

综述

甲基苯丙胺使用和成瘾的表观遗传研究进展

成英杰, 孙倩倩, 赵 敏

上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质依赖与成瘾科, 上海 200030

[摘要] 甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH) 是一种中枢神经系统兴奋剂, 具有很强的成瘾性和神经毒性。但是, METH 成瘾的机制尚不明确。表观遗传可以在不影响 DNA 序列的情况下调控基因表达, 是近年来的研究热点。越来越多的研究发现, 表观遗传可能参与 METH 引起的脑结构和功能改变。该发现为探索 METH 成瘾的机制提供了新的思路。该文就甲基苯丙胺使用和成瘾的表观遗传研究进展进行综述。

[关键词] 甲基苯丙胺; 成瘾; 组蛋白修饰; DNA 甲基化; 非编码 RNA

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.08.016 **[中图分类号]** R749.6 **[文献标志码]** A

Research progress in epigenetics in methamphetamine use and addiction

CHENG Ying-jie, SUN Qian-qian, ZHAO Min

Department of Substance Dependence and Addiction, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Methamphetamine is a central nerve psychostimulant with strong addictive effects and neurotoxicity. However, the mechanism of methamphetamine addiction is still unknown. Epigenetics regulates gene expression without influencing DNA sequence and is a research hotspot in recent years. Increasing researches indicate that epigenetics may participate in methamphetamine-induced brain structure and function alterations. This may provide new insights for exploring the pathogenesis of methamphetamine addiction. This article reviews the advances of epigenetic researches related to methamphetamine use and addiction.

[Key words] methamphetamine (METH); addiction; histone modification; DNA methylation; non-coding RNA

甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH) 是一种苯丙胺类兴奋剂 (amphetamine-type stimulants, ATS), 近年来已成为我国滥用人数最多的合成毒品之一。长期使用 METH 会导致成瘾, 造成精神障碍和认知损害^[1]。药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病, 与遗传、神经发育和社会心理等因素密切相关。成瘾物质会引起多个脑区神经环路的可塑性改变, 伴随脑功能包括奖赏、认知和情感等的改变^[2]。

表观遗传学的概念, 最初用来描述相同基因组背景下的表型变化^[3]。现在通常指在 DNA 序列不发生变化的前提下, 基因表达改变而产生的可以遗传的表型^[4]。表观遗传主要包括组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA 等, 可能参与调控神经发育、学习和记忆等过程。目前的研究认为表观遗传与神经精神疾病的发生密切相关, 包括阿尔茨海默病、抑郁症、精神分裂症和物质成瘾等^[5-6]。本文对 METH 成瘾的表观遗传研究进行综述。

1 组蛋白修饰

真核细胞染色质的基本亚单位是核小体。核小体由长约 146 bp 的 DNA 缠绕在由组蛋白组成的八聚体 (组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 各 2 个) 上形成^[7]。组蛋白尾部的氨基酸残基是发生修饰的主要部位, 包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等。成瘾相关组蛋白修饰研究较多的是组蛋白乙酰化和甲基化。

1.1 组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化是最常见的一种修饰形式, 主要发生在组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸残基上。组蛋白乙酰化会使组蛋白与 DNA 解离, 转录因子与 DNA 结合从而激活转录, 去乙酰化则会抑制转录。两者的动态平衡受到组蛋白乙酰转移酶和去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 的共同调控^[8]。

[基金项目] 国家自然科学基金 (81771436); 上海市卫生和计划生育委员会“重中之重”临床重点学科建设项目 (2017ZZ02021)。

[作者简介] 成英杰 (1996—), 女, 博士生; 电子信箱: chengyj16@163.com。

[通信作者] 赵 敏, 电子信箱: drminzhao@gmail.com。

[Funding Information] National Nature Science Foundation of China (81771436); Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (2017ZZ02021)。

[Corresponding Author] ZHAO Min, E-mail: drminzhao@gmail.com。

METH可以通过影响HDACs,改变脑内的组蛋白乙酰化。单次给药后大鼠伏隔核内HDAC1水平降低,引起组蛋白H4赖氨酸5位(H4K5)和8位(H4K8)乙酰化增加。HDAC2表达增加,导致H3K9、H3K18和H4K16乙酰化减少^[9]。同时,H4乙酰化的增加可能与METH诱导的基因表达增加有关,包括促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin-releasing factor, *Crh*),胆囊收缩素(cholecystokinin, *Cck*)以及立早基因*c-fos*, *fos-b*和*c-jun*等。METH诱导的*Hdac*变化还存在时间效应和脑区特异性。单次用药后大鼠前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)中*Hdac1*和*Hdac2*减少,长期使用下*Hdac2*和*Hdac4*减少。戒断期*Hdac2*水平恢复正常,而*Hdac4*和*Hdac5*表达下降^[10]。伏隔核中的变化有所不同,单次给药导致*Hdac1*减少,但*Hdac2*表达增加^[9]。这些结果提示,在METH成瘾的过程中,METH可能影响不同的*Hdac*表达。这可能与不同*Hdac*的结合位点和调控作用存在差异有关,需要进一步研究明确。

METH引起的H4去乙酰化可能与谷氨酸受体改变有关^[11]。长期滥用METH的大鼠纹状体内,甲基CpG结合蛋白2(methyl-CpG binding, MeCP2)、REST辅助抑制因子(REST corepressor, CoREST)和HDAC2共同形成转录抑制复合物,导致 α -氨基羟甲基异噁唑丙酸(AMPA)受体亚单位谷氨酸受体1(glutamate ionotropic receptor AMPA α 1, *GluA1*)和*GluA2*增强子或启动子上的H4K5、K12和K16低乙酰化,*GluA1*和*GluA2*表达减少。MeCP2、HDAC1和转录抑制因子(RE1 silencing transcription factor, REST)结合,N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体亚单位谷氨酸受体1(glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 1, *GluN1*)启动子H4乙酰化水平降低,*GluN1*表达减少。HDAC抑制剂丙戊酸(valproate, VPA)可以抑制HDAC1和HDAC2,阻断METH诱导的H4去乙酰化和谷氨酸受体减少。因而,HDAC抑制剂(HDAC inhibitor, HDACi)可能对METH引起的谷氨酸受体表达异常及精神症状有一定治疗作用。

研究表明HDACi可以影响METH成瘾行为,但是目前的研究结果并不一致^[12]。VPA与METH联用可以抑制METH诱发的行为敏化^[13-14];而丁酸钠(sodium butyrate, NaB)会促进METH诱导的活动增多^[15]。NaB还可以促进METH诱导条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)的建立,消退期间使用NaB会促进CPP消退及阻止CPP恢复^[16]。研究结果的差异可能与2个因素有关:一方面,VPA和NaB都是非选择性HDACi,抑制的HDAC并不相同;另一方面,一些

HDACi可能还有其他作用,例如VPA可以增强 γ 氨基丁酸能神经传递^[13]。HDACi对METH成瘾行为的作用及其作用方式,还需要进一步研究阐明。

1.2 组蛋白甲基化

组蛋白甲基化可以发生在很多碱性残基上,主要包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。相比乙酰化,组蛋白甲基化对基因表达的调控作用更为复杂,既有激活转录又有抑制转录的甲基化,主要取决于甲基化位点和甲基的数目^[17]。例如,H3K4与转录激活高度相关,而H3K9和K27通常起抑制作用。组蛋白甲基化也是一个可逆的过程,由组蛋白甲基转移酶和去甲基酶共同调控^[7]。目前,对于METH成瘾中组蛋白甲基化的研究比较有限。戒断早期,大鼠纹状体内组蛋白H3赖氨酸4位三甲基化(H3K4me3)显著增加,然后逐渐下降,在戒断1个月左右恢复正常水平^[18]。H3K4me3通常促进转录,在METH诱导的行为敏化和CPP中可能有重要作用^[19-20]。间断性给药的小鼠边缘前脑中CC趋化因子受体2(C-C chemokine receptor 2, *Ccr2*)启动子上H3K4me3显著增加,*Ccr2*表达水平升高,进而促进METH诱导的行为敏化^[20]。在CPP的建立阶段,METH改变了大鼠伏隔核内甲基转移酶[lysine (K)-specific methyltransferase 2A, *Mll1*]和去甲基酶[lysine (K)-specific demethylase 5C, *Kdm5c*]的表达,导致催产素受体(oxytocin receptor, *Oxtr*)和*Fos*启动子上的H3K4me3增加,*Oxtr*和*Fos*表达上调。降低*Mll1*的表达可以减少H3K4me3及基因表达,破坏成瘾记忆,抑制*Kdm5c*则有相反的作用^[19]。这些研究提示,H3K4me3可能参与METH诱导的转录变化和成瘾行为,而其他位点的组蛋白甲基化在METH成瘾中的作用尚不明确。

2 DNA甲基化

DNA甲基化是将甲基转移到胞嘧啶的C5位置形成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mC),主要是在富含CG的区域,即CpG岛^[21]。DNA甲基化是由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化的,包括DNMT1、DNMT3a和DNMT3b等^[22]。通过招募转录抑制复合体或者阻止转录因子与DNA的结合,DNA甲基化可以抑制基因转录^[23]。

METH会影响脑内DNMTs的表达,导致多个脑区的DNA甲基化发生改变,包括前额叶、伏隔核、纹状体、海马和黑质等^[24-27]。DNA甲基化可能参与METH诱导的

基因表达变化,如小鼠额叶中的细胞骨架活性调节蛋白(activity regulated cytoskeletal-associated protein, *Arc*)和*Fos*,以及海马中的Kruppel样因子(kruppel-like factor 10, *Klf10*)和*Nr4a1* [28-29]。另外,METH诱导大鼠PFC中的脑源性神经营养因子增加,可能与CpG岛DNA甲基化减少有关 [26]。

部分基因的DNA甲基化改变可能与METH诱导的行为异常和认知障碍密切相关。滥用METH的大鼠纹状体和黑质内突触核蛋白 α (synuclein alpha, *Snca*)启动子的MeCP2和DNMT1减少,DNA甲基化水平下降,*Snca*编码的突触核蛋白 α 显著增加 [25,30]。纹状体中,这种改变可以持续到戒断后21 d [25]。突触核蛋白 α 表达增强与帕金森病患者的神经元丢失和运动障碍有关,因而可能与METH滥用增加患帕金森病的风险有关 [31-32]。METH还会引起小鼠认知记忆受损和空间记忆增强,可能与PFC和海马中突触素(synaptophysin, *Syn*)的变化有关 [27]。*Syn*编码突触素蛋白,主要调节突触形成和长时程增强,其缺失会导致认知障碍。PFC中,METH诱导DNMTs和MeCP2增加,导致*Syn*启动子DNA甲基化水平升高,*Syn*表达下调。海马中的变化则与PFC相反。催产素(oxytocin, OT)可以使DNMTs和MeCP2恢复正常水平,维持*Syn*稳定转录,阻断METH引起的认知功能改变。另外,有研究 [33]指出OT还可以抑制METH诱导的CPP建立和恢复,促进CPP消退。这些结果表明,OT可能是治疗METH诱导学习记忆损伤的候选药物。

目前,大多数研究认为METH是通过改变DNMTs影响DNA甲基化水平的。但是,有研究 [34]发现METH还可以减少DNA羟甲基化,使得DNA甲基化水平相对升高。这可能是通过增加10-11易位蛋白(ten-eleven translocation, TET)引起的。TET抑制剂可以阻止DNA羟甲基化,抑制METH激活的转录反应。成瘾与未成瘾大鼠的伏隔核中羟甲基化峰有显著差异,主要发生在一些钾通道编码基因上。同时,未成瘾组大鼠伏隔核中钾通道基因和蛋白表达增加 [35]。对DNA甲基化和羟甲基化水平进行单独检测,可能有助于进一步阐明两者在METH成瘾中的作用。

3 非编码RNA

人类基因组的大多数转录本不编码蛋白质,通常被称为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA) [36]。近些年来,越来越多的研究发现ncRNA参与多种生物学过程,在正常发育和多种疾病中都有重要的调节作用 [37]。根据

其生物学功能,ncRNA可以分为2类——管家型和调节型。管家型ncRNA在细胞中广泛表达,负责调节细胞的一般功能,包括核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)和转运RNA(transfer RNA, tRNA)等。调节型RNA在表观遗传、转录和转录后水平发挥着调控基因表达的重要作用,包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等 [38]。

3.1 miRNA

在ncRNA中,miRNA是研究得最多的。miRNA含22~23个核苷酸(nucleotide, nt),通常与靶mRNA的3'端种子区互补配对,降解mRNA或抑制翻译,从而沉默基因表达 [39]。METH使用可以引起啮齿类动物脑内miRNA的广泛改变。METH成瘾小鼠的伏隔核中45个miRNA表达改变(44个上调和1个下调),包括miR-124-3p、miR-29c-3p、miR-138等 [40]。过量用药的大鼠PFC中26个miRNA差异表达(13个上调和13个下调),包括miR-195、miR-222、miR-24等 [41]。戒断14 d的大鼠伏隔核中也检测到了78个差异表达的miRNA(71个下调和7个上调) [42]。这些结果提示,miRNA可能参与了METH成瘾的发展,持续改变的miRNA可能与成瘾行为的维持有关。

部分miRNA可能会通过调控突触可塑性介导METH成瘾,如miR-181和miR-134。miR-181a及谷氨酸受体可能在METH成瘾发展过程中有重要作用。METH滥用者外周血中miR-181a显著降低,其调控的*GluA2*增加 [43]。长期使用METH的大鼠伏隔核中miR-181a表达上调,可能会抑制*GluA2*表达并影响谷氨酸突触传递 [44]。而大鼠血清外泌体中miR-181a-5p的增加,可能与METH的奖赏效应和CPP形成有关 [45]。METH成瘾行为的维持可能与miR-134及LIM激酶1(LIM domain kinase 1, *Limk1*)的作用有关。过量使用METH的大鼠背侧纹状体中miR-134增加,进而抑制*Limk1*表达,参与调控突触可塑性 [46-47]。进一步研究发现,降低miR-134的表达可以减少大鼠的觅药行为和METH的使用量。因而,抑制miR-181和miR-134可能会对METH的戒断和预防复吸有一定作用。

miRNA可以靶向调控炎症因子和凋亡相关基因,可能与METH引起的神经毒性有关。用METH处理小鼠小胶质细胞后,早期miR-143表达减少,凋亡调控基因(p53 up-regulated modulator of apoptosis, *PUMA*)的蛋白表达增加,进而激活炎症小体(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3),导致小胶质细胞活化 [48]。METH持续作用下,miR-143作用于促凋亡基因(BCL2 binding

component, *Bbc3*), 通过对凋亡和自噬的双重调控, 参与 METH 诱导的小胶质细胞死亡过程^[49]。在小胶质细胞中过表达 miR-142a-3p 和 miR-155-5p 可以作用于泛素连接酶基因 (*pellino1*, *Peli1*), 阻止 p38/MAPK、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路及白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的激活, 从而抑制神经炎症的发生^[50]。因而, 这些炎症相关 miRNA 可能是 METH 诱导神经炎症的关键因子, 可以作为 METH 神经毒性的标志物和治疗靶点。

血液中的部分 miRNA 可以稳定存在, 作为疾病诊断和预后评估的生物标志物^[39]。在 METH 成瘾中, 关于滥用者血浆 miRNA 表达谱的研究并不多。Zhao 等^[51]利用微阵列对 METH 滥用者外周血单核细胞进行筛选后, 发现 4 个 miRNA 表达显著降低, 包括 miR-181a、miR-15b、miR-let-7e、miR-let-7d 等, 且其表达水平与用药次数呈负相关。Gu 等^[52]也发现与正常对照相比, METH 滥用者的血清中有 109 个 miRNA 发生显著变化, 包括 miR-496-3p、miR-194-5p、miR-200b-3p 和 miR-181a-5p 等。这些循环中改变的 miRNA 有望作为成瘾新的外周标志物, 但是向临床转化还需要进一步研究。

3.2 其他 ncRNA

lncRNA 是长度超过 200 nt 的 ncRNA, 是迄今为止人类基因组中注释的最大一类 ncRNA^[53]。虽然大多数 lncRNA 的功能尚不清楚, 但是已经有很多研究表明 lncRNA 可以在转录和转录后水平调控基因的表达^[54]。高通量测序发现, METH 诱导小鼠运动敏化和成瘾的同时, 伏隔核内大量 lncRNA 的表达都有显著改变并且下调的 lncRNA 居多^[55]。在体外实验中也发现 METH 处理的神经元中多个 lncRNA 发生改变, 可能与 METH 诱导的神经元凋亡有关^[56]。另外, lncRNA *Gomafu* [又称为 *Miat* (myocardial infarction associated transcript)] 敲除后小鼠对 METH 的反应有所增强, 可能与伏隔核内多巴胺释放

增多有关^[57]。

circRNA 是一类独特的内源性 ncRNA, 呈闭环结构, 100~10 000 nt。circRNA 在发育过程中的各种组织都有不同程度的表达, 尤其是大脑。因而, circRNA 在神经系统疾病的发生和发展中可能有重要的作用^[58]。到目前为止, 与 METH 相关的 circRNA 研究比较少。Li 等^[59]在体外实验中发现了 119 个表达上调和 44 个下调的 circRNA, 并且通过小鼠 CPP 实验验证了 circHomer1 可能与 METH 成瘾有关。另外, 敲除 circHomer1 还可以通过抑制 *Bbc3* 的表达, 减轻 METH 诱导的神经损伤。

4 小结与展望

METH 使用会引起中枢神经系统的表观遗传变化, 包括组蛋白修饰、DNA 甲基化、非编码 RNA 改变等。表观遗传可以调控基因表达, 引起奖赏环路的适应性改变, 促进成瘾行为的发展。表观遗传修饰酶可能是治疗成瘾的潜在靶点, 如 HDACs 和 DNMTs。外周的 miRNA 可以作为成瘾的生物标志物。但是, 目前的研究具有一定局限性。首先, 动物研究采用的给药方案不同, 因而结论有较大差异。自我给药是最接近人类用药的模式, 可以更好地模拟成瘾的过程, 获得稳定的实验结果。其次, 大脑不同区域的基因表达有特异性。研究不同脑区之间的差异, 可以更好地理解 METH 成瘾的发生机制。最后, 基因表达是由多种表观遗传共同调控的。但是, 大多数研究只关注一种表观遗传变化。高通量技术和生物信息学分析工具的发展, 有助于揭示表观遗传与转录之间的调控作用。综上所述, 现有的研究提示表观遗传可能是 METH 成瘾中基因表达和行为改变的关键, 但是其调控过程还需要进一步研究。对 METH 成瘾中表观遗传变化的研究, 将有助于明确 METH 成瘾的分子机制, 为寻找新的标志物和有效的干预靶点提供理论依据。

参·考·文·献

- [1] Chan B, Freeman M, Kondo K, et al. Pharmacotherapy for methamphetamine/amphetamine use disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Addiction*, 2019, 114(12):2122-2136.
- [2] Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction[J]. *Cell*, 2015, 162(4): 712-725.
- [3] Waddington CH. The epigenotype [J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(1): 10-13.
- [4] Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, et al. Cancer epigenetics: moving forward[J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(6): e1007362.
- [5] Hwang JY, Aromolaran KA, Zukin RS. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(6): 347-361.
- [6] Feng J, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(4): 521-528.
- [7] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705.
- [8] Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(4): a018713.
- [9] Martin TA, Jayanthi S, McCoy MT, et al. Methamphetamine causes differential alterations in gene expression and patterns of histone acetylation/hypoacetylation in the rat nucleus accumbens[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34236.
- [10] Li H, Li F, Wu N, et al. Methamphetamine induces dynamic changes of

- histone deacetylases in different phases of behavioral sensitization[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(9): 874-876.
- [11] Jayanthi S, McCoy MT, Chen B, et al. Methamphetamine downregulates striatal glutamate receptors *via* diverse epigenetic mechanisms[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(1): 47-56.
 - [12] Godino A, Jayanthi S, Cadet JL. Epigenetic landscape of amphetamine and methamphetamine addiction in rodents[J]. *Epigenetics*, 2015, 10(7): 574-580.
 - [13] Li JX, Han R, Deng YP, et al. Different effects of valproate on methamphetamine- and cocaine-induced behavioral sensitization in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 161(1): 125-132.
 - [14] Coccorello R, Caprioli A, Ghirardi O, et al. Valproate and acetyl-L-carnitine prevent methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1122: 260-275.
 - [15] Harkness JH, Hitzemann RJ, Edmunds S, et al. Effects of sodium butyrate on methamphetamine-sensitized locomotor activity[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 239: 139-147.
 - [16] Zhu J, Zhao N, Chen Y, et al. Sodium butyrate modulates a methamphetamine-induced conditioned place preference [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(4): 1044-1052.
 - [17] Greer EL, Shi Y. Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(5): 343-357.
 - [18] Krasnova IN, Chiflikyan M, Justinova Z, et al. CREB phosphorylation regulates striatal transcriptional responses in the self-administration model of methamphetamine addiction in the rat[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 58: 132-143.
 - [19] Aguilar-Valles A, Vaissière T, Griggs EM, et al. Methamphetamine-associated memory is regulated by a writer and an eraser of permissive histone methylation[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(1): 57-65.
 - [20] Ikegami D, Narita M, Imai S, et al. Epigenetic modulation at the *CCR2* gene correlates with the maintenance of behavioral sensitization to methamphetamine [J]. *Addict Biol*, 2010, 15(3): 358-361.
 - [21] González B, Jayanthi S, Gomez N, et al. Repeated methamphetamine and modafinil induce differential cognitive effects and specific histone acetylation and DNA methylation profiles in the mouse medial prefrontal cortex[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 82: 1-11.
 - [22] Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(2): 81-92.
 - [23] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38.
 - [24] Itzhak Y, Ergui I, Young JI. Long-term parental methamphetamine exposure of mice influences behavior and hippocampal DNA methylation of the offspring[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(2): 232-239.
 - [25] Biagioni F, Ferese R, Limanaqi F, et al. Methamphetamine persistently increases alpha-synuclein and suppresses gene promoter methylation within striatal neurons[J]. *Brain Res*, 2019, 1719: 157-175.
 - [26] Salehzadeh SA, Mohammadian A, Salimi F. Effect of chronic methamphetamine injection on levels of *BDNF* mRNA and its CpG island methylation in prefrontal cortex of rats[J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 48: 101884.
 - [27] 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.
 - [28] Yuka KS, Nishizawa D, Hasegawa J, et al. A single medical marker for diagnosis of methamphetamine addiction: DNA methylation of *SHATI/NAT8L* promoter sites from patient blood[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(2): 260-264.
 - [29] Cheng MC, Hsu SH, Chen CH. Chronic methamphetamine treatment reduces the expression of synaptic plasticity genes and changes their DNA methylation status in the mouse brain[J]. *Brain Res*, 2015, 1629: 126-134.
 - [30] 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.
 - [31] Lee HJ, Bae EJ, Lee SJ. Extracellular alpha-synuclein: a novel and crucial factor in Lewy body diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 92-98.
 - [32] Callaghan RC, Cunningham JK, Sajeev G, et al. Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(14): 2333-2339.
 - [33] Qi J, Yang JY, Wang F, et al. Effects of oxytocin on methamphetamine-induced conditioned place preference and the possible role of glutamatergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex of mice in reinstatement [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(5): 856-865.
 - [34] Jayanthi S, Gonzalez B, McCoy MT, et al. Methamphetamine induces TET1- and TET3-dependent DNA hydroxymethylation of *crh* and *avp* genes in the rat nucleus accumbens[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 5154-5166.
 - [35] Cadet JL, Brannock C, Krasnova IN, et al. Genome-wide DNA hydroxymethylation identifies potassium channels in the nucleus accumbens as discriminators of methamphetamine addiction and abstinence[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(8): 1196-1204.
 - [36] Eddy SR. Non-coding RNA genes and the modern RNA world[J]. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(12): 919-929.
 - [37] Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 77-94.
 - [38] Fu XD. Non-coding RNA: a new frontier in regulatory biology[J]. *Natl Sci Rev*, 2014, 1(2): 190-204.
 - [39] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
 - [40] 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.
 - [41] Du HY, Cao DN, Chen Y, et al. Alterations of prefrontal cortical microRNAs in methamphetamine self-administering rats: from controlled drug intake to escalated drug intake[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 611: 21-27.
 - [42] Bosch PJ, Benton MC, Macartney-Coxson D, et al. mRNA and microRNA analysis reveals modulation of biochemical pathways related to addiction in the ventral tegmental area of methamphetamine self-administering rats[J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 43.
 - [43] Zhang K, Wang Q, Jing X, et al. miR-181a is a negative regulator of GRIA2 in methamphetamine-use disorder[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35691.
 - [44] Sim MS, Soga T, Pandey V, et al. MicroRNA expression signature of methamphetamine use and addiction in the rat nucleus accumbens[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(6): 1767-1783.
 - [45] 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.
 - [46] Shi JJ, Cao DN, Liu HF, et al. Dorsolateral striatal miR-134 modulates excessive methamphetamine intake in self-administering rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4): 1029-1041.
 - [47] Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, et al. Regulation of spine morphology and synaptic function by LIMK and the actin cytoskeleton[J]. *Rev Neurosci*, 2003, 14(3): 233-240.
 - [48] Du LF, 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.
 - [49] Zhang Y, Shen K, Bai Y, et al. Mir143-BBC₃ cascade reduces microglial survival *via* interplay between apoptosis and autophagy: implications for methamphetamine-mediated neurotoxicity[J]. *Autophagy*, 2016, 12(9): 1538-1559.
 - [50] Yu G, Song Y, Xie C, et al. MiR-142a-3p and miR-155-5p reduce methamphetamine-induced inflammation: role of the target protein Pel1[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 145-153.
 - [51] Zhao Y, Zhang K, Jiang H, et al. Decreased expression of plasma microRNA in patients with methamphetamine (MA) use disorder[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016, 11(3): 542-548.
 - [52] Gu WJ, Zhang C, Zhong Y, et al. Altered serum microRNA expression profile in subjects with heroin and methamphetamine use disorder[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109918.
 - [53] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775-1789.
 - [54] Kornienko AE, Guenzl PM, Barlow DP, et al. Gene regulation by the act of long non-coding RNA transcription[J]. *BMC Biol*, 2013, 11: 59.
 - [55] Zhu L, Zhu J, Liu Y, et al. Methamphetamine induces alterations in the long non-coding RNAs expression profile in the nucleus accumbens of the mouse[J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 18.
 - [56] Xiong K, Long L, Zhang X, et al. Overview of long non-coding RNA and mRNA expression in response to methamphetamine treatment *in vitro* [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 44: 1-10.
 - [57] Ip JY, Sone M, Nashiki C, et al. Gomafu lncRNA knockout mice exhibit mild hyperactivity with enhanced responsiveness to the psychostimulant methamphetamine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27204.
 - [58] Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glazar P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(5): 870-885.
 - [59] Li J, Shi Q, Wang Q, et al. Profiling circular RNA in methamphetamine-treated primary cortical neurons identified novel circRNAs related to methamphetamine addiction[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 146-153.

[收稿日期] 2020-08-08

[本文编辑] 吴 洋

