

阿尔茨海默病发病机制的研究进展*

鲁西¹ 骆晓峰² 宋毓³ 刘永超¹ 孙新³ 李春颖^{2**}

¹北华大学医学技术学院, 吉林 132000; ²吉林医药学院基础医学院, 吉林 132000; ³吉林医药学院药学院, 吉林 132000

[摘要] 随着我国人口老龄化问题的日趋严重, 与衰老密切相关的老年痴呆人数也不断增长, 阿尔茨海默病 (AD) 是引起老年痴呆最常见的病因, 对患者及家庭造成了严重的经济和精神负担, 因此对于脑衰老及 AD 的研究已经成为迫切需求。本文就近年来 AD 的发病机制进行综述, 为脑衰老造成的神经退行性 AD 等疾病提供参考。

[关键词] 脑衰老; 发病机制; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.05.021

Advancements in the Pathogenesis Research of Alzheimer's Disease

Lu Xi¹, Luo Xiaofeng², Song Yu³, Liu Yongchao¹, Sun Xin³, Li Chunying^{2**}

¹Medical Technology College of Beihua University, Jilin 132000; ²Basic Medical College, Jilin Medical University, Jilin 132000; ³College of Pharmacy, Jilin Medical University, Jilin 132000

** Corresponding author: Li Chunying, email: lcythunder@163.com

[Abstract] With China's aging population on the rise, the incidence of senile dementia, particularly neurodegenerative diseases Alzheimer's disease (AD), is also increasing, leading to significant economic and emotional burdens for patients and their families. Consequently, research on brain senescence and AD has become imperative. This review delves into recent advancements in understanding the pathogenesis of AD, offering crucial insights into the neurodegenerative processes associated with brain senescence and informing strategies for managing and treating AD and related conditions.

[Key words] Brain senescence; Pathogenesis; Neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease

我国老年人口基数大, 2020年65岁及以上的老年人口达到1.91亿, 2022年的老龄化率达到14%, 预测2030年前后将达到20%^[1]。随着年龄的增长, 机体细胞、组织和器官结构老化, 功能降低, 尤其是脑组织, 严重影响老年人的健康且日益加剧。脑衰老是指随着年龄的增加, 脑组织的结构和功能降低, 与神经细胞减少、突触耦合障碍有关, 引发认知、行为以及情绪的改变。脑组织的衰老最容易引发神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病等^[2]。

神经退行性疾病是各种因素导致神经元发生一系列退行性改变即神经元的结构和功能逐渐丧失的一大类疾病总称。AD主要表现为认知功能障碍和记忆力减退, 目前主要通过生物标志物β淀粉样蛋白 (Amyloid beta, Aβ) 和磷酸化tau蛋白、脑脊液蛋白以及影像学检测手段进行诊断^[3]。病理特征为细胞外老年斑和神经纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFTs) 的形成^[4]。AD的病理变化比症状和体征出现早数年。最有意义的诊断方法是脑的病理学解剖, 但此方法受限^[3]。目前认为可以

通过健康均衡的营养、体育锻炼、认知训练和社交活动, 以及血管和代谢风险管理来改善认知, 但是这些方式都不能使AD患者的病理发生改变。胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸拮抗剂都是单靶点药物, 虽然对认知功能有一定的改善, 但不能延缓疾病进展, 并且有副作用^[5]。因此开展AD发病机制的研究, 对患者和社会的意义重大。

1 AD的发病机制

1.1 氧化应激

在正常的新陈代谢活动中, 线粒体会形成反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS)。衰老破坏自由基动态平衡, 导致ROS积聚, 损伤DNA编码序列, 改变DNA甲基化修饰, 改变基因表达, 导致细胞发生凋亡、衰老, 甚至癌变。多种脑衰老相关的神经退行性疾病与氧化应激有关, 在疾病的早期阶段, 即使没有NFTs, 神经细胞中DNA氧化损伤的敏感标志物8-羟基脱氧鸟苷和RNA氧化损伤标志物8-羟基鸟嘌呤也都会增加。与衰老相关的胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1) 在调节线粒体功能、氧化还原状

* 吉林省科技计划项目 (202002001JC, 20220402072GH); 吉林省卫生与健康技术创新项目 (2020J016); 吉林省“十三五”科学技术研究规划项目 (JJKH20190638KJ); 吉林省发展和改革委员会项目 (2021C007); 吉林市科技创新发展计划 (2021001395); 吉林医药学院博士基金 (JYBS2023004LK, JYBS2021026LK)

** 通讯作者: 李春颖, 电子邮箱 lcythunder@163.com

态以及协调海马依赖的空间学习方面发挥着十分重要的作用。IGF-1 缺乏, 会降低海马线粒体氧化磷酸化偶联效率和皮质 ATP 水平, 促进海马的氧化应激, 导致雄性小鼠的海马依赖性空间学习能力下降。肿瘤抑制因子 p53 表达可能通过直接刺激线粒体产生过量 ROS 来诱导细胞死亡^[6]。因此, 以大脑线粒体功能为靶点, 减少氧化应激, 可能有助于缓解或者延缓与年龄有关的认知功能障碍相关疾病的进展, 为 AD 等神经退行性疾病的治疗带来新的希望。

ROS 在 A β 介导的神经元凋亡中起关键作用。线粒体功能障碍会进一步释放 ROS, 导致神经细胞凋亡以及氧化应激的发生。小胶质细胞在正常生理情况下维持大脑的健康环境, A β 、衰老和 ROS 的刺激会激活小胶质细胞, 释放出白细胞介素-1 β 等炎症介质, 导致神经炎症的发生, 促进 tau 蛋白和 A β 的积累, 加速了 AD 的发生^[4]。ROS 干扰 tau 蛋白的正常功能, 导致其过度磷酸化, 破坏了与微管的结合能力, 加速微管的解聚, 中断神经信号的传导^[4]。人参皂苷 Rg1 能够通过减少谷胱甘肽的消耗和恢复超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性来降低 AD 模型小鼠脑组织中丙二醛、8-羟基脱氧鸟苷等 ROS 的水平, 对 AD 具有保护作用^[7]。

1.2 线粒体自噬

在神经系统中, 当有缺陷的线粒体产生过量的 ROS 时, 溶酶体能够发挥特异性识别作用, 将受损线粒体包裹成自噬体进行降解, 称为线粒体自噬。该过程能及时清除神经退行性疾病中产生的过多蛋白质, 在神经系统的正常功能维持以及神经保护中发挥了重要作用^[8]。小胶质细胞能够消除凋亡或坏死细胞以及坏死蛋白质团块, 如 AD 中 A β 和聚集的 α -突触核蛋白, 并利用其吞噬功能阻止炎症反应对机体的有害影响, 从而促进机体稳态^[9]。线粒体功能障碍是 AD 的早期特征, 受损线粒体的积累与有丝分裂吞噬功能受损及神经退行性变发生有关。在 A β 1-42 诱导的 AD 细胞模型与小鼠模型中发现, 瞬时受体电位黏脂蛋白-1 过表达、微小 RNA (micro RNA, miRNA) miR-204 下调或信号转导因子和转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路激活, 减少了体内和体外 A β 1-42 诱导的线粒体损伤、ROS 生成和线粒体自噬^[10]。线粒体功能失调能够导致神经退行性疾病的发生, 功能失调的线粒体与 ROS、A β 、磷酸化的 tau 蛋白和动力相关蛋白 1 水平升高有关, 它们通过两种不同的信号级联即 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /帕金依赖性途径和 PINK1/帕金非依赖性途径诱导线粒体自噬^[11]。线粒体自噬增强子可以抑制由 A β 和突变 tau 蛋白诱导的 AD 小鼠和小鼠海马神经元 HT22 细胞模型中的线粒体功能障碍^[11]。为后续 AD 治疗药物研发提

供了方向。雷公藤根提取物中的一种活性成分-芹甾醇通过促进转录因子 EB (Transcription factor EB, TFEB) 介导的自噬-溶酶体通路, 减少磷酸化 tau 蛋白聚集, 从而减轻了 P301S tau 小鼠和 3xTg 小鼠的记忆功能障碍和认知缺陷^[12]。

1.3 胰岛素代谢

胰岛素与其受体结合, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt) 途径, 促进神经元生长^[13]。脑胰岛素信号传递受损则累及脑功能。鼻内胰岛素给药可通过逆转胰岛素抵抗激活 AD 小鼠的胰岛素受体底物-1 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) -PI3K-Akt-糖原合酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β) 胰岛素信号通路恢复认知功能^[14]。阿扑吗啡通过刺激胰岛素信号传导可改善 AD 小鼠的记忆功能^[15]。

1.4 炎症

星形胶质细胞衰老使得促炎因子水平升高, 激活小胶质细胞, 加重氧化损伤^[16]。在 D-半乳糖诱导的大鼠衰老模型中, 大脑中炎症因子白细胞介素-6 (Interleukine-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 的 mRNA 表达上调^[17]。两者在 AD 患者的大脑中表达增加^[18]。通过提高 β -淀粉样前体蛋白裂解酶和核因子 κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的活性, 使 A β 产生增多^[19]。炎症因子 IL-1 β 、A β 沉积及磷酸化的 tau 蛋白能够促进体外小胶质细胞活化, 使 AD 小鼠模型的认知障碍加重^[20]。髓样细胞上表达的触发受体 2 属于小胶质细胞炎症相关受体, 通过调控小胶质细胞的极化和核苷酸结合寡聚化结构域 (Nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein, NLRP3) 炎症小体的活化来调节炎症, 提示可通过抑制该受体治疗 AD^[21]。晚期糖基化终末产物受体 (Receptor for advanced glycation end products, RAGE) - 硫氧还蛋白相互作用蛋白 (Thioredoxin interacting protein, TXNIP) 轴能够驱动 A β 进入小胶质细胞线粒体, 促进 IL-1 β 释放, 导致神经炎症。因此可采用沉默或药物抑制 TXNIP 的方法来预防神经炎症^[22]。白藜芦醇通过激活人类沉默信息调节器 2/1、增加 IL-10 的水平和抑制环氧化酶-2、5-脂氧化酶和 NF- κ B 的表达等多种机制, 在神经退行性疾病的抗炎和抗氧化预防方面发挥重要作用^[23]。黄芩苷通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 信号通路, 抑制了脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) /A β 诱导的 BV2 小胶质细胞的神经炎症, 进而减轻了认知障碍^[24]。为黄芩苷在神经退行性疾病和认知障碍治疗中的应用提供了科学依据。

1.5 表观遗传调控

1.5.1 DNA 甲基化 在成年小鼠海马体中, 从头

DNA 甲基化对于新生神经元的成熟和功能整合至关重要。DNA 甲基化由 DNA 甲基转移酶催化, 缺乏该酶不仅会阻碍新生神经元的树突生长、突触发生以及功能成熟, 还使多个神经元增强子的 DNA 甲基化丧失, 神经元基因表达模式改变和神经元形态异常, 最终导致海马学习记忆缺陷^[25]。在衰老过程中, 前额叶皮层与突触功能和 GTP 酶活性相关的基因高甲基化, 表明 DNA 甲基化对于脑衰老和与年龄相关的认知障碍中的突触修饰有促进作用^[26]。

DNA 甲基化过程为胞嘧啶通过 DNA 甲基转移酶的催化形成 5-甲基胞嘧啶; 然后, 羟基化为 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC), 并通过十-十一转位 (Ten eleven translocation, TET) 二氧酶家族进一步氧化为 5-甲酰基胞嘧啶 (5-formylcytosine, 5fC) 和 5-羧基胞嘧啶 (5-carboxycytosine, 5caC); 胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶 (Thymine DNA glycosylase, TDG) 识别 5fC 和 5caC, 并触发碱基切除修复过程, 最终转化为未甲基化的胞嘧啶^[27]。人 TET 催化结构域 (Human TET catalytic domains, htetcd) 的过表达, 特别是 htet3cd, 显著减缓了 AD 的进展, 并使 3xTg 小鼠大脑的突触功能障碍有了明显好转^[28]。在 AD 海马体中与 AD 相关的差异甲基化位点与磷酸化 tau 负荷和神经发育相关^[29]。通过对 AD 人脑和外周血样本中的 DNA 甲基化进行研究, 发现淀粉样前体蛋白基因是唯一一个在大脑和外周血中都持续存在高甲基化的基因, 为 AD 的血液学诊断提供了新的方向^[30]。

1.5.2 RNA 甲基化 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 可调节 mRNA 代谢, 与衰老和 AD 相关的认知衰退有关。在对认知完整的人类受试者和 AD 患者的扣带皮层脑组织的比较分析, 与突触功能相关的转录物分析以及邻近连接分析技术中发现, AD 患者和老年小鼠的 m6A RNA 甲基化水平降低, 使得突触蛋白的合成减少, 导致了认知能力下降^[31]。人单核细胞源性巨噬细胞中甲基转移酶 3 的缺失能够增强单核细胞衍生的巨噬细胞的迁移和 A β 的清除, 从而使 A β 诱导的 AD 小鼠模型的认知功能得到改善^[32]。

1.5.3 非编码 RNA MAG12-AS3 是一种长链非编码 RNA, 其下调降低了 H₂O₂ 含量, 并且通过抑制 ROS-丝裂原活化蛋白激酶 6-p38 信号通路稳定了热休克蛋白家族 A 成员 8 的蛋白水平, 为抗细胞衰老提供了潜在治疗的靶点^[33]。将转录组学、RNA 结合蛋白免疫沉淀、簇状规律间隔短回文重复序列介导的基因激活和行为方法进行组合, 通过敲低长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 核富集转录物 1 (Nuclear enriched abundant transcript 1, Neat1), 诱导衰老啮齿动物海马体中的抑制性组蛋白 H3 赖氨酸 9 二甲基化 (Dimethylation of histone H3 at lysine 9, H3K9me2) 的广泛下调, 改善了海马记忆形成并抑制了体内原癌基因 c-Fos 启动子的表观遗传变化^[34]。该

研究的局限性在于仅限于几种常见的神经退行性疾病中的神经元细胞而研究, 且敲低 Neat1 没有检测到除 H3K9me2 以外的组蛋白修饰的显著调节, 未来也许可以通过大规模测序方法去发现其他特异性表观遗传变化的位点。

1.5.4 组蛋白修饰 组蛋白甲基化在海马长期记忆的形成和维持中发挥十分重要的作用。lncRNA 作为组蛋白甲基转移酶的调节因子, 通过参与基因表达进行表观遗传修饰; 而 lncRNA Neat1 作为表观遗传抑制因子能够抑制海马依赖性长期记忆形成。通过分析 CK-p25 AD 模型和对照小鼠的 RNA-seq 数据和 ChIP-seq 组蛋白修饰数据发现, 大多数 lncRNA 基因可能受到 AD 中组蛋白修饰的转录调控^[35]。亚细胞泛素-蛋白酶系统受学习记忆影响, 使细胞核中的蛋白质泛素化, 提高了突触蛋白泛素化以及蛋白酶体活性, 加强了学习记忆^[30]。随着年龄的增长, 组蛋白 H2A 单泛素化在果蝇、小鼠以及人类的大脑中不断增加, 抑制对神经发生至关重要的乳腺癌易感基因 1 (Breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 相关蛋白会导致持续的 DNA 双链断裂和组蛋白 H2A 单泛素化和多泛素化的升高, 加速神经退行性变的发生, 并大大缩短寿命^[36]。

靶向组蛋白甲基化酶对于恢复 AD 的突触功能和认知缺陷的治疗有很大的临床研究价值。在晚期家族性 AD (Late-stage familial AD, FAD) 小鼠模型中, H3K9me2、染色体组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1 (Euchromatic histone lysine methyltransferase 1, EHMT1) 和 EHMT2 在前额皮层明显升高, 而在 AD 患者死后组织的前额叶皮层区域谷氨酸受体的 H3K9me2 也增加, 用特异性 EHMT1/2 抑制剂治疗 FAD 小鼠能够逆转组蛋白高甲基化, 使前额叶皮层和海马中谷氨酸受体表达和兴奋性突触功能恢复, 改善了老年 FAD 小鼠的记忆受损^[37]。组蛋白甲基化与 AD 的病理生理学有关。核乙酰辅酶 A 通过调控组蛋白乙酰化和突触可塑性使 AD 患者的认知能力下降。在 FAD 小鼠的海马和前额叶皮层中组蛋白乙酰化水平降低, 导致基础和活性依赖性突触可塑性受损^[38]。AD 患者和 P301S tau 小鼠的前额叶皮层中, 组蛋白甲基转移酶 SET 和含有 MYND 结构域的蛋白 3 (SET and MYND domain-containing protein 3, Smyd3) 显著升高, 使用 Smyd3 抑制剂 BCI-121 进行短期治疗, 能够改善认知行为缺陷, 并恢复 P301S tau 小鼠前额叶皮层锥体神经元中的突触 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 的功能和表达, 在前额叶皮层中敲除糖结合 F-box 蛋白 2 可恢复 P301S tau 小鼠 NMDAR 功能和认知行为^[39]。

组蛋白乙酰化能够调节可塑性和记忆过程, AD 中组蛋白的乙酰化障碍可能与该病的认知障碍有关。通过研究终末期 AD 患者的海马体和额叶皮层的 F2 区域的组蛋白乙酰化相关途径的变化发

现, 额叶皮层 F2 区比海马体受到的影响更大, 与对照组相比, AD 的 F2 区域的组蛋白脱乙酰化酶 1 (Histone deacetylase 1, HDAC1) 和 HDAC2 (但不是 HDAC3) 水平显著降低, 而海马区只有 HDAC1 降低; 在组蛋白水平上, 额叶皮层中总组蛋白水平显著增加, 但在核提取物中其水平降低, 表明该大脑区域中组蛋白运输/分解代谢失调, 而组蛋白 H3 乙酰化水平主要在额叶皮层的细胞核中升高^[40]。脑啡肽酶 (Nepriylsin, NEP) 是一种与组蛋白乙酰化水平有关的 $A\beta$ 降解酶。低聚果糖 (Fructo-oligosaccharides, FOS) 能够上调 NEP 并抑制组蛋白去乙酰化酶 2 的表达升高, 使 AD 脑内 $A\beta$ 减少, 从而提高了模型 AD 小鼠的认知能力^[41]。

1.5.5 染色质重塑与脑衰老 染色质重塑是指染色质结构在开放与封闭之间发生的动态变化过程^[42]。线粒体发生应激时, 三羧酸循环受损导致柠檬酸水平下降, 乙酰辅酶 A 生成减少, 使组蛋白乙酰化和染色质重组减少, 进而抑制了秀丽隐杆线虫的衰老^[43]。组蛋白脱乙酰酶 1 通过促进 H1 赖氨酸 26、H3 赖氨酸 9、H3 赖氨酸 56 和 H4 赖氨酸 16 等发生组蛋白脱乙酰化, 以调节染色质重塑和基因转录, 进而改善 AD 患者的 AD 评估量表-认知分量表评分^[44]。受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 是多种细胞死亡途径的主要调节因子, 能够促进染色质重塑并使参与介导炎症反应的特定基因发生转录, 导致 AD 的发生^[45]。在 AD 中, tau 蛋白和 RNA 结合蛋白相互作用能够损害核-质运输、染色质重塑和核层的形成^[46]。

2 小结

衰老是一个自然过程, 由多种因素共同调控, 因衰老导致的神经退行性疾病的发病机制复杂。本文主要从氧化应激、线粒体自噬、胰岛素代谢、炎症、表观遗传调控几个角度探讨了 AD 的发病机制及治疗, 为探索疾病相关发病机制以及靶点治疗提供理论依据, 为神经退行性疾病治疗的药物开发提供重要思路。

参考文献

- [1] 李建伟, 吉文桥, 钱诚. 我国人口深度老龄化与老年照护服务需求发展趋势 [J]. 改革, 2022, (2): 1-21.
Li J W, Ji W Q, Qian C. The development trend of China's deep aging and demand for elderly care services [J]. Reform, 2022 (2): 1-21.
- [2] Corrêa R, Peralta R M, Haminiuk C, et al. New phytochemicals as potential human anti-aging compounds: reality, promise, and challenges [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58 (6): 942-957.
- [3] Khan S, Barve K H, Kumar M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18 (11): 1106-1125.
- [4] Bai R, Guo J, Ye X Y, et al. Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2022, 77: 101619.
- [5] Fink H A, Linskens E J, MacDonald R, et al. Benefits and harms of prescription drugs and supplements for treatment of clinical Alzheimer-type dementia [J]. Ann Intern Med, 2020, 72 (10): 656-668.
- [6] Li H, Zhang J, Tong J, et al. Targeting the oncogenic p53 mutants in colorectal cancer and other solid tumors [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (23): 5999.
- [7] Wu J J, Yang Y, Wan Y, et al. New insights into the role and mechanisms of ginsenoside Rg1 in the management of Alzheimer's disease [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 152: 113207.
- [8] Kuijpers M, Kochlamazashvili G, Stumpf A, et al. Neuronal autophagy regulates presynaptic neurotransmission by controlling the axonal endoplasmic reticulum [J]. Neuron, 2021, 109 (2): 299-313.
- [9] Zhu R, Luo Y, Li S, et al. The role of microglial autophagy in Parkinson's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1039780.
- [10] 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.
- [11] Pradeepkiran J A, Hindle A, Kshirsagar S, et al. Are mitophagy enhancers therapeutic targets for Alzheimer's disease? [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112918.
- [12] Yang C, Su C, Iyaswamy A, et al. Celastrol enhances transcription factor EB (TFEB)-mediated autophagy and mitigates tau pathology: implications for Alzheimer's disease therapy [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12 (4): 1707-1722.
- [13] Sharma V K, Singh T G. Insulin resistance and bioenergetic manifestations: targets and approaches in Alzheimer's disease [J]. Life Sci, 2020, 262: 118401.
- [14] Lv H, Tang L, Guo C, et al. Intranasal insulin administration may be highly effective in improving cognitive function in mice with cognitive dysfunction by reversing brain insulin resistance [J]. Cogn Neurodyn, 2020, 14 (3): 323-338.
- [15] Nakamura N, Ohyagi Y, Imamura T, et al. Apomorphine therapy for neuronal insulin resistance in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis. 2017, 58 (4): 1151-1161.
- [16] Ridderinkhof K R, Krugers H J. Horizons in human aging neuroscience: from normal neural aging to mental fragility [J]. Front Hum Neurosci, 2022, 16: 815759.
- [17] Kaur S, Verma H, Kaur S, et al. Understanding the multifaceted role of miRNAs in Alzheimer's disease pathology [J]. Metab Brain Dis, 2024, 39 (1): 217-237.
- [18] Dhapola R, Hota S S, Sarma P, et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications tar-

- getting neuroinflammation for Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29 (6): 1669 – 1681.
- [19] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12 (6): 719 – 732.
- [20] Merighi S, Nigro M, Travagli A, et al. Microglia and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (21): 12990.
- [21] Wang S Y, Fu X X, Duan R, et al. The Alzheimer's disease-associated gene TREML2 modulates inflammation by regulating microglia polarization and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (2): 434 – 438.
- [22] Sbai O, Djelloul M, Auletta A, et al. AGE-TXNIP axis drives inflammation in Alzheimer's by targeting A β to mitochondria in microglia [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (4): 302.
- [23] Buglio D S, Marton L T, Laurindo L F, et al. The role of resveratrol in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review [J]. *J Med Food*, 2022, 25 (8): 797 – 806.
- [24] Jin X, Liu M Y, Zhang D F, et al. Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia-mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (5): 575 – 590.
- [25] Zocher S, Overall R W, Berdugo-Vega G, et al. De novo DNA methylation controls neuronal maturation during adult hippocampal neurogenesis [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (18): e107100.
- [26] Ianov L, Riva A, Kumar A, et al. DNA methylation of synaptic genes in the prefrontal cortex is associated with aging and age-related cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 249.
- [27] Gao X, Chen Q, Yao H, et al. Epigenetics in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 911635.
- [28] Zhang Y, Zhang Z, Li L, et al. Selective loss of 5hmC promotes neurodegeneration in the mouse model of Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (12): 16364 – 16382.
- [29] Altuna M, Urdónoz-Casado A, Sánchez-Ruiz de Gordo J, et al. DNA methylation signature of human hippocampus in Alzheimer's disease is linked to neurogenesis [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11 (1): 91.
- [30] Wei X, Zhang L, Zeng Y. DNA methylation in Alzheimer's disease: in brain and peripheral blood [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 191: 111319.
- [31] Castro-Hernández R, Berulava T, Metelova M, et al. Conserved reduction of m (6) A RNA modifications during aging and neurodegeneration is linked to changes in synaptic transcripts [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120 (9): e2204933120.
- [32] Yin H, Ju Z, Zheng M, et al. Loss of the m6A methyltransferase METTL3 in monocyte-derived macrophages ameliorates Alzheimer's disease pathology in mice [J]. *PLoS Biol*, 2023, 21 (3): e3002017.
- [33] Zhang Y, Qiao X, Liu L, et al. Long noncoding RNA MAGI2-AS3 regulates the H₂O₂ level and cell senescence via HSPA8 [J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102383.
- [34] Butler A A, Johnston D R, Kaur S, et al. Long non-coding RNA NEAT1 mediates neuronal histone methylation and age-related memory impairment [J]. *Sci Signal*, 2019, 12 (588): eaaw9277.
- [35] Wan G, Zhou W, Hu Y, et al. Transcriptional regulation of lncRNA genes by histone modification in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 3164238.
- [36] Guo Y, Chomiak A A, Hong Y, et al. Histone H2A ubiquitination resulting from Brap loss of function connects multiple aging hallmarks and accelerates neurodegeneration [J]. *iScience*, 2022, 25 (7): 104519.
- [37] Zheng Y, Liu A, Wang Z J, et al. Inhibition of EHMT1/2 rescues synaptic and cognitive functions for Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2019, 142 (3): 787 – 807.
- [38] Lin Y, Lin A, Cai L, et al. ACSS2-dependent histone acetylation improves cognition in mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18 (1): 47.
- [39] Williams J B, Cao Q, Wang W, et al. Inhibition of histone methyltransferase Smyd3 rescues NMDAR and cognitive deficits in a tauopathy mouse model [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 91.
- [40] Schueller E, Paiva I, Blanc F, et al. Dysregulation of histone acetylation pathways in hippocampus and frontal cortex of Alzheimer's disease patients [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 33: 101 – 116.
- [41] Wu S, Zhang J, Jiang C, et al. Up-regulation of neprilysin mediates the protection of fructo-oligosaccharides against Alzheimer's disease [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (7): 6565 – 6572.
- [42] Mandal J, Mandal P, Wang T L, et al. Treating ARID1A mutated cancers by harnessing synthetic lethality and DNA damage response [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29 (1): 71.
- [43] Zhu D, Wu X, Zhou J, et al. NuRD mediates mitochondrial stress-induced longevity via chromatin remodeling in response to acetyl-CoA level [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (31): eabb2529.
- [44] Razick D I, Akhtar M, Wen J, et al. The role of sirtuin 1 (SIRT1) in neurodegeneration [J]. *Cureus*, 2023, 15 (6): e40463.
- [45] Li W, Shan B, Zou C, et al. Nuclear RIPK1 promotes chromatin remodeling to mediate inflammatory response [J]. *Cell Res*, 2022, 32 (7): 621 – 637.
- [46] Montalbano M, McAllen S, Puangmalai N, et al. RNA-binding proteins Musashi and tau soluble aggregates initiate nuclear dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4305.