

靶向微RNA的阿尔茨海默病防治研究进展

郭锡汉

云南师范大学生命科学学院 生物能源持续开发与利用教育部工程研究中心,
云南昆明 650500

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种多因异质性疾病。微RNA(miRNA)是一类长度为19~22个核苷酸的短链非编码RNA,可特异性地从转录后水平调控靶基因的表达。AD患者的脑组织、脑脊液甚至血液中miRNA表达谱与健康者存在明显差异,实验研究证实miRNA表达的改变能通过多种途径驱动AD的发生及发展。因此,靶向调控miRNA以纠正AD发生发展过程中关键基因的异常表达,有望成为新兴的AD防治手段。以啮齿类动物AD模型为代表的研究表明,靶向miRNA可以阻断A β 生成或降低其毒性、抑制 τ 蛋白的产生及其过度磷酸化、防止神经元凋亡和促进神经发生、维持突触和钙的稳态、舒缓小胶质细胞介导的神经炎症。此外,动物模型和人群研究表明,采用miRNA细胞治疗和生活方式干预可在预防AD发生发展过程中发挥重要作用。本文以啮齿类动物AD模型和人群干预实验为重点,主要围绕近五年的研究成果,从多个层面系统性阐述了miRNA在AD防治中的作用、分子机制和应用前景,以及开展相关临床试验所面临的机遇和挑战。



[关键词] 阿尔茨海默病;微RNA; β 淀粉样蛋白; τ 蛋白;神经炎症;神经发生;突触稳定性;综述

[中图分类号] R741.02 **[文献标志码]** A

A state-of-the-art review on miRNA in prevention and treatment of Alzheimer's disease

GUO Xihan (School of Life Science, Yunnan Normal University, Engineering Research Center, Sustainable Development and Utilization of Biomass Energy of the Ministry of Education, Kunming 650500, China)

Corresponding author: GUO Xihan, E-mail: guo_xihan@163.com, <https://orcid.org/0000-0001-7911-1640>

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial and heterogenic disorder.

收稿日期(Received):2023-07-11 接受日期(Accepted):2023-08-15 网络预发表日期(Online):2023-08-23

基金项目(Funding):国家自然科学基金(32260148,31900410);云南省基础研究计划(202001AU070055,202101AT070112);云南师范大学优秀青年学者项目

作者简介(Author):郭锡汉,副教授,主要从事基因组不稳定性、阿尔茨海默病风险及机制研究;E-mail: guo_xihan@163.com; <https://orcid.org/0000-0001-7911-1640>

MiRNA is a class of non-coding RNAs with 19–22 nucleotides in length that can regulate the expression of target genes in the post-transcriptional level. It has been found that the miRNAome in AD patients is significantly altered in brain tissues, cerebrospinal fluid and blood circulation, as compared to healthy subjects. Experimental studies have suggested that expression changes in miRNA could drive AD onset and development via different mechanisms. Therefore, targeting miRNA expression to regulate the key genes involved in AD progression is anticipated to be a promising approach for AD prevention and treatment. Rodent AD models have demonstrated that targeting miRNAs could block biogenesis and toxicity of amyloid β , inhibit the production and hyperphosphorylation of τ protein, prevent neuronal apoptosis and promote neurogenesis, maintain neural synaptic and calcium homeostasis, as well as mitigate neuroinflammation mediated by microglia. In addition, animal and human studies support the view that miRNAs are critical players contributing to the beneficial effects of cell therapy and lifestyle intervention to AD. This article reviews the most recent advances in the roles, mechanisms and applications of targeting miRNA in AD prevention and treatment based on rodent AD models and human intervention studies. The potential opportunities and challenges in clinical application of targeting miRNA for AD patients are also discussed.

[**Key words**] Alzheimer's disease; MicroRNA; Amyloid β ; τ protein; Neuroinflammation; Neurogenesis; Synaptic homeostasis; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(4): 485-498.]

[**缩略语**] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD); 散发性 AD (sporadic AD, SAD); 家族性 AD (familial AD, FAD); β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β); 微管相关蛋白 tau (microtubule-associated protein tau, MAPT, τ 蛋白); 微 RNA (microRNA, miRNA, miR); 信使 RNA (messenger RNA, mRNA); Piwi 相互作用 RNA (Piwi-interacting RNA, piRNA); 轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI); 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP); 糖原合酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSK); 周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK); 蛋白磷酸酶 (protein phosphatase, PP); 三转基因小鼠 (triple transgenic mouse, 3 $\times$ Tg); 肌醇三磷酸 3-激酶 B (inositol-trisphosphate 3-kinase B, ITPKB); 五转 FAD 小鼠 (five FAD-linked mutations, 5 $\times$ FAD); 早老素 (presenilin, PSEN); NADPH 氧化酶 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX); 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA); 易快速衰老小鼠 (senescence accelerated mouse-prone, SAMP); 腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV); B 细胞淋巴瘤蛋白 (B cell lymphoma protein, BCL); Bax (BCL-2-associated X protein, BCL-2 相关 X 蛋白); 成体海马神经发生 (adult hippocampus neurogenesis, AHN); Jun 激酶 (Jun kinase, JNK); 突触结合蛋白 (synaptotagmin, SYN); Sma 和 Mad 相关蛋白 (Sma- and Mad-related protein, Smad); Rho 激酶 (Rho-associated kinase, ROCK); 内收蛋白 (adducin, ADD); 神经退行性小胶质细胞 (neurodegenerative microglia, MGnD); 信号转导及转录激活因子 (signal transduction and activator of transcription, STAT); 肿瘤坏死因子超家族 (tumor necrosis factor superfamily, TNFSF); 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC); 沉默信息调节因子 (silence information regulator, SIRT); β -分泌酶

(β -secretase, BACE); 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO); 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)

AD是一类衰老相关的神经退行性病变,表现为记忆、学习、注意力、视觉空间、行动等能力的非线性式渐进性破坏乃至丧失,包括SAD和FAD^[1]。AD具有多因异质性的特点,具体致病原因尚不清晰,虽然美国食品药品监督管理局近期已经陆续批准了两款药物(阿杜卡尼单抗和仑卡奈单抗),但是对绝大多数患者而言疗效甚微。SAD和FAD具有共同的分子病理学特征,如两类患者大脑海马体均出现细胞外淀粉样蛋白斑和细胞内神经纤维缠结,前者由不溶性A β (主要包括A β_{40} 和A β_{42})组成,后者由异常折叠的磷酸化 τ 蛋白组成,A β 沉积和磷酸化 τ 蛋白都被认为是驱动AD发病的早期事件。近年来认为先天/后天免疫紊乱和神经炎症在AD起始中发挥关键作用^[2]。

miRNA是一类内源性的、长度为19~22个核苷酸的短链非编码RNA,miRNA在细胞内的生成和加工机制已较为明确。miRNA主要与靶基因mRNA的3'非翻译区靶向结合,导致后者被降解或阻断后者的翻译。miRNA自身表达及其剂量受到严格的调控,因此miRNA能够充当细胞缓冲剂、准确及时地响应内外环境变化、参与诸多生理发育过程以及影响环境-遗传互作疾病的发生发展^[3]。包括miRNA在内的多类非编码RNA在大脑及中枢神经系统的演化、发育、功能稳态、胁迫应答和神经可塑性等方面具有重要的功能^[4]。神经元中miRNA的腺嘌呤-次黄嘌呤置换率较高,miRNA可获得大量与突触功能、学习记忆和认知能力有关的新的靶基因^[5]。脑组织中miRNA组的异常(如miR-129-5p、miR-132-5p和miR-138-5p等miRNA表达量降低)与AD发生发展密切相关,且AD脑组织标本中miRNA表达改变与否与miRNA种类及样本所处的脑区有关^[6]。

本文首先介绍了miRNA作为AD发生发展的生物标志物的潜力以及总结了在啮齿类动物模型中开展的有关靶向miRNA的AD防治的研究进展;其次,概括了AD的细胞治疗及生活方式干预等过程对miRNA剂量的调控以及miRNA在其中发挥的关键作用;最后,阐述了实现靶向miRNA防治AD的临床转化需面临的多重挑战,并对领

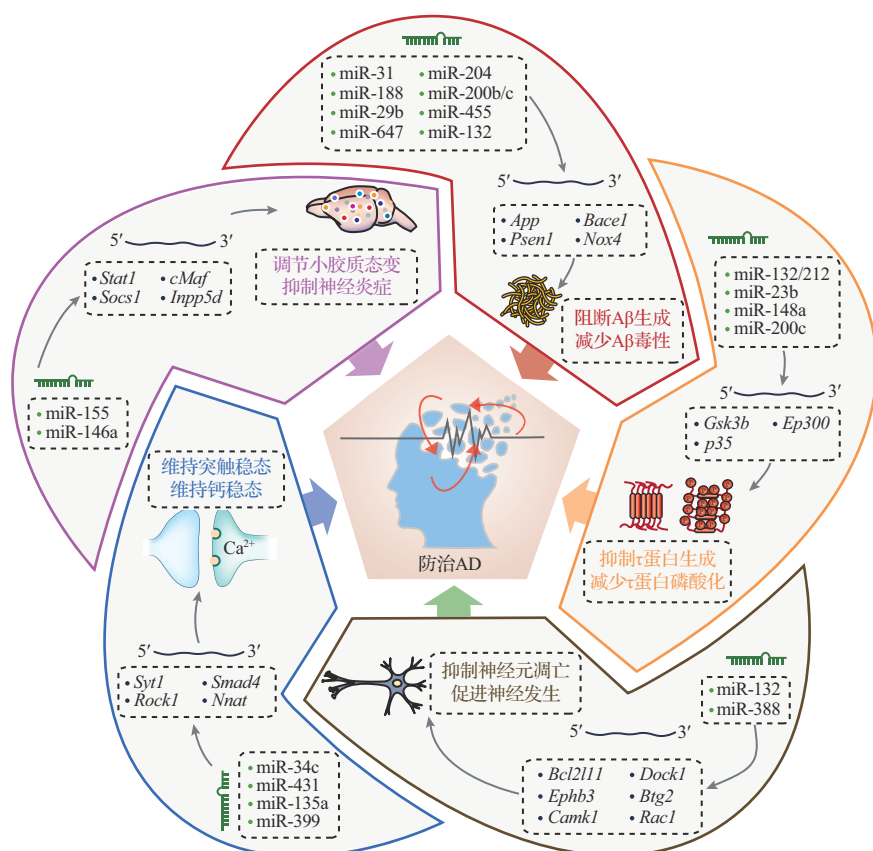
域存在的一些不足及其应对方案进行了展望。本文通过对miRNA在AD诊断、防治和干预等方面的研究趋势和应用前景进行综述,以期为同行了解并掌握最新研究进展提供参考,明晰靶向miRNA在AD的防治研究领域的重要性,对推动该领域的蓬勃发展具有重要意义。

1 微RNA可作为监测阿尔茨海默病发生发展的生物标志物

近年来,部分研究团队着力于开发基于生物流体如血液和脑脊液中miRNA变化模式的AD生物标志物。研究发现,AD患者与非AD个体的血液中部分miRNA表达有明显变化^[7]。Leidinger等^[8]发现基于血液中的12类特定的miRNA标签能有效区分AD患者和健康者,准确率达93%;同时,该类标志物能以74%~78%的准确率区分AD与其他神经退行性疾病。Jain等^[9]发现脑脊液中三类miRNA与三类piRNA的组合使用对AD的检测准确率可达83%,对MCI向AD转变的预测准确率可达86%;如果将这两类非编码小RNA标签与磷酸化 τ 蛋白以及A β_{42} /A β_{40} 率组合使用,预测准确率将提升至98%。血液中的miR-223-3p可准确区分AD与帕金森病^[10],miR-206则可用于预测认知衰退和MCI向AD转变^[11-12]。这些数据表明miRNA可单独或与其他AD分子标志物共同用于监测AD的发生发展。

2 靶向微RNA可通过多种机制防治阿尔茨海默病

基于miRNA的多靶点属性以及能直接或间接调控重要信号通路的能力,人们试图将miRNA开发成AD防治的潜在靶点。大量基于临床前动物模型的研究发现,通过特异性调控特定miRNA的表达可以改善动物模型的认知能力和病理损伤,主要通过阻断A β 生成或降低其毒性、抑制 τ 蛋白的产生及其过度磷酸化、防止神经元凋亡和促进神经发生、维持突触和钙的稳态、舒缓小胶质细胞介导的神经炎症等多个途径实现,一些关键的miRNA可以同时作用于其中的多条途径,见图1。



靶向 miRNA 所产生的 AD 保护作用的分子机制主要包括阻断 A β 生成或降低其毒性、抑制 τ 蛋白的产生及其过度磷酸化、防止神经元凋亡和促进神经发生、维持突触和钙的稳态、舒缓小胶质细胞介导的神经炎症等途径。其中一些关键的 miRNA 能同时作用于多条途径。AD: 阿尔茨海默病; miRNA(miR): 微 RNA; A β : β 淀粉样蛋白。

图1 AD防治过程中发挥重要作用的miRNA、靶基因及其参与的分子细胞学过程(基于啮齿类动物模型)

Figure 1 The important miRNAs, target genes and the molecular cellular pathways involved in AD prevention and treatment-results (based on rodent models)

2.1 靶向 miRNA 可阻断 A β 生成或降低其毒性

APP 是一种于神经元突触部位集中表达的膜蛋白, 可经非 A β 和 A β 途径降解^[1]。在 A β 降解途径中, APP 首先经 BACE 切割成可溶性氨基端片段和羧基端片段 β , 后者经 γ -分泌酶切割生成 A β 和 APP 胞内羧基端结构域。由于 γ -分泌酶的切割缺乏位点特异性, 产生的 A β 为 38~43 个氨基酸的异构体, 其中 80%~90% 为 A β_{40} , 5%~10% 为 A β_{42} , 以及微量的 A β_{43} 。A β 表现出长度依赖的自聚能力(A β_{43} >A β_{42} >A β_{40} >A β_{38}), 浓度较高时易在大脑中错误折叠和沉积形成淀粉样斑块, 导致细胞毒性^[1]。

miRNA 不仅参与调控 A β 生成^[13], 还通过靶向调控这些 miRNA 来抑制体内 A β 的产生, 从而改善认知能力。Barros-Viegas 等^[14]研究表明,

miR-31-5p 可以靶向调控 APP 和 BACE 的表达。miR-31-5p 在 AD 患者的脑内表达量显著下降, 提示 miR-31-5p 的下降可能与 AD 发生有关。随后, 他们选用 13 月龄的 3 $\times$ Tg 雌鼠, 将慢病毒包装的 miR-31 过表达质粒注射到小鼠海马体。4 个月, 小鼠脑内的 A β 沉积量显著减少, 且小鼠的认知能力得到显著改善。Zhang 等^[15]发现 miR-188-3p 靶向 BACE, 向 4 月龄 5 $\times$ FAD 小鼠海马体注射慢病毒包裹的 miR-188-3p, 2 个月后小鼠海马体中 BACE、总 A β 和 A β_{42} 显著降低, 并且小鼠的认知能力明显改善。在 APP/PSEN1-21 小鼠中, miR-132 可以通过靶向调控 ITPBK 间接抑制 BACE 的表达, 进而降低 A β

的产生和聚集^[16]。Wuli 等^[17]发现 miR-29b-2-5p 靶向调控 PSEN1, 且自身受长链非编码 RNA lnc-CYP3A43-2 的调控。对 4 月龄 3 $\times$ Tg 小鼠灌胃丁烯基苯酚, 10 个月后的结果显示 lnc-CYP3A43-2/miR-29b-2-5p/PSEN1 信号轴被激活、A β 含量和淀粉样斑块面积下降、学习记忆能力显著提升。Li 等^[18]发现 miR-647 靶向调控 PSEN1, 而自身受到环状 RNA circ_0004381 的调控。在雄性 APP/PSEN1 小鼠中利用 siRNA 敲除 circ_0004381 可显著提高小鼠的认知记忆能力。

除直接靶向 APP 及其加工途径关键酶外, miRNA 还能间接影响 A β 浓度或沉积。Tao 等^[19]发现 miR-204-3p 表达量在 6~9 月龄的 APP/PSEN1 小鼠海马体和血清中显著下降。将慢病毒包裹的 miR-204-3p 注入到 6 月龄 AD 小鼠海马体内,

1个月后小鼠神经突触功能和记忆缺陷明显改善, $A\beta$ 含量、PSEN1的表达量以及氧化损伤程度均显著下降。虽然该研究发现miR-204-3p的靶基因为*Nox4*,且过表达*Nox4*能逆转miR-204-3p的保护效应,抑制*Nox4*如何影响APP的加工通路是值得后续深入研究的方向之一。然而,miR-204-3p在AD中的作用还存在一定的争议,Zhang等^[20]发现3月龄的APP/PSEN1小鼠通过鼻内注射的方式导入miR-204-3p激动剂或拮抗剂,结果在短期内分别以剂量依赖的方式破坏或改善小鼠的认知记忆能力。

除抑制 $A\beta$ 生成,靶向miRNA还可减轻 $A\beta$ 的神经毒性。Higaki等^[21]对miR-200家族成员(miR-200a、miR-141、miR-429、miR-200b和miR-200c)在AD中的功能进行了系统性研究,发现在通过侧脑室注射的方法将 $A\beta$ 注入Tg2576小鼠大脑中可以显著上调miR-200b和miR-200c的表达。为测定miR-200b/c上调的生理效应,他们在注射了 $A\beta$ 的Tg2576小鼠的大脑中过表达miR-200b/c后发现小鼠的记忆损伤得到有效缓解。Kumar等^[22]发现miR-455-3p能够抑制APP的异常加工以及 $A\beta$ 的神经毒性。在此基础上,Swingler等^[23]利用基因编辑技术构建了miR-455-3p敲除的C57/BL6小鼠模型,发现miR-455-3p敲除小鼠在14月龄时脑内的APP、BACE和 τ 蛋白的蛋白表达量上升(其中BACE和 τ 蛋白是miR-455-3p的直接靶标),且出现严重的认知记忆障碍。同时,Subodh等^[24]发现miR-455-3p过表达的12月龄C57BL6/J小鼠相比同龄野生型小鼠具有更佳的行为、空间学习和记忆能力,且miR-455-3p过表达小鼠的寿命中位数延长了5个月。

$A\beta$ 作为AD最明显的病理标志之一,是近30年AD研究领域最受关注的热点。上述研究证实了miRNA的异常可导致 $A\beta$ 的大量生成、聚集和下游毒性效应,通过靶向纠正这些miRNA的表达可以有效地改善动物模型的AD病理表型和认知缺陷。

2.2 靶向miRNA可抑制 τ 蛋白及磷酸化 τ 蛋白的生成

生理状态下,由MAPT编码的 τ 蛋白主要存在于神经元,与微管紧密结合形成神经元的细胞骨架。翻译后, τ 蛋白的不同氨基酸位点会发生以磷酸化为主的修饰。在病理状态下, τ 蛋白翻译

后的修饰数量进一步增加,特别是磷酸化修饰增幅可达3~4倍^[25],这主要与磷酸激酶(如GSK3 β 和CDK5)活性增加以及去磷酸化酶(如PP2A和PP1)活性下降有关。与 τ 蛋白比较,磷酸化 τ 蛋白与微管的亲和力下降,但自身的聚集能力增加,从而破坏了机体对磷酸化 τ 蛋白的清除^[25]。虽然MAPT突变并不能直接诱发AD,但是磷酸化 τ 蛋白的大量积累可导致AD,亦是AD的临床诊断标志物之一。

与健康者比较,AD患者颞叶皮质中miR-132/212簇表达量下降^[26]。Smith等^[27]发现miR-132/212簇的表达量与AD患者的不溶性 τ 蛋白含量以及认知能力显著相关,且miR-132/212簇能直接靶向MAPT,进而降低 τ 蛋白的表达量。在12月龄的3×Tg小鼠中敲除miR-132/212导致 τ 蛋白表达量、磷酸化和聚集量增加,同时小鼠的认知和记忆能力下降。利用渗透泵将miR-132激动剂注射到12月龄的野生型3×Tg小鼠脑内,22 d后的结果显示磷酸化 τ 蛋白含量显著下降且小鼠记忆能力改善^[27]。研究发现,与 τ 蛋白修饰有关的GSK3 β 以及乙酰基转移酶EP300均是miR-132的靶基因^[28]。此外,在Tau^{P301S}和APP/PSEN1小鼠AD模型中,同样发现了miR-132过表达可以改善认知和记忆能力^[28-30]。此外,在APP/PSEN1-21小鼠中,miR-132可以通过靶向抑制ITPKB减少磷酸化 τ 蛋白的产生^[16]。

Jiang等^[31]发现在APP/PSEN1和SAMP8模型小鼠大脑以及AD患者血清中,miR-23b-3p表达量均下降。进一步研究发现,GSK3 β 是miR-23b-3p的靶基因,因此miR-23b-3p可以抑制 τ 蛋白磷酸化。为探究miR-23b-3p对AD的治疗效应,研究者将miR-23b-3p模拟物组装至AAV中,通过侧脑室注射的方式将其注入6月龄的APP/PSEN1小鼠大脑中,30 d后的小鼠行为学和病理学证据表明miR-23b-3p可以降低磷酸化 τ 蛋白和总 τ 蛋白含量、 $A\beta$ 斑块发生率、神经退化率和神经元凋亡率,进而改善小鼠的学习记忆缺陷^[31]。同时,该团队另一项研究发现miR-148a-3p可以通过靶向p35抑制磷酸化 τ 蛋白产生,而miR-148a-3p的表达受PTEN/AKT通路调控^[32]。利用AAV为载体递送miR-148a-3p模拟物或PTEN的siRNA,在6月龄的APP/PSEN1小鼠大脑中过表达miR-148a-3p或沉默*Pten*可以改善AD小鼠的认知缺

陷以及降低磷酸化 τ 蛋白的积累^[32]。Park等^[33]发现miR-200c可以靶向调控GSK3 β 进而影响磷酸化 τ 蛋白的生成。他们将miR-200c抑制剂注射到5xFAD小鼠海马体内,miR-200c表达量下降并伴随着磷酸化 τ 蛋白和总 τ 蛋白的增加,小鼠的认知缺陷加剧。然而,过表达miR-200c是否会改善5xFAD的认知缺陷仍然需要进一步探究。

以上证据表明大量miRNA调控着 τ 蛋白和磷酸化 τ 蛋白的产生,这些miRNA的异常表达导致 τ 蛋白和磷酸化 τ 蛋白的含量上升,最终导致AD的发生发展,靶向调控这些关键miRNA是行之有效的AD防治手段。

2.3 靶向miRNA可抑制神经元凋亡和促进神经发生

脑萎缩是AD患者大脑的显著特征之一,其背后的机制之一是神经元大量死亡,因此维持神经元的数量和活性是预防AD的关键。Li等^[34]发现miR-388-5p在APP/PSEN1小鼠中表达量下降,利用慢病毒包裹miR-388-5p后将其注入7、9月龄的APP/PSEN1小鼠大脑中,1个月后两组小鼠认知能力均得到显著增强。值得注意的是,miR-388-5p可以通过直接靶向促凋亡基因*Bcl2l1*延缓APP/PSEN1小鼠神经元凋亡。Qu等^[35]发现在同型半胱氨酸诱导的AD大鼠模型中,miR-132-3p表达量显著下降,利用AAV介导miR-132-3p在AD大鼠中过表达后,促凋亡相关蛋白Bax显著下调,抗凋亡相关蛋白BCL-2显著上调,大鼠的认知能力得到显著改善。

海马体是大脑中主管学习和记忆的区域,也是AD中最早受病变的脑区之一。海马体中含有丰富的神经祖细胞,后者可以在整个生命周期内源源不断地产生新的神经元并将其整合至所有的大脑神经环路中,该过程被称为AHN^[36]。AD发生过程伴随着AHN的急剧下降,但是其背后的机制仍不明确,修复或刺激内源性AHN可能是未来临床上针对AD高风险人群的有效干预策略^[36]。

鉴于miR-132在AD患者脑脊液和血清中显著下降,Walgrave等^[37]研究了miR-132在AHN中的作用。首先,他们在APP/PSEN1和APP^{NL-G-F}小鼠的齿状回中发现miR-132表达下降与AHN异常密切相关。虽然运动可以促进AHN,但是该效应应在miR-132敲除小鼠中并不存在,因为敲除miR-132导致了神经干细胞和祖细胞的总数显著

下降。miR-132还可以调控神经元的分化,但是受A β 的反馈调节,miR-132在AD病理状态下的神经干细胞中表达量下降。通过侧脑室注射的方式将miR-132激动剂注射到APP/PSEN1和APP^{NL-G-F}小鼠脑内,可以改善小鼠神经祖细胞的增殖和分化缺陷。单细胞RNA测序结果显示,miR-132可以通过调控成体神经干细胞内多个复杂的分支网络(内含5个潜在的靶基因:*Dock1*、*Ephb3*、*Btg2*、*Camk1*、*Rac1*)而促进AHN。为进一步探究miR-132过表达进而改善APP^{NL-G-F}小鼠记忆缺陷是否由AHN介导,他们利用可广谱性诱发细胞增殖停滞的DNA烷化剂替莫唑胺处理miR-132过表达的APP^{NL-G-F}小鼠,可逆转miR-132改善记忆缺陷的能力^[37]。

上述研究表明,靶向miRNAs既可通过抑制神经元凋亡和促进神经发生,从而减缓大脑萎缩速率,改善AD模型小鼠的认知缺陷。

2.4 靶向miRNA可维持突触和钙稳态

突触是负责神经信号传递和神经可塑性的关键结构。神经元突触的形成和功能稳态的维持需要大量存在于突触间隙中的支架蛋白参与。长期以来,突触丢失以及突触紊乱被认为是推动AD的元凶之一,因为在AD患者中突触丢失与认知障碍程度紧密相关^[2]。对突触体中的miRNA种类及其靶基因进行聚类 and 生物通路分析,结果显示miRNA在调控突触的结构与功能方面发挥关键作用^[38]。

Shi等^[39]发现miR-34c在SAMP8小鼠海马体和遗忘性MCI患者血清中均显著上升。活性氧-JNK-p53信号轴是诱发miR-34c高表达的关键因素,高表达的miR-34c则通过抑制SYT1的表达引发突触缺陷,造成认知能力下降。通过心内室注射或鼻内吸入的方式将miR-34c拮抗剂注入6月龄的SAMP8小鼠中,结果发现3周后小鼠SYT1表达量上升,突触的密度和完整性增加,认知能力明显改善。Ge等^[40]发现miR-431在6~12月龄的APP/PSEN1小鼠海马体以及遗忘性MCI和AD患者血清中的表达量均显著下降。通过慢病毒包装,将miR-431递送至6月龄的APP/PSEN1小鼠海马体,1个月后小鼠的认知能力显著恢复。虽然miR-431并未影响海马体内A β 浓度,但增强了突触的可塑性。机制研究发现,*Smad4*是miR-431的直接靶点,而敲除*Smad4*可

以通过调控大量突触相关蛋白(如SAP102)改善突触可塑性以及小鼠认知障碍。

Zheng等^[41]发现在APP/PSEN1小鼠的海马体中,miR-135a-5p表达量以月龄和 τ 蛋白依赖的方式下降,AD患者额叶皮质中miR-135a-5p的表达量也显著下降。以AAV为载体,在APP/PSEN1小鼠海马体中敲低miR-135a-5p后,小鼠的认知能力下降,其机制是敲低miR-135a-5p后导致Rock2-Add1通路的活化,最终造成突触结构和功能异常。相反,在APP/PSEN1小鼠中过表达miR-135a-5p或阻断Add1磷酸化可以逆转小鼠的认知缺陷和突触异常。

Zou等^[42]另辟蹊径地聚焦病理早期AD小鼠中的miRNA变化,发现在2月龄的APP/PSEN1和PSEN1^{M146V}小鼠的脑皮层和海马体中miR-339-5p显著下降,在MCI患者和AD患者血清中miR-339-5p表达量也下降。随后,他们发现miR-339-5p能靶向调控*Nnat*,而在PSEN1^{M146V}小鼠中抑制miR-339-5p或过表达*Nnat*可诱发突触脊丢失和内质网钙稳态丢失。以AAV为载体,在8周龄PSEN1^{M146V}小鼠中抑制*Nnat*,4个月后小鼠的学习记忆能力显著增强^[42]。此外,Zhang等^[15]发现在4月龄的5xFAD小鼠中过表达miR-188-3p,2个月后小鼠的突触功能障碍有效改善,但是其具体的分子机制仍须深入探究。上述研究表明,AD小鼠中异常的miRNA表达在AD表型显现之前早已发生,进一步证实了miRNA可作为AD发生发展的生物标志物。

2.5 靶向miRNA可抑制小胶质细胞介导的神经炎症

小胶质细胞是中枢神经系统特有的免疫细胞,在维持大脑功能稳态方面起着重要作用。近期的一项单细胞RNA测序研究表明,AD病理状态下的小胶质细胞表现出与正常个体完全不同的转录组模式^[43],表明小胶质对AD发生发展的作用值得深入解析。静息态小胶质细胞通过与神经元突触直接接触监测神经突触的功能状态,高效响应周围环境变化。当脑内发生急性炎症、感染及创伤时,小胶质细胞被迅速激活,改变自身形态、加速增殖并促进炎症反应,此时的小胶质细胞称为疾病相关小胶质细胞或MGnD,但是其功能仍未明确^[2]。miRNA在大脑受到胁迫时可促进小胶质活化并调控小胶质介导的神经炎

症。例如,miR-132在小鼠和人诱导多能干细胞分化的小胶质细胞中可以调控静息态小胶质细胞和疾病相关小胶质细胞之间的相互转变^[44]。

miR-155是一类用于调节免疫炎症反应的miRNA。早期的研究集中于其在肿瘤中的作用,近些年来miR-155在神经退行性疾病中的作用逐渐被发掘。miR-155在APP/PSEN1和Tau22小鼠以及AD患者海马体中的表达量均显著上升^[45],并介导了3×Tg小鼠脑内的神经炎症和神经退化^[46]。系统性敲除miR-155后,APP/PSEN1小鼠脑内的病理性淀粉样斑块数却增加^[47]。因此,研究重点开始转向小胶质细胞的miR-155在AD中的作用。Aloi等^[48]发现在小鼠的小胶质细胞中特异性敲除miR-155后,可以促进多个抗炎症基因(*cMaf*、*Socs1*、*Inpp5d*)的表达、降低不可溶性 $A\beta_{42}$ 浓度及淀粉样斑块数,但这类小鼠的寿命和存活率也显著下降;而在5xFAD小鼠小胶质细胞中特异性敲除miR-155会诱发神经过度兴奋和癫痫样病症。miR-155敲除小鼠中不溶性 $A\beta_{42}$ 的减少可能与小胶质细胞miR-155敲除后促进溶酶体介导的 $A\beta_{42}$ 降解有关^[49],然而小胶质细胞miR-155敲除后可引发寿命缩短和癫痫样病症的机制仍需深入研究。另一方面,Yin等^[50]将APP/PSEN1小鼠小胶质细胞的miR-155特异性敲除后特异性小胶质细胞通过抑制*Stat1*激活 γ 干扰素介导的促炎信号通路,可从静息态进入前MGnD态。前MGnD态的小胶质细胞在AD发生的早期对 $A\beta$ 的吸收和吞噬能力增强、使小鼠脑内的淀粉样斑块数和面积下降,斑块形态变得更为紧实。这不仅降低了 $A\beta$ 诱导的大脑损伤,也维持了小鼠神经突触结构和功能的完整性,小鼠的认知行为缺陷得到了极大的改善。此外,靶向miR-155可以预防AD并发性的视网膜病变。Shi等^[51]发现小胶质细胞中特异性敲除miR-155可以通过限制MGnD态小胶质细胞数改善APP/PSEN1小鼠中的视网膜血管性病变。Burgaletto等^[52]在3×Tg小鼠中通过抗体中和细胞因子TNFSF10以降低miR-155的表达量,可以保护小鼠的视网膜结构和功能。

miR-146a-5p的表达在AD中也发生了显著改变。Mai等^[53]通过鼻内注射的方式将miR-146a-5p激动剂注入12月龄的APP/PSEN1小鼠中,连续递送1个月后,小鼠的空间学习和记忆能

力显著恢复,神经炎症、胶质细胞活化、 $A\beta$ 沉积和 τ 蛋白磷酸化等过程均得到改善。在此基础上,Liang 等^[54]在 7 月龄 APP/PSEN1 小鼠的小胶质细胞中特异性过表达 miR-146a-5p,1 个月后小鼠的神经炎症减轻、 $A\beta$ 水平下降、学习记忆缺陷程度减轻。进一步分析发现,miR-146a-5p 可以促进小胶质细胞从促炎症表型转换为促吞噬表型。

近年来,以小胶质细胞为首的神经系统免疫细胞在 AD 发生发展中的作用逐渐成为 AD 领域的研究热点之一。上述研究表明,miRNA 的异常表达可驱动小胶质细胞表型转换并激活小胶质的促炎症通路,从而引发大范围神经炎症,定向纠正这些 miRNA 表达可抑制神经炎症并改善认知缺陷。

3 微 RNA 在阿尔茨海默病的细胞治疗中发挥关键作用

干细胞治疗是近些年兴起的一种新型技术,在多类疾病的治疗中具有潜在的应用价值,在 AD 的研究中虽然起步较晚,但进展较快。目前,牙髓干细胞、骨髓来源或脂肪来源的 MSC 在 AD 小鼠模型中展现出了一定防治效应^[55]。Mita 等^[56]将人牙髓干细胞的条件培养基通过鼻内注射的方式递送给 $A\beta$ 诱导的 AD 小鼠后,可以显著改善小鼠的认知、降低其神经炎症水平、促进抗炎性小胶质细胞的产生。Nakano 等^[57]将骨髓源 MSC 通过脑室内注射的方式递送给 13 月龄的 APP/PSEN1 小鼠,1 个月后小鼠的学习记忆障碍显著恢复,脑内淀粉样斑块面积无明显改变,但是突触密度增加、促炎性小胶质减少而抗炎性小胶质增加,受试小鼠海马体 miR-146a 表达量显著增加。之后,利用体外模型发现 MSC 释放的外泌体会被星形胶质细胞所吸收,外泌体内的 miR-146a 在进入星形胶质细胞后激活了其中的抗炎途径^[57]。以上研究提示干细胞所分泌的物质(如外泌体)可能是干细胞治疗 AD 的关键分子。由于外泌体中含有丰富的 miRNA,特异的 miRNA 在 AD 及其他神经退行性疾病的细胞治疗中可能扮演着更为重要的角色,值得深入挖掘。

4 阿尔茨海默病的生活方式干预可调节微 RNA 表达

AD 是一种受遗传和环境相互作用所产生的

一种复杂性慢性老年病。长期以来,学术界将 AD 治疗的研究主要瞄准在基因层面,而忽视了环境因素。流行病学研究显示,不良的生活方式如睡眠不足、孤独、营养失衡、精神压力大和缺乏运动等都是诱发 AD 的风险因素^[58]。由于 AD 的治疗研究长期未获得重大突破,近些年来人们开始关注生活方式干预对 AD 的预防效应,并发现 miRNA 可能发挥核心作用。

Kubota 等^[59]在链脲霉素诱导的大鼠糖尿病模型中发现,在丰富环境如笼内大鼠更多以及笼舍构造和元素多样下,饲养的大鼠较传统环境下的大鼠认知能力下降更慢、神经元和星形胶质细胞的损伤更轻。从两组大鼠中分离骨髓,体外培养得到 MSC,并分离培养基中的外泌体,分析发现环境丰富组的外泌体和血清中含有更高水平的抗炎性的 miR-146a。Nakano 等^[60]还在 5×FAD 模型发现丰富的饲养环境可以减缓认知能力的下降,同时可以降低星形胶质细胞的炎症反应、促进海马体下托区神经突触的密度。重要的是,丰富饲养环境下的 5×FAD 小鼠海马体中抗炎性 miR-146a 表达量更高。复杂的居家环境是否在人体中产生类似的具有 AD 保护作用的 miRNA 还有待深入研究。

Li 等^[61]将 8 月龄的 APP/PSEN1 小鼠进行为期 4 周的转轮运动,结果显示运动组的小鼠具有更强的认知记忆能力,其海马体中 miR-129-5p 的表达量提升了 2.5 倍;如果运动小鼠提前敲除 miR-129-5p,其运动所产生的 AD 保护作用会消失。miR-129-5p 具有抑制神经炎症的作用^[62],这可能是其改善 AD 的机制之一。Chen 等^[63]发现运动可以让 APP/PSEN1 小鼠产生更多的 miR-148a-3p,且 miR-148a-3p 是介导运动对 AD 保护作用的关键因素。Walgrave 等^[37]发现,虽然为期 1 个月的转轮运动可以显著促进 3 月龄和 6 月龄的野生型、APP/PSEN1 和 APP^{NL-G-F} 小鼠脑内 miR-132 表达,但是这种促进效应在 9 月龄的 AD 小鼠中消失而在同龄的野生型小鼠中仍持续存在,说明运动对 miRNA 的促进效应与 AD 的发展阶段密切相关。近期,Liang 等^[64]在 5×FAD 小鼠中发现,长期的转轮运动(2 月龄持续至 6 月龄)可促进小鼠血脑屏障的完整性,并改善小鼠的认知缺陷。他们进一步研究发现运动后的小鼠大脑外泌体中 miR-532-5p 的表达量显著升高,而 miR-532-5p 靶

向调控负责维持血脑屏障功能的关键基因 *Epha4*。向非运动小鼠注射 miR-532-5p 模拟物可以显著增强其血脑屏障功能,并降低了脑内淀粉样斑块的面积。

动物模型研究中得到的良好结果让科学家将目标转向对AD患者的干预。Li等^[61]纳入80例平均年龄为73岁的中国AD患者进行为期3个月的运动,结果显示运动可以让患者的认知能力增加,同时血清中的miR-129-5p浓度增加了两倍。Chen等^[63]纳入88例平均年龄为66岁的中国AD患者进行3个月的规律性运动后,患者的认知能力显著增强,血清中下降的miR-148a-3p可成倍地回升,接近同年龄段的正常人,miR-148a-3p表达量与认知能力具有显著的正相关性。基于人骨骼肌、血液和大脑等组织的多组学数据的研究结果,Chen等^[65]发现,运动首先导致血液外泌体中miR-215-5p上升,随后miR-215-5p通过调控其靶基因 *DH1*、*BCL2L1* 和 *SIRT1* 抑制神经元程序性坏死,这一过程可能介导了运动所产生的AD保护效应。虽然该多组学研究为筛选能介导运动的具有AD预防效应的miRNA提供了一个全新的研究范式,但是其具体机制还需要在动物模型中开展验证性研究。

除运动外,Hashizume等^[66]运用正念(即以客观中立、非批判的方式去思考和关注一个人当前的感受)对19例平均年龄为77岁的日本AD患者进行为期4周的心理干预,结果显示正念干预可以显著促进患者的认知能力。此外,他们分离了干预组和对照组血液中神经元来源的胞外囊泡,发现miR-29c在干预组中显著增加;通过体内外实验发现miR-29c可以靶向调控BACE,并且miR-29c模拟物可以改善5xFAD小鼠的认知缺陷。

以上研究表明,在动物模型和AD患者中,多种生活方式干预的确可以有效减缓AD发展速率,但是对其背后的分子机制仍缺乏深入的剖析。部分证据表明miRNA能够快速响应生活方式的干预,并能在AD发展的关键步骤产生抑制作用。

5 靶向微RNA为阿尔茨海默病的临床防治发展带来新的机遇和挑战

miRNA的多靶基因效应在应用上是一把双

刃剑:一方面,多基因靶点效应可同时靶向调控多个AD相关途径,给多因异质性的AD防治带来了极大希望;另一方面,多基因靶点效应降低了miRNA的专一性,可能给AD治疗带来潜在副作用^[67]。虽然靶向miRNA的药物已经在癌症、心血管疾病、动脉粥样硬化等疾病中进入到临床试验阶段^[67],但是靶向miRNA的用于防治AD的药物尚处于临床试验待开展阶段。靶向miRNA有望被开发成新一代AD临床防治手段,但是也存在多种挑战(表1)。首先,目前已知的与AD相关的miRNA几乎均缺乏AD特异性。如模型小鼠研究显示,靶向提升miR-132的表达可以通过多靶点、多通路并行的作用方式改善AD表型,而miR-132也能诱发病理性心脏肥大^[68]。在AD患者中单纯提高miR-132可能会诱发患者的心脏毒性。因此,只有找到具有AD特异性的miRNA,才能最大限度地避免靶向miRNA时可能产生的毒副作用。其次,找到关键的靶基因同样具有挑战性。如前文所述,靶向miRNA至少可以通过五条主要通路防治AD,目前最受关注的AD防治靶点是A β 和 τ 蛋白。从靶向miRNA的角度出发,A β 级联通路可供选择的靶基因为 *APP*、*BACE1* 和 *PSEN1*, τ 蛋白通路可供选择的靶基因为 *MAPT*。为得到最优的miRNA-靶基因组合,需要在多个动物模型中针对上述四个基因及其相应的miRNA进行系统性验证。最后,如何保证miRNA在体内的递送效率是一个重大的科学问题。对于在AD中表达下降或上调的miRNA,潜在的靶向治疗方法是通过外周循环系统、脑脊液或颅内注射的方式递送该miRNA的模拟物(人工合成的双链RNA分子,进入细胞后可发挥与内源性miRNA相同的功能)或抑制剂(与ASO具有类似的结构和功能)。为保证递送效率和核酸分子稳定性,以及降低脱靶率和免疫原性,一种方式是将miRNA模拟物或抑制剂包裹在载体中(如脂质体、多聚体、金属纳米粒、细胞外囊泡甚至人工小细胞),另一种方式是对模拟物或抑制剂进行化学修饰(如甲基化、磷硫酰化、锁核酸和肽核酸修饰等)^[69]。至今鲜有研究关注AD动物模型中miRNA模拟物和抑制剂的递送。

虽然基于miRNA的AD防治临床试验仍未开展,但基于ASO的AD临床试验已取得阶段性成果。ASO是人工设计合成的长约8~30个核苷酸

表1 靶向 miRNA 防治 AD 的临床转化研究内容
Table 1 Research outlines in the clinical translation of miRNA-targeted AD therapies

研究阶段	研究内容
miRNA 及靶基因选择的细胞研究	筛选能同时靶向多个 AD 相关途径关键基因的 miRNA 筛选具有 AD 特异性的 miRNA 甄选最优的靶基因位点 找到具有最大防治潜力的 miRNA-靶基因组合
递送系统优化的细胞研究	化学修饰 miRNA 模拟物或抑制剂 优化 miRNA 模拟物或抑制剂的体内载体 减少 miRNA 模拟物或抑制剂的毒副作用 降低 miRNA 模拟物或抑制剂的免疫原性 优化 miRNA 模拟物或抑制剂的递送方式
临床前研究	选择合适的动物模型 监测 miRNA 模拟物或抑制剂的毒副作用 分析 miRNA 模拟物或抑制剂在靶器官的药物代谢动力学参数 测试 miRNA 模拟物或抑制剂的中/脱靶率 评价 miRNA 模拟物或抑制剂对各项 AD 表型的防治效能
临床试验	miRNA 模拟物或抑制剂的剂量效应 miRNA 模拟物或抑制剂的毒性效应 miRNA 模拟物或抑制剂的药物代谢动力学 miRNA 模拟物或抑制剂的中/脱靶情况 招募不同病程期患者,探究靶向 miRNA 防治 AD 的最佳干预时期 招募不同种族和性别患者,探究遗传和性别对靶向 miRNA 防治 AD 的不同效果

miRNA:微RNA;AD:阿尔茨海默病.

的单链 DNA 分子,可通过碱基配对与目标 mRNA 结合后干扰其功能或促进其降解,以达到降低蛋白表达之目的。MAPT_{Rx} 是一款可特异性靶向 MAPT mRNA 的 ASO 药物,MAPT_{Rx} 经 2'-O-甲氧乙基修饰,与人 MAPT mRNA 前体的 9 号内含子中的 18 个核苷酸序列互补配对后,促进 H1 核酸内切酶介导的 MAPT mRNA 降解,从而降低 τ 蛋白翻译。基于非人灵长类的临床前测试表明髓鞘内注射 MAPT_{Rx} 可以使前额叶皮层和海马体中的 MAPT mRNA 浓度降低 74%~77%^[70]。I b 期临床试验(NCT03186989)招募了 46 例美国早期轻症 AD 患者,通过髓鞘内注射的方式给予不同剂量的 MAPT_{Rx}。连续注射 3 个月后,给药方式为 60 mg/次(每月一次)组对 τ 蛋白的影响最明显:自停药 8~24 周后患者脑脊液中总 τ 蛋白含量降幅仍超过 50%,且受试患者未出现严重副作用,患者认知能力的还在持续监测中^[71]。

通过化学药物特异性调控目标 miRNA 表达亦可作为潜在的 AD 靶向治疗手段。吉非贝齐是一款用于降血脂的上市药物,研究结果显示吉非贝齐可以促进 miR-107 的表达,从而抑制其靶基因 BACE1 的表达^[72]。基于此开展的一项 I 期临床试验(NCT02045056)招募了 72 例临床前 AD 患

者,连续口服吉非贝齐 48 周(600 mg/次,2 次/d),主要评价参数为安全性、血清和脑脊液中 miR-107 水平、脑脊液中 A β ₄₀ 和 A β ₄₂ 和磷酸化 τ 蛋白浓度、脑萎缩程度等。截至目前,该试验的结果未正式公布。阶段性的数据显示,上述主要参数都有一定程度的改善,但改善尚不明显^[72]。

6 结 语

AD 具有多因异质性和非线性式发展的特点,目前在 AD 的早期诊断和防治方面鲜有重大突破,绝大部分患者面临无药可治的局面。miRNA 是一类具有多靶点的调控性非编码 RNA,具有快速响应和应答的能力,其调控作用表现出明显的

时空效应。本文依据啮齿类哺乳动物 AD 模型的实验以及部分人群干预试验,从多个层面系统性阐述了靶向 miRNA 对 AD 防治的潜在作用和分子机制,并展望了临床转化所面临的机遇与挑战。总体而言,靶向 miRNA 可以调节 AD 发生发展中的关键基因、蛋白和信号通路,从而降低 A β 和 τ 蛋白的积累、降低神经元的死亡和促进神经发生、维持突触结构与功能稳态、抑制神经炎症等,最终改善 AD 模型动物的学习、认知和记忆能力。此外,miRNA 可能参与并介导了运动、复杂化的居家环境和正念等生活方式干预产生的 AD 保护效应。以上证据揭示了靶向 miRNA 将为 AD 的临床治疗带来新的机遇,但也存在多重挑战。

放眼未来,该领域需重点关注以下几个方向。

(1)啮齿类的 AD 模型种类繁多,通常用于研究 miRNA 的 AD 防治效应的动物模型都是基于人源致 FAD(集中在 APP、PSEN1、MAPT 上的不同位点突变)的单转或多转基因模型。然而,AD 患者中占主导的却是 SAD。因此,靶向 miRNA 在 SAD 模型中的防治作用仍有待深入研究。APOE4 是 SAD 最大风险突变基因。Cao 等^[73]在 MCI 患者和 AD 患者的脑组织和脑脊液中发现 miR-195 浓

度降低,且其与 *APOE4* 基因型、磷酸化 τ 蛋白浓度和认知能力具有明显相关性。在 *ApoE4^{+/+}* 小鼠 AD 模型中过表达 miR-195 可改善认知缺陷、降低淀粉样斑块载量以及磷酸化 τ 蛋白浓度^[73]。有趣的是,星形胶质细胞内的 ApoE 颗粒以异构体依赖的方式作为载体将星形胶质细胞内的 miRNA (如 miR-126) 转运至神经元,从而沉默神经元的胆固醇合成^[74]。因此, ApoE 与 miRNA 的复杂交互作用值得深入探究。*TREM2* 作为另一个重要的 SAD 风险基因^[2], 类似的研究可以在与 AD 相关的 *TREM2* 突变体的小鼠模型中开展。

(2) 大部分研究选择的 AD 小鼠在月龄上已处在疾病发生发展的中后期(6~13 月龄), 这对于探究靶向 miRNA 是否以及在多大程度上能推迟 AD 的发病时间和病程等方面意义有限, 未来的研究需要在 1~4 月龄的 AD 模型小鼠(AD 症状出现前)中开展更多的相关研究, 这对于将 miRNA 开发成早期 AD 筛查和疾病预测的生物标志物具有一定的现实意义。

(3) 由于 AD 的异质性和人鼠间的物种差异性, 在啮齿类动物模型中的良好结果能否顺利实现临床转化是需要集中探讨的问题。此外, 病逝后的 AD 患者脑组织只能提供晚期 AD 特征, 无法真实还原 AD 发展的动态过程。目前来看, 能最大限度解决这些问题的方法是构建患者或高风险个体诱导多能干细胞来源的脑类器官。因此, 结合当前发展迅猛的基因编辑技术, 构建含有 AD 相关突变基因的脑类器官, 用于探究人源性 AD 模型中 miRNA 谱的动态变化以及靶向 miRNA 对 AD 表型的改善效应, 将极大地促进 miRNA 作为 AD 防治靶点的临床转化。

(4) 流行病学数据显示, AD 存在明显的性别二态性: 虽然患者中约 2/3 为女性, 但是男性患者病情发展更迅速且表现更高的死亡率^[2], 表明 AD 在男女之间的发生机制和防治手段上存在差异。然而, 目前几乎所有靶向 miRNA 的研究中所使用的模型动物都是以雄性为主的单一性别, 少部分研究甚至未明确给出小鼠性别。在 τ 蛋白-P301S 小鼠模型中, Kodama 等^[75]发现小胶质细胞表达的 miRNA 是介导 τ 蛋白病性别差异的关键因素, 暗示 miRNA 自身可能介导了 AD 的性别二态性。因此, 后续研究需要更多地关注靶向 miRNA 的 AD 防治效应在雌雄个体中是否存在差异。此

外, 在招募 AD 患者进行临床试验时, 还需要考虑种族差异可能带来的影响, 目前大部分临床试验的受试患者以白种人为主, 这些结果在有色人种中是否能复现仍需系统性试验。

致谢 研究得到国家自然科学基金(32260148, 31900410)、云南省基础研究计划(202001AU070055, 202101AT070112)、云南师范大学优秀青年学者项目支持

Acknowledgements This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32260148, 31900410), Yunnan Fundamental Research Projects (202001 AU070055, 202101AT070112), the Outstanding Young Academics Award of Yunnan Normal University

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2023. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] 严敏, 汪旭, 郭锡汉. 早老蛋白 1 功能缺失性突变导致家族性阿尔茨海默病的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(4): 487-499.
YAN Min, WANG Xu, GUO Xihan. Progress on loss-of-function hypothesis of presenilin-1 mutations in Alzheimer diseases[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2020, 49(4): 487-499. (in Chinese)
- [2] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 33.
- [3] CUI Y, QI Y, DING L, et al. MiRNA dosage control in development and human disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2023. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.05.009.
- [4] SALTA E, DE STROOPER B. Noncoding RNAs in neurodegeneration[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(10): 627-640.
- [5] LI L, SONG Y, SHI X, et al. The landscape of miRNA editing in animals and its impact on miRNA biogenesis and targeting[J]. *Genome Res*, 2018, 28(1): 132-143.
- [6] DOBRICIC V, SCHILLING M, SCHULZ J, et al. Differential microRNA expression analyses across two brain regions in Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 352.
- [7] PEÑA-BAUTISTA C, TARAZONA-SÁNCHEZ A, BRAZA-BOILS A, et al. Plasma microRNAs as potential biomarkers in early Alzheimer disease expression[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15589.

- [8] LEIDINGER P, BACKES C, DEUTSCHER S, et al. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients[J]. **Genome Biol**, 2013, 14(7): R78.
- [9] JAIN G, STUENDL A, RAO P, et al. A combined miRNA-piRNA signature to detect Alzheimer's disease[J]. **Transl Psychiatry**, 2019, 9(1): 250.
- [10] MANCUSO R, AGOSTINI S, HERNIS A, et al. Circulatory miR-223-3p discriminates between Parkinson's and Alzheimer's patients[J]. **Sci Rep**, 2019, 9(1): 9393.
- [11] KENNY A, MCARDLE H, CALERO M, et al. Elevated plasma microRNA-206 levels predict cognitive decline and progression to dementia from mild cognitive impairment[J]. **Biomolecules**, 2019, 9(11): 734.
- [12] XIE B, LIU Z, JIANG L, et al. Increased serum miR-206 level predicts conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a 5-year follow-up study[J]. **J Alzheimers Dis**, 2017, 55(2): 509-520.
- [13] 杞燕梅, 苏建培, 汪旭, 等. miRNAs靶向调控A β 生成的机制研究进展[J]. **生命科学**, 2021, 34(9): 1116-1125.
QI Yanmei, SU Jianpei, WANG Xu, et al. Targeted regulated of A β generation by miRNAs: the current advances[J]. **Chinese Bulletin of Life Sciences**, 2021, 34(9): 1116-1125. (in Chinese)
- [14] BARROS-VIEGAS A T, CARMONA V, FERREIRO E, et al. miRNA-31 improves cognition and abolishes amyloid- β pathology by targeting APP and BACE1 in an animal model of Alzheimer's disease[J]. **Mol Ther Nucleic Acids**, 2020, 19: 1219-1236.
- [15] ZHANG J, HU M, TENG Z, et al. Synaptic and cognitive improvements by inhibition of 2-AG metabolism are through upregulation of microRNA-188-3p in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. **J Neurosci**, 2014, 34(45): 14919-14933.
- [16] SALTA E, SIERKSMA A, VANDEN EYNDEN E, et al. miR-132 loss de-represses ITPKB and aggravates amyloid and TAU pathology in Alzheimer's brain[J]. **EMBO Mol Med**, 2016, 8(9): 1005-1018.
- [17] WULI W, LIN S Z, CHEN S P, et al. Targeting *PSEN1* by lnc-CYP3A43-2/miR-29b-2-5p to reduce β amyloid plaque formation and improve cognition function[J]. **Int J Mol Sci**, 2022, 23(18): 10554.
- [18] LI N, ZHANG D, GUO H, et al. Inhibition of circ_0004381 improves cognitive function via miR-647/PSEN1 axis in an Alzheimer disease mouse model[J]. **J Neuropathol Exp Neurol**, 2023, 82(1): 84-92.
- [19] TAO W, YU L, SHU S, et al. miR-204-3p/Nox4 mediates memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. **Mol Ther**, 2021, 29(1): 396-408.
- [20] ZHANG L, FANG Y, ZHAO X, et al. miR-204 silencing reduces mitochondrial autophagy and ROS production in a murine AD model via the TRPML1-activated STAT3 pathway[J]. **Mol Ther Nucleic Acids**, 2021, 24: 822-831.
- [21] HIGAKI S, MURAMATSU M, MATSUDA A, et al. Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models[J/OL]. **PLoS One**, 2018, 13(5): e0196929.
- [22] KUMAR/OL S, REDDY A P, YIN X, et al. Novel microRNA-455-3p and its protective effects against abnormal APP processing and amyloid beta toxicity in Alzheimer's disease[J]. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, 2019, 1865(9): 2428-2440.
- [23] SWINGLER T E, NIU L, PONTIFEX M G, et al. The microRNA-455 null mouse has memory deficit and increased anxiety, targeting key genes involved in Alzheimer's disease[J]. **Int J Mol Sci**, 2022, 23(1): 554.
- [24] SUBODH K, HALLIE M, NEHA S, et al. Novel microRNA-455-3p mouse models to study Alzheimer's disease pathogenesis[J]. **BioRxiv**, 2021. DOI: 10.1101/2021.09.23.461513.
- [25] LI C, GÖTZ J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2017, 16(12): 863-883.
- [26] PICHLER S, GU W, HARTL D, et al. The miRNome of Alzheimer's disease: consistent downregulation of the miR-132/212 cluster[J]. **Neurobiol Aging**, 2017, 50: 167.e1-167.e10.
- [27] SMITH P Y, HERNANDEZ-RAPP J, JOLIVETTE F, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation *in vivo*[J]. **Hum Mol Genet**, 2015, 24(23): 6721-6735.
- [28] EL FATIMY R, LI S, CHEN Z, et al. MicroRNA-132 provides neuroprotection for tauopathies via multiple signaling pathways[J]. **Acta Neuropathol**, 2018, 136(4): 537-555.
- [29] FU X, LIU J, XIE J, et al. Identification of potential therapeutic and diagnostic characteristics of Alzheimer disease by targeting the miR-132-3p/FOXO3a-PPM1F axis in APP/PS1 mice[J]. **Brain Res**, 2022, 1790: 147983.
- [30] ZENG C, MENG X, MAI D, et al. Overexpression of miR-132-3p contributes to neuronal protection in *in vitro* and *in vivo* models of Alzheimer's disease[J]. **Behav Brain Res**, 2022, 417: 113584.
- [31] JIANG H, LIU J, GUO S, et al. miR-23b-3p rescues cognition in Alzheimer's disease by reducing tau phosphorylation and apoptosis via GSK-3 β signaling pathways[J]. **Mol Ther Nucleic Acids**, 2022, 28: 539-557.
- [32] ZENG L, JIANG H, ASHRAF G M, et al. Implications of miR-148a-3p/p35/PTEN signaling in tau hyperphosphorylation and autoregulatory feedforward of Akt/CREB in Alzheimer's disease[J]. **Mol Ther Nucleic Acids**, 2022, 27: 256-275.
- [33] PARK H, LEE Y B, CHANG K A. miR-200c suppression increases tau hyperphosphorylation by targeting 14-3-3 γ in early stage of 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. **Int J Biol Sci**, 2022, 18(5): 1111-1121.

- 2220.
- [34] LI J, LI D, ZHOU H, et al. MicroRNA-338-5p alleviates neuronal apoptosis via directly targeting BCL2L11 in APP/PS1 mice[J]. **Aging (Albany NY)**, 2020, 12(20): 20728-20742.
 - [35] QU J, XIONG X, HUJIE G, et al. MicroRNA-132-3p alleviates neuron apoptosis and impairments of learning and memory abilities in Alzheimer's disease by down-regulation of HNRNP1 stabilized BACE1[J]. **Cell Cycle**, 2021, 20(21): 2309-2320.
 - [36] SALTA E, LAZAROV O, FITZSIMONS C P, et al. Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: a roadmap to clinical relevance[J]. **Cell Stem Cell**, 2023, 30(2): 120-136.
 - [37] WALGRAVE H, BALUSU S, SNOECK S, et al. Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. **Cell Stem Cell**, 2021, 28(10): 1805-1821.
 - [38] KUMAR S, ORLOV E, GOWDA P, et al. Synaptosome microRNAs regulate synapse functions in Alzheimer's disease[J]. **NPJ Genom Med**, 2022, 7(1): 47.
 - [39] SHI Z, ZHANG K, ZHOU H, et al. Increased miR-34c mediates synaptic deficits by targeting synaptotagmin 1 through ROS-JNK-p53 pathway in Alzheimer's disease[J/OL]. **Aging Cell**, 2020, 19(3): e13125.
 - [40] GE J, XUE Z, SHU S, et al. MiR-431 attenuates synaptic plasticity and memory deficits in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice[J/OL]. **JCI Insight**, 2023, 8(12): e166270.
 - [41] ZHENG K, HU F, ZHOU Y, et al. miR-135a-5p mediates memory and synaptic impairments via the Rock2/Adducin1 signaling pathway in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. **Nat Commun**, 2021, 12(1): 1903.
 - [42] ZOU H Y, GUO L, ZHANG B, et al. Aberrant miR-339-5p/neuronatin signaling causes prodromal neuronal calcium dyshomeostasis in mutant presenilin mice[J/OL]. **J Clin Invest**, 2022, 132(8): e149160.
 - [43] PRATER K E, GREEN K J, MAMDE S, et al. Human microglia show unique transcriptional changes in Alzheimer's disease[J]. **Nat Aging**, 2023, 3(7): 894-907.
 - [44] WALGRAVE H, PENNING A, TOSONI G, et al. microRNA-132 regulates gene expression programs involved in microglial homeostasis[J]. **iScience**, 2023, 26(6): 106829.
 - [45] SIERKSMA A, LU A, SALTA E, et al. Dereglulation of neuronal miRNAs induced by amyloid- β or TAU pathology[J]. **Mol Neurodegenr**, 2018, 13(1): 54.
 - [46] GUEDES J R, CUSTODIA C M, SILVA R J, et al. Early miR-155 upregulation contributes to neuroinflammation in Alzheimer's disease triple transgenic mouse model[J]. **Hum Mol Genet**, 2014, 23(23): 6286-6301.
 - [47] READHEAD B, HAURE-MIRANDE J V, MASTROENI D, et al. miR155 regulation of behavior, neuropathology, and cortical transcriptomics in Alzheimer's disease[J]. **Acta Neuropathol**, 2020, 140(3): 295-315.
 - [48] ALOI M S, PRATER K E, SANCHEZ R, et al. Microglia specific deletion of miR-155 in Alzheimer's disease mouse models reduces amyloid- β pathology but causes hyperexcitability and seizures[J]. **J Neuroinflammation**, 2023, 20(1): 60.
 - [49] ALOI M S, PRATER K E, SOPHER B, et al. The pro-inflammatory microRNA miR-155 influences fibrillar β -Amyloid1-42 catabolism by microglia[J]. **Glia**, 2021, 69(7): 1736-1748.
 - [50] YIN Z, HERRON S, SILVEIRA S, et al. Identification of a protective microglial state mediated by miR-155 and interferon- γ signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. **Nat Neurosci**, 2023, 26(7): 1196-1207.
 - [51] SHI H, YIN Z, KORONYO Y, et al. Regulating microglial miR-155 transcriptional phenotype alleviates Alzheimer's-induced retinal vasculopathy by limiting Clec7a/Galectin-3⁺ neurodegenerative microglia[J]. **Acta Neuropathol Commun**, 2022, 10(1): 136.
 - [52] BURGALETTO C, PLATANIA C B M, DI BENEDETTO G, et al. Targeting the miRNA-155/TNFSF10 network restrains inflammatory response in the retina in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. **Cell Death Dis**, 2021, 12(10): 905.
 - [53] MAI H, FAN W, WANG Y, et al. Intranasal administration of mir-146a agomir rescued the pathological process and cognitive impairment in an AD mouse model[J]. **Mol Ther Nucleic Acids**, 2019, 18: 681-695.
 - [54] LIANG C, ZOU T, ZHANG M, et al. MicroRNA-146a switches microglial phenotypes to resist the pathological processes and cognitive degradation of Alzheimer's disease[J]. **Theranostics**, 2021, 11(9): 4103-4121.
 - [55] TEMPLE S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases[J]. **Cell Stem Cell**, 2023, 30(5): 512-529.
 - [56] MITA T, FURUKAWA-HIBI Y, TAKEUCHI H, et al. Conditioned medium from the stem cells of human dental pulp improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. **Behav Brain Res**, 2015, 293: 189-197.
 - [57] NAKANO M, KUBOTA K, KOBAYASHI E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA-146a in hippocampus[J]. **Sci Rep**, 2020, 10(1): 10772.
 - [58] MIGLIORE L, COPPEDÈ F. Gene-environment interactions in Alzheimer disease: the emerging role of epigenetics[J]. **Nat Rev Neurol**, 2022, 18(11): 643-660.
 - [59] KUBOTA K, NAKANO M, KOBAYASHI E, et al. An enriched environment prevents diabetes-induced cognitive impairment in rats by enhancing exosomal miR-146a secretion from endogenous bone marrow-derived mesen-

- chymal stem cells[J/OL]. **PLoS One**, 2018, 13(9): e0204252.
- [60] NAKANO M, KUBOTA K, HASHIZUME S, et al. An enriched environment prevents cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by enhancing the secretion of exosomal microRNA-146a from the choroid plexus[J]. **Brain Behav Immun Health**, 2020, 9: 100149.
- [61] LI Z, CHEN Q, LIU J, et al. Physical exercise ameliorates the cognitive function and attenuates the neuroinflammation of Alzheimer's disease via miR-129-5p[J]. **Dement Geriatr Cogn Disord**, 2020, 49(2): 163-169.
- [62] LI X-Q, CHEN F-S, TAN W-F, et al. Elevated microRNA-129-5p level ameliorates neuroinflammation and blood-spinal cord barrier damage after ischemia-reperfusion by inhibiting HMGB1 and the TLR3-cytokine pathway[J]. **J Neuroinflammation**, 2017, 14(1): 205.
- [63] CHEN J, BAI X, WU Q, et al. Exercise potects against cognitive injury and inflammation in Alzheimer's disease through elevating miR-148a-3p[J]. **Neuroscience**, 2023, 513: 126-133.
- [64] LIANG X, FA W, WANG N, et al. Exosomal miR-532-5p induced by long-term exercise recues blood-brain barrier function in 5xFAD mice via downregulation of *EPHA4*[J/OL]. **Aging Cell**, 2023, 22(1): e13748.
- [65] CHEN Y, SUN Y, LUO Z, et al. Potential mechanism underlying exercise upregulated circulating blood exosome miR-215-5p to prevent necroptosis of neuronal cells and a model for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. **Front Aging Neurosci**, 2022, 14: 860364.
- [66] HASHIZUME S, NAKANO M, KUBOTA K, et al. Mindfulness intervention improves cognitive function in older adults by enhancing the level of miRNA-29c in neuron-derived extracellular vesicles[J]. **Sci Rep**, 2021, 11(1): 21848.
- [67] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2017, 16(3): 203-222.
- [68] HINKEL R, BATKAI S, BÄHR A, et al. AntimiR-132 attenuates myocardial hypertrophy in an animal model of percutaneous aortic constriction[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2021, 77(23): 2923-2935.
- [69] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. **Trends Genet**, 2022, 38(6): 613-626.
- [70] MIGNON L, KORDASIEWICZ H, LANE R, et al. Design of the first-in-human study of IONIS-MAPTRx, a Tau-lowering antisense oligonucleotide, in patients with alzheimer disease[J]. **Neurology**, 2018, 90(15 Supplement): S2.006.
- [71] MUMMERY C J, BÖRJESSON-HANSON A, BLACKBURN D J, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial[J]. **Nat Med**, 2023, 29(6): 1437-1447.
- [72] JICHA G A, KRYSCIO R J, BEECH B F, et al. O3-10-05: Modulation of microRNA pathways by gemfibrozil in predementia Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. **Alzheimer's & Dementia**, 2019, 15(7S_Part_17): 910.
- [73] CAO J, HUANG M, GUO L, et al. MicroRNA-195 rescues ApoE4-induced cognitive deficits and lysosomal defects in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. **Mol Psychiatry**, 2021, 26(9): 4687-4701.
- [74] LI X, ZHANG J, LI D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory[J]. **Neuron**, 2021, 109(6): 957-970.e8.
- [75] KODAMA L, GUZMAN E, ETCHEGARAY J I, et al. Microglial microRNAs mediate sex-specific responses to Tau pathology[J]. **Nat Neurosci**, 2020, 23(2): 167-171.

[本文编辑 沈 敏 沈 洁]

· 消 息 ·

黄荷凤教授荣获国际生殖研究协会国际科学家奖

加拿大渥太华当地时间7月11日,第56届国际生殖研究协会(Society for the Study of Reproduction)年会上宣布浙江大学医学院附属妇产科医院名誉院长黄荷凤教授荣获2023年 Fuller W. Bazer 国际生殖研究协会国际科学家奖。

Fuller W. Bazer 国际生殖研究协会国际科学家奖基金成立于2017年,由美国 Fuller W. Bazer 教授支持。该奖项旨在表彰北美以外地区工作的生殖科学家在学术研究和研究生培养方面的杰出成就。目前黄荷凤教授是唯一获此殊荣的中国科学家。