

环状 RNA 在抑郁症中的研究进展

谭桂凤, 肖颂华, 张 涵, 冯文辉, 刘中霖*

(中山大学 孙逸仙纪念医院 神经科, 中国广东 广州 510120)

摘 要: 环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一类通过非经典方式反向剪接形成的环状非编码 RNA, 在生物体内表达丰富, 具有高度保守性、组织发育阶段特异性, 且较线性 RNA 更稳定, 可发挥基因表达调控、细胞通信、蛋白质翻译等多种生物功能。近来研究表明, 在抑郁症模型动物研究中, circRNA 能够影响星形胶质细胞、小胶质细胞的激活和功能, 与神经元发育、突触生长以及神经生长因子表达水平等有关。在临床研究中, circRNA 有助于抑郁症的诊断及疗效评估。本文就 circRNA 的生物学特征和功能及其在抑郁症研究中的进展进行综述。

关键词: 环状 RNA (circRNA); 抑郁症; 生物标记物; 诊断; 疗效评估

中图分类号: Q426, R749.99

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2021)06-0509-05

Research Progress of Circular RNAs in Depression

TAN Gui-feng, XIAO Song-hua, ZHANG Han, FENG Wen-hui, LIU Zhong-lin*

(Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong, China)

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are a kind of circular non-coding RNAs, formed by non-classical reverse splicing. They are expressed abundantly in organisms, highly conservative, specific in tissues and developmental stages, and more stable than linear RNA. They play a variety of biological functions, such as gene epigenetic regulation, cell communication, protein translation, etc. Recent studies have shown that, in animal models of depression, circRNAs can affect the activation and function of astrocytes and microglia, and are even related to neuronal development, synaptic growth and expression of nerve growth factors. This article reviews the biological characteristics and functions of circRNAs and their research progress in depression.

Key words: circular RNA (circRNA); depression; biomarkers; diagnosis; evaluation of curative effect

(*Life Science Research*, 2021, 25(6): 509~513)

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一类以显著而持久的兴趣减退或是情感低落为主要临床特征的情感障碍, 并伴有认知、行为、生物学紊乱和躯体症状, 其共病心血管疾病、消化系统疾病、糖尿病的概率明显高于正常人群^[1-3], 具有高患病率、高致残率、高自杀率的特点, 不仅给护理人员造成巨大的精神压力, 同时也给社会和家庭带来了沉重的经济负担。据世界卫生组织调查估计, 2020 年抑郁症将成为仅次于心血管疾病的第二大致残性疾病, 到 2030 年抑郁症的发病

率将跃居首位, 成为全球亟需解决的精神障碍^[4]。但目前为止, 尚无肯定的生物学标记物用于抑郁症的诊断, 其治疗主要针对临床症状, 因此积极探索有效且简便可靠的生物学标记物对抑郁症的诊疗及预防至关重要。

抑郁症的发生发展是一个复杂的过程。人们普遍认为其是遗传因素和环境因素相互作用导致的疾病, 但抑郁症的具体发病机制尚不十分清楚。神经病理学研究提示, 大脑功能受损和突触可塑性改变可能导致抑郁症发生^[5]。但单一的机制

收稿日期: 2020-12-23; 修回日期: 2021-03-19

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2017A030313490, 2018A030313427); 广州市科技计划项目(202002030393)

作者简介: 谭桂凤(1995—), 女, 湖南衡阳人, 硕士研究生, 主要从事神经心理学研究; * 通信作者: 刘中霖(1975—), 男, 安徽马鞍山人, 中山大学孙逸仙纪念医院教授, 主要从事神经心理方面的研究, Tel: 020-81332621, E-mail: zhonglinliu@126.com。

无法解释抑郁症的发病机理。近年来分子遗传学研究认为,环境因素和不良成长历程可能导致抑郁症患者某些特定的基因发生表观遗传改变,并相互作用导致神经元功能异常和突触可塑性改变等^[6]。此外,有许多研究发现了抑郁症的表观遗传生物标记,如长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)、微 RNA (microRNA, miRNA) 和 DNA 甲基化^[7-9]。近几年,环状 RNA (circular RNA, circRNA) 在抑郁症中的作用备受关注,抑郁症模型动物研究及临床研究结果表明: circRNA 在抑郁症发生发展中发挥重要作用,可能成为抑郁症的表观遗传生物标记或药物治疗靶点^[10]。本文主要就 circRNA 的生物学特征和功能及其在抑郁症研究中的进展进行综述。

1 circRNA 简述

circRNA 是一类通过非经典方式反向剪接形成的,以共价键形成环形结构的内源性非编码 RNA 分子,分布广泛且种类丰富,具有高度保守性^[11]和组织发育阶段特异性^[12]。同时, circRNA 是闭合环状分子,没有 5'端帽结构和 3'端多聚腺苷尾巴,因此可以抵抗 RNA 外切酶和分支酶降解,较其他线性 RNA 更加稳定,半衰期大约是信使 RNA (message RNA, mRNA) 的 5 倍。circRNA 作为一类广泛表达的非编码 RNA,其生物学功能主要包括以下 3 个方面: 1) 对 miRNA 的海绵吸附作用。miRNA 是一类非编码线性 RNA 分子,可通过碱基互补配对方式负性调节靶基因 mRNA 表达。通常,每个 circRNA 包含多个 miRNA 结合位点,可以作为竞争性内源 RNA 海绵吸附 miRNA,从而影响 miRNA 对靶基因 mRNA 的调控。例如: circDYM 通过吸附 miR-9 调节小胶质细胞活性并改善小鼠的抑郁样行为^[13]; 2) 与 RNA 结合蛋白 (RNA-binding protein, RBP) 相互作用。circRNA 与 RBP 结合形成 circRNA-RBP 复合物,进而发挥调控底物功能。例如: circHomer1a 通过与 HuD 相互作用影响突触基因表达和认知功能,从而参与精神分裂症的发生发展^[14]; 3) 翻译功能。传统观点认为 circRNA 为非编码 RNA,但近年也有研究指出 circRNA 可以通过与核糖体结合促进开环表达,从而翻译成具有生物活性的多肽或蛋白质^[15]。circRNA 独特的生物学特征及丰富的生物学功能使其从众多非编码 RNA 中脱颖而出,成为新的研究热点。

2 circRNA 与抑郁症

抑郁症是一类涉及大脑发育及突触可塑性异常的情感性精神障碍,而 circRNA 在哺乳动物大脑中表达丰富且相对保守,具有发育阶段特异性^[12]。此外, circRNA 在神经元形成、发育、增殖、分化以及突触可塑性过程中扮演重要角色,其表达失调与神经精神疾病的发生发展相关^[16]。因此, circRNA 可能通过表观遗传修饰参与抑郁症的发生发展,这为诊断和治疗抑郁症提供了新的思考和方向,有望作为抑郁症诊断、疗效评估和预后的生物标记物,且可能成为抗抑郁药物治疗的新靶点。

2.1 动物水平研究

大量研究表明,神经胶质细胞异常激活及功能障碍与抑郁症病理生理改变有关。在动物水平研究中,通过慢性不可预测应激 (chronic unpredictable stress, CUS) 或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导抑郁症模型小鼠, Zhang 等^[13]发现 circDYM 可以抑制小胶质细胞活化从而显著改善抑郁样症状,其机制可能是 circDYM 通过海绵吸附作用抑制 miR-9 活性,促使下游分子 HECT 结构域 E3 泛素蛋白连接酶 1 (HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 1, HECTD1) 表达增加,随之导致热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 泛素化增加、HSP90 水平减少,从而减少小胶质细胞活化。此外,在 CUS 诱导的抑郁症模型小鼠中, Huang 等^[17]发现 circSTAG1 可以通过与 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 去甲基酶 ALKBH5 结合,减少 ALKBH5 向细胞核的移位,随后促使脂肪酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) mRNA 的 m6A 甲基化增加和 FAAH 水平减少,从而改善星形胶质细胞功能,缓解 CUS 诱导小鼠的抑郁样症状。

另外,诸多研究表明肠道微生物菌群在维持宿主稳态中发挥重要作用,其通过微生物-肠-脑轴不仅可影响神经系统发育和功能,还可调节 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、去甲肾上腺素、多巴胺以及乙酰胆碱等神经递质,从而参与神经精神疾病的发生发展^[18]。近年来,研究发现抑郁症患者和抑郁症模型小鼠的肠道微生物菌群紊乱^[19-21],而抑郁症患者肠道微生物菌群被移植到无菌小鼠后可导致抑郁样行为,且核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3, NLRP3) 基因敲除小鼠的粪便微生

物菌群被移植到受体小鼠后,可以显著改善 CUS 诱导的受体小鼠的抑郁样行为^[22]。Zhang 等^[22]在 CUS 诱导的抑郁症模型小鼠中发现, circHIPK2 水平显著增加; *NLRP3* 基因敲除小鼠的粪便微生物菌群可能通过抑制 circHIPK2 表达,减少 CUS 对受体小鼠星形胶质细胞功能的损害及随后出现的抑郁样症状,其中部分代谢产物可能参与了 circHIPK2 介导的星形胶质细胞功能调节。该研究首次探索了在 CUS 诱导的抑郁症模型小鼠中微生物菌群与 circHIPK2 水平的相关性,揭示了宿主-微生物菌群-circRNA 相互作用的新机制。

目前,药物治疗仍是抑郁症治疗的主要方法,探讨抗抑郁药物的分子网络机制有利于疾病的精准有效治疗。氯胺酮是一种新型抗抑郁药物,亚麻醉剂量的氯胺酮可以在抑郁症患者和抑郁症动物模型中快速产生疗效且效果持久,对传统抗抑郁药物耐药的患者也具有治疗效果^[23-25]。在氯胺酮处理的大鼠中, Mao 等^[26]采用微阵列芯片筛查和实时定量 PCR 验证发现,海马区 rno_circRNA_014900 的水平增加而 rno_circRNA_005442 的水平减少。rno_circRNA_014900 和 rno_circRNA_005442 有多个 miRNA 结合位点,部分 miRNAs 与抑郁症发病密切相关。同时,这两个 circRNAs 与神经发育形成、树突棘生长有关,并参与 Wnt、PI3K-Akt、多巴胺能突触及轴突导向等信号通路,其中部分信号通路已被证实与抑郁症发生相关,例如: Wnt 信号通路在抑郁样行为以及抗抑郁治疗中起重要作用^[27-29]; PI3K-Akt 信号通路与抑郁症发生发展及某些药物的快速抗抑郁样作用有关^[30-31]。此外,从药用植物中提取的活性成分在改善轻型抑郁症方面也具有潜在作用。例如: Zhang 等^[32]发现三七叶总皂苷可以缓解轻度慢性不可预测应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导的抑郁症模型小鼠的抑郁样行为,其机制可能是三七叶总皂苷上调 mmu_circ_0001223 水平,促使与抑郁症相关的环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein 1, CREB1)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平升高。由于抑郁症发病机制复杂,新型抗抑郁药物的药理机制应涉及多个基因和通路。miRNA 和 circRNA 在抑郁症病生理过程中发挥重要作用,而 circRNA 可以吸附多个 miRNAs,调控多个靶基因。因此,人工构建 circRNA 药物可能是抗抑郁疗法的新方向。

2.2 临床水平研究

目前,临床上诊断抑郁症主要依靠临床病史采集,缺乏客观诊断依据,易造成漏诊、误诊。近年来,在临床水平研究中,孔令明等^[33]选取 5 名抑郁症患者和 5 名健康个体行基因芯片筛查,确定了 10 个差异表达的 circRNAs,随后通过实时定量 PCR 验证 circRNA 水平,并采用 24 项汉密尔顿抑郁量表(24-items Hamilton Depression Scale, HAM-D24)评估抑郁症状,结果显示: circRNA_100679 水平对抑郁症严重程度有较好的预测价值,而 circRNA_002143 和 circRNA_103636 水平与患者的抑郁症状有密切关系。在另外一项研究中,孔令明等^[34]发现,抑郁症患者存在认知功能障碍,而 circRNA_103636、circRNA_100679 和 circRNA_104953 水平对抑郁症患者的认知功能有一定预测作用,提示部分 circRNA 可能通过损害个体的认知功能调控抑郁症病生理过程。Cui 等^[10]在 100 例未服药的抑郁症患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中发现,与正常对照组相比,抑郁组有 4 个显著差异表达的 circRNAs (hsa_circRNA_002143、hsa_circRNA_103636、hsa_circRNA_100679 和 hsa_circRNA_1049);随机挑选 30 例抑郁症患者,使用抗抑郁药物(包括西酞普兰/舍曲林/氟伏沙明分别联合米氮平)治疗 4 周和 8 周后复查 circRNA 水平,发现仅有表达下调的 hsa_circRNA_103636 在使用抗抑郁药物之后显著上调;进一步采用 ROC 曲线评价 hsa_circRNA_103636 的诊断价值,结果表明 hsa_circRNA_103636 的曲线下面积为 0.632 (95% CI: 0.533~0.688),敏感性为 0.73,特异性为 0.65。因此, PBMCs 中的 hsa_circRNA_103636 可能作为抑郁症的诊断和预后指标。

此外,抑郁症能增加患糖尿病的风险,促进 2 型糖尿病的发展以及随后的并发症,如胰岛素抵抗、高血压和心脑血管病等;糖尿病也可以增加患抑郁症的风险,且 2 型糖尿病合并抑郁症对个体影响极大,相比单纯的 2 型糖尿病或是抑郁症,其死亡风险更高^[35-36]。这种联系提示两种疾病之间可能存在相互作用。An 等^[37]发现全血中的 circRNA-TFRC (transferrin receptor, TFRC) 和 circRNA-TNIK (Traf2- and Nck-interacting kinase, TN- IK)水平在糖尿病共病抑郁症患者中较单纯的糖尿病患者显著增加。TFRC 与胰岛素抵抗相关,是糖尿病和代谢综合征的危险因素^[38-39]。而 TN- IK 是

一种脑内高表达的丝氨酸/苏氨酸激酶,通过调节突触组成和活性密度,对树突发育和突触传递具有良好作用,其表达缺少可导致智力障碍^[40-41]。Jiang 等^[42]将研究对象分为糖尿病共病抑郁症组和单纯的糖尿病对照组,通过微阵列芯片检测出差异表达的 circRNAs 共 247 个,其中 183 个 circRNAs 上调,64 个 circRNAs 下调;挑选 4 个显著差异表达的 circRNAs (hsa_circRNA_005019、hsa_circRNA_015115、hsa_circRNA_003251 和 hsa_circRNA_100918)进行实时定量 PCR 验证,检测结果与测序结果一致;进一步的分析发现,这 4 个 circRNAs 与 18 个 miRNAs 和 529 个 mRNAs 相互作用,其中 hsa_circRNA_015115 和 hsa_circRNA_003251 竞争性结合 has_miR_761 发挥海绵吸附作用,调控 has_miR_761 水平。相关研究表明,has_miR_761 可以调节线粒体网络及促进学习和记忆^[43],而 has_miR_761 高表达能抑制 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路^[44]。因此,hsa_circRNA_015115 和 hsa_circRNA_003251 可能通过调节 has_miR_761 参与抑郁症发病,但是其确切的机制需要进一步探索。同时, Jiang 等^[42]通过 KEGG 通路分析发现,hsa_circRNA_003251、hsa_circRNA_015115、hsa_circRNA_100918 和 hsa_circRNA_001520 与甲状腺激素、Wnt、ErbB、MAPK 信号通路紧密联系。此外,针对糖尿病共病抑郁症患者使用八段锦运动疗法治疗前后的 mRNA、lncRNA 和 circRNA 水平, An 等^[45]首次对其进行了系统的研究,发现糖尿病共病抑郁症患者行八段锦运动疗法治疗 12 周后,有 610 种 mRNAs、207 种 lncRNAs 和 266 种 circRNAs 的表达水平存在差异,而血糖水平、抑郁症指数和患者健康问卷量表-9 分数显著降低,提示八段锦运动疗法是一种安全有效的干预措施,可以通过调节 lncRNA、mRNA 和 circRNA 有效改善患者的抑郁症状和血糖水平,该研究为探讨八段锦运动疗法抗糖尿病共病抑郁症的潜在机制奠定了基础。

3 展望

表观遗传机制如 miRNA 已被认为在调节基因表达和抑郁症易感性方面发挥重要生物学功能^[46],因此 miRNA 可能成为诊断抑郁症的生物标记物及治疗靶点。circRNA 不仅可以通过海绵样吸附结合多个 miRNAs,调控多个 mRNAs 表达,还可

以通过与 RBP 结合影响基因表达,因此 circRNA 是研究抑郁症的新方向。虽然该领域的研究仍处于初级探索阶段,但生物信息学、分子遗传学及转化医学等的发展为实现 circRNA 用于抑郁症诊断、治疗与疗效评估提供了可能性。未来,相关工作需进一步探讨 circRNA 在抑郁症发生发展中的分子机制,人工构建 circRNA 新型抗抑郁药物,监测 circRNA 在临床诊疗中的动态变化,这有望为抑郁症的诊断、治疗提供新手段。

参考文献(References):

- [1] TOLENTINO J C, SCHMIDT S L. Association between depression severity and cardiac autonomic modulation[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2016, 85: 9-11.
- [2] PATEL S S, MEHTA V, CHANGOTRA H, *et al.* Depression mediates impaired glucose tolerance and cognitive dysfunction: a neuromodulatory role of rosiglitazone[J]. *Hormones and Behavior*, 2016, 78: 200-210.
- [3] ZHANG A Z, WANG Q C, HUANG K M, *et al.* Prevalence of depression and anxiety in patients with chronic digestive system diseases: a multicenter epidemiological study[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(42): 9437-9444.
- [4] CHOE C J, EMSLIE G J, MAYES T L. Depression[J]. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 2012, 21(4): 807-829.
- [5] LIU W, GE T T, LENG Y S, *et al.* The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex[J]. *Neural Plasticity*, 2017, 2017: 6871089.
- [6] UCHIDA S, YAMAGATA H, SEKI T, *et al.* Epigenetic mechanisms of major depression: targeting neuronal plasticity[J]. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2018, 72(4): 212-227.
- [7] NUMATA S, ISHII K, TAJIMA A, *et al.* Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using multiplex DNA methylation profiles: discovery and validation[J]. *Epigenetics*, 2015, 10(2): 135-141.
- [8] TAVAKOLIZADEH J, ROSHANAIE K, SALMANINEJAD A, *et al.* MicroRNAs and exosomes in depression: potential diagnostic biomarkers[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(5): 3783-3797.
- [9] HUANG X, LUO Y L, MAO Y S, *et al.* The link between long noncoding RNAs and depression[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2017, 73: 73-78.
- [10] CUI X L, NIU W, KONG L M, *et al.* hsa_circRNA_103636: potential novel diagnostic and therapeutic biomarker in major depressive disorder[J]. *Biomarkers in Medicine*, 2016, 10(9): 943-952.
- [11] DONG Z F, DENG L N, PENG Q X, *et al.* CircRNA expression profiles and function prediction in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute ischemic stroke[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(3): 2609-2618.
- [12] HANAN M, SOREQ H, KADENER S. CircRNAs in the brain[J]. *RNA Biology*, 2017, 14(8): 1028-1034.
- [13] ZHANG Y, DU L F, BAI Y, *et al.* CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination[J]. *Molecular Psychiatry*, 2020, 25(6): 1175-1190.

- [14] ZIMMERMAN A J, HAFEZ A K, AMOAH S K, *et al.* A psychiatric disease-related circular RNA controls synaptic gene expression and cognition[J]. *Molecular Psychiatry*, 2020, 25(11): 2712–2727.
- [15] LEGNINI I, DI TIMOTEO G, ROSSI F, *et al.* Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis[J]. *Molecular Cell*, 2017, 66(1): 22–37.e9.
- [16] CONSTANTIN L. Circular RNAs and neuronal development[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1087: 205–213.
- [17] HUANG R R, ZHANG Y, BAI Y, *et al.* N6-methyladenosine modification of fatty acid amide hydrolase messenger RNA in circular RNA STAG1-regulated astrocyte dysfunction and depressive-like behaviors[J]. *Biological Psychiatry*, 2020, 88(5): 392–404.
- [18] SHARON G, SAMPSON T R, GESCHWIND D H, *et al.* The central nervous system and the gut microbiome[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 915–932.
- [19] PARK A J, COLLINS J, BLENNERHASSETT P A, *et al.* Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2013, 25(9): 733–e575.
- [20] JIANG H Y, LING Z X, ZHANG Y H, *et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2015, 48: 186–194.
- [21] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(6): 786–796.
- [22] ZHANG Y, HUANG R R, CHENG M J, *et al.* Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 116.
- [23] GARCIA L S B, COMIM C M, VALVASSORI S S, *et al.* Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2008, 32(1): 140–144.
- [24] BERMAN R M, CAPIELLO A, ANAND A, *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. *Biological Psychiatry*, 2000, 47(4): 351–354.
- [25] MURROUGH J W, IOSIFESCU D V, CHANG L C, *et al.* Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial[J]. *The American Journal of Psychiatry*, 2013, 170(10): 1134–1142.
- [26] MAO J, LI T M, FAN D, *et al.* Abnormal expression of rno_circRNA_014900 and rno_circRNA_005442 induced by ketamine in the rat hippocampus[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 1.
- [27] LIU R, DANG W, JIANTING M, *et al.* Citalopram alleviates chronic stress induced depression-like behaviors in rats by activating GSK3 β signaling in dorsal hippocampus[J]. *Brain Research*, 2012, 1467: 10–17.
- [28] DAI J, PAN J Y, LIAO N, *et al.* Influence of miR-155 on behaviors of depression mice through regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(3): 1398–1407.
- [29] LEE J M, KIM T W, PARK S S, *et al.* Wnt signaling pathway is implicated in the alleviating effect of treadmill exercise on maternal separation-induced depression[J]. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 2019, 15(2): 200–205.
- [30] PAZINI F L, CUNHA M P, ROSA J M, *et al.* Creatine, similar to ketamine, counteracts depressive-like behavior induced by corticosterone via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Molecular Microbiology*, 2016, 53(10): 6818–6834.
- [31] WU Z T, WANG G H, WEI Y Y, *et al.* PI3K/AKT/GSK3 β /CRMP-2-mediated neuroplasticity in depression induced by stress[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(15): 1256–1263.
- [32] ZHANG H L, CHEN Z M, ZHONG Z Y, *et al.* Total saponins from the leaves of *Panax notoginseng* inhibit depression on mouse chronic unpredictable mild stress model by regulating circRNA expression[J]. *Brain and Behavior*, 2018, 8(11): e01127.
- [33] 孔令明, 牛威, 姚高峰, 等. 外周血 circRNA 的差异表达及其与抑郁症严重程度的关系[J]. *解放军医学杂志*(KONG Ling-ming, NIU Wei, YAO Gao-feng, *et al.* Correlation of circRNA differential expression and severity of symptoms in major depressive disorder patients[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*), 2018, 43(6): 504–508.
- [34] 孔令明, 牛威, 朱晓丽, 等. 抑郁症患者外周血 circRNA 表达水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*(KONG Ling-ming, NIU Wei, ZHU Xiao-li, *et al.* The correlation between circRNA expression level in peripheral blood and severity of cognitive dysfunction of major depressive disorder[J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*), 2018, 27(11): 1001–1005.
- [35] MEZUK B, EATON W W, ALBRECHT S, *et al.* Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2383–2390.
- [36] SEMENKOVICH K, BROWN M E, SVRAKIC D M, *et al.* Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment[J]. *Drugs*, 2015, 75(6): 577–587.
- [37] AN T, ZHANG J, MA Y, *et al.* Relationships of Non-coding RNA with diabetes and depression[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 10707.
- [38] MORENO-NAVARRETE J M, NOVELLE M G, CATALÁN V, *et al.* Insulin resistance modulates iron-related proteins in adipose tissue[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 1092–1100.
- [39] FERNÁNDEZ-REAL J M, MERCADER J M, ORTEGA F J, *et al.* Transferrin receptor-1 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2010, 40(7): 600–607.
- [40] ANAZI S, SHAMSELDIN H E, ALNAQEB D, *et al.* A null mutation in TNIK defines a novel locus for intellectual disability[J]. *Human Genetics*, 2016, 135(7): 773–778.
- [41] WANG Q, AMATO S P, RUBITSKI D M, *et al.* Identification of phosphorylation consensus sequences and endogenous neuronal substrates of the psychiatric risk kinase TNIK[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2016, 356(2): 410–423.
- [42] JIANG G J, MA Y, AN T, *et al.* Relationships of circular RNA with diabetes and depression[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 7285.
- [43] LONG B, WANG K, LI N, *et al.* miR-761 regulates the mitochondrial network by targeting mitochondrial fission factor[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, 65: 371–379.
- [44] XU Y L, ZHAO C X, SUN X W, *et al.* MicroRNA-761 regulates mitochondrial biogenesis in mouse skeletal muscle in response to exercise[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 467(1): 103–108.
- [45] AN T, HE Z C, ZHANG X Q, *et al.* Baduanjin exerts anti-diabetic and anti-depression effects by regulating the expression of mRNA, lncRNA, and circRNA[J]. *Chinese Medicine*, 2019, 14: 3.
- [46] BABENKO O, KOVALCHUK I, METZ G A S. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2015, 48: 70–91.