

沈宝玉,杨根梦,刘鹏亮,等. MeCP2 与物质相关障碍的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 115-121.  
Shen BY, Yang GM, Liu PL, et al. MeCP2 and substance-related disorders [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 115-121.  
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 08. 017

MeCP2 与物质相关障碍的研究进展

沈宝玉,杨根梦,刘鹏亮,王 上,洪仕君\*,李利华\*

(昆明医科大学法医学院,昆明 650500)

**【摘要】** 物质相关障碍(substance-related disorders, SRDs)是一系列躯体及精神障碍,其中涉及毒品滥用、药物副作用及毒素暴露等,包括酒精及毒品相关障碍在内的 SRDs 已经成为严重的世界公共卫生问题。甲基化 CpG 序列结合蛋白 2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)作为重要的中枢神经系统调控因子,在神经突触可塑性、神经系统发育及成熟大脑功能维持等方面发挥重要作用。大量研究表明,MeCP2 参与了多种 SRDs 的形成,主要涉及 MeCP2 对多种基因的表达调控及其对激素分泌、炎症反应及神经突触可塑性等生物学功能的调节,最终体现在 MeCP2 对奖赏行为、社交行为、认知行为及空间记忆等行为学的影响。MeCP2 对 SRDs 的调控机制较为复杂,目前的研究尚不充分。现对相关研究进行综述,旨在探讨 MeCP2 在 SRDs 中的调控机制,为 SRDs 相关研究提供参考。

**【关键词】** 物质相关障碍;MeCP2;酒精;苯丙胺;可卡因;阿片

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0115-07

MeCP2 and substance-related disorders

SHEN Baoyu, YANG Genmeng, LIU Pengliang, WANG Shang, HONG Shijun\*, LI Lihua\*

(School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

**【Abstract】** Substance-related disorders (SRDs) are a series of physical and mental disorders, involving drug abuse, medicinal side effects, and toxin exposure. SRDs, including alcohol- and drug-related disorders, have become a serious worldwide public health problem. Methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2), an important regulator in the central nervous system, has an important role in many biological functions, such as synaptic plasticity, neuron development, and adult brain function. Many studies have shown that MeCP2 is involved in several SRDs. MeCP2 exerts its regulatory effects on the transcription of genes leading to changes in hormone levels, inflammation, and synaptic plasticity. Generally, MeCP2 influences reward behavior, social behavior, cognitive behavior, and spatial memory. The regulatory mechanism of MeCP2 on SRDs is complex and is poorly understood. Here, we review the role of MeCP2 in SRDs, which will aid future studies of SRDs.

**【Keywords】** substance-related disorders; MeCP2; alcohol; amphetamine; cocaine; opium

物质相关障碍(substance-related disorders, SRDs)主要包括:酒精相关障碍(alcohol-related disorders)、苯丙胺相关障碍(amphetamine-related disorders)、可卡因相关障碍(cocaine-related disorders)及阿片相关障碍(opioid-related disorders)等。SRDs 作为严重的世界公共卫生问题,给家庭和

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(81760337,81860332);云南省科技厅-昆明医科大学联合专项项目(2017FE467-003);昆明医科大学毒品滥用法医学病理学科技创新团队(CXTD201604);云南省教育厅科学研究基金(2019Y0343,2019Y0344)。

**【作者简介】** 沈宝玉(1995—),男,硕士研究生,主要从事毒品依赖及其戒断机制研究。E-mail:baoyu19950629@163.com

**【通信作者】** 洪仕君(1974—),男,副教授,硕士生导师,主要从事毒品依赖及其戒断机制研究。E-mail:knhongshijun@126.com

李利华(1966—),男,教授,博士生导师,硕士,主要从事毒品依赖及其戒断机制研究。E-mail:lilihua1229@126.com

\* 共同通信作者

社会卫生事业带来了巨大负担<sup>[1]</sup>。甲基化 CpG 序列结合蛋白 2 (methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2) 是一种与甲基化 CpG 特异性结合的染色体蛋白,在调节基因表达方面发挥重要作用<sup>[2]</sup>,其生物学功能表现为促进神经系统发育、调节神经发生及分化、调节突触及神经回路形成、成熟大脑功能维持等<sup>[3]</sup>。越来越多的研究表明,MeCP2 作为中枢神经系统功能的关键调节因子,在 SRDs 中发挥重要作用。本文针对 MeCP2 与多种 SRDs 的研究进行综述,为 SRDs 相关研究提供参考。

## 1 MeCP2 与酒精相关障碍

作为酒精消费大国,中国成年人总体饮酒率为 30.5%,男性饮酒率高达 53.8%,其中约四分之一的饮酒者每日饮酒<sup>[4]</sup>。此外,过量饮酒引发的酒精相关障碍已经成为亟待解决的世界卫生问题<sup>[5]</sup>。越来越多的研究表明,MeCP2 在酒精相关障碍中扮演着重要角色。

胎儿酒精谱系障碍 (fetal alcohol spectrum disorders, FASD) 是一组由于孕期母体饮酒导致胎儿生长缺陷的疾病,是一种常见的酒精相关障碍<sup>[6]</sup>。Kim 等<sup>[7]</sup>研究发现,孕鼠酒精重复摄入可致其后代出现了多动、注意力缺陷及易冲动等行为改变。而在子代前额叶皮质和纹状体中,MeCP2 表达下调、多巴胺转运体 (dopamine transporter, DAT) 及去甲肾上腺素转运体 (norepinephrine transporter, NET) 表达上调,并与母体酒精摄入呈剂量依赖性。这些结果表明,产前暴露于酒精可诱发鼠类后代行为控制障碍,这可能与 MeCP2 介导的表观遗传变化和儿茶酚胺神经递质转运系统异常有关<sup>[7]</sup>。Shukla 等<sup>[8]</sup>研究发现,孕期小鼠酒精摄入可诱导其雄性子代出现社交行为缺陷,而额叶皮质中 MeCP2 转录下调,白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等转录上调,并伴随着血清中的 IL-6、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  水平上调;但雌性子代并无上述变化。而对于类 Toll 受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 缺失的孕鼠而言,酒精摄入不能诱导其雄性子代出现上述变化<sup>[8]</sup>。这表明 TLR4 介导的 MeCP2 和炎症因子转录参与了雄性 FASD 中社交行为缺陷的形成。此外,孕鼠产前和产后的联合酒精摄入也能下调其子代海马中 MeCP2 的转录水平<sup>[9]</sup>。Gangisetty 等<sup>[10]</sup>的研究发现,大鼠孕期摄

入酒精可诱导其雄性子代下丘脑内侧叶中 MeCP2 的表达上调,并伴随着前阿片黑素细胞皮质激素 (proopiomelanocortin, POMC) 基因的转录下调。而 MeCP2 表达抑制后,酒精诱导的 POMC 转录下调也随之恢复。此外,母体酒精摄入也上调了其雄性子代下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 的转录;而下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴应激反应上调了促肾上腺皮质激素 (adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH) 及皮质酮 (corticosterone) 在血浆中的释放,当 MeCP2 表达抑制后,上述改变均恢复正常。综上所述,MeCP2 在 FASD 中起着重要的调控作用,其中可能涉及儿茶酚胺转运系统、炎症反应及激素分泌,从而影响个体行为控制及社交行为反应。

MeCP2 不仅在 FASD 中起着关键的调控作用,也在个体大脑发育的不同阶段中,调控着机体对酒精摄入的行为及神经反应。Subbanna 等<sup>[11]</sup>的研究发现,新生小鼠早期的酒精摄入可诱导其大脑皮质和海马中 DNA 甲基化下调,并伴随着 MeCP2 的表达下调。而在大麻素 1 型受体 (cannabinoid receptor type-1, CB1R) 表达抑制后,酒精诱导的 MeCP2 表达下调也随之恢复。此外,在 CB1R 敲除小鼠中, CB1R 的缺失也阻断了酒精对 MeCP2 的下调作用。另一方面,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspases) 的广谱抑制剂 Q-VD-Oph 亦可逆转酒精对 MeCP2 的抑制作用。该研究进一步发现,在新生小鼠和成年小鼠中,酒精摄入均能下调其大脑皮质和海马中环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 磷酸化及活性调节细胞骨架相关蛋白 (activity regulated cytoskeleton-associated protein, Arc) 的表达,并诱导成年小鼠空间及社交认知缺陷,而 Q-VD-Oph 均能逆转这些改变<sup>[11]</sup>。因此,机体发育早期的酒精摄入可通过 CB1R 及 Caspases 通路调控 MeCP2 的表达,在个体上表现为空间及社交认知缺陷。对于成年个体而言,酒精慢性摄入可致成年大鼠内侧前额叶皮质 MeCP2 的转录及表达上调,而在酒精短期摄入的成年大鼠中, MeCP2 的转录及表达没有明显变化<sup>[12]</sup>。Repunte-Canonigo 等<sup>[13]</sup>的研究发现,在小鼠慢性酒精摄入的戒断期,其内侧前额叶皮质及伏隔核中出现了 MeCP2 的转录上调;而 MeCP2<sup>308/y</sup> 突变小鼠比正常小鼠摄入更少的酒精,并对酒精摄入具有较高的敏

感性,酒精撤消后伴随着更为严重的戒断症状;但在等量的酒精摄入后,MeCP2<sup>308/y</sup>突变小鼠与正常小鼠的血液酒精浓度并无区别。

以上研究表明,MeCP2 在酒精相关障碍中发挥着重要的调节作用,而在个体大脑发育的不同阶段及脑区,MeCP2 对酒精相关障碍起着差异调节作用。在大脑发育早期,MeCP2 可通过调控基因表达、儿茶酚胺转运系统、炎症反应及激素分泌,从而影响个体行为控制、社交行为及空间认知反应;而在成年大脑中,MeCP2 主要介导了个体的酒精反应及摄入。

## 2 MeCP2 与苯丙胺相关障碍

苯丙胺 (amphetamine, AMPH),也称安非他明,苯丙胺类毒品是 AMPH 及其衍生的一系列精神刺激剂 (psychostimulants),主要包括甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH)、2,5-二甲氧-4-甲基苯丙胺 (2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine)、3,4-亚甲二氧苯丙胺 (3,4-methylenedioxymphetamine)、N-甲基-3,4-亚甲二氧苯丙胺 (n-methyl-3,4-methylenedioxymphetamine) 等。以往的 20 多年间,苯丙胺相关障碍逐渐成为了严重的公共卫生问题,针对苯丙胺类毒品问题急需系统的研究、预防和治疗方案<sup>[14]</sup>。大量研究表明,MeCP2 在苯丙胺相关障碍形成中起着重要作用,但 MeCP2 调控苯丙胺相关障碍的具体机制尚存争议。

Deng 等<sup>[15]</sup>的研究发现,小鼠伏隔核中 MeCP2 的表达抑制或 MeCP2 基因的整体缺失均可增加 AMPH 诱导的条件位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 效应和行为敏化 (behavioral sensitization)。此外,MeCP2 对于小鼠伏隔核中  $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能突触的形成是很重要的,这些突触可能会影响小鼠对精神刺激剂的行为反应,而 MeCP2 缺失减弱了 AMPH 诱导的神经突触可塑性和即刻早期基因 (immediate early genes, IEGs) 表达<sup>[15]</sup>。同时,急性 AMPH 摄入可显著诱导小鼠伏隔核 MeCP2 Ser421 位点磷酸化,该诱导作用是通过多巴胺 D1 受体 (dopamine receptor D1, DRD1) 信号通路介导的<sup>[15]</sup>。Deng 等<sup>[16]</sup>进一步研究发现,缺乏 MeCP2 Ser421 位点磷酸化的小鼠对急性 AMPH 摄入有正常的行为反应;而在 AMPH 重复摄入情况下,该种小鼠对 AMPH 诱导的行为反应有较低的阈值,并伴随着中间多棘神

经元的兴奋性降低及伏隔核 GABA 能神经元中 IEGs 的表达下调。综上研究结果,在个体脑发育过程中,MeCP2 的激活可促进抑制性神经元的突触形成,进而在 AMPH 诱导的奖赏行为中发挥抑制作用;而成熟个体中 MeCP2 表达的局部改变可能作为一种自我平衡的补偿机制来限制 AMPH 的奖赏特性。

与上述研究不同,在 METH 自我给药的大鼠模型中,METH 显著诱导了大鼠行为敏化及其伏隔核中 MeCP2 的表达,而通过慢病毒转染降低成年大鼠伏隔核中 MeCP2 的表达可抑制大鼠对 METH 的行为反应<sup>[17]</sup>。此外,Wu 等<sup>[18]</sup>的研究发现,METH 重复摄入可显著诱导小鼠行为敏化,并伴随着小鼠内侧前额叶皮质、伏隔核中 MeCP2 的表达上调。Jiang 等<sup>[19]</sup>的研究发现,METH 急性摄入后可显著降低大鼠黑质中 MeCP2 与编码  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein) 的 Snca 基因结合。此外,METH 重复摄入亦可下调小鼠海马中 MeCP2 的表达,并诱导突触素 (synaptophysin, Syn) 启动子区低甲基化、突触缩短及空间记忆增强;而在前额叶皮质中,METH 诱导了 MeCP2 高表达、Syn 启动子区高甲基化、突触密度增高及认知记忆削弱<sup>[20]</sup>。

综上所述,MeCP2 对神经突触可塑性具有重要的调控作用,在苯丙胺类相关的奖赏行为、空间记忆及认知记忆方面扮演着重要角色;而对于 AMPH 和 METH 研究中 MeCP2 的差异调节作用目前还没有合理的解释,是否因 AMPH 和 METH 在结构上的不同引起了这种差异调节作用,还需更多研究。其中 MeCP2 对大脑发育过程中的差异调控可能部分解释了这种差异调节作用。

## 3 MeCP2 与可卡因相关障碍

可卡因 (cocaine) 是一种从古柯树和叶子中提取的生物碱,名为古柯碱,具有强效的中枢兴奋作用和药物依赖性。过去的十多年间,可卡因相关障碍日益严重,给公共卫生事业带来了严重的负担<sup>[21]</sup>。以往的研究表明,MeCP2 在可卡因相关障碍中发挥着重要的调控作用。

Im 等<sup>[22]</sup>的研究表明,可卡因长期摄入可上调大鼠纹状体中 MeCP2 的表达,并伴随着前额叶皮质的表达下调。此外,在可卡因长期摄入的大鼠中,纹状体 MeCP2 的表达抑制可限制大鼠可卡因摄入,该限制作用可能是通过上调 microRNA-212 (miR-

212) 的表达, 并进一步激活 CREB 信号通路而发挥作用的; 而在可卡因短期摄入的大鼠中, MeCP2 表达抑制对大鼠可卡因摄入并无明显影响。另一方面, 在可卡因摄入的大鼠纹状体中, miR-212 过表达抑制了 MeCP2 的表达上调; 而在可卡因长期摄入的大鼠中, 该抑制作用更加显著<sup>[22]</sup>。该研究进一步发现, 可卡因长期摄入可上调大鼠纹状体中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 而纹状体中 MeCP2 表达抑制或 miR-212 过表达均能显著抑制 BDNF 的表达上调。此外, 在可卡因长期摄入的大鼠纹状体中, BDNF 过表达可促进大鼠可卡因摄入, 而 BDNF 表达抑制可削弱大鼠可卡因摄入<sup>[22]</sup>。上述研究结果表明, 在大鼠纹状体中存在着 MeCP2 与 miR-212 相互抑制的稳态作用, 该稳态作用调节着 BDNF 对大鼠可卡因摄入的调控作用, 其中可能涉及 CREB 信号通路。

最近的研究表明, 在可卡因相关性障碍中, MeCP2 对 BDNF 的转录调控并不局限于与 miR-212 的相互抑制作用。在可卡因自我给药的大鼠中, 可卡因能诱导海马和伏隔核中 MeCP2 的表达上调, 但在前额叶皮质中并没有显著的上调作用。此外, 可卡因可显著上调海马中 MeCP2 Ser421 位点磷酸化<sup>[23]</sup>。而可卡因对 MeCP2 Ser421 位点磷酸化的诱导作用在以往的研究中, 已被深入探讨。Mao 等<sup>[24]</sup>的研究发现, 可卡因摄入可在大鼠纹状体和伏隔核中诱导 MeCP2 Ser421 位点磷酸化, 该诱导作用在伏隔核中出现较早且持久, 而纹状体中 pMeCP2 的诱导需要 NMDA 谷氨酸受体 (n-methyl-d-aspartate glutamate receptor) 的参与。此外, 可卡因摄入可诱导小鼠伏隔核中 MeCP2 Ser421 位点磷酸化<sup>[15]</sup>, 而缺乏 MeCP2 Ser421 位点磷酸化的小鼠中对可卡因摄入具有较高的行为敏化反应, 并伴随着伏隔核中 CREB 的表达下调<sup>[16]</sup>。

大量的研究表明, MeCP2 在可卡因相关障碍中的调控作用可能涉及更多的转录调控机制。Deschattrettes 等<sup>[25]</sup>的研究发现, 在大鼠前额叶皮质中定位注射高剂量环磷酸鸟苷 (cyclic GMP, cGMP) 类似物 Br-cG 可显著降低大鼠可卡因摄入, 并伴随着前额叶皮质、伏隔核及纹状体中 MeCP2 的表达下调。Anier 等<sup>[26]</sup>的研究发现, 可卡因可诱导蛋白磷酸酶-1 催化亚基 (protein phosphatase-1 catalytic subunit, PPIc) 启动子高甲基化和 MeCP2 的结合增加, 并伴随着 PPIc 的表达抑制; 而 IEGs

中 fosB 启动子低甲基化和 MeCP2 的结合减少, 并伴随着 fosB 的表达上调。此外, 可卡因可诱导 MeCP2<sup>308/y</sup> 突变小鼠行为敏化和 IEGs 中 Fos、Junb 及 Arc 基因的转录; 相对野生型小鼠而言, MeCP2<sup>308/y</sup> 突变小鼠对可卡因摄入具有较高的行为敏化, 并伴随着 Junb 和 Arc 基因的转录上调<sup>[27]</sup>。

综上所述, MeCP2 在可卡因相关障碍形成中扮演重要角色, 其中主要涉及 MeCP2 对 BDNF、PPIc 及 IEGs 等基因的表达调节作用, 而该调节作用可能由 miR-212 和 cGMP 等介导, 最终反映为 MeCP2 对可卡因奖赏行为的调控作用。

#### 4 MeCP2 与阿片相关障碍

阿片 (opium), 也称鸦片, 是罂粟壳及其未成熟种子的风干渗出液。其中包含许多生物碱, 但只有吗啡、可待因和罂粟碱等具有临床意义。而阿片相关障碍是阿片类药物摄入后产生的严重副作用, 也限制了阿片类药物在临床上的应用<sup>[28]</sup>。大量研究表明, MeCP2 也参与了阿片相关障碍的形成。

以往的研究表明, MeCP2 在阿片相关障碍的行为学改变中起着重要的调控作用, 其中主要涉及 MeCP2 的转录调控作用。Zhang 等<sup>[29]</sup>的研究发现, 吗啡摄入可诱导小鼠 CPP 效应形成, 而吗啡诱导的 CPP 效应随吗啡摄入剂量的增加而上调。此外, 杏仁中央核 (central nucleus of the amygdala, CeA) 中 MeCP2 和 BDNF 表达上调、转录抑制组蛋白二甲转移酶 (transcriptional repressor histone dimethyltransferase) G9a 表达下调, 而 MeCP2 与 G9a 基因启动子结合增加、G9a 在 BDNF 基因启动子上的结合减少。当小鼠杏仁中央核中 MeCP2 表达抑制后, BDNF 表达下调、G9a 表达上调, 而 MeCP2 与 G9a 基因启动子结合减少、G9a 在 BDNF 基因启动子上的结合增加, 吗啡诱导的 CPP 效应也随之削弱。Moulai 等<sup>[30]</sup>研究雌性大鼠吗啡慢性摄入对子代空间记忆能力的影响, 发现其第一代和第二代子代中, 雄性大鼠空间记忆能力明显下降, 并伴随着海马中 MeCP2 的表达上调; 而雌性子代的空间记忆能力及 MeCP2 表达无明显变化。

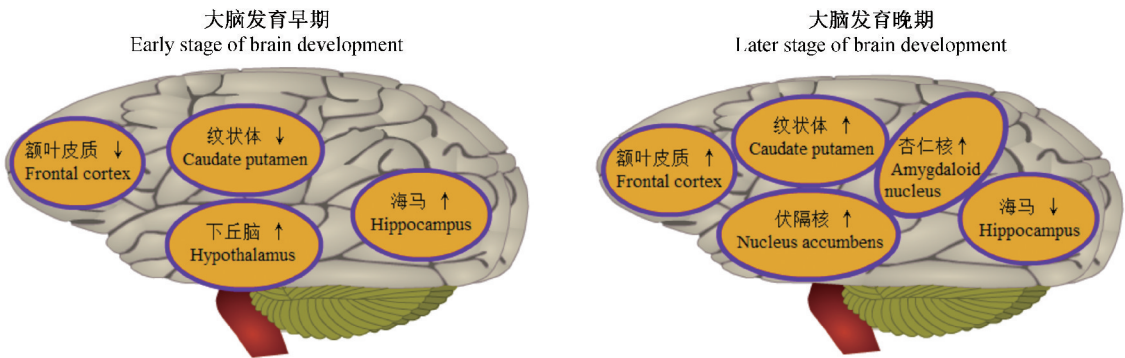
最近的研究表明, MeCP2 对阿片相关障碍的调控作用可能也涉及了 microRNA 的参与。海洛因慢性摄入可下调大鼠伏隔核中 miR-218 水平, 而 miR-218 可直接靶定于 MeCP2<sup>[31]</sup>。此外, 大鼠伏隔核中 miR-218 过表达可限制大鼠的海洛因寻求行为; 而

在 MeCP2<sup>308/y</sup> 突变小鼠中,大鼠的海洛因寻求行为也被显著削弱<sup>[31]</sup>。Jimenez-Gonzalez 等<sup>[32]</sup>的研究发现,吗啡可诱导斑马鱼胚胎中 miR-212 下调及 miR-132 上调,而  $\mu$  阿片受体 (opioid receptors  $\mu$ , OPRM) 拮抗剂纳洛酮可显著逆转吗啡的诱导作用。此外,该研究通过荧光素酶测定 (luciferase assay) 发现斑马鱼中 miR-212/132 与 MeCP2 的直接结合,而该结合作用调控着 BDNF 及其受体酪氨酸激酶受体 B (tyrosine receptor kinase B, TrkB) 的表达。

综上所述表明,MeCP2 通过 G9a 和 microRNA 调控着 BDNF 及 TrkB 的表达,而在个体上表现为对 CPP 效应、空间记忆和药物寻求的调控作用。

5 MeCP2 与 SRDs 的行为反应

SRDs 是一系列躯体及精神障碍,对于动物而言,表现为行为控制下降、社交行为缺陷、空间障碍及认知障碍,还包括 CPP 效应、行为敏化、药物寻求等奖赏行为。在 SRDs 的一系列行为反应过程中,MeCP2 起着重要的调控作用。目前的研究发现,MeCP2 可调控 POMC、IEGs、Snca、PP I c、BDNF 及 TrkB 等基因的表达,其中涉及了 CB1R、Caspase、CREB、DRD1 等通路及 microRNA 和 DNA 甲基化的参与,进而引起激素分泌、炎症反应及神经突触可塑性方面的改变,最终调控 SRDs 的行为反应。



注:在大脑发育的不同阶段,酒精及精神刺激剂调节几个脑区中 MeCP2 的表达。

图 1 MeCP2 在 SRDs 中的表达情况

Note. At different stages of brain development, alcohol and psychostimulants regulate the expression of MeCP2 in several brain regions.

Figure 1 Expression of MeCP2 in SRDs

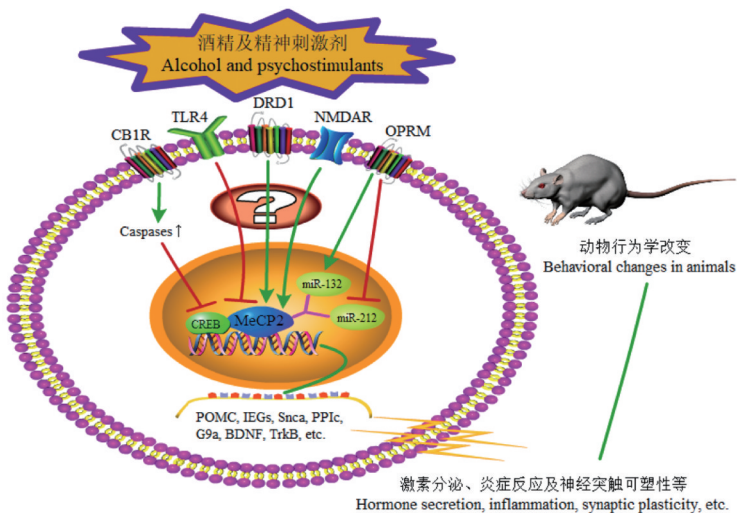


图 2 MeCP2 在 SRDs 中的调控网络

Figure 2 Regulatory network of MeCP2 in SRDs

## 6 小结与展望

以往的研究表明,在大脑发育的不同阶段,酒精及精神刺激剂均能诱导不同脑区中 MeCP2 的差异表达(图 1),而 MeCP2 在时段和部位的差异表达是其对 SRDs 调控的基础。MeCP2 对 SRDs 的调控机制主要涉及基因表达调控(包括 POMC、IEGs、Snca、PP1c、BDNF 及 TrkB 等基因),从而引起生物学功能改变(包括激素分泌、炎症反应及神经突触可塑性等),最终反应为 MeCP2 对行为学的影响(包括奖赏行为、社交行为、认知行为及空间记忆等)(图 2)。综合来看,MeCP2 对 SRDs 的调控作用可能是多效应稳态的结果,调控机制较为复杂,目前的研究尚不充分,还需更深入的研究。今后的研究可综合基因表达、生物学功能和行为学三个层面,并结合体内、体外实验全面地探讨 MeCP2 对 SRDs 的调控机制;而研究 MeCP2 在 SRDs 中的调控机制对于酒精、毒品及其戒断干预研究具有重要的理论价值和现实意义,这也是 SRDs 研究的新视角和方向。

## 参考文献:

- [1] Juibari TA, Behrouz B, Attiaie M, et al. Characteristics and correlates of psychiatric problems in wives of men with substance-related disorders, Kermanshah, Iran [J]. *Oman Med J*, 2018, 33(6): 512-519.
- [2] Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription [J]. *Science*, 2008, 320(5880): 1224-1229.
- [3] Gulmez Karaca K, Brito DVC, Oliveira AMM. MeCP2: A critical regulator of chromatin in neurodevelopment and adult brain Function [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): e4577.
- [4] 李亚茹,王婧,赵丽云,等. 中国成年人饮酒习惯及影响因 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(7): 898-903.
- [5] Global Status Report on Alcohol and Health 2018. World Health Organization. [EB/OL]. (2019). [2020-05-10]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>.
- [6] Janczewska I, Wierzbica J, Cichon-Kotek M, et al. Fetal alcohol spectrum disorders diagnostic difficulties in the neonatal period and new diagnostic approaches [J]. *Dev Period Med*, 2019, 23(1): 60-66.
- [7] Kim P, Park JH, Choi CS, et al. Effects of ethanol exposure during early pregnancy in hyperactive, inattentive and impulsive behaviors and MeCP2 expression in rodent offspring [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(3): 620-631.
- [8] Shukla PK, Meena AS, Rao R, et al. Deletion of TLR-4 attenuates fetal alcohol exposure-induced gene expression and

- social interaction deficits [J]. *Alcohol*, 2018, 73: 73-78.
- [9] Perkins A, Lehmann C, Lawrence RC, et al. Alcohol exposure during development: Impact on the epigenome [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2013, 31(6): 391-397.
- [10] Gangisetty O, Bekdash R, Maglakelidze G, et al. Fetal alcohol exposure alters proopiomelanocortin gene expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function via increasing MeCP2 expression in the hypothalamus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113228.
- [11] Subbanna S, Nagre NN, Shivakumar M, et al. CB1R-mediated activation of caspase-3 causes epigenetic and neurobehavioral abnormalities in postnatal ethanol-exposed mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 45.
- [12] Cui HZ, Sun MZ, Wang RZ, et al. DNA methylation in the medial prefrontal cortex regulates alcohol-related behavior in rats [J]. *Yi Chuan*, 2020, 42(1): 112-125.
- [13] Repunte-Canonigo V, Chen J, Lefebvre C, et al. MeCP2 regulates ethanol sensitivity and intake [J]. *Addict Biol*, 2014, 19(5): 791-799.
- [14] Gonzales R, Mooney L, Rawson RA. The methamphetamine problem in the United States [J]. *Annu Rev Public Health*, 2010, 31: 385-398.
- [15] Deng JV, Rodriguiz RM, Hutchinson AN, et al. MeCP2 in the nucleus accumbens contributes to neural and behavioral responses to psychostimulants [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1128-1136.
- [16] Deng JV, Wan Y, Wang X, et al. MeCP2 phosphorylation limits psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(13): 4519-4527.
- [17] Lewis CR, Bastle RM, Manning TB, et al. Interactions between early life stress, nucleus accumbens MeCP2 expression, and methamphetamine self-administration in male rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(12): 2851-2861.
- [18] Wu J, Zhu D, Zhang J, et al. Melatonin treatment during the incubation of sensitization attenuates methamphetamine-induced locomotor sensitization and MeCP2 expression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 65: 145-152.
- [19] Jiang W, Li J, Zhang Z, et al. Epigenetic upregulation of alpha-synuclein in the rats exposed to methamphetamine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745: 243-248.
- [20] Fan XY, Yang JY, Dong YX, et al. Oxytocin inhibits methamphetamine-associated learning and memory alterations by regulating DNA methylation at the Synaptophysin promoter [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(1): e12697.
- [21] Kariisa M, Scholl L, Wilson N, et al. Drug overdose deaths involving cocaine and psychostimulants with abuse potential—United States, 2003–2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(17): 388-395.
- [22] Im HI, Hollander JA, Bali P, et al. MeCP2 controls BDNF expression and cocaine intake through homeostatic interactions with microRNA-212 [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1120-1127.

[ 23 ]Cotto B, Li H, Tuma RF, et al. Cocaine-mediated activation of microglia and microglial MeCP2 and BDNF production [ J ]. Neurobiol Dis, 2018, 117: 28-41.

[ 24 ]Mao LM, Horton E, Guo ML, et al. Cocaine increases phosphorylation of MeCP2 in the rat striatum *in vivo*: a differential role of NMDA receptors [ J ]. Neurochem Int, 2011, 59( 5 ): 610-617.

[ 25 ]Deschatrettes E, Romieu P, Zwiller J. Cocaine self-administration by rats is inhibited by cyclic GMP-elevating agents: involvement of epigenetic markers [ J ]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16( 7 ): 1587-1597.

[ 26 ]Anier K, Malinovskaja K, Aonurm-Helm A, et al. DNA methylation regulates cocaine-induced behavioral sensitization in mice [ J ]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35 ( 12 ): 2450-2461.

[ 27 ]Su D, Cha YM, West AE. Mutation of MeCP2 alters transcriptional regulation of select immediate-early genes [ J ]. Epigenetics, 2012, 7( 2 ): 146-154.

[ 28 ]Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on prescription opioids [ J ]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113( 13 ): 213-220.

[ 29 ]Zhang Z, Tao W, Hou YY, et al. MeCP2 repression of G9a in regulation of pain and morphine reward [ J ]. J Neurosci, 2014, 34( 27 ): 9076-9087.

[ 30 ]Moulaei N, Mondanizadeh M, Salmani ME, et al. Transgenerational consequences of prepregnancy chronic morphine use on spatial learning and hippocampal Mecp2 and Hdac2 expression [ J ]. Neuroreport, 2018, 29( 9 ): 739-744.

[ 31 ]Yan B, Hu Z, Yao W, et al. MiR-218 targets MeCP2 and inhibits heroin seeking behavior [ J ]. Sci Rep, 2017, 7: 40413.

[ 32 ]Jimenez-Gonzalez A, García-Concejo A, López-Benito S, et al. Role of morphine, miR-212/132 and mu opioid receptor in the regulation of Bdnf in zebrafish embryos [ J ]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860( 6 ): 1308-1316.

[ 收稿日期 ]2020-06-01

勘误声明

本刊对下述论文进行勘误：

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 出版信息 | 2021 年 31 卷 6 期,页码为 95-101                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 论文标题 | 全外显子组测序在自身免疫性疾病中的研究进展                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 稿次   | <input type="checkbox"/> 录用定稿 <input type="checkbox"/> 排版定稿 <input type="checkbox"/> 整期定稿 <input checked="" type="checkbox"/> 印刷版 <input type="checkbox"/> 其它                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 作者   | 马晓敏,王欣,姚新生,谭贵琴,周芳宇,魏文文,于红松                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| DOI  | 10. 3969/ j. issn. 1671 - 7856. 2021. 06. 015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 勘误内容 | 文章引用处<br>原为：<br>马晓敏,王欣,姚新生,等. 全外显子组测序在自身免疫性疾病中的研究进展 [ J ]. 中国比较医学杂志, 2021, 31( 6 ): 95-101.<br>Ma XM,Wang X,Yao XS, et al. Progress in research of whole-exon sequencing in patients with autoimmune diseases [ J ]. Chin J Comp Med, 2021, 31( 6 ): 95-101.<br>更改为：<br>马晓敏,王欣,姚新生,等. 全外显子组测序在自身免疫性疾病中的研究进展 [ J ]. 中国比较医学杂志, 2021, 31( 6 ): 95-101, 115.<br>Ma XM,Wang X,Yao XS, et al. Progress in research of whole-exon sequencing in patients with autoimmune diseases [ J ]. Chin J Comp Med, 2021, 31( 6 ): 95-101, 115. |
| 其他说明 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |