



miR-124在抑郁症中的作用机制*

薛燕^{1,2)} 李德珠¹⁾ 谢慧莹^{1,2)} 蒋传邈¹⁾ 张俊芳^{1,2)**}

¹⁾ 宁波大学医学部, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211;

²⁾ 宁波大学附属康宁医院, 宁波 315201)

摘要 抑郁症是世界范围内最常见的精神疾病之一, 发病机制复杂, 研究仍处于探索阶段。微RNA (miRNA) 作为表观遗传机制的重要调控因子, 在抑郁症的发生发展中起着重要作用。miR-124是神经系统中表达最丰富的miRNA之一, 参与了神经元分化、小胶质细胞激活等生物事件。近年研究表明, miR-124在抑郁症患者和动物模型中表达异常, 并参与了病理生理机制。然而, miR-124的表达异常情况及其相关机制的研究结果是较复杂的、甚至矛盾的。故本文对此进行梳理, 总结了miR-124在抑郁症中的研究进展。

关键词 抑郁症, miR-124, 海马, 糖皮质激素受体, 神经发生, 神经炎症

中图分类号 Q752, R749.4

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0334

据世界卫生组织统计, 截至2023年全球大约有2.8亿人患有抑郁障碍^[1], 预计到2030年抑郁症将成为全球疾病负担排名第一的疾病^[2]。2021年, 北京大学黄悦勤教授联合全国44家单位的调查结果显示, 中国抑郁症终生患病率为6.8%^[3]。尤其2020~2021年间, 在新型冠状病毒感染疫情的影响下, 以抑郁症为主的神经精神疾病发病率快速上升^[4]。目前, 临床上尚缺乏抑郁症的客观诊断标志物, 治疗方面仍以药物治疗为主, 存在疗效有限及副作用等问题。阐明抑郁症病理生理机制及进一步挖掘有效的治疗靶点, 一直是该研究领域要攻克的难题。国内外大量研究表明, 抑郁症病因复杂, 包括了遗传和环境因素, 以及两者的交互作用。目前, 表观遗传学调控在抑郁症中的研究, 主要有下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、单胺类递质等相关基因的表现遗传修饰变化以及非编码RNA的调控^[5]。

microRNA (miRNA) 是一种由22~25个核苷酸序列组成的内源性非编码RNA, 可直接与靶mRNA的3'非翻译区 (3' untranslated regions, 3'UTRs) 互补序列相结合, 调节其基因表达, 广泛参与全身各系统的功能调控^[6-8]。2002年, miR-124首次在小鼠克隆研究中被鉴定, miR-124在中枢神经系统的表达比其他器官高100倍以上, 其表达量

占脑中所有miRNA的25%~48%^[9-10]。miR-124在分化和成熟的神经元和视网膜感光细胞中高表达, 在脑和脊髓的小胶质细胞表达, 但在少突胶质细胞或星形胶质细胞中几乎不表达^[11-13]。目前, 在人类中已鉴定出3种miR-124亚型, 分别是miR-124a-1 (8p23.1)、miR-124a-2 (8q12.3) 和miR-124a-3 (20q13.33)^[14]。作为一种高度保守的miRNA, 成熟的miR-124在物种间表现出100%序列一致性。在细胞核内, miR-124基因在RNA聚合酶II的作用下转录成原代miR-124 (pri-miR-124), pri-miR-124通过DGCR8/DROSHA复合物剪切加工成~70 nt的茎环结构miR-124前体 (pre-miR-124)。pre-miR-124通过输出蛋白5从细胞核转运到细胞质, 经DICER酶切割成约21 nt双链RNA分子, 其中一条链被解旋酶降解, 另一条链成为成熟的miRNA (称为miR-124-3p或5p)^[15]。miR-124可以调控上千个基因, 包括编码Notch配体Jagged1、转录因子sry盒包含蛋白9 (sex determining region y-box 9,

* 浙江省自然科学基金 (LY23H090003), 宁波市公益性科技计划项目 (2022S021), 海洋生物医药创新学科引智基地 (国家111计划, D16013), 宁波大学大学生科技创新项目 (2023SRIP1934) 和王宽诚基金资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609586, E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-16, 接受日期: 2023-12-19

Sox9)、RE1 沉默转录因子 (RE1 silencing transcription factor, REST)、cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP-response-element-binding protein, CREB) 和Nr3c1等^[16]。miR-124在神经元发育和分化^[17]、突触和轴突生长^[18]、神经可塑性、炎症、自噬^[19]等方面发挥着重要作用。miR-124异常表达参与慢性应激、神经退行性变等病理生理过程,如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和癫痫等^[19-22]。近年来,越来越多的研究表明,miR-124在精神性疾病尤其抑郁症患者和相关应激动物模型的海马和前额叶等脑区表达异常,从干扰突触发生和可塑性、神经炎症、神经元损伤等方面介导了抑郁行为的发生。本文主要综述了miR-124在抑郁症中的异常表达情况及其可能的作用机制进展。

1 miR-124在抑郁症患者中的研究

尸检结果显示,重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 组 (死于自杀以外原因的MDD受试者) 前额叶皮层 miR-124-3p 表达显著高于对照组 (没有精神障碍病史的对照受试者); 对17名健康对照者和18名MDD患者采用实时荧光定量PCR (real time fluorogenic quantitative PCR) 检测发现, MDD患者血清 miR-124-3p 表达比对照组高3.5倍^[23]。最新报道也显示, miR-124在MDD患者血清中的表达显著高于正常对照组, 但给予曲舍林和西酞普兰治疗后表现出不同的结局, 舍曲林治疗后可显著下调血清 miR-124水平, 而西酞普兰对 miR-124水平未产生显著影响^[24]。He等^[25] 检测发现, MDD患者外周血单个核细胞 miR-124 表达水平显著高于健康对照组, 单一抗抑郁药治疗8周后 miR-124 表达水平显著下调, 但治疗组的抗抑郁药并非一种, 有舍曲林、艾司西酞普兰、米氮平、氟西汀等。相反的报道是, Fang等^[26] 招募了45名未经治疗MDD患者、32名西酞普兰治疗MDD患者和32名健康对照者, 发现未经治疗MDD组和西酞普兰治疗MDD组血浆 miR-124水平分别为对照组的1.8倍和4倍, 表明西酞普兰治疗后 miR-124不降反升。Wang等^[27] 使用GEO2R工具分析了GEO miRNA表达谱 (GSE58105) 数据, 结果显示, 年轻男性MDD患者前额叶皮层 miR-124-3p 表达水平是显著低于健康对照组的。另外, MDD患者3个 miR-124前体基因的甲基化水平显著降低, 抗抑郁

治疗未改变其甲基化水平^[28]。总之, 关于miR-124在MDD患者脑区及血液中的表达, 多数文献报道miR-124是上调的, 但治疗后miR-124水平变化较复杂, 且报道不一致。

2 miR-124在抑郁症相关动物模型中的研究

2.1 miR-124在抑郁症相关模型中的表达

通过制备慢性不可预见轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS)^[29-31]、慢性皮质酮 (corticosterone, CORT)^[23, 32-33]、慢性社交挫败应激 (chronic social defeat stress, CSDS)^[34] 和习得性无助 (learned helplessness, LH)^[35] 等相关啮齿类抑郁症动物模型, 多数报道显示, 海马、前额叶皮层等的 miR-124 表达水平是升高的, 但也有表达无变化或下调的报道 (表1)。实时荧光定量PCR检测发现, CUMS大鼠海马 miR-124 表达显著上调; 将 miR-124 拮抗剂注射到两侧海马, 可显著降低 CUMS 大鼠海马 miR-124 水平^[29]。CUMS 小鼠前额叶皮层也显示 miR-124 表达上调^[30]。CUMS 和地塞米松诱导的青春期中鼠模型及继续成长到成年, 其基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) miR-124 表达均显著上调^[31]。CORT大、小鼠模型海马 miR-124 水平显著升高, 沉默 miR-124 的表达可显著降低海马 miR-124 水平^[32, 36]。基于 miRNA 芯片分析 CORT 大鼠前额叶皮层有 17 个 miRNA 表达显著上调, miR-124 是其中之一^[33], 实时荧光定量 PCR 结果显示, CORT 大鼠前额叶皮层 miR-124-3p 表达上调至约对照组的 1.6 倍^[23]。另外, 研究发现, CSDS 模型海马和皮层 miR-124 表达变化不同, 海马 miR-124 表达显著增加 (约对照组的 2 倍), 但在皮层未发现明显改变^[34]。然而, 有研究采用高通量 RNA 测序和 qPCR, 观察到 miR-124 在 CUMS 模型海马或伏隔核的表达是显著下调的^[37-39]。Northern 印迹和实时荧光定量 PCR 实验显示, CUMS 暴露降低了小鼠海马 pri/pre-miR-124 和成熟 miR-124 的表达^[40]。有趣的是, 长时程 (8 周) CUMS 暴露的动态观察显示, 海马 miR-124 在前 4 周内表达不变, 从 5~6 周表达增加, 7~8 周反而下降, 且行为表型、齿状回神经发生和神经元数均表现出动态变化^[41]。

2.2 miR-124在抑郁样行为中的作用

在行为学水平, miR-124 表达异常与抑郁样行为表型的关系是复杂甚至是矛盾的。部分研究提

示, 海马或前额叶皮层 miR-124 过表达可加重应激诱导的抑郁样行为。早在 2014 年, 使用慢病毒 (lentiviruses, LV) 介导 miR-124 上调 CSDS 大鼠海马或皮层 miR-124 的表达, 大鼠在新奇抑制摄食实验 (novelty suppressed feeding test, NSFT) 中欣快感缺失, 在糖水偏好实验 (sucrose preference test, SPT) 中糖水偏好指数降低, 在强迫游泳实验 (forced swimming test, FST) 中不动时间增加, 提示 miR-124 过表达加剧了应激诱导的抑郁样行为, 当 miR-124 沉默剂注射入海马时, 观察到类似抗抑郁药的效果, 而在大脑皮层过表达或沉默 miR-124 时, 对 CSDS 大鼠抑郁样行为无显著影响^[34]。下调海马 miR-124 表达可显著改善 CUMS 和 CORT 诱导大鼠的抑郁样和焦虑样行为, 体现在 SPT、FST 和高架十字迷宫实验 (elevated plus maze, EPM), 并提升血清和下丘脑去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA) 及 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 神经递质的含量^[29, 36]。通过 LV 介导过表达或敲减前额叶皮层 miR-124 表达干预 CUMS 小鼠发现, miR-124 过表达加重了抑郁样行为, miR-124 低表达减轻了抑郁样行为 (体现在 NSFT、SPT、FST), 表明操纵前额叶皮层 miR-124 表达可显著影响 CUMS 诱导的抑郁样行为^[30]。侧脑室注射 miR-124 拮抗剂 3 周也可显著改善 CORT 小鼠的抑郁样行为, 体现在 SPT 和悬尾实验 (tail suspension test, TST)^[32]。相反地, 2016 年, Higuchi 等^[40] 观察到腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 介导 miR-124 在海马神经元过表达赋予了 CUMS 小鼠的抑郁行为弹性, 同时提升了 miR-124 表达, 结果相似于丙咪嗪慢性治疗, 将 miR-124 抑制剂注射到小鼠双侧海马后, 发现抑制海马 miR-124 表达会增加重复束缚应激 (repeated restraint stress, RRS) 小鼠对抑郁样行为的易感性。2019 年报道, LV 介导海马 miR-124 高表达对 CUMS 小鼠抑郁样行为有显著改善效应, 体现在 SPT、TST、FST 和社会交互实验 (social interaction test, SIT)^[37]。综上, 采用不同应激方式如 CUMS、CSDS 和 CORT 等制备的啮齿类抑郁症动物模型, 多数研究表明, 在海马和前额叶皮层过表达 miR-124 会加重应激诱导的抑郁样行为, 而抑制 miR-124 表达则发挥保护作用, 但也有相反的报道。单纯海马过表达或抑制 miR-124 均未产生明显的抑郁样行为改变^[32, 37, 40]。

2.3 miR-124 参与抑郁症的相关机制

2.3.1 糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 相关机制

HPA 轴功能亢进是抑郁症的突出特征。海马 GR 参与负反馈调节抑制 HPA 轴活动从而抑制糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 的升高, 促进应激后机体内稳态恢复, 是调控机体应激反应和神经可塑性不可或缺的因素。但在长期持续性应激刺激下, GCs 一直处于较高水平, 海马 GR 功能减弱, 导致对 HPA 轴负反馈调节异常, 血浆 GCs 水平居高不下, 从而损害神经发生和可塑性、增加炎症反应、诱导神经元凋亡等, 介导抑郁行为发生^[42-43]。Roy 等^[23] 基于 TargetScan 计算机预测分析, 发现了 8 个高潜力基因作为 miR-124-3p 的靶点, 包括了 *Nr3c1*、*Nr3c2*, 还有 *Gria3*、*Gria4*、*Grin2a*、*Grin2b*、*Hsp90ab1*、*Akt1s1* 与应激反应和神经可塑性相关的基因, 随后采用实时荧光定量 PCR 验证了 15 例 MDD 患者前额叶皮层, 与健康对照者相比, miR-124-3p 表达显著上调, NR3C1、GRIA3 和 GRIA4 表达均显著降低, 实时荧光定量 PCR 验证 CORT 大鼠前额叶皮层的上述基因表达均下调, 其中 *Nr3c1*、*Gria3*、*Gria4* 和 *Grin2a* 在统计学上显著性下调, 且这些基因表达与 miR-124-3p 水平呈反比。体外实验证明, *Nr3c1* 的 3'UTR 包含 miR-124 的靶位点, miR-124 直接靶向调控 GR^[44-45]。最新研究发现, LH 大鼠海马 miR-124-3p 高表达, *Nr3c1*、*Creb1* 和 *Ntrk2* 表达下调并伴随 m⁶A 甲基化富集, 去甲基化酶 *Fto* 下调和甲基化酶 *Mettl3* 上调。研究表明, CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer-binding protein- α , C/EBP α) 是 miR-124-3p 的直接靶标^[46], 应激诱导的 miR-124-3p 通过靶向下调 C/EBP α 转录因子从而降低其与 FTO 启动子的结合, 导致 FTO 表达下调, 通过 m⁶A 甲基化使上述相关基因表达下调, 诱发抑郁样行为发生 (图 1)^[35]。最近研究提出, 星形胶质细胞的 GR 比神经元的 GR 对应激更敏感^[47]。星形胶质细胞中的 GR 缺失可诱导抑郁样行为, 而恢复内侧前额叶皮层星形胶质细胞 GR 表达则可阻止抑郁样行为发生。慢性应激诱导内侧前额叶皮层中星形胶质细胞 GR 减少, 从而导致 GR 介导的溶酶体胞吐释放 ATP 减少, 触发了应激易感, 导致抑郁行为发生; 进一步对 GR 敲除小鼠的星形胶质细胞进行 RNA 测序分析, 验证出磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) - 蛋白激酶 B

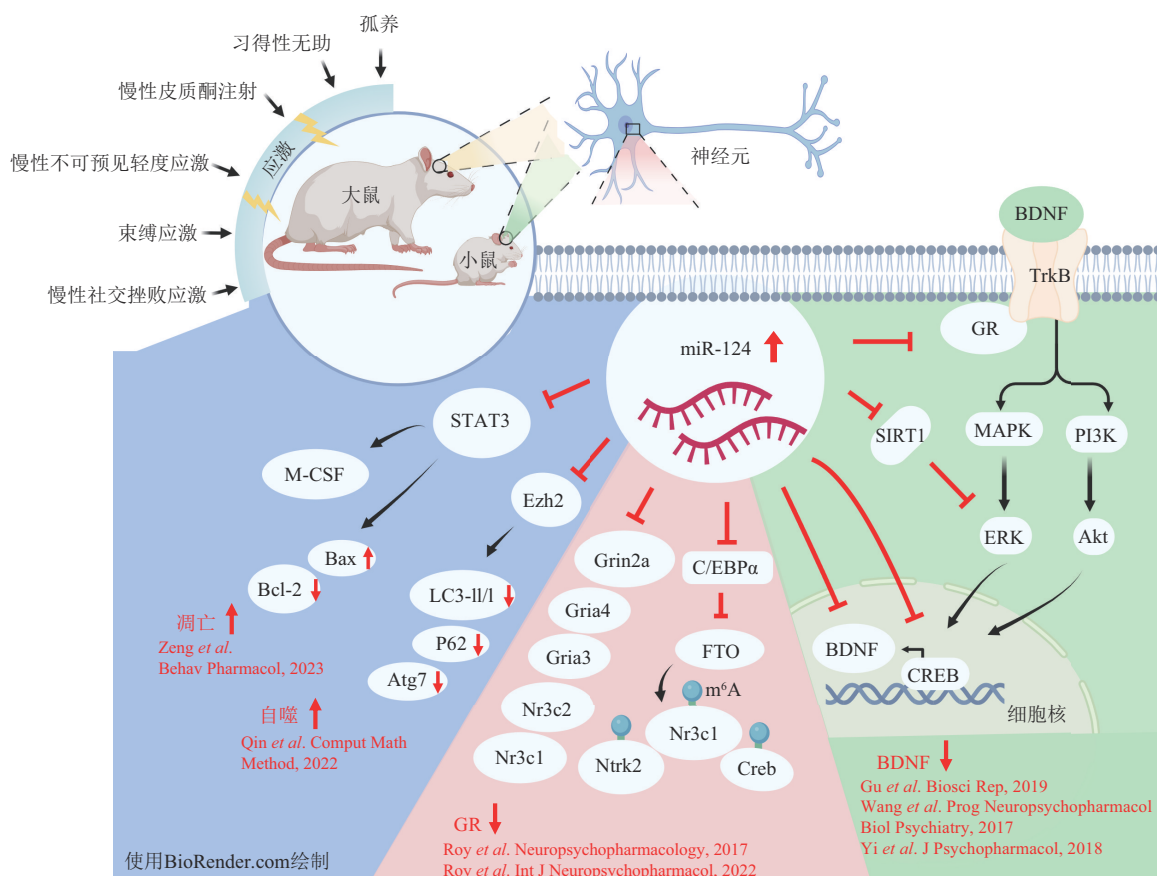


Fig. 1 Molecular mechanisms of upregulation of neuronal miR-124 in depression

图1 神经元miR-124上调参与抑郁症的分子机制

BDNF: 脑源性神经营养因子; TrkB: 酪氨酸激酶受体B; ERK: 胞外调节蛋白激酶; GR: 糖皮质激素受体; MAPK14: 丝裂原活化蛋白激酶14; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; Akt: 蛋白激酶B; CREB: cAMP反应元件结合蛋白; SIRT1: 沉默信息调节因子1; STAT3: 信号传导蛋白和转录激活物3; Gria3: 离子型谷氨酸受体3。

(protein kinase B, Akt) 信号通路是星形胶质细胞 GR 介导 ATP 释放所必需的。

以海马为主要分布区域的盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 和 GR 均介导 GCs 的作用, MR 对 GCs 的亲合力约是 GR 的 10 倍, MR 主要参与 HPA 轴基础活性调节, GR 通常在高 GCs 水平或应激条件下被激活^[48]。不仅 GR, *Nr3c2* 也可能是 miR-124 的靶标, 荧光素酶测定显示, miR-124 显著抑制 *Nr3c2* 3'UTR 报告基因活性^[49]。但在抑郁症人群或相关动物模型中, 尚缺乏 miR-124 对 MR 调控的报道。实时荧光定量 PCR 结果显示, MDD 患者海马体 MR mRNA 表达显著降低^[50], 海马 MR 水平降低在抑郁症 HPA 轴失调、炎症、神经发生减少和应激相关行为中起到重要的作用^[51]。总之, 中枢 MR/GR 不平衡使应激反应的启动和终止被破坏, 导致 HPA 轴功能紊乱, 增加

抑郁易感性和促使抑郁行为发生, 受 miR-124 的调控可能是原因之一^[52-53]。

2.3.2 神经发生和可塑性相关机制

miR-124 在神经网络中发挥着多种作用, 包括神经突发芽、伸长、形态变化和树突棘密度变化等^[54-55]。组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDAC4)、HDAC5 和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 是高度保守的 miR-124 靶点, 应激导致海马 miR-124 表达下调, HDAC4/5 或 GSK3 β 表达上调引起突触棘生长受损, 导致应激易感产生抑郁样行为^[40]。最新研究提出, 慢性应激下海马 miR-124-3p、*Gpm6a*、*Bdnf* 表达下调, miR-124-3p 通过 HDAC5-肌细胞增强因子 2C (myocyte enhancer factor 2C, MEF2C) 通路 (HDAC5-MEF2C) 调控糖蛋白 M6A (glycoprotein M6A, GPM6A) 表达下调, 从而影

响了神经元重塑和可塑性^[56]。在长时程CUMS模型研究中发现,在7~8周观察到海马miR-124表达减少和神经发生功能障碍,这与Notch信号通路有关^[41]。Notch途径包括Sox9和Delta样配体4(Delta-like ligand 4, *DLL4*)两个基因,是神经干细胞分化所必需的,是miR-124的靶基因;miR-124表达减少使*DLL4*和Sox9的表达显著增加,Notch通路被激活,导致神经发生障碍^[12]。对男性抑郁症患者BA44脑区的芯片检测显示,miR-124-3p表达显著下调,miR-124-3p靶向DNA损伤诱导转录物4(DNA-damage-inducible transcript 4, *DDIT4*)和转录因子特化蛋白1(specificity protein 1, *SP1*),下

调的miR-124-3p消除了对*DDIT4*表达的抑制,从而稳定了结节性硬化蛋白1/2(tuberous sclerosis proteins 1/2, *TSC1/2*)复合物的形成,*TSC1/2*复合物随后抑制了mTOR复合物1(mTOR complex 1, *mTORC1*)依赖的蛋白质合成和细胞生长,损害了突触发生和神经可塑性(图2a)^[27]。在CUMS大鼠海马还发现,miR-124上调通过下调丝裂原活化蛋白激酶14(mitogen-activated protein kinase 14, *MAPK14*)和离子型谷氨酸受体3(glutamate receptor subunit 3, *Gria3*)信号通路,损害了突触形成和可塑性,介导了抑郁样行为^[57]。

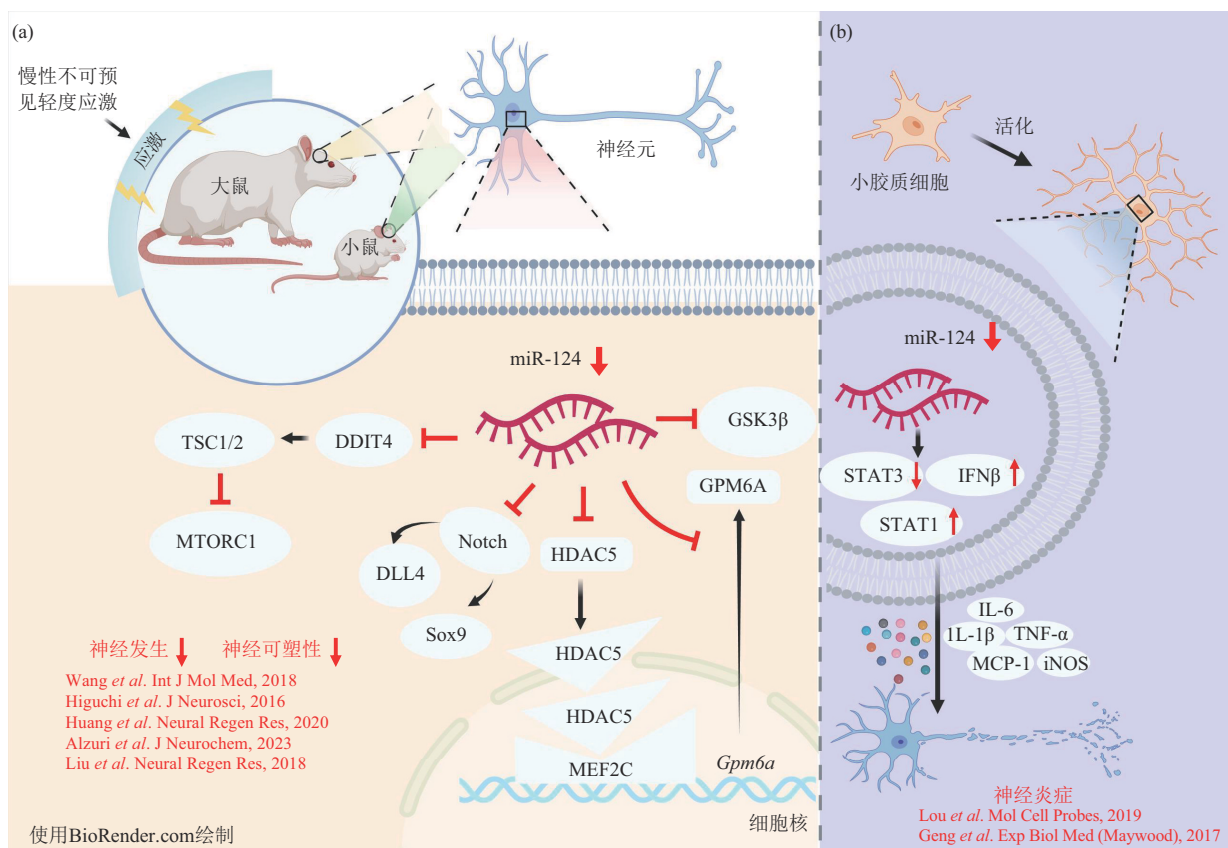


Fig. 2 Molecular mechanisms of downregulation of miR-124 in neurons (a) or microglia (b) in depression

图2 神经元 (a) 和小胶质细胞 (b) miR-124 下调参与抑郁症的分子机制

Sox9: sry盒包含蛋白9; *DLL4*: Delta样配体4; *DDIT4*: DNA损伤诱导转录物4; *SP1*: 特异性蛋白1; *TSC1/2*: 结节性硬化蛋白1/2; *mTORC1*: mTOR复合物1; *GSK3β*: 糖原合酶激酶3β; *STAT3*: 信号传导蛋白和转录激活物3; *iNOS*: 一氧化氮合酶; *IL-6*: 白介素-6; *IL-1β*: 白介素-1β; *TNF-α*: 肿瘤坏死因子α; *MCP-1*: 单核细胞趋化因子蛋白1; *HDAC5*: 组蛋白去乙酰化酶; *MEF2C*: 肌细胞增强因子2C; *GPM6A*: 糖蛋白M6A糖蛋白。

2.3.3 BDNF相关机制

研究显示, CSDS大鼠海马miR-124表达增加, BDNF水平降低, 二者呈负相关, 提示miR-124与

抑郁症相关基因相互作用可能通过调节BDNF而发挥作用^[34]。进一步生物信息学和荧光素酶报告基因分析证实, *CREB1*和*BDNF*是miR-124的靶标,

实时荧光定量PCR和蛋白质印迹(Western blot, WB)实验证实, 敲低miR-124可显著增加CUMS大鼠海马CREB1和BDNF的表达, 表明靶向降低miR-124表达可通过激活CREB-BDNF信号通路发挥抗抑郁作用^[29]。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)表达及功能下调通过介导神经胶质细胞激活^[58]、神经发生^[59]、昼夜节律^[60]等在抑郁症中发挥重要作用。近来通过TargetScan分析及双荧光素酶测定证明, SIRT1是miR-124的一个作用靶点, CUMS小鼠前额叶皮层miR-124显著上调导致SIRT1下调, 过表达miR-124可以使SIRT1、BDNF、CREB1和pCREB1表达显著下调, 介导抑郁样行为^[30]。应激诱导的过量GCs释放, 可降低酪氨酸激酶受体B(tyrosine receptor kinase B, TrkB)与GR的结合, 导致BDNF信号通路激活受阻^[61], 这可被miR-124拮抗剂治疗3周显著逆转。miR-124拮抗剂可促进CORT模型海马BDNF、TrkB、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和CREB的表达和激活, 促进GR-TrkB复合体的形成, 从而激活BDNF-TrkB信号通路, 诱导突触发生与神经元增殖, 改善抑郁行为(图1)^[32, 62]。

2.3.4 神经炎症相关机制

Ponomarev等^[46]发现, 从小鼠脑和脊髓分离的小胶质细胞(而不是从其他组织分离的外周巨噬细胞)高表达miR-124, 体外激活的小胶质细胞miR-124表达下调, miR-124水平与中枢神经系统小胶质细胞的激活状态呈负相关。双荧光素酶报告基因证明, 信号转导蛋白和转录激活物3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是miR-124-3p的靶标^[63], STAT3的激活与小胶质细胞活化及促炎细胞因子释放密切相关。miR-124直接靶向小鼠小胶质细胞BV-2细胞系的STAT3, 过表达miR-124在体外可阻止脂多糖处理的BV2细胞的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)和单核细胞趋化因子蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达^[64-65]。在脂多糖诱导人源小胶质细胞SV40细胞系的研究中发现, 过表达miR-124参与调节核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路、p38、STAT3和STAT1信号通路, miR-124可能通过CD14和p38对干扰素 β (interferon β , IFN- β)信

号通路起到正向调节作用, IFN- β 可通过下调IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等因子抑制炎症反应发生^[66]。动物实验显示, CUMS小鼠海马小胶质细胞miR-124表达下调导致STAT3过度激活, 提示miR-124/STAT3轴介导小胶质细胞激活和神经炎症反应在抑郁症发生中起到了重要作用(图2b)^[37]。

2.3.5 神经元凋亡和自噬相关机制

STAT3在神经元中也被miR-124-3p靶向调控, CORT大鼠海马神经元miR-124-3p显著上调, 使海马神经元STAT3表达下降, 促细胞凋亡蛋白Bax表达增高和凋亡抑制因子Bcl-2表达下调, 促进神经元凋亡和损伤^[36]。Zeste增强子同源物2(enhancer of Zeste homolog 2, Ezh2)也是miR-124的靶基因, CUMS小鼠海马Ezh2在mRNA和蛋白质水平表达均显著减少, 导致受Ezh2调节的LC3-II/I、P62和Atg7在蛋白质水平表达增加, 促使神经元自噬增强, 介导抑郁行为的发生; 氟西汀治疗可逆转Ezh2的表达及神经元自噬水平(图1)^[67]。

2.3.6 其他机制

研究发现, G蛋白信号转导调节子4(regulator of G-protein signaling-4, RGS4)基因多态性可能与汉族人群的抗抑郁反应有关, 而miR-124和RGS4多态性的相互作用效应可能比单个因素对抑郁症的发展起着更重要的作用^[68]。

3 miR-124在其他精神性疾病中的研究

miR-124不仅在抑郁症中发挥重要作用, 有少量文献报道miR-124也参与了焦虑样行为、自闭样行为、创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)和成瘾等精神性疾病。在孤养小鼠模型中, 观察到海马miR-124水平升高和Nr3c1表达下调, EPM实验提示, miR-124和Nr3c1的表达异常介导了孤养诱导的焦虑样行为^[69]。miR-124调控BDNF表达在自闭症谱系障碍中发挥重要作用, 敲减海马齿状回区miR-124表达或过表达BDNF均可改善新生儿期母子隔离模型大鼠的焦虑样和自闭样行为, 体现在EPM、大理石埋藏实验、自我梳理行为和SIT^[70]。单次延长应激(single-prolonged stress, SPS)模型大鼠表现出PTSD样行为, 同时海马miR-124表达下调; TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)是miR-124的靶基因, 过表达miR-124可通过下调SPS大鼠海马TRAF6表达、降低促炎细胞因子水平、增加突触蛋白(PSD95和突触素I)表达和调

节神经元形态，发挥改善PTSD样行为的作用^[71]。miR-124/Sox9通路调控少突胶质细胞和神经元谱系中非分裂前体的分化，从影响神经发生的角度参与多种神经精神疾病（精神分裂症、多发性硬化症、MDD、双相情感障碍）的认知功能障碍^[72]。研究证实，含IQ基元GTP酶激活蛋白1（IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1）是miR-124的直接靶点，miR-124表达升高及其靶蛋白IQGAP1水平降低介导了吗啡成瘾及相关认知功能障碍^[73]。而关于可卡因成瘾的两项研究显示，可卡因暴露下调了miR-124水平^[74-75]。

4 展 望

miRNA已成为包括中枢神经系统功能和疾病在内的许多生理病理过程的关键角色。本综述主要回顾了miR-124在抑郁症中的研究进展，发现miR-124在抑郁症中的作用是复杂的，不能一概而论。不同抑郁症患者伴随不同治疗方案和不同标本的收集、不同的抑郁症动物造模方式、不同脑区甚至不同细胞类型，miR-124的表达是有时上调、有时下调的；即使是相同的动物模型，不同实验室得

到的数据有些也是截然相反的（表1）。针对miR-124作用的不同靶标，有GR和BDNF相关通路、神经分化和再生、神经可塑性、神经炎症、凋亡和自噬、m⁶A甲基化和基因多态性等不同的机制参与其中（图1，2）。由此看来，miR-124在抑郁症中的表达变化是复杂的、调控机制是多元化的，是个复杂的网络调控体系。未来研究的目标很明确，即澄清miR-124在抑郁症发生发展中发挥的具体作用及其相关机制，回答上述这些矛盾和争议。关于miR-124在MDD患者中的表达变化，需进一步细化因素，比如针对疾病亚型、不同疾病阶段、不同样本类型、不同治疗方案等，进行多因素关联分析。研究还应考虑“时”“空”因素，采取如空间转录组学及单细胞转录组学等先进手段，从疾病不同进程关注miR-124的动态表达变化、检测不同脑区、不同细胞类型的表达变化，要做更细致的研究。另外，应更多地从整体行为、组织水平和神经元功能，及细胞分子机制等多层面做全面研究，这一定会使miR-124在抑郁症中扮演的角色越来越清晰。

Table 1 Expression of miR-124 in depression and other mental illnesses

表1 miR-124在抑郁症及其他精神性疾病中的表达情况

	miR-124表达水平	miR-124	检测样本（检测方法）	机制	参考文献
抑郁症患者	上调	miR-124-3p	前额叶皮层/血清（实时荧光定量PCR）	—	[23]
		miR-124	血清（实时荧光定量PCR）	—	[24]
		miR-124	外周血单个核细胞（实时荧光定量PCR）	—	[25]
		miR-124	血浆（实时荧光定量PCR）	—	[26]
	下调	miR-124-3p	前额叶皮层（生物信息学分析）	DDIT4-TSC1/2-mTORC1	[27]
CUMS模型	上调	miR-124	海马（实时荧光定量PCR）	CREB1-BDNF	[29]
		miR-124	前额叶皮层（实时荧光定量PCR）	SIRT1	[30]
		miR-124	基底外侧杏仁核（实时荧光定量PCR）	GR	[31]
		miR-124	海马（实时荧光定量PCR）	MAPK14/Gria3	[57]
		miR-124	海马（实时荧光定量PCR）	Ezh2	[67]
	下调	miR-124	海马（实时荧光定量PCR）	STAT3（小胶质细胞）	[37, 66]
		miR124-5p	伏隔核（RNA测序/实时荧光定量PCR）	—	[38]
		miR-124	伏隔核/中缝核	—	[39]
		miR-124	海马（Northern印迹/实时荧光定量PCR）	HDAC4/HDAC5/GSK3β	[40]
		miR-124-3p	海马（实时荧光定量PCR）	HDAC5-MEF2C-GPM6A	[56]
无变化（1~4周）	miR-124	海马（实时荧光定量PCR）	—	[41]	
上调（5~6周）			—		
下调（7~8周）			DLL4/Sox9		

续表1

	miR-124表达水平	miR-124	检测样本 (检测方法)	机制	参考文献
CORT模型	上调	miR-124-3p	前额叶皮层 (实时荧光定量PCR)	<i>Nr3c1/Gria3/Gria4/Grin2a</i>	[23]
		miR-124	海马 (实时荧光定量PCR)	GR-CREB-TrkB-BDNF	[32, 62]
		miR-124	前额叶皮层 (实时荧光定量PCR)	—	[33]
		miR-124-3p	海马 (实时荧光定量PCR/WB)	STAT3 (神经元)	[36]
CSDS模型	上调	miR124a	海马 (实时荧光定量PCR)	BDNF	[34]
	无差异	miR124a	皮层 (实时荧光定量PCR)	—	
LH模型	上调	miR-124-3p	海马 (实时荧光定量PCR)	C/EBP α -FTO-Nr3c1/Creb1/Ntrk2	[35]
孤养模型	上调	miR-124	海马 (实时荧光定量PCR)	<i>Nr3c1</i>	[69]
自闭症	上调	miR124a	齿状回 (实时荧光定量PCR)	BDNF	[70]
PTSD	下调	miR-124	海马 (实时荧光定量PCR)	TRAF6	[71]
吗啡成瘾	上调	miR-124	外周静脉血 (实时荧光定量PCR)	IQGAP1	[73]
可卡因成瘾	下调	miR124-3p	SH-SY5Y细胞 (实时荧光定量PCR)	—	[74]
		miR124-5p			
		miR-124	SH-SY5Y细胞/伏隔核 (实时荧光定量PCR)	PARP-1	[75]

PARP-1: 聚 (ADP-核糖) 聚合酶1。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Depressive disorder (depression) [M/OL]. 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [2] Malhi G S, Mann J J. Depression. *Lancet*, 2018, **392**(10161): 2299-2312
- [3] Lu J, Xu X, Huang Y, *et al.* Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2021, **8**(11): 981-990
- [4] Santomauro D F, Herrera A M M, Shadid J, *et al.* Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2021, **398**(10312): 1700-1712
- [5] 张克, 赵媚, 林文娟. 表观遗传修饰在应激诱发抑郁症中的作用. *心理科学进展*, 2016, **24**(12): 1882-1888
Zhang K, Zhao M, Liu W J. *Adv Psychol Sci*, 2016, **24**(12): 1882-1888
- [6] Hussien B M, Hidayat H J, Salihi A, *et al.* MicroRNA: a signature for cancer progression. *Biomed Pharmacother*, 2021, **138**: 111528
- [7] Kalayinia S, Arjmand F, Maleki M, *et al.* MicroRNAs: roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol*, 2021, **50**: 107296
- [8] Wang J, Cao Y, Lu X, *et al.* MicroRNAs and nervous system diseases: network insights and computational challenges. *Brief Bioinform*, 2020, **21**(3): 863-875
- [9] Mishima T, Mizuguchi Y, Kawahigashi Y, *et al.* RT-PCR-based analysis of microRNA (miR-1 and -124) expression in mouse CNS. *Brain Res*, 2007, **1131**(1): 37-43
- [10] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al.* Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol*, 2002, **12**(9): 735-739
- [11] Liu K, Liu Y, Mo W, *et al.* MiR-124 regulates early neurogenesis in the optic vesicle and forebrain, targeting NeuroD1. *Nucleic Acids Res*, 2011, **39**(7): 2869-2879
- [12] Jiao S J, Liu Y L, Yao Y B, *et al.* MiR-124 promotes proliferation and differentiation of neuronal stem cells through inactivating Notch pathway. *Cell Biosci*, 2017, **7**: 68
- [13] Cheng L C, Pastrana E, Tavazoie M, *et al.* MiR-124 regulates adult neurogenesis in the subventricular zone stem cell niche. *Nat Neurosci*, 2009, **12**(4): 399-408
- [14] Xu J, Zheng Y, Wang L, *et al.* MiR-124: a promising therapeutic target for central nervous system injuries and diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, **42**(7): 2031-2053
- [15] Gourishetti K, Balaji Easwaran V, Mostakim Y, *et al.* MicroRNA (miR) -124: a promising therapeutic gateway for oncology. *Biology (Basel)*, 2023, **12**(7): 922
- [16] Neo W H, Yap K, Lee S H, *et al.* MicroRNA miR-124 controls the choice between neuronal and astrocyte differentiation by fine-tuning *Ezh2* expression. *J Biol Chem*, 2014, **289**(30): 20788-20801
- [17] Akerblom M, Sachdeva R, Barde I, *et al.* MicroRNA-124 is a subventricular zone neuronal fate determinant. *J Neurosci*, 2012, **32**(26): 8879-8889
- [18] Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, *et al.* Characterization of small RNAs in alypsia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron*, 2009, **63**(6): 803-817
- [19] Angelopoulou E, Paudel Y N, Piperi C. MiR-124 and Parkinson's disease: a biomarker with therapeutic potential. *Pharmacol Res*, 2019, **150**: 104515
- [20] Wang X, Liu D, Huang H Z, *et al.* A novel microRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease. *Biol Psychiat*, 2018, **83**(5): 395-405
- [21] Gentile G, Morello G, La Cognata V, *et al.* Dysregulated miRNAs as biomarkers and therapeutic targets in neurodegenerative diseases. *J Pers Med*, 2022, **12**(5): 770

- [22] Soreq H, Wolf Y. NeurimmiRs: microRNAs in the neuroimmune interface. *Trends Mol Med*, 2011, **17**(10): 548-555
- [23] Roy B, Dunbar M, Shelton R C, *et al.* Identification of microRNA-124-3p as a putative epigenetic signature of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol*, 2017, **42**(4): 864-875
- [24] Ahmadimanesh M, Etemad L, Rad D M, *et al.* Effect of citalopram and sertraline on the expression of miRNA-124, 132, and 16 and their protein targets in patients with depression. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, **26**(7): 820-829
- [25] He S, Liu X, Jiang K, *et al.* Alterations of microRNA-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2016, **78**: 65-71
- [26] Fang Y, Qiu Q, Zhang S, *et al.* Changes in miRNA-132 and miR-124 levels in non-treated and citalopram-treated patients with depression. *J Affect Disord*, 2018, **227**: 745-751
- [27] Wang Q, Zhao G, Yang Z, *et al.* Downregulation of microRNA-124-3p suppresses the mTOR signaling pathway by targeting DDIT4 in males with major depressive disorder. *Int J Mol Med*, 2018, **41**(1): 493-500
- [28] Zeng D, He S, Zhao N, *et al.* Promoter hypomethylation of miR-124 gene is associated with major depressive disorder. *Front Mol Neurosci*, 2021, **14**: 771103
- [29] Yang W, Liu M, Zhang Q, *et al.* Knockdown of miR-124 reduces depression-like behavior by targeting CREB1 and BDNF. *Curr Neurovasc Res*, 2020, **17**(2): 196-203
- [30] Gu Z, Pan J, Chen L. MiR-124 suppression in the prefrontal cortex reduces depression-like behavior in mice. *Biosci Rep*, 2019, **39**(9): BSR20190186
- [31] Xu 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 Psychiatr Res*, 2017, **95**: 102-113
- [32] Wang S S, Mu R H, Li C F, *et al.* MicroRNA-124 targets glucocorticoid receptor and is involved in depression-like behaviors. *Prog Neuro Psychoph*, 2017, **79**(Pt B): 417-425
- [33] Dwivedi Y, Roy B, Lugli G, *et al.* Chronic corticosterone-mediated dysregulation of microRNA network in prefrontal cortex of rats: relevance to depression pathophysiology. *Transl Psychiatry*, 2015, **5**(11): e682
- [34] Bahi A, Chandrasekar V, Dreyer J L. Selective lentiviral-mediated suppression of microRNA124a in the hippocampus evokes antidepressants-like effects in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, **46**: 78-87
- [35] Roy B, Ochi S, Dwivedi Y. M6A RNA methylation-based epitranscriptomic modifications in plasticity-related genes via miR-124-C/EBP α -FTO-transcriptional axis in the hippocampus of learned helplessness rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, **25**(12): 1037-1049
- [36] Qin G P, Li Z. Effects of miR-124-3p silencing on neuronal damage in the hippocampus of depression rats by regulating *STAT3* gene. *Comput Math Method M*, 2022, **2022**: 3733656
- [37] Lou D, Wang J, Wang X. MiR-124 ameliorates depressive-like behavior by targeting *STAT3* to regulate microglial activation. *Mol Cell Probes*, 2019, **48**: 101470
- [38] Ma K, Zhang H, Wei G, *et al.* Identification of key genes, pathways, and miRNA/mRNA regulatory networks of CUMS-induced depression in nucleus accumbens by integrated bioinformatics analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, **15**: 685-700
- [39] Bright U, Akirav I. Cannabidiol modulates alterations in PFC microRNAs in a rat model of depression. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 2052
- [40] Higuchi F, Uchida S, Yamagata H, *et al.* Hippocampal microRNA-124 enhances chronic stress resilience in mice. *J Neurosci*, 2016, **36**(27): 7253-7267
- [41] Huang Y L, Zeng N X, Chen J, *et al.* Dynamic changes of behaviors, dentate gyrus neurogenesis and hippocampal miR-124 expression in rats with depression induced by chronic unpredictable mild stress. *Neural Regen Res*, 2020, **15**(6): 1150-1159
- [42] Sousa N, Cerqueira J J, Almeida O F. Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev*, 2008, **57**(2): 561-570
- [43] Wang H Q, Wang Z Z, Chen N H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: genetic bases and biological correlates. *Pharmacol Res*, 2021, **167**: 105542
- [44] Vreugdenhil E, Verissimo C S, Mariman R, *et al.* MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. *Endocrinology*, 2009, **150**(5): 2220-2228
- [45] Aesoy R, Muwonge H, Asrud K S, *et al.* Deletion of exchange proteins directly activated by cAMP (Epac) causes defects in hippocampal signaling in female mice. *PLoS One*, 2018, **13**(7) : e0200935
- [46] Ponomarev E D, Veremeyko T, Barteneva N, *et al.* MicroRNA-124 promotes microglia quiescence and suppresses EAE by deactivating macrophages via the C/EBP- α -PU. 1 pathway. *Nat Med*, 2011, **17**(1): 64-70
- [47] Lu C L, Ren J, Mo J W, *et al.* Glucocorticoid receptor-dependent astrocytes mediate stress vulnerability. *Biol Psychiatry*, 2022, **92**(3): 204-215
- [48] Reul J M, De Kloet E R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 1985, **117**(6): 2505-2511
- [49] Sober S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (*NR3C2*) expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **391**(1): 727-732
- [50] Klok M D, Alt S R, Irurzun Lafitte A J, *et al.* Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2011, **45**(7): 871-878
- [51] Chen J, Wang Z Z, Zhang S, *et al.* Does mineralocorticoid receptor play a vital role in the development of depressive disorder?. *Life*

- Sci, 2016, **152**: 76-81
- [52] Qi X R, Kamphuis W, Wang S, *et al.* Aberrant stress hormone receptor balance in the human prefrontal cortex and hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, **38**(6): 863-870
- [53] De Kloet E R, Derijk R. Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, **1032**: 14-34
- [54] Bredy T W, Lin Q, Wei W, *et al.* MicroRNA regulation of neural plasticity and memory. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, **96**(1): 89-94
- [55] Schouten M, Aschrafi A, Bielefeld P, *et al.* MicroRNAs and the regulation of neuronal plasticity under stress conditions. *Neuroscience*, 2013, **241**: 188-205
- [56] Alzuri S E, Rosas N M, Hlavacova N, *et al.* Role of miR-124-3p in regulatory mechanisms of *gpm6a* expression in the hippocampus of chronically stressed rats. *J Neurochem*, 2023, **165**(4): 603-621
- [57] Liu Q, Sun N N, Wu Z Z, *et al.* Chaihu-shugan-san exerts an antidepressive effect by downregulating miR-124 and releasing inhibition of the MAPK14 and Gria3 signaling pathways. *Neural Regen Res*, 2018, **13**(5): 837-845
- [58] Liu L, Zhang Q, Cai Y, *et al.* Resveratrol counteracts lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors *via* enhanced hippocampal neurogenesis. *Oncotarget*, 2016, **7**(35): 56045-56059
- [59] Kodali M, Parihar V K, Hattiangady B, *et al.* Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation. *Sci Rep*, 2015, **5**: 8075
- [60] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, *et al.* The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*, 2008, **134**(2): 329-340
- [61] Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, *et al.* Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release *via* a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(2): 647-652
- [62] Yi L T, Mu R H, Dong S Q, *et al.* MiR-124 antagonizes the antidepressant-like effects of standardized gypenosides in mice. *J Psychopharmacol*, 2018, **32**(4): 458-468
- [63] Geng L, Liu W, Chen Y. MiR-124-3p attenuates MPP(+)-induced neuronal injury by targeting STAT3 in SH-SY5Y cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, **242**(18): 1757-1764
- [64] Periyasamy P, Liao K, Kook Y H, *et al.* Cocaine-mediated downregulation of miR-124 activates microglia by targeting KLF4 and TLR4 signaling. *Mol Neurobiol*, 2018, **55**(4): 3196-3210
- [65] Skrzeczynska-Moncznik J, Bzowska M, Loseke S, *et al.* Peripheral blood CD14^{high} CD16⁺ monocytes are main producers of IL-10. *Scand J Immunol*, 2008, **67**(2): 152-159
- [66] Pajarskiene J, Kaseta V, Vaiksnoraite K, *et al.* MicroRNA-124 acts as a positive regulator of IFN-beta signaling in the lipopolysaccharide-stimulated human microglial cells. *Int Immunopharmacol*, 2021, **101**(PtA): 108262
- [67] Zeng D, Shi Y, Li S, *et al.* MiR-124 exacerbates depressive-like behavior by targeting *Ezh2* to induce autophagy. *Behav Pharmacol*, 2023, **34**(2-3): 131-140
- [68] Zeng D, He S, Yu S, *et al.* Analysis of the association of miR124-1 and its target gene *RGS4* polymorphisms with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, **14**: 715-723
- [69] Pan-Vazquez A, Rye N, Ameri M, *et al.* Impact of voluntary exercise and housing conditions on hippocampal glucocorticoid receptor, miR-124 and anxiety. *Mol Brain*, 2015, **8**: 40
- [70] Bahi A. Hippocampal BDNF overexpression or microR124a silencing reduces anxiety- and autism-like behaviors in rats. *Behavioural brain research*, 2017, **326**: 281-290
- [71] Chen Y, An Q, Yang S T, *et al.* MicroRNA-124 attenuates PTSD-like behaviors and reduces the level of inflammatory cytokines by downregulating the expression of TRAF6 in the hippocampus of rats following single-prolonged stress. *Exp Neurol*, 2022, **356**: 114154
- [72] Hassouna I, Ott C, Wustefeld L, *et al.* Revisiting adult neurogenesis and the role of erythropoietin for neuronal and oligodendroglial differentiation in the hippocampus. *Mol Psychiatry*, 2016, **21**(12): 1752-1767
- [73] Shi J J, Chi Y, Wang X H, *et al.* MiR-124 regulates IQGAP1 and participates in the relationship between morphine dependence susceptibility and cognition. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 845357
- [74] Cabana-Dominguez J, Arenas C, Cormand B, *et al.* MiR-9, miR-153 and miR-124 are down-regulated by acute exposure to cocaine in a dopaminergic cell model and may contribute to cocaine dependence. *Transl Psychiatr*, 2018, **8**(1): 173
- [75] Dash S, Balasubramaniam M, Martinez-Rivera F J, *et al.* Cocaine-regulated microRNA miR-124 controls poly (ADP-ribose) polymerase-1 expression in neuronal cells. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 11197

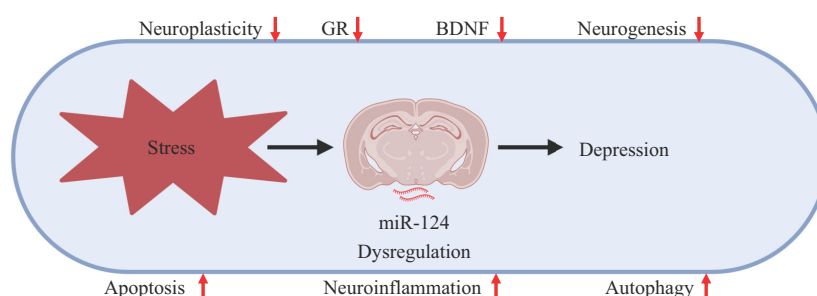
The Mechanism of miR-124 in Depression*

XUE Yan^{1,2)}, LI De-Zhu¹⁾, XIE Hui-Ying^{1,2)}, JIANG Chuan-Miao¹⁾, ZHANG Jun-Fang^{1,2)**}

¹⁾Health Science Center, Ningbo University, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China;

²⁾The Affiliated Kangning Hospital of Ningbo University, Ningbo 315201, China)

Graphical abstract



Abstract Depression is a prevalent mental illness worldwide, its multifaceted pathogenesis is still in the exploratory stage. MicroRNA (miRNA), as a crucial epigenetic regulator, plays an important role in depression. miR-124 is one of the most abundant miRNAs in the central nervous system including neurons and microglia, and involved in various biological events like neuron development and differentiation, synaptic and axonal growth, neural plasticity, inflammation and autophagy. Recent studies have reported abnormal expression of miR-124 in both depression patients and animal models. Most of the studies showed that miR-124 is upregulated in the hippocampus or prefrontal cortex in stress-induced rodent depression animal models such as CUMS, CSDS, CORT, CRS and LH but some evidence for divergence. Upregulation of miR-124 expression may be involved in depression-like behavior *via* CREB/BDNF/TrkB pathway, GR pathway, SIRT1 pathway, apoptosis and autophagy pathways by directly targeting these genes including *Creb*, *Bdnf*, *Sirt1*, *Nr3c1*, *Ezh2* and *Stat3*. The downregulation of miR-124 expression in neurons is mainly involved in the neurogenesis and neuroplasticity impairments in depression by targeting the Notch signaling pathway and DDIT4/TSC1/2/mTORC1 pathway. The downregulation of miR-124 expression also was found in the activated microglia in the stress-induced models, and resulted in neuroinflammation. In summary, the abnormal expression of miR-124 in the brain of depression-related models and its related mechanisms are complex and even contradictory, and still need further research. This review provides a summary of the research progress of miR-124 in depression.

Key words depression, miR-124, hippocampus, glucocorticoid receptor, neurogenesis, neuroinflammation

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0334

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY23H090003), Ningbo Science and Technology Plan Project (2022S021), National 111 Project of China (D16013), the Student Research and Innovation Program (2023SRIP1934), and K.C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609586, E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

Received: August 16, 2023 Accepted: December 19, 2023