

周莹,孙威,杨根梦,等. 外泌体 miRNAs 在甲基苯丙胺诱导的神经毒性及戒断药物研发中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 117-126.

Zhou Y, Sun W, Yang GM, et al. Research progress on the role of exosomal microRNAs in methamphetamine-induced neurotoxicity and drug development [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(12): 117-126.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.12.014

外泌体 miRNAs 在甲基苯丙胺诱导的神经毒性及戒断药物研发中的研究进展

周莹^{1,2}, 孙威³, 杨根梦², 董文娟², 戴睿¹, 洪仕君^{2*}, 李利华^{2*}

(1. 昆明医科大学科研实验中心电子显微镜实验室, 昆明 650500;

2. 昆明医科大学法医学院, 国家卫生健康委员会毒品依赖和戒治重点实验室, 昆明 650500;

3. 昆明医科大学基础医学院人体解剖学实验室, 昆明 650500)

【摘要】 甲基苯丙胺 (methamphetamine, METN) 作为一种被广泛滥用的新型毒品, 具有极强的中枢兴奋作用, 其中枢兴奋作用途径涉及一系列中枢高级功能, 包括与滥用相关的奖赏与动机、学习与记忆、决策与执行等。METH 不仅会引发机体神经毒性, 长期使用会造成成瘾者认知功能障碍、人格缺失并引发严重的社会暴力行为。外泌体作为细胞间通信的新载体, 参与毒品成瘾的发生和发展。外泌体 miRNAs 不仅是 METH 成瘾的重要生物标志物, 还参与 METH 神经毒性反应的各个环节, 与其相关的药物作用机制研究可以为 METH 滥用和依赖的临床诊断和治疗提供新思路。

【关键词】 甲基苯丙胺; 外泌体 miRNAs; 神经毒性; 药物治疗

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 12-0117-10

Research progress on the role of exosomal microRNAs in methamphetamine-induced neurotoxicity and drug development

ZHOU Ying^{1,2}, SUN Wei³, YANG Genmeng², DONG Wenjuan², DAI Rui¹, HONG Shijun^{2*}, LI Lihua^{2*}

(1. Electron Microscopy Laboratory, Research and Experimental Center, Kunming Medical University, Kunming 650500, China.

2. School of Forensic Medicine, NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500.

3. Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Kunming Medical University, Kunming 650500)

【Abstract】 Methamphetamine (METH) is a new type of abused drug with a strong central stimulant effect. Its excitatory pathway involves a series of central higher-level functions, including drug-related rewards and motivation, learning and memory, decision-making, and execution. METH not only causes neurotoxicity, but its long-term use may also cause cognitive dysfunction, loss of personality, and may lead to serious social violence in addicts. Exosomes, as a

【基金项目】国家自然科学基金 (82260336, 82371898)。

【作者简介】周莹 (1990—), 女, 硕士, 研究方向: 毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail: zyn1990@163.com

【通信作者】李利华 (1966—), 男, 教授, 研究方向: 毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail: lilihua1229@126.com

洪仕君 (1974—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 毒品滥用/依赖机制及戒断干预。E-mail: hongshijun@kmmu.edu.cn

* 共同通信作者

novel cell-to-cell carrier, are involved in the occurrence and development of drug addiction, and exosome microRNAs are important biomarkers for METH addiction and are also involved in various aspects of METH-induced neurotoxicity. Exosomes may thus be useful therapeutic carriers providing a new approach for the diagnosis and treatment of METH abuse.

【Keywords】 methamphetamine; exosome miRNA; neurotoxicity; drug therapy

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

联合国毒品和犯罪问题办公室(United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC)发布的《2023 年世界毒品报告》中显示^[1],全球毒品危机持续加剧,非法毒品供应链日益完善,网络贩运日益灵活,对全球公共卫生服务和执法策略构成严峻挑战。报告显示,以甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)为代表的合成毒品全球滥用人数逐年升高,且吸食者年轻化程度偏高。METH 是一种苯丙胺类兴奋剂(amphetamine-type stimulants, ATS),对人体中枢神经系统具有更强的神经兴奋毒性^[2]。METH 进入中枢神经系统后短时间内可以激活交感神经系统,诱导机体产生强烈的生理兴奋性,成瘾者会出现心律失常、呼吸紊乱、体温和血压波动等急性反应,该过程大量消耗成瘾者体力并降低免疫功能^[3-5]。长期滥用 METH 会造成神经系统疾病、心血管系统疾病、肺部疾病等,大剂量 METH 摄入可引起急性中毒甚至死亡^[5]。此外, METH 也可引起一些精神障碍,包括焦虑、抑郁、狂躁、偏执、妄想,从而引发暴力行为^[6]。因此, METH 滥用已经严重威胁社会稳定和人民健康,其戒断难点在于成瘾者难以摆脱与 METH 相关的成瘾性病理记忆,戒断者会从与 METH 有关的线索、环境等应激情况中获取欣快的成瘾记忆而引起复吸^[7]。有研究表明, METH 暴露可增加血脑屏障的通透性,致使 METH 更易进入中枢神经系统损伤神经元,主要的作用机制包括单胺类递质过度释放、神经元氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激和炎症反应等^[8]。该过程可造成脑部实质性损伤,如神经突触可塑性改变、神经元凋亡和自噬、血脑屏障基础结构破坏、单胺能神经末梢损伤、脑灰质萎缩、白质增生等^[9-10]。其中, METH 成瘾与多巴胺能神经异常激活关系密切,长期的 METH 摄入刺激大脑奖赏系统(reward system)引发神经突触可塑性改变,造成神经细胞基因转录和表达异常,并形成与成瘾相关的病理性记忆^[11]。然而, METH 诱导成瘾和其产生的神经毒性作用机制未完全阐明,相应的戒断诊疗手段包括药物、心理疏导、有氧运动和物理疗法等,但现有的戒断治疗方法对复吸者治疗效果并不显著^[12-14]。目前,越

来越多的学者将 METH 戒断的治疗靶点转移到基因差异化的表达调控方向。微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类由内源基因编码长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,其主要功能是参与生物体内转录后的基因表达调控。大多数 miRNA 基因以单拷贝、多拷贝或基因簇的形式存在于基因组中,具有极高的稳定性和强大的组织差异性^[15]。研究发现, miRNAs 可以通过破坏靶 mRNA 的稳定性、抑制靶 mRNA 的翻译来对靶 mRNA 发挥调控作用。作为外泌体中最重要的内容物之一, miRNAs 可以调节母细胞的基因表达,其异常表达与多种疾病的发生发展也有密切关联^[16-17]。随着纳米技术在生命科学领域中的发展,外泌体 miRNA 的提取也从传统的有机溶剂或超速离心步骤转化为采用磁性纳米颗粒,该方法各方面均优于传统 TRIzol 法,且操作流程便捷、高效、无污染,可实现对外泌体 miRNA 的高效提取^[18]。

在药物成瘾过程中,外泌体 miRNAs 因其灵敏的差异化表达,可能作为 METH 成瘾患者临床检测的分子标志物。同时,外泌体 miRNAs 在 METH 导致的神经毒性中也具有相应的差异化调节功能^[19]。本文将结合 METH 成瘾动物模型和临床研究进展,就外泌体 miRNAs 在 METH 诱导的神经毒性及戒断药物研发中的研究进展进行综述,为进一步的研究提供思路。

1 外泌体 miRNAs 概述

外泌体是 30~100 nm 细胞外包膜囊泡,主要来源于细胞内容酶体微粒内陷形成的多囊泡体,经多囊泡体外膜与细胞膜融合后释放到胞外基质并进入体液(血液、唾液、尿液、脑脊液和乳汁)中循环^[20]。多种细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体^[21],细胞分泌的外泌体通过携带生物分子(蛋白质、miRNAs、DNA 和非编码 RNAs)在细胞囊泡运输中发挥不可或缺的作用。外泌体的功能取决于其来源的细胞类型,通过膜性融合的方式介导细胞间的物质交换和信号传递,相关生物过程涉及机体免疫应答、抗原提呈、细胞迁移、细胞分化、肿瘤侵

袭等方面,在肿瘤等疾病的基础研究、转化应用和诊断治疗中呈现巨大潜力^[22-23]。

外泌体内含的 miRNA 是一种长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA,原始 miRNA 在细胞核内转录出较长的初级 miRNA (pri-miRNA) 后被加工成前体 miRNA (pre-miRNA),在输出蛋白 5 (Exportin 5) 帮助下转移至胞质,核酸酶作用后成为成熟的 miRNA (mature-miRNA),随即被整合进 RNA 沉默复合物中,基于与 mRNA 3' 端完全或不完全配对来负性调节基因表达^[24-25]。外泌体中的 miRNAs 被受体细胞内化吸收后广泛参与调控凋亡、炎症反应、氧化应激和纤维化等病理机制^[26]。外泌体与细胞相比更稳定,更具有生物相容性,同时具有非免疫原性和非肿瘤性,这些优点使其具有成为药物载体向体内输送 miRNA 来治疗心血管疾病、呼吸系统疾病和肿瘤等多种疾病的可能^[27]。

2 外泌体 miRNAs 与 METH 成瘾

多项研究证实,METH 的神经毒性作用机制极为复杂,包括神经元线粒体功能障碍、氧化应激、反应性胶质细胞炎症和神经元坏死性凋亡等^[9]。METH 滥用能够刺激大脑产生奖赏效应,吸食者因欣快感而渴求觅药,对 METH 产生强烈心身依赖性^[8,10]。而这些现象的解剖基础就是大脑奖赏系统,中脑边缘多巴胺系统是其关键,中脑腹侧被盖区及其投射区伏隔核是主要的神经基础^[28]。多巴胺是最重要的神经递质,METH 成瘾受相关脑区多

巴胺能的调节^[29]。

2.1 METH 成瘾中外泌体 miRNAs 的差异化表达

研究表明,外泌体 miRNA 参与多种神经系统退行性疾病的发生发展,且在不同疾病过程中的表达谱均有差异,此过程涉及疾病引起的神经元的分化、增殖、凋亡性坏死以及神经纤维和突触的可塑性改变^[30]。有研究发现,外泌体 miRNAs 在药物成瘾过程中会产生改变性表达谱,且这种改变与外泌体的来源有关,如图 1 所示,METH 暴露后引发母细胞分泌外泌体的差异化。早在 2018 年,Li 等^[31]就在 METH 诱导的大鼠模型中发现,外泌体 miRNAs 与海马 miRNA 在该动物模型中的表达谱均有差异,通过对 miRNA 表达谱的进一步分析发现,差异化外泌体 miRNA 的靶基因主要表达在神经元和突触信息传递上,提示 METH 成瘾后外泌体 miRNAs 的表达差异化与神经传递功能具有相关性。外泌体 miRNAs 的表达在不同药物成瘾模型中还具有共同特点。例如,在海洛因和 METH 成瘾患者血清中,分析外泌体 miRNAs 发现有 15 个 miRNA 差异化表达,且上述 miRNA 主要在神经和免疫方面具有调节功能。相关实验研究还发现,在 METH 成瘾患者血清中有 34 个外泌体 miRNAs 异于海洛因成瘾者,提示外泌体 miRNAs 具有 METH 成瘾的特异性表达^[32]。在实验动物模型中也有类似发现,Li 等^[33]在 METH 成瘾大鼠的条件性位置偏爱实验中发现,大鼠血清外泌体 miRNA 的表达谱有很大改变,其中有 276 个 miRNA 表达上调和 25 个 miRNA 表达下

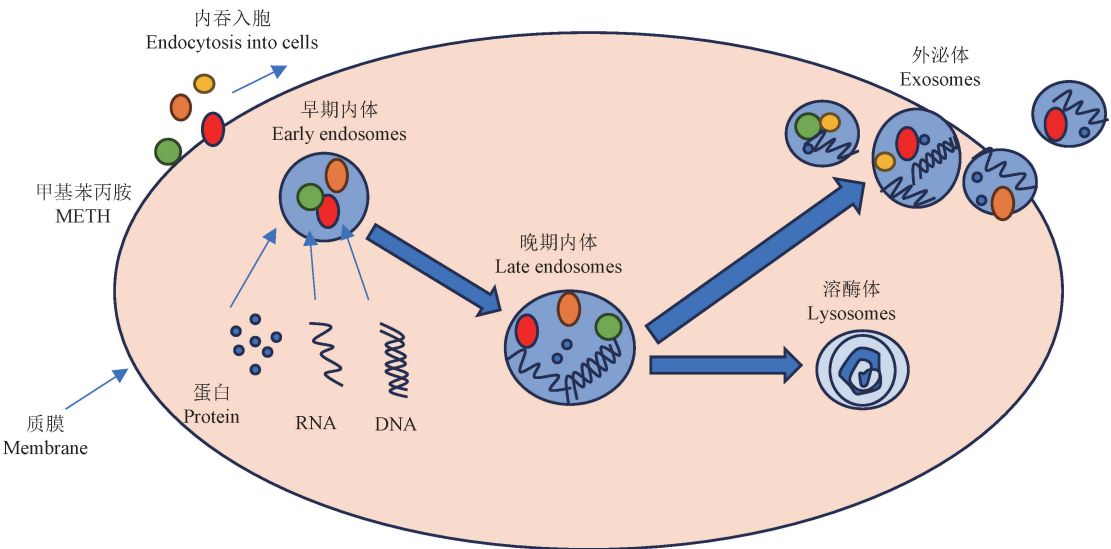


图 1 METH 暴露后母细胞分泌差异化表达的外泌体
Figure 1 Differentially expressed exosomes secreted by mother cells after METH exposure

调,且相关表达与氯胺酮的诱导外泌体 miRNA 表达具有差异性,上述实验也提示外泌体 miRNA 的差异化表达与 METH 成瘾具有相关性。

2.2 外泌体 miRNAs 在 METH 成瘾中的临床诊断意义

研究表明,长期摄入 METH 会引起基因表达谱的改变,外泌体 miRNAs 在 METH 介导的成瘾中表达有明显的差异化^[19]。对 37 名 METH 戒断患者和 30 名年龄匹配的健康对照者的血样分析发现,METH 戒断者的外泌体 miR-137 显著降低,且含量不受受试者戒断时间、药物服用情况和心理状况等的影响,提示外泌体 miR-137 有作为稳定的 METH 戒断生物标志物的潜力。有趣的是,外泌体 miR-137 的含量与年龄也有相关性,实验的对照组表现出外泌体 miR-137 呈衰老依赖性降低,而 METH 戒断组则是与之相反的结果。说明外泌体 miR-137 对于年轻患者的诊断具有更大检测窗口和更高的稳定性^[33]。对 METH 成瘾大鼠模型的研究发现,大鼠血清外泌体 miR-181a-5p 表达升高,且血清外泌体 miR-181a-5p 相对大鼠脑内 miR-181a-5p 表达具有更高的灵敏度,提示外泌体 miR-181a-5p 参与了 METH 的成瘾过程,对诊断 METH 成瘾有一定意义^[34]。同时,miR-181a-5p 可能通过调控基因表达及谷氨酸转运等生物过程,作用于内质网蛋白加工信号通路,进而调节下游靶蛋白参与 METH 成瘾的发生。其次,Sandau 等^[35]在探索女性 METH 滥用者血浆外泌体 miRNA 表达谱的变化中发现,外泌体 miRNAs 的差异化表达水平与 METH 成瘾后临床表现特征具有相关性,其表达水平与成瘾患者机体神经炎症、神经退行性及神经元可塑性密切相关,提示外泌体 miRNA 可能作为监测 METH 成瘾患者神经损伤的生物标志物。外泌体 miRNAs 具有灵敏度高、稳定性强、穿透力强、易透过血脑屏障等生物学特征,在 METH 成瘾中通过调节大脑回路奖赏系统的下游突触可塑性相关蛋白,参与药物成瘾、戒断和复发过程^[36],在药物成瘾所造成的神经性疾病中发挥重要的诊疗作用^[30]。

3 外泌体 miRNAs 与 METH 诱导的神经毒性

神经毒性是 METH 造成神经系统损伤的重要方式,其诱导的神经毒性机制主要包括兴奋性神经毒性、体温平衡失调、氧化应激损伤、神经元凋亡自噬及炎症反应等,以上神经毒性反应共同导致大脑结构和功能障碍^[8-10]。大量研究证实,外泌体

miRNAs 不仅介导 METH 成瘾,还参与了成瘾后神经系统的氧化应激、兴奋性毒性以及炎症反应等生物级联反应。

3.1 外泌体 miRNAs 介导 METH 诱导的神经炎症

小胶质细胞参与一系列神经退行性疾病的发生,介导中枢神经系统损伤和疾病的内源性免疫反应,从而发挥神经保护或神经毒性作用。任何神经系统紊乱,通常可导致小胶质细胞的激活,增加胶质细胞的数量,使其表型发生改变,这种现象被称为“反应性胶质增生”。通常认为,小胶质细胞介导的慢性炎症反应对机体是有害的,可造成神经组织损伤。METH 成瘾可引起脑器官内的胶质细胞增生和神经炎症。体外细胞培养实验表明,METH 成瘾后促使小胶质细胞向 M1 型小胶质细胞转化,释放大量促炎因子,加重神经炎症并引起神经胶质功能障碍^[37]。已有大量研究表明外泌体 miRNAs 不仅对炎症反应有提示作用,同时能间接在药物成瘾中反映出神经炎症的程度,部分研究证明外泌体 miRNAs 可能参与先天性免疫调节。在 METH 成瘾大鼠模型研究中发现,胶质细胞的激活程度与外泌体 miRNA 的表达差异化有相关性,而胶质细胞激活是引发神经炎症的病理过程^[38],这说明外泌体 miRNAs 的表达差异可能作为提示 METH 诱发神经炎症的标志物。Liu 等^[39]对 39 名 METH 患者和 21 名年龄匹配的健康对照者的外泌体 miR-320 表达进行检测,结果提示,METH 诱发的神经炎症、心血管疾病、神经突触可塑性改变等的发生与 miR-320 的异常表达有密切关联。啮齿动物 METH 成瘾模型的研究中发现,脑源性外泌体 miR-29a-3p 的表达在慢性成瘾期间显著增加,同时该研究发现,miR-29a 在外泌体池中富集,该现象有可能与 METH 诱导的神经炎症具有相关性,同时富集的外泌体 miR-29a 可对神经炎症发生发展发挥进一步作用。最后,在 METH 使用障碍者的血浆中发现外泌体 miR-29a,可能作为诊断患有 METH 使用障碍(METH use disorder, MUD)的神经元炎症损伤的生物标志物^[40]。因此,外泌体 miRNA 的特异表达参与调控 METH 成瘾后的神经炎症,这为 METH 戒断治疗提供了新的潜在的作用靶点。

3.2 外泌体 miRNAs 调控 METH 诱导的血脑屏障损伤

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是血-脑、血-脑脊液和脑脊液-脑三种屏障的总称。BBB 主要

由星形胶质细胞脚板、基膜、周细胞以及微血管内皮细胞等相互作用构成,其中微血管内皮细胞之间的紧密连接是 BBB 通道的重要结构^[41]。水、无机盐和部分有机物可以穿透 BBB,而潜在的神经毒性物质会被限制通过,因此 BBB 作为一种具有保护性和选择渗透性的屏障,对于维持大脑稳态和中枢神经系统的平衡具有至关重要的作用^[42-43]。大量实验表明,METH 可造成 BBB 各层结构的损伤,内皮细胞基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 是基质金属蛋白酶家族中的重要成员,能降解弹性蛋白酶和胶原酶,损伤血管内膜的内皮下层,造成血管壁完整受损性。METH 成瘾可以上调 MMP-9 的表达,降解血管基底膜和细胞基质,造成 BBB 的损伤^[44-45]。METH 还会引起 BBB 周细胞脱离基底膜,导致 BBB 完整性受损^[46-47]。目前就外泌体 miRNAs 在 METH 诱导 BBB 损伤中的研究较少,但部分研究已证实外泌体 miRNA 自由穿过血脑屏障过程中可释放内容物,干预调控 BBB 完整性。Bai 等^[48]通过抗 miR-143 慢病毒沉默 miR-143,抑制了 p53 上调凋亡调节因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA),增加紧密连接蛋白(tight junctions, TJP)表达,可防止 METH 诱导的 BBB 损伤。上述动物实验证实了 miRNA 参与调控了 METH 处理后 BBB 损伤。在探究内皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)对 BBB 完整性调控中,研究者以 METH 刺激的 HBMECs 细胞为体外模型,发现 circHECW2 分子通过调控 miR-30 d-ATG5 轴介导 EMT。circHECW2 通过竞争性抑制 miR-30 d,下调 METH 处理组外泌体 miR-30 d 表达,调控自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5) 的蛋白含量,ATG5 与 EMT 过程具有相关性。也就是说,该项实验为 METH 处理导致的 EMT 过程提供了比较有说服力的机制解释,外泌体 miRNAs 在 METH 处理后的差异化表达对 BBB 的完整性有一定影响^[49]。

3.3 外泌体 miRNAs 调控 METH 诱导的神经元自噬和凋亡

自噬是一个受到严密调控的通路,通过胞质内溶酶体对损伤或衰老的细胞器进行吞噬溶解,维持细胞内物质能量的代谢和再循环^[50]。凋亡是细胞程序性死亡的严格调控形式,可触发细胞自我毁灭而不受任何外部影响^[51]。两者属于不同的程序性细胞死亡方式,但并不是毫不相关。研究表明低剂

量 METH 诱导的自噬是神经元的一种适应性策略,但长时间高浓度的 METH 可诱导自噬逐渐演变成细胞凋亡^[52]。已有大量文献报道,miRNA 可参与调控 METH 成瘾过程中的细胞自噬,但有关外泌体 miRNA 如何调节 METH 诱导神经元自噬的报道较少。Zhu 等^[53]使用 miRNA 测序技术确定了 METH 响应性 miRNA 及其在小鼠伏隔核(NAc)中的潜在作用。该实验发现 45 种已知的 miRNA 对 METH 有反应,靶标预测分析表明,具有反应性的 miRNA 可能靶向参与细胞自噬、细胞代谢和免疫反应的基因,后续研究发现 METH 调节的 miRNA 的预测靶标有 8 个控靶基因(Arc、Capn9、Gbp5、Lefty1、Patl2、Pde4c、Strc 和 Vmn1r58)与 NAc mRNA 表达谱相匹配,相关机制显示 METH 触发 NAc miRNA 表达的改变可能导致神经元自噬、代谢和免疫反应的变化。同时,miRNA 在调控神经元凋亡和自噬中也具有协同作用。Chen 等^[54]将神经干细胞转染 miRNA-132 后,神经元生长周期被抑制,且大量神经元发生了凋亡性坏死。在探索 METH 诱导肠黏膜屏障损伤作用机制中,体外模型证实了 METH 成瘾可以诱导 miR-181c 的表达,而 miR-181c 直接靶向和调节 TNF- α ,最终诱导细胞凋亡并破坏肠道屏障^[55]。上述实验均证实 miRNA 参与调控 METH 诱导的神经元自噬与凋亡。此外,随着研究的深入,发现外泌体在中枢神经系统中具有重要调控功能,尤其是外泌体 miRNA,可以内吞到靶细胞,并将携带 miRNA 递送到靶细胞中,通过与靶基因 3' UTR 作用调节靶基因蛋白表达,进而影响靶细胞的自噬和凋亡等过程。相关细胞间信息交流过程也广泛参与神经系统的生理病理过程^[56]。细胞实验证实,外泌体 miR-21-3p 可以上调 SH-SY5Y 神经元自噬因子 LC3-B 和 Beclin-1 蛋白表达,激活 SH-SY5Y 神经元自噬通路^[57]。此外,有研究也发现,外泌体 miRNA 在作为检测 METH 使用障碍的生物标志物的同时,其表达差异化对于神经元的凋亡和自噬也有提示功能^[58]。因此,就外泌体 miRNA 对神经元自噬、凋亡的作用功能的研究,可望为 METH 成瘾戒断治疗提供药物作用的新靶点。

4 外泌体 miRNAs 靶点药物在 METH 戒断中的应用

外泌体 miRNAs 已成为多种疾病的潜在治疗靶点,如清肾颗粒通过抑制外泌体分泌,降低 miR-330-3p 水平,减轻肾纤维化^[59];厚朴三物汤对体外的结

直肠癌细胞具有一定的抑制作用,其抗癌作用可能是通过抑制相关癌基因 miRNAs 的表达从而抑制癌细胞中外泌体的分泌导致的^[60]。METH 成瘾的治疗药物和戒断手段非常有限,迫切需要开发新的药物^[61]。因 METH 成瘾涉及多个分子机制,包括多巴胺神经系统的失调,氧化应激、神经兴奋性毒性以及神经炎症等神经生物学级联反应等^[9-10],因此,大量学者的研究重点在于寻找有效的戒断药物和探索药物作用靶点。外泌体能携带 miRNAs 从外周进入中枢神经系统,其内容物释放可以改变靶细胞蛋白的表达,功能化修饰的外泌体可进一步靶向中枢神经系统增强治疗效果^[62],因此外泌体有望成为一种治疗药物成瘾新方式。异丁司特是一种磷酸二酯酶抑制剂,目前临床适应证是 16 岁以上人群的哮喘^[63]。动物实验研究发现,异丁司特可以靶向降低外泌体 miR-29a-3p 的表达,缓解 METH 成瘾后的神经炎症和突触树突损伤,同时临床实验发现异丁司特还可减少 METH 戒断者复发并改善认知行为^[36]。异丁司特的药物特性说明外泌体 miR-29a-3p 将来可为 METH 成瘾治疗的有效靶标。

部分天然药物在 METH 成瘾治疗中有较好的表现,包括天麻素^[64]、大麻二酚^[65]、钩藤碱^[66]等。天麻素是我国传统名贵药材天麻中的活性成分,药理学研究证实天麻素有中枢神经系统保护作用,临床用于治疗椎基底动脉供血不足、前庭神经元炎和眩晕症等^[67]。大量研究证实天麻素可以通过多种信号途径缓解 METH 成瘾引起的神经炎症和神经元凋亡现象,并能有效改善 METH 成瘾性。经天麻素注射液治疗后的小鼠纹状体内中 miR-30 的表达明显上调,其中背侧纹状体 miR-30 的表达上调能显著改善 METH 成瘾性^[68]。同时 miR-30 是运动相关的 miRNA,外泌体源性 miR-30 参与细胞增殖、凋亡与自噬^[69],进一步研究有望为 METH 成瘾戒断提供新的治疗靶点。钩藤碱是中药钩藤中的主要有效成分之一,临床证实具有抗炎和抗氧化活性^[70]。钩藤碱可抑制 METH 诱导的斑马鱼成瘾,且无神经成瘾性^[71]。钩藤碱是一种 METH 成瘾治疗很有前景的天然候选药物,相关研究发现 METH 成瘾后大鼠血清外泌体中绝大多数 miRNAs 的表达上调,而钩藤碱可下调该部分 miRNAs 的表达,METH 成瘾表现也得到有效缓解^[72],该研究还发现外泌体 miRNAs 的差异化表达是 METH 成瘾的重要原因之一。因此,钩藤碱对外泌体 miRNAs 表达调节作用

将有望成为 METH 成瘾戒断治疗的药物作用靶点。

5 展望

METH 滥用是亟待解决的公共卫生和公共安全問題。但 METH 滥用和成瘾涉及的生物分子机制复杂,其作用机制尚未阐明。针对 METH 成瘾的戒断治疗手段也相对有限,科学家们的探索不仅局限于寻找有效的治疗药物,更在于建立多维度的临床诊疗一体化,包括开发灵敏的诊断生物标志物、个性化的诊疗模式、从心理层面提供对抗成瘾的支持等。现有研究表明,METH 成瘾后诱发的多种病理损伤均可引起外泌体 miRNAs 的差异化表达,通过表达谱的分析能够反映母细胞的生理病理状态,因此在药物成瘾过程中,外泌体 miRNAs 被认为是具有前景的诊断和判断预后的生物标志物^[73]。同时,外泌体 miRNAs 可以通过对基因转录环节的调节,影响细胞内各项生物活动,如外泌体 miRNAs 在肿瘤调节方面具有巨大的潜力,既可以通过自分泌的方式分泌肿瘤诱导蛋白,与受体结合后促进肿瘤增殖、迁徙与侵袭,也有部分外泌体分泌蛋白可通过抑制肿瘤表达信号轴干扰肿瘤细胞的生长^[74]。在药物成瘾的研究中发现,miRNA 可能通过调节突触可塑性参与阿片类、可卡因等物质成瘾^[21],部分 miRNA (miR181a、miR-124、miR-31-3p、miR-134、miR-128 等)可能也通过调控神经可塑性参与 METH 成瘾。最近研究发现,外泌体可透过血脑屏障,参与中枢神经系统疾病的信息交流,提示外泌体可能在 MA 介导的中枢和外周疾病的持续发生中起到重要调节作用^[75-76]。最近的研究还关注外泌体 miRNAs 在不同类型的成瘾药物的表达差异,提示外泌体 miRNAs 的表达谱有望鉴别成瘾药物的种类^[32]。进一步研究发现外泌体 miRNA 可以协同中枢神经发育相关的甲基化 CpG 结合蛋白 2 调节 METH 诱发的神经毒性,但也可以作为某些药物(钩藤碱、天麻素)干预 METH 成瘾负染中间介质^[77]。目前的研究结果多为血浆 miRNA 差异化对 METH 成瘾的影响等方面,外泌体 miRNAs 相关药物对 METH 所致神经毒性中作用还缺乏明确机制支撑。其次,作为体细胞分泌泡,外泌体 miRNAs 所携带的信息具有实验动物种属差异性,动物建模的给药剂量和给药方式也无明确标准,靶向外泌体 miRNAs 的药物特异性作用将作为下一步的研究方向。METH 成瘾期及戒断期间外泌体 miRNAs 表达水平具有显著的生物学差异性,但相关药物的外泌体

miRNAs 的作用靶点还有待深入探究。随着对 METH 成瘾机制的不断了解,外泌体 miRNAs 在 METH 戒断治疗中将发挥重要作用。

参考文献:

- [1] UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Contemporary issues on drugs [EB/OL]. [2024-06 - 27]. https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2023_booklet-2.html.
- [2] 杨根梦,陈逊,曾晓锋. 甲基苯丙胺诱导神经细胞自噬的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(10): 1341-1344. YANG G M, CHEN X, ZENG X F. Research progress of methamphetamine inducing nerve cell's autophagy [J]. Chin Pharmacol Bull, 2016, 32(10): 1341-1344.
- [3] CRUICKSHANK C C, DYER K R. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine [J]. Addiction, 2009, 104(7): 1085-1099.
- [4] COURTNEY K E, RAY L A. Methamphetamine: an update on epidemiology, pharmacology, clinical phenomenology, and treatment literature [J]. Drug Alcohol Depend, 2014, 143: 11-21.
- [5] RAWSON R A, CONDON T P. Why do we need an Addiction supplement focused on methamphetamine? [J]. Addiction, 2007, 102(Suppl 1): 1-4.
- [6] 刘柳,李娟,王婵,等. 大麻二酚通过 Sigma1R/Akt/GSK3 β /CREB 信号通路减轻甲基苯丙胺诱导的大鼠复吸和 PC12 细胞神经毒性 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 663-664. LIU L, LI J, WANG C, et al. Cannabidiol passes Sigma1R/Akt/GSK3 β /CREB signaling pathways attenuate methamphetamine-induced relapse and PC12 cell neurotoxicity in rats [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2021, 35(9): 663-664.
- [7] 李媛媛,李娟,杨根梦,等. 甲基苯丙胺神经毒性作用及机制的研究进展 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2): 153-157. LI Y Y, LI J, YANG G M, et al. Research progress on neurotoxic effects and mechanism of methamphetamine [J]. J Kunming Med Univ, 2021, 42(2): 153-157.
- [8] VARGAS A M, RIVERA-RODRIGUEZ D E, MARTINEZ L R. Methamphetamine alters the TLR4 signaling pathway, NF- κ B activation, and pro-inflammatory cytokine production in LPS-challenged NR-9460 microglia-like cells [J]. Mol Immunol, 2020, 121: 159-66.
- [9] 杨根梦,沈宝玉,王婵,等. 甲基苯丙胺和 HIV-Tat 蛋白通过 Nrf2/NQO1/HO-1 通路协同诱导小胶质细胞氧化应激和自噬 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 664. YANG G M, SHEN B Y, WANG C, et al. Methamphetamine and HIV-Tat proteins are synergistically induced through the Nrf2/NQO1/HO-1 pathway conducts microglial oxidative stress and autophagy [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2021, 35(9): 664.

- [10] HSIEH J H, STEIN D J, HOWELLS F M. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis [J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8: 537.
- [11] JAYANTHI S, DAIWILE A P, CADET J L. Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms [J]. Exp Neurol, 2021, 344: 113795.
- [12] GOUZOU LIS-MAYFRANK E, HÄRTEL-PETRI R, HAMDORF W, et al. Methamphetamine-related disorders [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(26): 455-461.
- [13] KOHNO M, LINK J, DENNIS L E, et al. Neuroinflammation in addiction: a review of neuroimaging studies and potential immunotherapies [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2019, 179: 34-42.
- [14] SU H, LIU Y, YIN D, et al. Neuroplastic changes in resting-state functional connectivity after rTMS intervention for methamphetamine craving [J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 175: 108177.
- [15] JONAS S, IZAURRALDE E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing [J]. Nat Rev Genet, 2015, 16(7): 421-433.
- [16] TKACH M, THÉRY C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go [J]. Cell, 2016, 164(6): 1226-1232.
- [17] LAI X, WANG M, MCELYEA S D, et al. A microRNA signature in circulating exosomes is superior to exosomal glypican-1 levels for diagnosing pancreatic cancer [J]. Cancer Lett, 2017, 393: 86-93.
- [18] 王小鑫,王丽丽,张益国,等. 高效提取细胞培养上清外泌体方法的建立 [J]. 中国生物制品学杂志, 2024, 37(8): 975-982, 988. WANG X X, WANG L L, ZHANG Y G, et al. Development of a new method for efficiently isolating exosomes from cell culture supernatant [J]. Chin J Biol, 2024, 37(8): 975-982, 988.
- [19] ZHAO Y, QIN F, HAN S, et al. MicroRNAs in drug addiction: current status and future perspectives [J]. Pharmacol Ther, 2022, 236: 108215.
- [20] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514.
- [21] ROCHA K C E, YING W, OLEFSKY J M. Exosome-mediated impact on systemic metabolism [J]. Annu Rev Physiol, 2024, 86: 225-253.
- [22] FAROOQI A A, DESAI N N, QURESHI M Z, et al. Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds [J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(1): 328-334.
- [23] LAFOURCADE C, RAMÍREZ J P, LUARTE A, et al. MIRNAS in astrocyte-derived exosomes as possible mediators of neuronal plasticity [J]. J Exp Neurosci, 2016, 10(Suppl 1): 1-9.
- [24] LEE S Y, LEE J W. 3D spheroid cultures of stem cells and exosome applications for cartilage repair [J]. Life, 2022, 12(7): 939.
- [25] CHENG L, SHARPLES R A, SCICLUNA B J, et al. Exosomes

- provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood [J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 23743.
- [26] SHI M, KOVAC A, KORFF A, et al. CNS tau efflux *via* exosomes is likely increased in Parkinson's disease but not in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(11): 1125–1131.
- [27] SONG Y, LI Z, HE T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury *via* exosomal miR-124 [J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2910–2923.
- [28] 刘溪, 代振凤, 蒲小平. 甲基苯丙胺成瘾机制进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(21): 2541–2545.
- LIU X, DAI Z F, PU X P. Advances in the mechanism of methamphetamine addiction [J]. *Chin J New Drugs*, 2017, 26(21): 2541–2545.
- [29] 翁传波, 钱若兵, 傅先明. 甲基苯丙胺成瘾机制的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(1): 65–69.
- WENG C B, QIAN R B, FU X M. Research progress on the mechanism of methamphetamine addiction [J]. *J Int Neurol Neurosurg*, 2012, 39(1): 65–69.
- [30] ROITBAK T. MicroRNAs and regeneration in animal models of CNS disorders [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(1): 188–203.
- [31] LI H C, LIN Y B, LI C, et al. Expression of miRNAs in serum exosomes versus hippocampus in methamphetamine-induced rats and intervention of rhynchophylline [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8025062.
- [32] CHEN F, ZOU L, DAI Y, et al. Prognostic plasma exosomal microRNA biomarkers in patients with substance use disorders presenting comorbid with anxiety and depression [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6271.
- [33] LI H, LI C, ZHOU Y, et al. Expression of microRNAs in the serum exosomes of methamphetamine-dependent rats vs. ketamine-dependent rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3369–3375.
- [34] 李汉成, 李婵, 周玉婷, 等. 微小 RNA-181a-5p 在甲基苯丙胺依赖大鼠血清外泌体中的表达及生物信息学分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(1): 45–48.
- LI H C, LI C, ZHOU Y T, et al. Expression of microRNA-181a-5p in serum exosomes of methamphetamine-dependent rats and its biological function analysis [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2018, 34(1): 45–48.
- [35] SANDAU U S, DUGGAN E, SHI X, et al. Methamphetamine use alters human plasma extracellular vesicles and their microRNA cargo: an exploratory study [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(1): e12028.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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]. *Addict Biol*, 2019, 24(3): 498–508.
- [40] 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.
- [41] MCRAE M. HIV and viral protein effects on the blood brain barrier [J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(1): e1143543.
- [42] ABDUL MUNEER P M, ALIKUNJU S, SZLACHETKA A M, et al. Impairment of brain endothelial glucose transporter by methamphetamine causes blood-brain barrier dysfunction [J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 23.
- [43] SAJJA R K, RAHMAN S, CUCULLO L. Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: a focus on the role of oxidative stress [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(3): 539–554.
- [44] GONÇALVES J, LEITÃO R A, HIGUERA-MATAS A, et al. Extended-access methamphetamine self-administration elicits neuroinflammatory response along with blood-brain barrier breakdown [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62: 306–317.
- [45] JUMNONGPRAKHON P, GOVITRAPONG P, TOCHARUS C, et al. Melatonin promotes blood-brain barrier integrity in methamphetamine-induced inflammation in primary rat microvascular endothelial cells [J]. *Brain Res*, 2016, 1646: 182–192.
- [46] FERNANDES S, SALTA S, BRAVO J, et al. Acetyl-L-carnitine prevents methamphetamine-induced structural damage on endothelial cells *via* ILK-related MMP-9 activity [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 408–422.
- [47] XUE Y, HE J T, ZHANG K K, et al. Methamphetamine reduces expressions of tight junction proteins, rearranges F-actin cytoskeleton and increases the blood brain barrier permeability *via* the RhoA/ROCK-dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2): 395–401.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27–42.
- [51] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function [J]. 2021, 220

- (2): e202009045.
- [52] LIN M, CHANDRAMANI-SHIVALINGAPPA P, JIN H, et al. Methamphetamine-induced neurotoxicity linked to ubiquitin-proteasome system dysfunction and autophagy-related changes that can be modulated by protein kinase C delta in dopaminergic neuronal cells [J]. Neuroscience, 2012, 210: 308-332.
- [53] 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.
- [54] CHEN D, HU S, WU Z, et al. The role of miR-132 in regulating neural stem cell proliferation, differentiation and neuronal maturation [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(6): 2319-2330.
- [55] 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.
- [56] XING F, LIU Y, WU S Y, et al. Loss of XIST in breast cancer activates MSN-c-met and reprograms microglia via exosomal miRNA to promote brain metastasis [J]. Cancer Res, 2018, 78(15): 4316-4330.
- [57] 谢欢. HUVECs 分泌的外泌体通过抑制 miR-21-3p 减弱缺氧/复氧诱导的神经细胞凋亡 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
XIE H. Exosomes secreted by HUVECs can reduce the apoptosis of nerve cells induced by hypoxia/reoxygenation by inhibiting miR-21-3p [D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.
- [58] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(10): 585-606.
- [59] 戴荣, 曹泽平, 刘传娇, 等. 清肾颗粒通过调控外泌体 miR-330-3p 以及 CREBBP 表达抑制小鼠肾纤维化 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(8): 1431-1440.
DAI R, CAO Z P, LIU C J, et al. Qingshen Granules alleviates renal fibrosis in mice by regulating exosomes, miR-330-3p, and CREBBP expression [J]. J South Med Univ, 2024, 44(8): 1431-1440.
- [60] 陈舒, 张静蕾, 荣康, 等. 厚朴三物汤通过调节 Rab27a 表达抑制外泌体分泌抗结直肠癌 [EB/OL]. (2024-09-03) [2024-09-09]. <https://kns.cnki.net/kcms/Detail/Detail.aspx?doi=41.1411.R.20240902.1612.016>.
CHEN S, ZHANG J L, RONG K, et al. Magnolia Sanwu decoction inhibits exosome secretion by regulating Rab27a expression against colorectal cancer [EB/OL]. (2024-09-03) [2024-09-09]. <https://kns.cnki.net/kcms/Detail/Detail.aspx?doi=41.1411.R.20240902.1612.016>.
- [61] MORATALLA R, KHAIRNAR A, SIMOLA N, et al. Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms [J]. Prog Neurobiol, 2017, 155: 149-170.
- [62] 倪桐, 朱莉, 陈腾. 外泌体 microRNA 在药物成瘾中作用的研究进展和应用前景 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2022, 31(3): 172-176, 182.
- NI T, ZHU L, CHEN T. Research progress and application of exosome-derived microRNA in drug addiction [J]. Chin J Drug Depend, 2022, 31(3): 172-176, 182.
- [63] YUAN C, SU H, CHEN T, et al. The effect of intermittent theta burst stimulation (iTBS) in patients with alcohol use disorder: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 210.
- [64] MA C L, LI L, YANG G M, et al. Neuroprotective effect of gastrodin in methamphetamine-induced apoptosis through regulating cAMP/PKA/CREB pathway in cortical neuron [J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(8): 1118-1129.
- [65] GONZALEZ-CUEVAS G, MARTIN-FARDON R, KERR T M, et al. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle [J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(10): 2036-2045.
- [66] XU D D, HOEVEN R, RONG R, et al. Rhynchophylline protects cultured rat neurons against methamphetamine cytotoxicity [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 636091.
- [67] YANG G M, LI L, XUE F L, et al. The potential role of PKA/CREB signaling pathway concerned with gastrodin administration on methamphetamine-induced conditioned place preference rats and SH-SY5Y cell line [J]. Neurotox Res, 2020, 37(4): 926-935.
- [68] 薛凤麟, 洪仕君, 曾晓峰, 等. 天麻素注射液通过调节背侧纹状体 miR-30a 表达改善大鼠甲基苯丙胺成瘾的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 85-89.
XUE F L, HONG S J, ZENG X F, et al. Effect of gastrodin injection on improving methamphetamine addiction in rats by regulating the expression of miR-30a in dorsal Striatum [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(1): 85-89.
- [69] 王卢. 血浆外泌体 miR-30a-5p 和 miR-21-5p 在 AIS 患者取栓后的表达与预后研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2022.
WANG L. Prognosis and expression of plasma exosomal miR-30a-5p and miR-21-5p after thrombectomy in AIS patients [D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2022.
- [70] YOO J H, HA T W, HONG J T, et al. Rhynchophylline, one of major constituents of *Uncariae Ramulus et Uncus* enhances pentobarbital-induced sleep behaviors and rapid eye movement sleep in rodents [J]. Nat Prod Sci, 2016, 22(4): 263.
- [71] JIANG M, CHEN Y, LI C, et al. Inhibiting effects of rhynchophylline on zebrafish methamphetamine dependence are associated with amelioration of neurotransmitters content and down-regulation of TH and NR2B expression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 68: 31-43.
- [72] 李汉成, 林泽鑫, 蒋昭, 等. 钩藤碱对甲基苯丙胺依赖大鼠位置偏爱和血清外泌体 miRNAs 表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1137-1141.
LI H C, LIN Z X, JIANG Z, et al. Effects of rhynchophylline on conditioned place preference and expression of serum exosome

miRNAs in methamphetamine-dependent rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(8): 1137-1141.

[73] KALIVAS P W, VOLKOW N D. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity [J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(10): 974-986.

[74] SMITH A C W, KENNY P J. MicroRNAs regulate synaptic plasticity underlying drug addiction [J]. Genes Brain Behav, 2018, 17(3): e12424.

[75] SHARMA H, CHINNAPPAN M, AGARWAL S, et al. Macrophage-derived extracellular vesicles mediate smooth muscle hyperplasia: role of altered miRNA cargo in response to HIV infection and substance abuse [J]. FASEB J, 2018, 32(9): 5174-5185.

[76] SUN L L, DUAN M J, MA J C, et al. Myocardial infarction-induced hippocampal microtubule damage by cardiac originating microRNA-1 in mice [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 120: 12-27.

[77] 石振金, 张瑞林, 王一航, 等. MicroRNA-132 和 Mecp2 在甲基苯丙胺依赖中的作用 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 73-78.

SHI Z J, ZHANG R L, WANG Y H, et al. Role of microRNA-132 and Mecp2 in methamphetamine dependence [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(1): 73-78.

[收稿日期]2024-06-27

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》不接受重复投稿说明

本刊严格执行国家有关科研诚信建设的相关规定及标准,包括但不限于《CY/T 174-2019:学术出版规范 期刊学术不端行为界定》、《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》(国务院公报 2018 年第 17 号)、《发表学术论文“五不准”》(科协发组字[2015]98 号)等,严肃对待各种学术不端行为。

本刊不接受重复发表(包括不同语种),也不允许作者一稿多投。具体表现形式包括:
重复发表:

- a) 不加引注或说明,在论文中使用自己(或自己作为作者之一)已发表文献中的内容。
- b) 在不做任何说明的情况下,摘取多篇自己(或自己作为作者之一)已发表文献中的部分内容,拼接成一篇新论文后再次发表。
- c) 被允许的二次发表不说明首次发表出处。
- d) 不加引注或说明地在多篇论文中重复使用一次调查、一个实验的数据等。
- e) 将实质上基于同一实验或研究的论文,每次补充少量数据或资料后,多次发表方法、结论等相似或雷同的论文。
- f) 合作者就同一调查、实验、结果等,发表数据、方法、结论等明显相似或雷同的论文。

- 一稿多投:
- a) 将同一篇论文同时投给多个期刊。
 - b) 在首次投稿的约定回复期内,将论文再次投给其他期刊。
 - c) 在未接到期刊确认撤稿的正式通知前,将稿件投给其他期刊。
 - d) 将只有微小差别的多篇论文,同时投给多个期刊。
 - e) 在收到首次投稿期刊回复之前或在约定期内,对论文进行稍微修改后,投给其他期刊。
 - f) 在不做任何说明的情况下,将自己(或自己作为作者之一)已经发表论文,原封不动或做些微修改后再次投稿。

若存在以上问题,一经查实,编辑部有责任揭露,给予书面警告,拒绝发表有其署名的文稿,通知其所在单位,并在我刊公开曝光。

《中国比较医学杂志》编辑部