26(9): 363-372.

[22] KONOPKA W, KIRYK A, NOVAK M, et al. MicroRNA loss enhances learning and memory in mice[J]. J Neurosci, 2010, 30(44): 14835-14842.

[23] ZHAO C, ZHOU B, CAO J J, et al. MiR-187-3p participates in contextual fear memory formation through modulating SATB2 expression in the hippocampus[J]. Neuroreport, 2020, 31(12): 909-917.

[24] D'ELIA A T D, JURUENA M F, COIMBRA B M, et al. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and depression severity in sexually assaulted women: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis alterations[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 174.

[25] TANG Y X, CAI X J, ZHANG H W, 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.

[26] PAN-VAZQUEZ A, RYE N, AMERI M, et al. Impact of voluntary exercise and housing conditions on hippocampal glucocorticoid receptor, miR-124 and anxiety[J]. Mol Brain, 2015, 8: 40.

[27] XU J J, WANG R, LIU Y, et al. FKBP5 and specific microRNAs via glucocorticoid receptor in the basolateral amygdala involved in the susceptibility to depressive disorder in early adolescent stressed rats[J]. J Psychiatr Res, 2017, 95: 102-113.

[28] YOSHINO Y, ROY B, DWIVEDI Y. Corticosterone-mediated regulation and functions of miR-218-5p in rat brain[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 194.

[29] PASSOS I C, VASCONCELOS-MORENO M P, COSTA L G, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. Lancet Psychiatry, 2015, 2(11): 1002-1012.

[30] BUSBEE P B, BAM M, YANG X M, et al. Dysregulated TP53 among PTSD patients leads to downregulation of miRNA let-7a and promotes an inflammatory Th17 phenotype[J]. Front Immunol, 2022, 12: 815840.

[31] BAM M, YANG X M, BUSBEE B P, et al. Increased H3K4me3 methylation and decreased miR-7113-5p expression lead to enhanced Wnt/β-catenin signaling in immune cells from PTSD patients leading to inflammatory phenotype[J]. Mol Med, 2020, 26(1): 110.

[32] BAM M, YANG X, ZUMBRUN E E, et al. Decreased AGO2 and DCR1 in PBMCs from War Veterans with PTSD leads to diminished miRNA resulting in elevated inflammation[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(8): e1222.

[33] SCHMIDT U, HERRMANN L, HAGL K, et al. Therapeutic action of fluoxetine is associated with a reduction in prefrontal cortical miR-1971 expression levels in a mouse model of posttraumatic stress disorder[J]. Front Psychiatry, 2013, 4: 66.

[34] SONG J, KIM Y K. Identification of the role of miR-142-5p in Alzheimer's disease by comparative bioinformatics and cellular analysis[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 227.

[35] JI L L, YE Y, NIE P Y, et al. Dysregulation of miR-142 results in anxiety-like behaviors following single prolonged stress[J]. Behav Brain Res, 2019, 365: 157-163.

[36] 陈欢 . FMRP通过miR-125a介导雄激素对海马突触可塑性和孤独症样行为的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
CHEN H. FMRP mediates the effects of androgen on synaptic plasticity and autism-like behavior in hippocampus through miR-125a[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2022.

[37] NIE P Y, TONG L, LI M D, et al. MiR-142 down-regulation alleviates rat PTSD-like behaviors, reduces the level of inflammatory cytokine expression and apoptosis in hippocampus, and upregulates the expression of fragile X mental retardation protein[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 17.

[38] 李明达，李纪萌，季丽莉 . Anti-miR-142上调前额叶皮质FMRP改善PTSD大鼠焦虑样行为[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(3): 307-310.
LI M D, LI J M, JI L L. Anti-miR-142 ameliorates anxiety-like behavior through upregulating fragile X mental retardation protein in prefrontal cortex of PTSD rats[J]. Prog Anat Sci, 2022, 28(3): 307-310.

[39] RONOVSKY M, ZAMBON A, CICVARIC A, et al. A role for miR-132 in learned safety[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 528.

[40] 彭军波，季丽莉 . Anti-miR-132通过结合FXR1减轻PTSD大鼠焦虑及抑郁样行为的实验研究[J]. 解剖科学进展, 2023, 29(3): 325-328.
PENG J B, JI L L. Anti-miR-132 alleviated anxiety and depression-like behaviors of PTSD rats by binding to FXR1 levels[J]. Prog Anat Sci, 2023, 29(3): 325-328.

[41] NIE P Y, JI L L, FU C H, et al. MiR-132 regulates PTSD-like behaviors in rats following single-prolonged

stress through fragile X-related protein 1[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(2): 327-340.
[42] TONG L, LI M D, NIE P Y, et al. MiR-132 downregulation alleviates behavioral impairment of rats exposed to single prolonged stress, reduces the level of apoptosis in PFC, and upregulates the expression of MeCP2 and BDNF[J]. Neurobiol Stress, 2021, 14: 100311.
[43] JI L L, PENG J B, FU C H, et al. Activation of sigma-1 receptor ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairments in a rat model of post-traumatic stress disorder [J]. Behav Brain Res, 2016, 311: 408-415.
[44] CHEN Y L, TONG L, CHEN Y, et al. MiR-153 downregulation alleviates PTSD-like behaviors and reduces cell apoptosis by upregulating the sigma-1 receptor in the hippocampus of rats exposed to single-prolonged stress[J]. Exp Neurol, 2022, 352: 114034.
[45] 马璐璐, 付文玉, 庄文欣, 等. 帕金森病大鼠中缝背核内5-HT、CRF及其受体CRFR2的表达变化[J]. 神经解剖学杂志, 2014, 30(4): 463-468.
MA L L, FU W Y, ZHUANG W X, et al. Expression changes of 5-TH, CRF and CRFR2 in the dorsal raphe nucleus of rats with Parkinson's disease[J]. Chin J Neuroanat, 2014, 30(4): 463-468.
[46] LIU Y, LIU D X, XU J J, et al. Early adolescent stress-induced changes in prefrontal cortex miRNA-135a and hippocampal miRNA-16 in male rats[J]. Dev Psychobiol, 2017, 59(8): 958-969.
[47] LI C T, LIU Y, LIU D X, et al. Dynamic alterations of miR-34c expression in the hypothalamus of male rats after early adolescent traumatic stress[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 5249893.
[48] ZHU J, CHEN Z J, TIAN J X, et al. MiR-34b attenuates trauma-induced anxiety-like behavior by targeting CRHR1 [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(1): 90-100.
[49] 张晗, 刘士嘉, 王胜强, 等. PTSD相关基因的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2016, 22(5): 543-545.
ZHANG H, LIU S J, WANG S Q, et al. The progress of PTSD related genes[J]. Prog Anat Sci, 2016, 22(5): 543-545.
[50] 田萧羽, 刘梦楠, 方文灿, 等. FKBP5调控创伤后应激障碍的神经机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 535.
TIAN X Y, LIU M N, FANG W C, et al. Neural mechanism of FKBP5 regulating post-traumatic stress disorder[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2023, 37(7): 535.
[51] KANG H J, YOON S, LEE S J, et al. FKBP5-associated miRNA signature as a putative biomarker for PTSD in recently traumatized individuals[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3353.
[52] MAUREL O M, TORRISI S A, BARBAGALLO C, et al. Dysregulation of miR-15a-5p, miR-497a-5p and miR-511-5p is associated with modulation of BDNF and FKBP5 in brain areas of PTSD-related susceptible and resilient mice[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5157.
[53] ZHENG D L, SABBAGH J J, BLAIR L J, et al. MicroRNA-511 binds to FKBP5 mRNA, which encodes a chaperone protein, and regulates neuronal differentiation [J]. J Biol Chem, 2016, 291(34): 17897-17906.
[54] PARK J, LEE J, CHOI K, et al. Regulation of behavioral response to stress by microRNA-690[J]. Mol Brain, 2021, 14(1): 7.

(2024-03-01收稿)
编辑 张 峻

(上接第1223页)

[34] LIM L G, HO K Y, CHAN Y H, et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [J]. Endoscopy, 2011, 43(4): 300-306.
[35] TOKA B, EMINLER A T, KARACAER C, et al. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: A randomized trial (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 89(4): 792-802.
[36] BARACAT F I, DE MOURA D T H, BRUNALDI V O, et al. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Surg Endosc, 2020, 34(1): 317-324.
[37] KWEK B E A, ANG T L, ONG P L J, et al. TC-325 versus the conventional combined technique for endoscopic treatment of peptic ulcers with high-risk bleeding stigmata: A randomized pilot study[J]. J Dig Dis, 2017, 18(6): 323-329.
[38] BAPAYE J, CHANDAN S, NAING L Y, et al. Safety and efficacy of over-the-scope clips versus standard therapy for high-risk nonvariceal upper GI bleeding: Systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2022, 96(5): 712-720. e7.
[39] SHUNG D L, AU B, TAYLOR R A, et al. Validation of a machine learning model that outperforms clinical risk scoring systems for upper gastrointestinal bleeding[J]. Gastroenterology, 2020, 158(1): 160-167.

(2024-02-08收稿)
编辑 沈建国