

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.23.014

实验研究

电针干预不同时间对慢性应激抑郁模型大鼠海马组织 miRNA 表达的影响

段冬梅^{*}, 王瑾², 陈继跃³

1. 中国人民解放军总医院第二医学中心, 北京市海淀区复兴路 28 号, 100853; 2. 中国人民解放军总医院临床药理研究室; 3. 解放军医学院

摘要 目的 从 miRNA 水平探讨电针不同干预时间抗抑郁的可能作用机制。方法 50 只 Wistar 大鼠采用随机数字表法分为正常组 10 只、模型组 10 只、氟西汀组 10 只和电针组 20 只。除正常组外, 其他各组大鼠采用慢性不可预知温和应激 28 天方法构建慢性应激抑郁大鼠模型。在造模同时, 氟西汀组大鼠予氟西汀片 20 mg/(kg·d) 灌胃; 电针组大鼠电针“印堂”和“百会”, 均干预 4 周。应激前与干预 2、4 周后各组大鼠进行糖水偏好实验、强迫游泳实验。电针组分别于干预 2 周、4 周后选取 10 只大鼠取海马, 正常组、模型组于干预 4 周后取大鼠海马, 采用基因芯片微阵列分析和定量实时聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测海马组织 miRNA (miR-383-5p, miR-764-5p, miR-675-3p) 表达差异, 采用生物信息学检测方法发现其调控的靶基因和富集的信号通路。结果 干预 2、4 周后, 模型组大鼠糖水偏好度显著低于正常组, 强迫游泳不动时间显著长于正常组 ($P < 0.01$)。氟西汀组干预 4 周后与电针组干预 2、4 周后, 大鼠糖水偏好度与强迫游泳不动时间均较模型组改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经基因芯片分析与 qRT-PCR 检测, 与模型组比较, 干预 2 周后电针组大鼠海马 miR-675-3p 表达上调 ($P < 0.01$), 调控的靶基因多涉及 GABA 能突触、多巴胺能突触及 PI3K-Akt 信号通路等; 干预 4 周后 miR-383-5p、miR-764-5p 表达下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 涉及 MAPK 信号通路、神经营养因子信号通路等多条信号通路。结论 电针对抑郁症的治疗可能在不同时程分别刺激调节抑郁躯体症状和心理障碍相关的不同的 miRNA 及靶基因相关。

关键词 慢性应激; 抑郁症; 电针; miRNA; 靶基因

随着现代社会竞争压力的加大, 遭受抑郁症困扰的人数与日俱增, 有研究预测, 到 2030 年重度抑郁症会成为致残的主要病因之一^[1]。尽管目前已有针对抑郁症的发病特点开发的抗抑郁药物, 但是仍有约 40% 的抑郁症患者对当前可用的药物不起作用、起效迟缓或无法耐受^[2]。因此, 早治疗、早起效的药物和治疗方法是现阶段抑郁症治疗的主要探索方向。已有研究显示, 针刺改善抑郁特别是抑郁躯体症状的疗效显著^[3-4], 对其机理的研究涉及神经-内分泌-免疫网络、下丘脑-垂体-肾上腺轴等^[5]。miRNA 是一种长 21 到 23 个核苷酸的 RNA 分子, 可在脑中表达并调控其他目的和功能基因, 在中枢神经系统发育、神经元分化、神经元

可塑性等方面发挥重要作用, 参与众多中枢神经系统疾病的发生发展^[6-7]。基于 miRNA 的表遗传调控机制极可能在调控抑郁症不同时间窗下心境和躯体症状相关重要功能分子 mRNA 表达中发挥作用, 本研究观察慢性不可预知温和应激 (CUMS) 抑郁模型大鼠海马组织 miRNA 谱的变化, 并比较电针治疗 2 周和 4 周后 miRNA 谱的变化, 探讨电针在不同时间窗参与调控的不同 miRNA 及其特异分子通路相关机制, 为针灸速效、优效抗抑郁策略提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 动物

成年健康雄性 Wistar 大鼠 50 只, 6~7 周龄, 体重 180~220 g, 由北京维通利华实验动物公司提供, 实验动物许可证号: SCXK (京) 2012-0001。

基金项目: 国家自然科学基金 (81674082)

***** 通讯作者: ddm517@163.com

大鼠置于温度 (22 ± 2) °C、相对湿度 (35 ± 2) % 的环境中, 饲养室通风良好且自然光充足, 条件相对稳定, 饲养 7 天以适应环境。实验经解放军总医院动物实验伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与设备

氟西汀片 (常州四药制药有限公司, 货号: 141002); Trizol 试剂 (Invitrogen, 美国 Grand Island 公司, 货号: 165789); 逆转录试剂盒 (TAKARA 公司, 货号: RR037A); Flash Tag TM Biotin HSR 标记试剂盒 (美国 Affymetrix 公司, 货号: HSR10FTA)。

NanoDrop 2000 超微量分光光度计 (博克科技股份有限公司); GeneChip2 Scanner 3000 7G 微阵列扫描仪 (美国 Affymetrix 公司); Fluidics Station 450 洗涤工作站 (美国 Affymetrix 公司)。

1.3 动物分组、造模及干预

参考文献 [8] 建立慢性应激抑郁大鼠模型。应激刺激方法包括 10 min 震荡; 禁水或禁食 24 h; 昼夜颠倒 24 h; 束缚 2 h; 强迫游泳 5 min; 笼位倾斜 12 h。每天的刺激方式抽签产生, 且同一刺激不连续应用, 共持续 28 天。

50 只大鼠采用随机数字表法按 1 : 1 : 1 : 2 比例分为正常组 10 只、模型组 10 只、氟西汀组 10 只和电针组 20 只。除正常组大鼠群养以外, 其余各组大鼠单笼饲养。正常组大鼠自由饮水进食, 不接受任何刺激。模型组大鼠每日接受造模刺激处理后, 不接受任何干预。氟西汀组大鼠每日应激后 1 h, 给予氟西汀片 20 mg/(kg · d) 灌胃, 持续 4 周。电针组每日应激 1 h 后, 固定于自制鼠套中, 参照《实验针灸学》^[9] 选取“印堂”和“百会”。局部消毒后, 采用 0.38 mm × 25 mm (苏州东邦医疗器械有限公司, 批号 SD16A0104) 针刺深度约为 2 mm, 且针体与皮肤保持 15° 夹角, “印堂”针尖向下倾斜, “百会”针尖向上倾斜, 小幅度轻捻转后, 针柄接电针仪, 频率 2 Hz, 电流强度 1 mA, 连续波, 刺激强度维持在头部肌肉轻微振动且不嘶叫为宜, 持续 20 min, 每日 1 次, 治疗 4 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 糖水偏好实验^[10] 于实验前 4 天训练动物适应含糖的饮水。实验当天普通饮用水和 1% 蔗糖水各 500 ml 称重后给予小鼠 (左右随机放置), 测试 4 h, 再次称重, 记录普通饮用水和蔗糖水的摄入量。糖水偏好度 (SPT) = 糖水摄入量 / (普通饮用水摄入量 + 蔗糖水摄入量) × 100%。CUMS

处理前后均进行糖水偏好度测试且在同一时间段进行。应激前与干预 2、4 周后共检测 3 次, 且在同一时间段进行测试。

1.4.2 强迫游泳实验 (FST)^[11] 将大鼠放入直径为 10 cm、高度 25 cm 的玻璃缸中, 缸内盛有 19 cm 深的水, 水的温度为 (32 ± 3) °C, 记录大鼠 5 min 内的不动时间。应激前与干预 2、4 周后共检测 3 次, 且在同一时间段进行测试。

1.4.3 大鼠海马 miRNA 基因芯片分析 干预 2 周后当日, 采用随机数字表法于电针组大鼠中选取 10 只, 进行取材。电针组其余 10 只及其他各组大鼠均于干预 4 周后当日取材。大鼠断头后于冰皿上快速剥离海马, 用生理盐水洗净, 立即放入清洁的 5 ml 塑料离心管中, 按照 Trizol 试剂说明书从大鼠海马中提取总 RNA, 提纯的 RNA 被 NanoDrop 2000 超微量分光光度计量化, 储存在 -80 °C 条件下。每次取材均按照随机数字表选择 5 只用于微阵列分析, 5 只用于定量实时聚合酶链反应 (qRT-PCR)。

按照说明书采集大约 1 μg 的总 RNA, Flash Tag TM Biotin HSR 标记试剂盒进行标记。被标记的 RNA 在 48 °C 条件下用 Affymetrix miRNA 4.0 Array 以 60 r/min 的转速杂交 16 h。基因芯片被洗涤并在 Fluidics Station 450 洗涤工作站中染色。载物玻璃片在 GeneChip2 Scanner 3000 7G 微阵列扫描仪扫描。使用 Robust Multichip Analysis (RMA) 算法分析数据。

1.4.4 qRT-PCR 验证 按照说明书进行 miRNA 逆转录反应和实时荧光定量反应, miRNA 特异性引物包括 miR-383-5p, miR-764-5p, miR-675-3p, 均由广州 Ribo Bio 公司合成。各指标均检测 3 次, 获得原始的 Ct 值, 取 3 次结果的平均值, 计算 miRNA 的相对值 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 。

1.4.5 生物信息学检测 采用 miRanda (<http://www.microrna.org/microrna/home.do>) 预测前面实验得到的差异 miRNA 靶基因, 差异表达的基因利用 GO 分析选择重要的基因, 通路分析选择重要的通路。Fisher 精确检验用于 GO 和通路分析。Benjamini-Hochberg 法计算每个路径的 P 值, 错误发现率 (FDR) 方法进行校正。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

1.5 统计学方法

通过 SPSS 16.0 软件进行分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。经正态性检验与方差齐性检验后采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法。

在微阵列分析和 KEGG 通路中,对差异表达的基因执行标准的超几何分布,应用 t 检验和 FDR 统计功能。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间糖水偏好度与强迫游泳不动时间比较

表 1 示,各组大鼠应激前糖水偏好度与强迫游泳不动时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。干预 2、4 周后模型组糖水偏好度显著低于正常组,强迫游泳不动时间显著长于正常组 ($P < 0.01$)。氟西汀组干预 4 周后与电针组干预 2、4 周后,糖水偏好度与强迫游泳不动时间均较模型组显著改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠不同时间糖水偏好度与强迫游泳不动时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	鼠数	糖水偏好度 (%)	强迫游泳不动时间 (s)
正常组	应激前	10	83.22 ± 2.56	150.7 ± 14.29
	干预 2 周后	10	85.52 ± 1.29	152.3 ± 12.31
	干预 4 周后	10	84.23 ± 1.26	155.6 ± 14.23
模型组	应激前	10	82.45 ± 1.35	151.2 ± 15.21
	干预 2 周后	10	60.25 ± 2.45*	215.5 ± 13.48*
	干预 4 周后	10	58.23 ± 3.21*	222.5 ± 14.89*
氟西汀组	应激前	10	85.22 ± 2.59	154.2 ± 16.39
	干预 2 周后	10	70.21 ± 2.55	200.3 ± 15.89
	干预 4 周后	10	75.89 ± 2.23##	180.4 ± 15.22##
电针组	应激前	20	85.14 ± 2.21	152.4 ± 18.11
	干预 2 周后	20	75.13 ± 2.56#	190.2 ± 12.47
	干预 4 周后	10	78.23 ± 2.49##	180.2 ± 13.66##

注:与正常组同时时间比较,* $P < 0.01$;与模型组同时时间比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$

2.2 电针对抑郁模型大鼠海马 miRNA 表达基因芯片分析及 qRT-PCR 验证结果

表 2 示,经基因芯片分析,与正常组比较,模型组大鼠海马 miR-383-5p、miR-764-5p 表达上调,miR-675-3p 表达下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,干预 2 周后电针组大鼠海马 miR-383-5p、miR-675-3p 表达上调 ($P < 0.05$),miR-764-5p 表达显示下调趋势,但差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。与模型组比较,干预 4 周后电针组大鼠海马 miR-383-5p、miR-764-5p 表达下调 ($P < 0.05$),rno-miR-675-3p 表达显示上调趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 关键差异 miRNA 在不同组别变化比较

miRNA	正常组/模型组 (P 值)	模型组/电针组 干预 2 周后 (P 值)	模型组/电针组 干预 4 周后 (P 值)
miR-383-5p	0.179799 (0.007295)	0.447295 (0.012568)	3.779419 (0.041398)
miR-764-5p	0.305590 (0.011922)	1.278124 (0.052378)	3.385244 (0.027061)
miR-675-3p	3.455661 (0.031139)	0.234913 (0.026819)	0.795612 (0.089211)

采用 qRT-PCR 方法验证结果显示,与正常组比较,模型组大鼠海马 miR-383-5p、miR-764-5p 表达上调,miR-675-3p 表达下调 ($P < 0.01$)。与模型组比较,电针组干预 2 周后可有效上调大鼠海马 miR-675-3p 表达 ($P < 0.01$)。干预 4 周后可有效下调 miR-383-5p 和 miR-764-5p 表达 ($P < 0.01$),详见表 3,与 miRNA 芯片结果基本一致。

2.3 电针对抑郁模型大鼠海马 miRNAs 表达调控所涉及的信号通路分析

GO 和 KEGG 分析显示,电针组干预 2 周后显著改善的 miR-675-3p 调控的靶基因多涉及 GABA 能突触、多巴胺能突触及 PI3K-Akt 信号通路等;电针 4 周后显著改善的 miR-383-5p 和 miR-764-5p 可调控 1260 个靶基因,涉及 MAPK 信号通路、神经营养信号通路等多条与环腺苷酸应答元件结合蛋白 (CREB) 磷酸化和神经营养相关的信号通路。详见表 4。

3 讨论

慢性应激可以引发患者抑郁样行为,电针治疗对抑郁症有一定的改善作用^[12]。我们前期研究^[13-14]发现,电针治疗 2 周即可显著改善轻、中度抑郁症患者的躯体症状,改善睡眠障碍、胃肠道

表 3 正常组、模型组和电针组大鼠海马 miR-383-5p、miR-764-5p、miR-675-3p 表达比较 ($2^{-\Delta\Delta CT}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	miR-383-5p	miR-764-5p	miR-675-3p
正常组	5	1.665 ± 0.3045*	1.130 ± 0.1230*	3.378 ± 0.4794*
模型组	5	5.409 ± 0.1907	2.579 ± 0.2138	0.927 ± 0.5672
电针组				
干预 2 周后	5	5.435 ± 0.2762	2.349 ± 0.2801	3.412 ± 0.2886*
干预 4 周后	5	1.488 ± 0.5045*	1.488 ± 0.5045*	1.589 ± 0.3867

注:与模型组比较,* $P < 0.01$

表 4 电针组大鼠干预不同时间海马 miRNA 表达所涉及的主要信号通路

时间	通路名称	差异基因数目	通路基因总数	P 值
干预 2 周后	GABA 能突触	13	92	1.01×10^{-6}
	多巴胺能突触	15	132	2.42×10^{-6}
	突触导向	15	136	3.54×10^{-6}
	VEGF 信号通路	10	68	1.44×10^{-5}
	5 羟色胺能通路	13	125	3.24×10^{-5}
	Wnt 信号通路	14	148	4.58×10^{-5}
	谷氨酸能突触	11	121	4.78×10^{-8}
	PI3K-Akt 信号通路	19	344	2.74×10^{-7}
	胶质瘤	5	64	0.044
干预 4 周后	MAPK 信号通路	31	265	2.87×10^{-12}
	神经营养素信号通路	13	123	2.72×10^{-5}
	Wnt 信号通路	14	148	4.58×10^{-5}
	谷氨酸能突触	11	121	4.78×10^{-4}
	Notch 信号通路	6	51	3.34×10^{-3}
	长时程增强	7	71	3.98×10^{-3}
	细胞周期	9	126	9.05×10^{-3}
	Toll 样受体信号通路	7	96	0.02
	长时抑郁	5	62	0.04

症状、其他全身症状等诸多身体不适，而氟西汀组的相应改善不明显。动物实验^[15]也发现，电针在不同时间相关作用的靶蛋白和 mRNA 的表达水平呈现显著的时间效应关系，电针治疗呈现改善躯体症状在先、改善心境障碍在后的特点。

本研究构建了慢性应激抑郁大鼠模型，采用糖水偏好度评价大鼠的快感缺失情况，采用强迫游泳实验评估大鼠的运动性。实验结果显示，电针组干预 2 周后即有效改善了慢性应激诱发的大鼠抑郁样行为，而氟西汀组在干预 4 周后才显示出改善，验证了电针起效快的优势。

前期动物实验^[16]发现，电针改善躯体症状（睡眠、进食量、学习记忆能力、体重等）先于改善心境障碍（糖水偏好度），提示其可能在电针治疗不同时间窗上调控不同的基因和通路，最终导致其有效调节不同的心境和躯体症状。本研究再次从 miRNA 水平验证了该观点，发现电针治疗不同时间对 miRNA 调节具有特异性，并确认了参与 2 周治疗（miR-675-3p）和 4 周（miR-383-5p、miR-764-5p）治疗分别的特异靶 miRNA，通过生物信息学手段预测其靶基因及信号通路，确认电针干预后不同时期模型大鼠海马中 miRNA 的表达水平及其调控的靶基因和富集的信号通路各有侧重。干预 2 周后，作用在 GABA 能突触、多巴胺能突触等信号通路，而这些信号通路恰恰与睡眠障碍、疼痛密切相关。随着治疗的深入，治疗 4 周后启动 MAPK

信号通路、神经营养素信号通路等与大鼠脑内 CREB 或脑源性神经营养因子（BDNF）相关神经营养信号通路密切相关，也提示电针对伴躯体症状抑郁症的治疗可能与其分别调节抑郁躯体症状和心理障碍相关的不同的 miRNA 及靶基因相关。

综上所述，本研究发现电针对不同时间窗 miRNA 的表遗传调控机制极可能在调控抑郁症心境障碍和躯体症状相关重要功能分子 mRNA 表达中发挥作用，从转录后调控的角度，发现了部分参与阐明形神合治针法分别改善抑郁症心境障碍和躯体症状的分子通路，但其具体的相关机制还有待后续深入的研究发现。此外，本研究未对对照药氟西汀 miRNA 的表遗传调控机制进行观察，有研究者发现，抗抑郁剂氟西汀可通过调节 miRNA-34a、miRNA-134、miRNA-143 对 GRM7、LIMK1、Bcl-2 基因产生影响从而促进神经元再生^[17]，今后将结合对后续 miRNA 及靶基因的功能性研究。

参考文献

- [1] LANCET T. Depression and the global economic crisis: is there hope? [J]. Lancet, 2012, 380(9849): 1203.
- [2] PANDARAKALAM JP. Challenges of Treatment-resistant Depression [J]. Psychiatr Danub, 2018, 30(3): 273–284.
- [3] 韩断, 张红林, 王晓玲, 等. 电针与单纯针刺治疗首发轻中度抑郁症临床疗效对比分析 [J]. 中医杂志, 2019, 60(15): 1304–1307.
- [4] DUAN DM, TU Y, JIAO S, et al. The relevance between symptoms and magnetic resonance imaging analysis of the hippocampus of depressed patients given electro-acupuncture combined with fluoxetine intervention: a randomized, controlled trial [J]. Chin Integr Med, 2011, 17(3): 190–199.
- [5] 姜默琳, 张捷. 针刺多靶点治疗抑郁症的作用机制研究概述. 中医杂志, 2016, 57(4): 347–352.
- [6] REINHART BJ, SLACK FJ, BASSON M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nature, 2000, 403(6772): 901–906.
- [7] BARTEL DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell, 2004, 116(2): 281–297.
- [8] XU J, SHE Y, SU N, et al. effects of electroacupuncture on chronic unpredictable mild stress rats depression-like behavior and expression of p-ERK/ERK and p-P38/P38 [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: 650729. doi: 10.1155/2015/650729.
- [9] 张露芬. 实验针灸学 [M]. 北京: 化学工业出版社,

- 2010.
- [10] THOMPSON WG. The road to Rome [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1552–1556.
- [11] 龚梦鹃, 王立为, 刘新民. 大小鼠游泳实验方法的研究概况 [J]. *中国比较医学杂志*, 2005, 15(5): 311–314.
- [12] LI W, ZHU Y, SAUD SM, et al. Electroacupuncture relieves depression-like symptoms in rats exposed to chronic unpredictable mild stress by activating ERK signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 642: 43–50. doi: 10.1016/j.neulet.2017.01.060.
- [13] 段冬梅, 图娅, 陈利平. 电针与百忧解对伴躯体症状抑郁症有效性的评价 [J]. *中国针灸*, 2008, 28(3): 167–170.
- [14] 段冬梅. 电针抗抑郁的临床疗效及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [15] DUAN D, YANG X, YA T, et al. Hippocampal gene expression in a rat model of depression after electroacupuncture at the Baihui and Yintang acupoints [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(1): 76–83.
- [16] DUAN DM, TU Y, LIU P, et al. Antidepressant effect of electroacupuncture regulates signal targeting in the brain and increases brain-derived neurotrophic factor levels [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(10): 1595–1602.
- [17] 荣晗. 氟西汀对慢性不可预见性应激模型 MicroRNAs 表达的影响及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2011.

Effect of Electroacupuncture for Different Time on the Expression of MiRNA in Hippocampus of Chronic Stress Depression Model Rats

DUAN Dongmei¹, WANG Jin², CHEN Jiyue³

1. Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853; 2. Clinical Pharmacology Laboratory, Chinese PLA General Hospital; 3. Medical School of Chinese PLA

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of antidepressant effects of electroacupuncture at different intervention times on the miRNA level. **Methods** A total of 50 Wistar rats were divided into a normal group (n = 10), a model group (n = 10), a fluoxetine group (n = 10) and a electroacupuncture group (n = 20) by random number table method. Except for the normal group, chronic unpredictable mild stress was used for 28 days to construct a chronic stress depression rat model. At the same time of modeling, rats in the fluoxetine group were given fluoxetine tablets 20 mg/(kg · d) by gavage; rats in the electroacupuncture group were given electroacupuncture with “Yintang” and “Baihui” for 4 weeks. Before stress and after 2 and 4 weeks of intervention, rats in each group were subjected to sugar water preference experiment and forced swimming experiment. In the electroacupuncture group, 10 rats were selected to take the hippocampus after 2 weeks and 4 weeks of intervention respectively, and rats in the normal group and model group were taken from the hippocampus after 4 weeks of intervention. Gene chip microarray analysis and quantitative real-time polymerase chain reaction were used (QRT-PCR) to detect the expression differences of miRNA (miR-383-5p, miR-764-5p, miR-675-3p) in hippocampus, and bioinformatics detection methods was used to discover its regulated target genes and enriched signal pathways. **Results** After 2 and 4 weeks of intervention, the sugar water preference of the model group was significantly lower than that of the normal group, and the time of forced swimming immobility was significantly higher than that of the normal group ($P < 0.01$). After 4 weeks of intervention in the fluoxetine group and 2 and 4 weeks in the electroacupuncture group, the rats' sugar preference and forced swimming immobility time were improved compared with the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After gene chip analysis and qRT-PCR detection, compared with the model group, the expression of miR-675-3p in the hippocampus of rats in the electroacupuncture group was up-regulated ($P < 0.01$) after 2 weeks of intervention, and the regulated target genes mostly involved GABAergic synapse, Dopaminergic synapse and PI3K-Akt signaling pathway and other signaling pathways; miR-383-5p, miR-764-5p expression was down-regulated after 4 weeks of intervention ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), involving MAPK signaling pathway, neurotrophin signaling pathway etc. **Conclusion** The electro-acupuncture treatment of depression may stimulate different miRNAs and target genes related to the physical symptoms and psychological disorders of depression in different time courses.

Keywords chronic stress; depression; electroacupuncture; miRNA; target gene

(收稿日期: 2020-04-24; 修回日期: 2020-06-26)

编辑: 焦爽