

FKBP5功能及其在神经精神疾病中作用的研究进展



邢嘉欣^{1,2}, 赵明沂¹, 宋睿^{1,2}, 李红²

1. 沈阳药科大学临床药学院 (沈阳 110016)
2. 军事医学研究院 (北京 100850)

【摘要】 FK506 结合蛋白 5 (FKBP5) 是一种 51 kDa 的免疫亲和蛋白, 由 *FKBP5* 基因编码, 是糖皮质激素受体信号通路的关键负向调节因子, 在应激反应的生理与病理过程中发挥核心调控作用。作为众多蛋白的分子伴侣, FKBP5 不仅调节靶标蛋白在细胞中的功能, 同时也在基因转录、转录后和翻译后水平发挥表达调控作用。因此, FKBP5 是机体应激反应系统的核心调控枢纽。其通过负向调节糖皮质激素受体信号通路, 直接影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的稳态, 从而将遗传易感性、环境应激与表观遗传改变整合为持续的病理生理反应。这种独特的“整合者”角色, 使得 FKBP5 成为理解与干预多种应激相关精神疾病的关键分子靶点。大量研究表明 FKBP5 在神经精神性疾病如抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑症等疾病中发挥重要作用。本文就 FKBP5 蛋白结构和分子功能、表达调控以及在神经精神性疾病中的作用研究进展进行综述。通过对 FKBP5 在神经精神疾病中的作用进行深入研究, 有望为相关疾病的治疗提供新靶点和思路。

【关键词】 FK506 结合蛋白 5; 神经精神疾病; 蛋白结构; 分子功能; 表达调控; 治疗靶点; 药物研究; 临床应用前景

【中图分类号】 R96

【文献标识码】 A

Research progress on the function of FKBP5 and its role in neuropsychiatric disorders

XING Jiabin^{1,2}, ZHAO Mingyi¹, SONG Rui^{1,2}, LI Hong²

1. School of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Corresponding authors: SONG Rui, Email: songrui1983@yeah.net; LI Hong, Email: msc_lihong@163.com

【Abstract】 FK506-binding protein 5 (FKBP5) is a 51 kDa immunofunctional protein encoded by the *FKBP5* gene. It is a key negative regulator in the glucocorticoid receptor signaling pathway, and plays a core regulatory role in the physiological and pathological processes of the stress response. As a molecular chaperone for numerous proteins, FKBP5 not only regulates the functions of target proteins in cells but also exerts regulatory effects on expression at the transcriptional, post-transcriptional, and post-translational levels. Therefore, FKBP5 is the core regulatory hub of the body's stress response system. It directly affects the homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by negatively regulating the glucocorticoid receptor signaling pathway, thereby integrating genetic susceptibility, environmental stress, and epigenetic changes into sustained pathophysiological responses. This unique

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202512035](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202512035)

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82373853)

通信作者: 宋睿, 博士, 研究员, 博士研究生导师, Email: songrui1983@yeah.net

李红, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, Email: msc_lihong@163.com

"integrator" role makes FKBP5 a key molecular target for understanding and intervening in various stress-related neuropsychiatric disorders. Numerous studies have shown that FKBP5 plays an important role in neuropsychiatric diseases such as depression, post-traumatic stress disorder, and anxiety disorder. This article reviews the research progress on the protein structure and molecular function, expression regulation, and role in neuropsychiatric diseases of FKBP5. By gaining a deeper understanding of the role of FKBP5 molecules in neuropsychiatric diseases, it is expected to provide new targets and ideas for the treatment of related diseases.

【Keywords】 FK506 binding protein 5; Neuropsychiatric disorders; Protein structure; Molecular function; Expression regulation; Therapeutic target; Drug research; Clinical application prospects

FK506结合蛋白 5 (FK506-binding protein 5, FKBP5) 由 *FKBP5* 基因编码, 是最早于 20 世纪 90 年代 Siekierka 和 Harding 发现的一种 51 kDa 免疫亲和蛋白, 为该 FKBP 家族的创始成员^[1]。*FKBP5* 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点的变异 (rs3800373、rs1360780) 可增强 *FKBP5* 的 mRNA 转录, 进而使 FKBP5 蛋白表达量增加^[2]。FKBP5 是一种应激反应蛋白, 应激反应可强烈诱导 FKBP5 的表达^[3]。

FKBP5 的肽基脯氨酸顺式/反式异构酶 (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, PPIase) 结构域可催化脯氨酸残基的氨基肽键在“顺式”和“反式”构型间相互转化, 其中“顺式”状态有利于蛋白质的折叠。FKBP5 是众多蛋白的分子伴侣, 其中研究较早且较为深入的分子伴侣是热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90)^[4], 二者形成异源复合物后, 进一步与核受体家族的成员, 如糖皮质激素受体、盐皮质激素受体、雌激素受体、孕激素受体等, 相互作用从而调节其功能^[5]。

流行病学研究表明, *FKBP5* SNP 位点的变化参与了多种应激性精神疾病的发生发展, 如抑郁症、创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 等, 与疾病发生率增加相关, 研究结果提示, FKBP5 在上述疾病中发挥了重要作用^[6]。近年来, 多项研究表明, FKBP5 在多种神经精神疾病的病理机制中扮演关键角色^[7]。例如, 一项针对重度抑郁症患者的大规模遗传学研究发现, *FKBP5* 基因 SNP (如 rs1360780) 不仅与疾病易感性显著相关, 还与抗抑郁治疗反应密切相关, 提示 FKBP5 在疾病发生与治疗中均具有重要影响^[8]。在 PTSD 中, *FKBP5* 基因与早期创伤经历的交互作用可显著增加患病风险^[9], 其表达水平变化与海马体体积及症状严重程度相关,

进一步突显其在应激相关精神障碍中的核心地位^[10]。此外, 在焦虑症患者中, *FKBP5* 启动子区 DNA 低甲基化状态与其表达上调及下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴功能失调密切相关, 提示表观遗传调控在 FKBP5 介导的焦虑病理过程中有重要作用^[11]。这些研究不仅揭示了 FKBP5 在神经精神疾病中的多重调控机制, 也为其作为新型治疗靶点提供了有力依据。

本文就 *FKBP5* 编码的蛋白结构、分子功能以及其在神经精神疾病中作用的最新研究进展进行综述。期望通过对 FKBP5 在相关疾病中作用的深入理解, 为靶向 FKBP5 的相关药物研发提供理论支持, 为疾病的治疗提供新靶点和思路。

1 FKBP5的蛋白结构

FKBP5 蛋白可被视为一个“分子工具箱”, 由 3 个结构域组成, 类似于 3 个功能各异的“工具”, 分别为 FKBP 型 PPIase 结构域 (又称 FK1 结构域)、FKBP 样结构域 (又称 FK2 结构域)、四肽重复结构域 (tetratricopeptide repeat, TPR)。其 N 端 FK1 结构域是 FKBP5 的特征元件, 如同“折叠钳”, 具有 PPIase 活性, 能够参与免疫调节、信号级联反应以及蛋白质折叠、运输等过程。FK2 结构域与 FK1 具有 32% 的同源序列, 但不具有 PPIase 活性, 更像是一个“结构支架”^[12]。TPR 结构域是由 34 个氨基酸基序组成的全螺旋结构, 如同“对接接口”。TPR 基序最初在酵母中发现, 后被发现广泛存在于细菌和人类的 800 多种蛋白质中, 参与蛋白质-蛋白质相互作用, 与核受体 (nuclear receptor, NR) 复合物结合, 从而对 NR 的转录活性产生影响。FKBP5 的分子结构示意图包含 FK1 和 FK2 结构域见图 1。

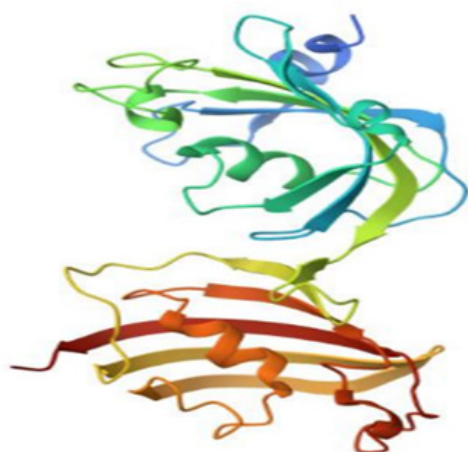


图1 FKBP5分子结构示意图

Figure 1. Schematic diagram of FKBP5 molecular structure

2 FKBP5的表达调控

2.1 基因转录调控

DNA 甲基化状态的动态变化调控 *FKBP5* 的转录活性^[13]。启动子区的低 DNA 甲基化水平通常对应于基因的激活,而高甲基化则导致基因沉默,因此,童年期遭受创伤的应激可以导致 *FKBP5* 启动子区 DNA 去甲基化,从而增加 *FKBP5* 表达量,使 HPA 轴应激反应增强^[14]。组蛋白修饰 H3K27ac (H3K27 乙酰化,激活标记)、H3K9me3 (H3K9 甲基化,抑制标记)能通过改变染色质开放状态从而影响转录^[15]。早期经历的应激会诱导表观遗传变化,进而导致 *FKBP5* 的持续过表达。

FKBP5 基因表达的调控区域,即启动子、增强子,包含很多调控元件^[16],这些元件的组合决定了其是否被调控因子结合,如果调控区的 DNA SNP 发生变化,会对调控因子的结合产生影响,造成靶基因正常表达水平下降或升高^[17]。内含子区域的 SNP rs1360780 是目前研究较为透彻的 SNP 之一,风险等位基因 T 是通过改变染色质三维结构,促使远端增强子与启动子发生物理接触,进而使转录因子有效结合并启动转录,最终提高 *FKBP5* 基因转录水平^[18]。

2.2 转录后调控

转录后调控主要是与 microRNA 发生相互作用来实现的。microRNA 是一类非编码的小分子 RNA,其能够通过和靶标 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3' UTR) 发生互补性配对,进而抑制靶标 mRNA 的翻译或使其发生降

解,从而调控靶标蛋白的表达水平^[19]。已有研究表明,糖皮质激素能上调 miR-511 的表达量,而 miR-511 则可与 *FKBP5* 的 3' UTR 发生互补配对并对其进行负调控,从而降低 *FKBP5* 的表达量^[20]。由此可知,在应激时,糖皮质激素一方面可通过糖皮质激素受体参与基因的转录过程,另一方面也可直接通过上调 miR-511 的表达来对 *FKBP5* 进行转录后水平的负向调控^[21]。

2.3 翻译后水平调控

翻译后水平调控包括了磷酸化修饰、泛素化修饰等方式,这些修饰可使 *FKBP5* 蛋白发生变构,进而调节 *FKBP5* 的功能^[22]。磷酸化是普遍存在的蛋白质翻译后修饰之一,可通过改变蛋白质带电状态而调控蛋白活性^[23]。蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 等激酶的磷酸化可促进 *FKBP5* 磷酸化,并且可能使其与 E3 泛素连接酶相互作用而诱导自身降解^[24],也存在如细胞外调节蛋白激酶介导的磷酸化一样维持 *FKBP5* 稳定的情况。在应激条件下, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 可磷酸化 *FKBP5*, 提高其稳定性,延长 *FKBP5* 对于糖皮质激素受体的抑制作用^[25]。泛素化是一种主要的蛋白质翻译后修饰形式,通过共价连接的方式将泛素分子添加到蛋白质上,以此调控蛋白质的稳定、定位及功能^[26]。泛素特异性肽酶 49 (ubiquitin specific peptidase 49, USP49) 可以和 *FKBP5* 相互作用,从而稳定 *FKBP5* 的蛋白水平以调节其下游的信号通路^[27]。*FKBP5* 关键表达调控机制及相关实验证据见表 1。

3 FKBP5的分子功能

FKBP5 为应激反应蛋白,属于 GR 共伴侣蛋白家族。在应激反应中, *FKBP5* 充当“信号刹车”的角色,其与 GR 结合后,延缓 GR 核转位,从而降低应激反应的终止效率。研究表明,在慢性应激、急性应激后的大脑组织均能检测到 *FKBP5* 的上调表达,其可介导应激状况,发挥重要的生物学功能^[28]。此外,在下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 中过表达 *FKBP5* 可重现慢性应激下的全部生理及内分泌特征。PVN 区 *FKBP5* 过表达所产生的神经内分泌效应,与 PVN GR 条件性缺失以及 HPA 轴高活性大鼠模

型 (PVN 特异性高表达 FKBP5) 的表型相似^[29]。这表明 PVN 区 FKBP5 过表达能够引起 GR 敏感性改变, 并影响垂体水平的 GR 敏感性及反馈机制。此外, 增加 PVN 区 FKBP5 的表达也可增强细胞内囊泡内的蛋白激酶 C 及环磷酸腺苷-PKA 的活化。

从炎症角度来说, FKBP5 在炎症通路中又扮演“促炎助推器”的角色。FKBP5 可参与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 激活并促进炎症发生, 相关研究发现其可通过调节促炎症因子及主要转录因子 NF- κ B 的激活起到重要作用^[30]。另外, 有研究发现大麻二酚 (cannabidiol,

CBD) 可直接与 FKBP5 结合, 抑制 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 复合体的形成和 NF- κ B 信号通路的激活, 进而抑制炎症的产生, 缓解神经炎症和神经病理性疼痛^[31]。因此, FKBP5 或可成为治疗炎症性疾病的一个有潜力的药物靶点。

在细胞增殖方面, FKBP5 在不同的细胞中可能具有不同的作用^[32]。例如, 在慢性应激或 DNA 损伤时, FKBP5 过表达会起到负反馈作用, 抑制 GR 的信号传导, 使 GR 信号传导阳性细胞的存活率增加, 其作用被削弱, 甚至该过程能被 p53 介导的细胞周期阻滞所抑制^[33]。FKBP5 在不同生理病理环境下的功能差异见表 2。

表1 FKBP5关键表达调控机制及相关实验证据

Table 1. Key expression regulation mechanisms of FKBP5 and related experimental evidence

| 调控层次 | 关键机制 | 实验模型/方法 | 主要发现 |
|-------|-------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 转录调控 | DNA低甲基化 (内含子7) | 人外周血细胞、焦磷酸测序法 | 儿童期虐待导致CpG甲基化下降10%, 与FKBP5 mRNA升高相关 |
| 转录调控 | 组蛋白修饰 (H3K27ac/H3K9me3) | ChIP-seq、染色质构象捕获 | rs1360780风险等位基因增强增强子-启动子互作, 富集H3K27ac |
| 转录后调控 | miR-511介导降解 | HeLa细胞、荧光素酶报告基因 | miR-511过表达使FKBP5 mRNA下降40% |
| 翻译后调控 | p38MAPK磷酸化 (Ser246) | 激酶实验、质谱、蛋白质印记 | 磷酸化增强FKBP5稳定性, 延长其对GR的抑制 |
| 翻译后调控 | USP49去泛素化 | 胰腺癌细胞、Co-IP、泛素化检测 | USP49敲低使FKBP5下降60%, 抑制AKT通路 |

注: CpG: 胞嘧啶 (C, cytosine), 磷酸 (p, phosphoric acid), 鸟嘌呤 (G, guanine); ChIP-seq: 染色质免疫沉淀测序 (chromatin immunoprecipitation sequencing); GR: 糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor); Co-IP: 免疫共沉淀 (co-immunoprecipitation)。

表2 FKBP5在不同生理病理环境下的功能差异

Table 2. Functional differences of FKBP5 in different physiological and pathological environments

| 生理/病理环境 | 主要功能 | 相关信号通路/分子机制 |
|--------------|----------------------------|------------------------|
| 神经细胞 (应激状态) | 负向调节GR, 损害HPA轴负反馈 | GR/HSP90复合物形成, 抑制GR核转位 |
| 前列腺癌细胞 | 稳定AR, 促进增殖 | AR/HSP90复合物, 增强AR转录活性 |
| 乳腺癌/胶质瘤细胞 | 稳定AKT, 促进增殖、抑制凋亡 | PI3K/AKT/mTOR通路活化 |
| 慢性应激/DNA损伤细胞 | 抑制GR信号, 诱导细胞周期阻滞 | p53依赖性通路激活 |
| 炎症环境 | 促进NF- κ B激活, 上调促炎因子 | 与IKK复合物相互作用 |

注: AR: 雄激素受体 (androgen receptor); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin)。

4 FKBP5在神经精神疾病中的作用

4.1 抑郁症

抑郁症即抑郁障碍, 是一种发病率较高、临床治疗率较低、复发率较高的精神障碍。临床上抑郁症属于多症状性精神障碍, 患者的临床表现存在一定差异, 以一种明显、持久的情绪低落为特征^[34]。极少数患者还可能出现自伤、自杀的行为, 甚至伴有妄想、幻觉等精神病性的症状。研究发现, FKBP5 SNP 与抑郁症发病和抗抑郁药应答密切相关, 使其成为抑郁症的遗传学研究热点^[35]。研究显示, FKBP5 SNP rs4713916 A 和 rs6926133 A 与重性抑郁易感性相关^[36]。携带

FKBP5 rs1360780T 等位基因的个体, 患重性抑郁的风险显著升高^[37]。抗抑郁治疗 4 周后, FKBP5 基因和 FKBP5 蛋白在抑郁症患者体内均出现降低的趋势, 而非应答患者的上述两种指标存在上调的情况。FKBP5 rs1360780T 等位基因携带者患者治疗后结果均表现为阳性, 说明药物反应良好。

FKBP5 基因的多态性可以引起细胞内 FKBP5 蛋白表达水平的改变, 从而调控 GR 的敏感性, 进而改变 HPA 轴反应的动力学过程^[38]。HPA 轴功能障碍是抑郁症发病机制之一, 也可能显著影响药物的疗效^[39]。已有研究表明, 约有 50%~70% 抑郁症患者伴有 HPA 轴失调, 部分难治性抑郁症患者存在持续升高的 HPA 活性及皮

质醇抑制异常等特征^[40]。而慢性抑郁症患者 HPA 反应并无明显异常，且临床经多种方法治疗之后仍处于伴发抑郁症状的患者可能存在严重的激素失衡现象，即病人皮质醇水平过高导致抑郁症状加剧。因此，抑郁症状的程度同皮质醇水平呈正相关^[41]。

4.2 PTSD

PTSD 是一种由于受到可能造成心理应激事件的影响而产生的一系列后遗症的一类精神病性障碍，包括亲身经历、亲眼目睹，或直接受到暴力犯罪、事故伤害，或躯体完整性受到严重威胁的创伤等，其中 1 种或更多个这些创伤的直接经历会导致 PTSD 的产生^[42]。FKBP5 一直以来深受有关 PTSD 的研究关注。已有研究发现，PTSD 患者的 *FKBP5* 基因型可以影响海马体的功能及扣带回结构，并且特定基因型携带者在创伤后更易表现出较高的 PTSD 症状负荷。例如，一项针对退伍军人的大规模研究显示，携带 rs1360780 风险等位基因且经历创伤的个体，其 PTSD 患病风险增加近 2 倍，且该效应与 *FKBP5* 内含子 7 甲基化水平降低显著相关^[43]。神经影像学研究发现，PTSD 患者中海马体体积缩小与 *FKBP5* mRNA 表达下调显著相关，且在认知行为治疗后，海马体体积增加与 *FKBP5* 表达上调同步发生^[44]。动物模型证据也支持 *FKBP5* 在创伤后应激中的关键作用，在小鼠应激模型中，敲除 *FKBP5* 可减轻创伤后恐惧记忆的持续，并改善海马神经发生，提示 *FKBP5* 在创伤记忆巩固中扮演重要角色^[45]。而以往研究发现，海马体及内侧眶额皮质体积变小的 PTSD 患者，其 *FKBP5* 的表达水平也较低，而在非 PTSD 对照组中则相反^[46]。认知行为疗法可提升 PTSD 患者的 *FKBP5* 表达水平和海马体体积，这意味着患者 PTSD 症状改善可能与其 *FKBP5* 表达量及海马体体积增加有关^[47]。

4.3 焦虑症

焦虑症是具有广泛性、持久性的焦虑或反复出现的惊恐不安，同时伴有植物神经症状和运动性紧张的一组神经症障碍^[48]。研究发现，*FKBP5* 基因 DNA 甲基化的改变可引起焦虑等相关的精神障碍^[49]。焦虑症患者中 *FKBP5* 基因特定区段（启动子或者增强子）出现低甲基化，可提高 *FKBP5* 表达水平，减弱 GR 对自身负反馈调节作用，导致 HPA 轴持续性过度兴奋。该异常与慢性应激、

情绪调节障碍相联系^[50]。携带 *FKBP5* 特定 SNP（如 SNP rs1360780）的个体在早期遭受过生活压力后，可出现表观遗传学甲基化模式的变化，因此增大成人期患病风险。这就是所谓的基因-环境互作假说，该假说指出表观遗传学对精神疾病的重要性。临床研究进一步表明，广泛性焦虑症患者外周血中 *FKBP5* 启动子区甲基化水平均降低 15%，且与血浆皮质醇水平呈负相关^[51]。在基因-环境交互作用方面，一项队列研究显示，在携带 rs1360780 风险等位基因的个体中，童年时期遭受虐待的经历与成年期焦虑症状的关联强度显著增加，且该效应部分由 *FKBP5* 甲基化介导^[52]。动物行为学实验也支持 *FKBP5* 在焦虑行为中的调控作用^[53]。在小鼠模型中，杏仁核 *FKBP5* 过表达可导致开放场实验中的探索行为减少 50%，而 *FKBP5* 抑制剂 SAFit2 腹腔注射可显著逆转该行为表型^[54]。此外还有证据证明，比起无童年虐待历史的人来说，遭遇了童年虐待的人其 *FKBP5* 基因的甲基化程度更低，而 *FKBP5* 基因的 DNA 甲基化水平则可能是连接儿童虐待与焦虑症状的一个重要因素^[55]。

在应激状态下，如发生焦虑症，内分泌系统特别是 HPA 轴的异常在其中发挥着重要的作用^[56]。焦虑可刺激 HPA 轴激活，使血清中促肾上腺皮质激素（人体血清中为皮质醇，小鼠为皮质酮）、肾上腺皮质激素水平（人体血清中为皮质醇，啮齿类动物为皮质酮）升高^[57]。*FKBP5* 作为 GR 的重要调节因子，其表达受糖皮质激素水平的调控^[58]。部分研究显示，*FKBP5* 在特定条件下，如下调 GR β 1 拮抗 GR，可通过降低 GR 结合的亲和力及调节 GR 的核运输，达到抑制糖皮质激素活性的作用^[59]。

5 *FKBP5*为靶点的疾病治疗和药物研究

SAFit2 是 *FKBP5* 特异性抑制剂，用于细胞和动物模型中进行 *FKBP5* 功能相关的研究。研究发现，*FKBP5* 抑制剂能够增强 HPA 轴的调节功能^[60]。大多数的抑郁症患者在地塞米松-促肾上腺皮质激素释放激素试验中表现出该系统负反馈调节减弱的现象，而 HPA 轴调节的改善通常先于抑郁症状的缓解^[61]。抑郁症很可能是一种生物学上异质性的疾病，其研究中的一个主要不足在于无法将抗抑郁药物与特定的生物变化相匹配^[62]。通过基因分型检测 *FKBP5* 基因变异的患者可以

作为选择性 FKBP5 抑制剂的潜在获益人群^[63]，选择性 FKBP5 抑制剂作为治疗抑郁相关的精神障碍的新策略，其概念验证研究已为临床应用提供了理论依据。

杏仁核是大脑中一个重要的区域，负责调节压力反应、恐惧和焦虑，因此在情绪障碍和焦虑症中扮演着重要角色^[64]。研究发现，急性应激或地塞米松处理后，小鼠的杏仁核中 *FKBP5* mRNA 水平显著升高^[65]。通过向基底外侧杏仁核微注射 SAFit2，显示出显著的抗焦虑效果，进一步证实了杏仁核中 FKBP5 表达与焦虑行为之间的联系。在小鼠基底外侧杏仁核中敲低 FKBP5 可以减少因应激引起的焦虑^[66]。通过腹腔注射 SAFit2，其抗焦虑效果在时间上与直接向杏仁核给药的效果相似，这表明该方法具有临床应用潜力。以上结果为靶向 FKBP5 分子调节焦虑提供了实验基础。

CBD 作为一种已获批用于特定癫痫和焦虑适应证的多靶点天然产物，其作用机制之一被揭示为直接与 FKBP5 结合^[67]。研究显示，CBD 能够以微摩尔级的亲和力结合 FKBP5，并借此抑制 FKBP5 与 IKK α /IKK β 激酶的相互作用，从而阻断 NF- κ B 信号通路的激活，发挥强大的抗炎效应^[68]。在神经病理性疼痛和神经炎症模型中，CBD 的这种抗炎

作用被证实与其调节 FKBP5 功能相关^[69]。由此表明，已上市药物 CBD 的部分疗效可能通过 FKBP5 介导，为老药新用和联合用药提供了理论依据。

糖皮质激素类药物（如地塞米松、皮质醇）作为经典的 GR 激动剂，其作用远不止于直接激活 GR。研究发现，糖皮质激素在激活 GR 的同时，能迅速上调 microRNA-511 (miR-511) 的表达^[70]。miR-511 可与 *FKBP5* mRNA 的 3' UTR 结合，促进其降解，从而形成一个 GR 激活、FKBP5 表达下降、GR 敏感性进一步增强的正反馈循环^[71]。这一机制解释了为何在某些应激或炎症状态下，外源性糖皮质激素能有效“重置”失调的 HPA 轴。然而，长期使用糖皮质激素会导致包括 FKBP5 表达代偿性变化在内的多种副作用^[72]。因此，开发选择性更高、副作用更小的 FKBP5 直接调节剂成为重要方向。

除了上述化合物，一些间接靶向 FKBP5 稳定性的策略也正在探索中，例如针对去泛素化酶 USP49 的小分子抑制剂。在胰腺癌等模型中，USP49 通过去泛素化稳定 FKBP5 蛋白，进而促进 AKT 信号通路，导致肿瘤生长和耐药^[73]。因此，抑制 USP49 活性可加速 FKBP5 的泛素化降解，从而抑制肿瘤进展。靶向 FKBP5 的候选药物与化合物具体见表 3。

表3 靶向FKBP5的候选药物与化合物

Table 3. Candidate drugs and compounds targeting FKBP5

| 药物/化合物 | 作用机制 | 研究阶段 | 潜在适应证 |
|-------------------|------------------------------|-------------|--------------|
| SAFit2 | FKBP5特异性抑制剂，增强GR敏感性 | 临床前（动物模型） | 抑郁症、PTSD、焦虑症 |
| CBD | 直接结合FKBP5，抑制NF- κ B通路 | 临床研究/部分应用 | 神经炎症、疼痛 |
| 糖皮质激素类似物 | 通过miR-511下调FKBP5表达 | 临床应用（如地塞米松） | 炎症、应激相关障碍 |
| 去泛素化酶抑制剂（靶向USP49） | 抑制FKBP5稳定，影响AKT通路 | 早期研究（肿瘤模型） | 胰腺癌等 |

6 药物开发中的临床应用前景与挑战

FKBP5 调节剂（如 SAFit2、CBD、糖皮质激素等）虽在临床前研究中展现出良好潜力，但其真正走向临床应用仍需跨越从机制研究到临床验证的鸿沟^[74]。在潜在市场需求方面，FKBP5 在抑郁症、PTSD、焦虑症等疾病中具有核心作用，而这些疾病全球患者基数庞大，现有药物治疗存在应答率有限、副作用显著、易复发等问题^[75]。例如，约 30%~40% 的抑郁症患者对一线抗抑郁药应答不佳，FKBP5 抑制剂（如 SAFit2）有望成为难治性抑郁的增效治疗或单药替代方案。CBD 作为已获批用于癫痫

和焦虑的多靶点药物，其部分抗焦虑、抗炎效应被证实与 FKBP5 结合有关，这为“老药新用”或联合用药提供了明确的生物学依据，可能加速其在应激相关障碍中的适应证扩展。在治疗效果预测方面，*FKBP5* 基因多态性（如 rs1360780）与疾病易感性和药物反应密切相关，这为实现患者分层和精准医疗提供了重要生物标志物^[76]。未来临床试验中，可优先纳入携带高风险等位基因或特定表观遗传标记（如 *FKBP5* 启动子低甲基化）的患者，开展生物标志物指导的富集设计，提高试验成功率与疗效信噪比。此外，治疗过程中 FKBP5 表达水平的动态变化或 HPA 轴功能指标（如地塞米松/促

肾上腺皮质激素释放激素试验反应)可作为疗效的早期预测指标,缩短临床试验周期并降低开发成本。

尽管 FKBP5 在多种疾病中具有重要作用,但其组织特异性表达和多效性功能也给药物开发带来挑战。例如,FKBP5 在肿瘤细胞中可能促进增殖,而在神经元中则参与应激反应。因此,组织选择性递送系统(如纳米载体、脑靶向肽)和变构调节剂的开发可能成为未来的研究方向。基于 FKBP5 基因多态性(如 rs1360780)与药物反应关联的研究,未来可实现个体化用药策略。例如,携带高风险等位基因的抑郁症患者可能更受益于 FKBP5 抑制剂治疗。此外,联合用药策略(如 FKBP5 抑制剂与抗抑郁药联用)可能增强疗效并减少副作用。FKBP5 作为一个多功能的分子伴侣和信号调节蛋白,在神经精神疾病、炎症和肿瘤中均具有重要地位。其靶向药物研发正处于从基础研究向临床转化的关键阶段,未来有望为抑郁症、PTSD、焦虑症等提供新型治疗手段。

7 结语

尽管 FKBP5 作为应激通路核心分子和神经精神疾病关键靶点的角色日益明确,但当前研究仍存在一定局限性。在方法学上,人群种族异质性、应激评估工具与动物模型的差异以及横断面研究为主的现状,限制了结论的普适性与因果推断。在机制层面,外周血 FKBP5 标志物能否真实反映中枢状态,以及动物研究发现向人类复杂精神病理的外推,仍是关键挑战。展望未来,本领域亟需在 3 个方向实现突破:第一,推动 FKBP5 选择性抑制剂(如 SAFit2)的早期临床转化研究,重点评估其安全性与基于生物标志物(如 rs1360780)的精准治疗应答;第二,深化基因-环境交互作用的动态机制研究,利用多组学技术纵向解析 FKBP5 如何介导早期应激的持久生物学效应;第三,探索 FKBP5 指导的个体化精神医学实践,整合其遗传、表观遗传与功能指标,构建用于疾病风险预测、症状分型与治疗选择的生物分型框架。只有克服这些瓶颈,FKBP5 的基础研究发现才能真正转化为对抑郁症、PTSD、焦虑症等疾病具有革新意义的预防、诊断与治疗新策略。

参考文献

- 1 Zgajnar NR, Lotufo CM, Erlejman AG, et al. Biological actions of the Hsp90-binding immunophilins FKBP51 and FKBP52[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 52. DOI: [10.3390/biom9020052](https://doi.org/10.3390/biom9020052).
- 2 Gebru NT, Hill SE, Blair LJ. Genetically engineered mouse models of FK506-binding protein 5[J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(12): e30374. DOI: [10.1002/jcb.30374](https://doi.org/10.1002/jcb.30374).
- 3 Malekpour M, Shekouh D, Safavina ME, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1182345. DOI: [10.3389/fpsyt.2023.1182345](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1182345).
- 4 Fan X, Sun L, Qin Y, et al. The role of HSP90 molecular chaperones in depression: potential mechanisms[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(1): 708–717. DOI: [10.1007/s12035-024-04284-4](https://doi.org/10.1007/s12035-024-04284-4).
- 5 Ciucci SM, Mazaira GI, Galigniana MD. Roles of GR isoforms and Hsp90-binding immunophilins in the modulation of glucocorticoid biological responses[J]. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*, 2023, 18(3): 242–254. DOI: [10.2174/2772432817666220428135138](https://doi.org/10.2174/2772432817666220428135138).
- 6 Gebru NT, Guergues J, Verdina LA, et al. FKBP5 gene deletion: circadian rhythm profile and brain proteomics in aged mice[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(12): e14314. DOI: [10.1111/ace1.14314](https://doi.org/10.1111/ace1.14314).
- 7 Agam G, Atawna B, Damri O, et al. The role of FKBP5 in complex disorders: neuropsychiatric diseases, cancer, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Cells*, 2024, 13(10): 801. DOI: [10.3390/cells13100801](https://doi.org/10.3390/cells13100801).
- 8 Liu Y, Lian J, Fu Y, et al. FKBP5/FKBP51-mediated signaling pathways in neuropsychiatric diseases: insights for biomarker development and targeted therapies[J]. *Neurobiol Stress*, 2025, 39: 100762. DOI: [10.1016/j.ynstr.2025.100762](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2025.100762).
- 9 Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 422–428. DOI: [10.1016/j.jad.2017.08.066](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.066).
- 10 Musazzi L, Mingardi J, Ieraci A, et al. Stress, microRNAs, and stress-related psychiatric disorders: an overview[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 4977–4994. DOI: [10.1038/s41380-023-02139-3](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02139-3).
- 11 Khan Z, Messiri NE, Iqbal E, et al. On the role of epigenetic modifications of HPA axis in posttraumatic stress disorder and resilience[J]. *J Neurophysiol*, 2025, 133(3): 742–759. DOI: [10.1152/jn.00345.2024](https://doi.org/10.1152/jn.00345.2024).
- 12 Bracher A, Kozany C, Thost AK, et al. Structural characterization of the PPIase domain of FKBP51, a cochaperone of human Hsp90[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2011, 67(Pt 6): 549–559. DOI: [10.1107/S0907444911013862](https://doi.org/10.1107/S0907444911013862).
- 13 Cox OH, Song HY, Garrison-Desany HM, et al. Characterization of glucocorticoid-induced loss of DNA methylation of the stress-response gene FKBP5 in neuronal cells[J]. *Epigenetics*, 2021, 16(12): 1377–1397. DOI: [10.1080/15592294.2020.1864169](https://doi.org/10.1080/15592294.2020.1864169).
- 14 Großmann NL, Weihs A, Kühn L, et al. Methylation patterns of the FKBP5 gene in association with childhood maltreatment and

- depressive disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1485. DOI: [10.3390/ijms25031485](https://doi.org/10.3390/ijms25031485).
- 15 Beacon TH, Delcuve GP, López C, et al. The dynamic broad epigenetic (H3K4me3, H3K27ac) domain as a mark of essential genes[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 138. DOI: [10.1186/s13148-021-01126-1](https://doi.org/10.1186/s13148-021-01126-1).
- 16 Mendonça MS, Mangiavacchi PM, Rios ÁFL. Regulatory functions of FKBP5 intronic regions associated with psychiatric disorders[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 143: 1–8. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2021.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.08.014).
- 17 Duis J, Cox OH, Ji Y, et al. Effect of genotype and maternal affective disorder on intronic methylation of FK506 binding protein 5 in cord blood DNA[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 648. DOI: [10.3389/fgene.2018.00648](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00648).
- 18 Ito S, Das ND, Umehara T, et al. Factors and mechanisms that influence chromatin-mediated enhancer-promoter interactions and transcriptional regulation[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5404. DOI: [10.3390/cancers14215404](https://doi.org/10.3390/cancers14215404).
- 19 Zhang Y, Yang M, Yang S, et al. Role of noncoding RNAs and untranslated regions in cancer: a review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(33): e30045. DOI: [10.1097/MD.00000000000030045](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030045).
- 20 Maurel OM, Torrisi SA, Barbagallo C, et al. Dysregulation of miR-15a-5p, miR-497a-5p and miR-511-5p is associated with modulation of BDNF and FKBP5 in brain areas of PTSD-related susceptible and resilient mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5157. DOI: [10.3390/ijms22105157](https://doi.org/10.3390/ijms22105157).
- 21 Pierouli K, Papageorgiou L, Mitsis T, et al. Role of microRNAs and long non-coding RNAs in glucocorticoid signaling (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 50(6): 147. DOI: [10.3892/ijmm.2022.5203](https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5203).
- 22 Rein T. Post-translational modifications and stress adaptation: the paradigm of FKBP51[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(2): 441–449. DOI: [10.1042/BST20190332](https://doi.org/10.1042/BST20190332).
- 23 Lee JM, Hammarén HM, Savitski MM, et al. Control of protein stability by post-translational modifications[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 201. DOI: [10.1038/s41467-023-35795-8](https://doi.org/10.1038/s41467-023-35795-8).
- 24 Li Z, Liu X, Zeng H. FK506-binding proteins as emerging bridges linking proteostasis to multi-system pathogenesis and therapeutic strategies (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2026, 57(1): 30. DOI: [10.3892/ijmm.2025.5701](https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5701).
- 25 Zhu BL, Tang JY, Chen WJ, et al. Fluoxetine treatment reverses chronic stress-induced promotion on FK506-binding protein 5 expression and multiple effects on glucocorticoid receptor phosphorylation in the paraventricular nucleus of mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2025, 246: 173916. DOI: [10.1016/j.pbb.2024.173916](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173916).
- 26 Zhao J, Li R, Wang Y, et al. NPD1/GPR37 signaling protects against painful traumatic brain injury and comorbidities by regulating demyelination, glial responses, and neuroinflammation in the mouse brain[J]. *Brain Behav Immun*, 2026, 132: 106219. DOI: [10.1016/j.bbi.2025.106219](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.106219).
- 27 Guo Z, Bao S, Shi Z, et al. USP15-mediated deubiquitination of FKBP5 and activation of the α IIb β 3 signaling pathway regulate thrombosis in mice[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(9): 325. DOI: [10.31083/j.fbl2909325](https://doi.org/10.31083/j.fbl2909325).
- 28 Häusl AS, Brix LM, Hartmann J, et al. The co-chaperone FKBP5 shapes the acute stress response in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(7): 3060–3076. DOI: [10.1038/s41380-021-01044-x](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01044-x).
- 29 Brix LM, Häusl AS, Toksöz I, et al. The co-chaperone FKBP51 modulates HPA axis activity and age-related maladaptation of the stress system in pituitary proopiomelanocortin cells[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 138: 105670. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2022.105670](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105670).
- 30 Kaszycki J, Kim M. Epigenetic regulation of transcription factors involved in NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1529756. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1529756](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1529756).
- 31 Yousaf M, Chang D, Liu Y, et al. Neuroprotection of cannabidiol, its synthetic derivatives and combination preparations against microglia-mediated neuroinflammation in neurological disorders[J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4961. DOI: [10.3390/molecules27154961](https://doi.org/10.3390/molecules27154961).
- 32 Romano S, D'angelillo A, Romano MF. Pleiotropic roles in cancer biology for multifaceted proteins FKBP5[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(10): 2061–2068. DOI: [10.1016/j.bbagen.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.01.004).
- 33 Romano S, Sorrentino A, Dipace AL, et al. The emerging role of large immunophilin FK506 binding protein 51 in cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(35): 5424–5429. DOI: [10.2174/092986711798194333](https://doi.org/10.2174/092986711798194333).
- 34 Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Depressive disorder, anxiety disorder and chronic pain: multiple manifestations of a common clinical and pathophysiological core[J]. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*, 2018, 47(1): 46–55. DOI: [10.1016/j.jrep.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jrep.2016.10.007).
- 35 Zhang Y, Yue W, Li J. The association of FKBP5 gene polymorphism with genetic susceptibility to depression and response to antidepressant treatment—a systematic review[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 274. DOI: [10.1186/s12888-024-05717-z](https://doi.org/10.1186/s12888-024-05717-z).
- 36 Fang T, Liu MN, Tian XY, et al. The association of FKBP5 polymorphisms with the severity of depressive disorder in patients with methamphetamine use disorders[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1147060. DOI: [10.3389/fpsy.2023.1147060](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1147060).
- 37 Arancibia M, Manterola M, Ríos U, et al. The rs1360780 variant of FKBP5: genetic variation, epigenetic regulation, and behavioral phenotypes[J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(3): 325. DOI: [10.3390/genes16030325](https://doi.org/10.3390/genes16030325).
- 38 Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, et al. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1): 261–274. DOI: [10.1038/npp.2015.235](https://doi.org/10.1038/npp.2015.235).
- 39 Mikulska J, Juszczyk G, Gawrońska-Grzywacz M, et al. HPA Axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation[J]. *Brain Sci*,

- 2021, 11(10): 1298. DOI: [10.3390/brainsci11101298](https://doi.org/10.3390/brainsci11101298).
- 40 Bose MM, Govindula A, Nampoothiri M, et al. The HPA axis and kynurenine pathway: exploring the role of stress and neuroinflammation in treatment-resistant depression[J]. *Pharmacol Rep*, 2025. DOI: [10.1007/s43440-025-00806-6](https://doi.org/10.1007/s43440-025-00806-6).
- 41 Alenko A, Markos Y, Fikru C, et al. Association of serum cortisol level with severity of depression and improvement in newly diagnosed patients with major depressive disorder in Jimma medical center, Southwest Ethiopia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240668. DOI: [10.1371/journal.pone.0240668](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240668).
- 42 May CL, Wisco BE. Defining trauma: How level of exposure and proximity affect risk for posttraumatic stress disorder[J]. *Psychol Trauma*, 2016, 8(2): 233–240. DOI: [10.1037/tra0000077](https://doi.org/10.1037/tra0000077).
- 43 Andero R. Stress-induced changes in the molecular processes underlying fear memories: implications for PTSD and relevant animal models[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(5): 2219–2227. DOI: [10.1038/s41380-025-02910-8](https://doi.org/10.1038/s41380-025-02910-8).
- 44 Gan YL, Lin SH, Kang YP, et al. Astrocytic FKBP5 regulates neuroinflammation and cognitive outcomes in male mouse models of excitotoxic epilepsy[J]. *Brain Behav Immun*, 2026, 133: 106278. DOI: [10.1016/j.bbi.2026.106278](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2026.106278).
- 45 Guan F, Gao S, Sheng H, et al. Trim46 knockout impaired neuronal architecture and caused hypoactive behavior in rats[J]. *Dev Dyn*, 2024, 253(7): 659–676. DOI: [10.1002/dvdy.687](https://doi.org/10.1002/dvdy.687).
- 46 Battaglia S, Fazio CD, Borgomaneri S, et al. Cortisol Imbalance and Fear Learning in PTSD: therapeutic approaches to control abnormal fear responses[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2025, 23(7): 835–846. DOI: [10.2174/1570159X23666250123142526](https://doi.org/10.2174/1570159X23666250123142526).
- 47 Yun JY, Jin MJ, Kim S, et al. Stress-related cognitive style is related to volumetric change of the hippocampus and FK506 binding protein 5 polymorphism in post-traumatic stress disorder[J]. *Psychol Med*, 2022, 52(7): 1243–1254. DOI: [10.1017/S0033291720002949](https://doi.org/10.1017/S0033291720002949).
- 48 Mishra AK, Varma AR. A comprehensive review of the generalized anxiety disorder[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e46115. DOI: [10.7759/cureus.46115](https://doi.org/10.7759/cureus.46115).
- 49 Womersley JS, Roeh S, Martin L, et al. FKBP5 intron 7 methylation is associated with higher anxiety proneness and smaller right thalamus volume in adolescents[J]. *Brain Struct Funct*, 2022, 227(8): 2809–2820. DOI: [10.1007/s00429-022-02577-9](https://doi.org/10.1007/s00429-022-02577-9).
- 50 Renna ME, Fresco DM, Mennin DS. Emotion regulation therapy and its potential role in the treatment of chronic stress-related pathology across disorders[J]. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2020, 4: 2470547020905787. DOI: [10.1177/2470547020905787](https://doi.org/10.1177/2470547020905787).
- 51 Bajaj T, Häusl AS, Schmidt MV, et al. FKBP5/FKBP51 on weight watch: central FKBP5 links regulatory WIPI protein networks to autophagy and metabolic control[J]. *Autophagy*, 2022, 18(11): 2756–2758. DOI: [10.1080/15548627.2022.2063006](https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2063006).
- 52 Normann C, Buttenschön HN. Gene-environment interactions between HPA-axis genes and childhood maltreatment in depression: a systematic review[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020. DOI: [10.1017/neu.2020.1](https://doi.org/10.1017/neu.2020.1).
- 53 Criado-Marrero M, Gebru NT, Gould LA, et al. Early life stress and high FKBP5 interact to increase anxiety-like symptoms through altered AKT signaling in the dorsal hippocampus[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2738. DOI: [10.3390/ijms20112738](https://doi.org/10.3390/ijms20112738).
- 54 Codagnone MG, Kara N, Ratsika A, et al. Inhibition of FKBP51 induces stress resilience and alters hippocampal neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(12): 4928–4938. DOI: [10.1038/s41380-022-01755-9](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01755-9).
- 55 Tomas-Roig J, Piscitelli F, Gil V, et al. Effects of repeated long-term psychosocial stress and acute cannabinoid exposure on mouse corticostriatal circuitries: Implications for neuropsychiatric disorders[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(6): 528–538. DOI: [10.1111/ens.12810](https://doi.org/10.1111/ens.12810).
- 56 P S, Vellapandian C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced alzheimer's disease and depression[J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e67595. DOI: [10.7759/cureus.67595](https://doi.org/10.7759/cureus.67595).
- 57 Tafet GE, Nemeroff CB. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 443. DOI: [10.3389/fpsy.2020.00443](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00443).
- 58 Zhang S, Cheon M, Park H, et al. Interaction between glucocorticoid receptors and FKBP5 in regulating neurotransmission of the hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2022, 483: 95–103. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2021.12.020](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.12.020).
- 59 Fries GR, Gassen NC, Rein T. The FKBP51 glucocorticoid receptor co-chaperone: regulation, function, and implications in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2614. DOI: [10.3390/ijms18122614](https://doi.org/10.3390/ijms18122614).
- 60 Li Y, Qiu Y, Yang Y, et al. Microglial FKBP5 impairs post-stroke vascular integrity and regeneration by promoting yap1-mediated glycolysis and oxidative phosphorylation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025. DOI: [10.1002/advs.202512499](https://doi.org/10.1002/advs.202512499).
- 61 Juruena MF. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 38: 148–159. DOI: [10.1016/j.yebeh.2013.10.020](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.020).
- 62 Milaneschi Y, Lamers F, Berk M, et al. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: toward immunometabolic depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(5): 369–380. DOI: [10.1016/j.biopsych.2020.01.014](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014).
- 63 Hu P, Wang Y, Qi XH, et al. SIRT1 in the BNST modulates chronic stress-induced anxiety of male mice via FKBP5 and corticotropin-releasing factor signaling[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5101–5117. DOI: [10.1038/s41380-023-02144-6](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02144-6).
- 64 Hu P, Lu Y, Pan BX, et al. New insights into the pivotal role of the amygdala in inflammation-related depression and anxiety disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11076. DOI: [10.3390/ijms231911076](https://doi.org/10.3390/ijms231911076).
- 65 Li H, Su P, Lai TK, et al. The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(2): 877–889. DOI: [10.1172/JCI130363](https://doi.org/10.1172/JCI130363).
- 66 Gan YL, Wang CY, He RH, et al. FKBP51 mediates resilience

- to inflammation-induced anxiety through regulation of glutamic acid decarboxylase 65 expression in mouse hippocampus[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 152. DOI: [10.1186/s12974-022-02517-8](https://doi.org/10.1186/s12974-022-02517-8).
- 67 Vitale RM, Iannotti FA, Amodeo P. The (poly) pharmacology of cannabidiol in neurological and neuropsychiatric disorders: molecular mechanisms and targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4876. DOI: [10.3390/ijms22094876](https://doi.org/10.3390/ijms22094876).
- 68 Wang X, Lin C, Jin S, et al. Cannabidiol alleviates neuroinflammation and attenuates neuropathic pain via targeting FKBP5[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 111: 365–375. DOI: [10.1016/j.bbi.2023.05.008](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.05.008).
- 69 Maganga-Bakita I, Aiken AA, Puracchio MJ, et al. Regulatory effects of maternal immune activation and environmental enrichment on glucocorticoid receptor and FKBP5 expression in stress-sensitive regions of the offspring brain[J]. *Neuroscience*, 2022, 505: 51–58. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2022.09.010](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.09.010).
- 70 Zheng D, Sabbagh JJ, Blair LJ, et al. MicroRNA-511 binds to FKBP5 mRNA, which encodes a chaperone protein, and regulates neuronal differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(34): 17897–17906. DOI: [10.1074/jbc.M116.727941](https://doi.org/10.1074/jbc.M116.727941).
- 71 Xu J, Wang R, Liu Y, et al. Short- and long-term alterations of FKBP5-GR and specific microRNAs in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats induced by adolescent stress contribute to depression susceptibility[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 101: 204–215. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.008).
- 72 Sun X, Qian M, Li H, et al. FKBP5 activates mitophagy by ablating PPAR- γ to shape a benign remyelination environment[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 736. DOI: [10.1038/s41419-023-06260-7](https://doi.org/10.1038/s41419-023-06260-7).
- 73 Luo K, Li Y, Yin Y, et al. USP49 negatively regulates tumorigenesis and chemoresistance through FKBP51-AKT signaling[J]. *EMBO J*, 2017, 36(10): 1434–1446. DOI: [10.15252/embj.201695669](https://doi.org/10.15252/embj.201695669).
- 74 Buffa V, Knaup FH, Heymann T, et al. Analysis of the selective antagonist SAFit2 as a chemical probe for the FK506-binding protein 51[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, 6(3): 361–371. DOI: [10.1021/acspsci.2c00234](https://doi.org/10.1021/acspsci.2c00234).
- 75 Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB. Understanding the molecular mechanisms underpinning gene by environment interactions in psychiatric disorders: the FKBP5 model[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(10): 821–830. DOI: [10.1016/j.biopsych.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.021).
- 76 Mihaljevic M, Zeljic K, Soldatovic I, et al. The emerging role of the FKBP5 gene polymorphisms in vulnerability-stress model of schizophrenia: further evidence from a Serbian population[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267(6): 527–539. DOI: [10.1007/s00406-016-0720-7](https://doi.org/10.1007/s00406-016-0720-7).

收稿日期: 2025 年 12 月 10 日 修回日期: 2026 年 02 月 14 日
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮