

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.24.014

阿尔茨海默病血清 miR-137、miR-138 表达与认知功能损害 和外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路的关系研究 *

周炜华¹ 牛成山² 邸平伟² 冯启深² 李家雪²

(1 青岛大学附属医院神经内科 山东 青岛 266003; 2 五莲县人民医院神经内科 山东 五莲 262300)

摘要 目的:探讨阿尔茨海默病(AD)患者血清微小核糖核酸(miR)-137、miR-138 表达与认知功能损害和外周血淋巴细胞磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路的关系。**方法:**选取 2020 年 1 月至 2022 年 5 月青岛大学附属医院神经内科收治的 95 例 AD 患者(AD 组),根据临床痴呆评定量表(CDR)评分将患者分为轻度组(1 分,35 例)、中度组(2 分,42 例)、重度组(3 分,18 例),另选取 63 例体检健康志愿者为对照组。检测 AD 组、对照组血清 miR-137、miR-138 表达水平以及外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达,采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能。分析血清 miR-137、miR-138 与 MMSE、MoCA 评分以及外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白基因(Bax)表达的相关性。**结果:**AD 组血清 miR-137 水平、外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达水平及 MMSE、MoCA 评分低于对照组($P<0.05$),血清 miR-138、外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达水平高于对照组($P<0.05$)。重度组血清 miR-137 水平、外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达水平及 MMSE、MoCA 评分低于中度组和轻度组($P<0.05$),且中度组低于轻度组($P<0.05$);重度组血清 miR-138、外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达水平高于中度组和轻度组($P<0.05$),且中度组高于轻度组($P<0.05$)。AD 患者血清 miR-137 水平与 MMSE、MoCA 评分、外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达呈正相关($P<0.05$),与外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达呈负相关($P<0.05$);AD 患者血清 miR-138 水平与 MMSE、MoCA 评分、外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达呈负相关($P<0.05$),与外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达呈正相关($P<0.05$)。**结论:**AD 患者的血清 miR-137 表达水平降低、miR-138 表达水平增高,与认知功能障碍有关,且 miR-137、miR-138 可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路参与 AD 发病过程。

关键词:阿尔茨海默病;miR-137;miR-138;认知功能;PI3K/Akt 信号通路

中图分类号:R749.16 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)24-4674-05

Relationship Study between Serum miR-137, miR-138 Expression and Cognitive Impairment and PI3K/Akt Signaling Pathway in Peripheral Blood Lymphocytes in Alzheimer's Disease*

ZHOU Wei-hua¹, NIU Cheng-shan², DI Ping-wei², FENG Qi-shen², LI Jia-xue²

(1 Department of Internal Medicine Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266003, China;

2 Department of Internal Medicine-Neurology, Wulian County People's Hospital, Wulian, Shandong, 262300, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum microribonucleic acid (miR)-137 and miR-138 expression and cognitive impairment and phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase (PI3K/Akt) signaling pathway in peripheral blood lymphocytes in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods:** From January 2020 to May 2022, 95 patients with AD (AD group) who were admitted to the Department of Internal Medicine Neurology of the Affiliated Hospital of Qingdao University were selected. According to the clinical dementia rating scale (CDR) score, the patients were divided into mild group (1 scores, 35 cases), moderate group (2 scores, 42 cases), severe group (3 scores, 18 cases), and 63 healthy volunteers were selected as the control group. The levels of serum miR-137, miR-138 expression and the expression of PI3K/Akt signal pathway related proteins in peripheral blood lymphocytes of AD group and control group were detected. The cognitive function was evaluated with the Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). The correlation between serum miR-137, miR-138 and MMSE, MoCA score, as well as the expression of PI3K, Akt, B lymphomatoma-2 gene (Bcl-2), Bcl-2 related X protein gene (Bax) in peripheral blood lymphocytes were analyzed. **Results:** The levels of serum miR-137 and PI3K, Akt and Bcl-2 protein expression in peripheral blood lymphocytes, MMSE and MoCA scores in the AD group were lower than those in the control group ($P<0.05$), while the levels of serum miR-138 and Bax protein expression in peripheral blood lymphocytes were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum miR-137 and PI3K, Akt and Bcl-2 protein expression in peripheral blood lymphocytes, and the scores of MMSE and MoCA in the severe group were lower than those in the moderate group and mild group ($P<0.05$), and the moderate group was lower than the mild group ($P<$

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017DX0053)

作者简介:周炜华(1994-),女,硕士,住院医师,从事阿尔兹海默症方向的研究,E-mail: vitakaren@163.com

(收稿日期:2022-05-23 接受日期:2022-06-18)

0.05)。The levels of miR-138 and Bax protein expression in peripheral blood lymphocytes were higher than those in the moderate group and mild group ($P<0.05$), and the moderate group was higher than the mild group ($P<0.05$). Serum miR-137 level in patients with AD was positively correlated with MMSE, MoCA score, PI3K, Akt and Bcl-2 protein expression in peripheral blood lymphocytes ($P<0.05$), and negatively correlated with Bax protein expression in peripheral blood lymphocytes ($P<0.05$). Serum miR-138 level in patients with AD was negatively correlated with MMSE, MoCA score, PI3K, Akt and Bcl-2 protein expression in peripheral blood lymphocytes ($P<0.05$), and positively correlated with Bax protein expression in peripheral blood lymphocytes ($P<0.05$). **Conclusions:** The serum miR-137 expression is decreased and miR-138 is increased in the patients with AD, which is related to cognitive dysfunction. miR-137 and miR-138 may be involved in the pathogenesis of AD by regulating PI3K/Akt signaling pathway.

Key words: Alzheimer's disease; miR-137; miR-138; Cognitive function; PI3K/Akt signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R749.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)24-4674-05

前言

阿尔茨海默病(AD)是以认知功能进行性下降为特征的神经退行性病变,其神经病理特征为神经细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和高磷酸化 tau 蛋白组成的神经纤维缠结导致神经细胞之间失去连接,神经细胞凋亡且脑内大量神经元丢失,最终导致认知功能减退^[1,2]。近年来,随着预期寿命增加和人口老龄化加剧,AD 发病率亦不断上升,给患者家庭及社会带来巨大负担^[3]。磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)是促细胞存活的信号通路,可通过叉头蛋白 Os、糖原合成酶激酶 3 β 和 caspase-9 等降低神经毒性介导神经元存活,参与神经发生、神经元增殖和分化、突触可塑性等,PI3K/Akt 信号通路抑制可促使神经细胞凋亡,导致 AD 发生^[4]。研究显示微小核糖核酸(miR)-137 通过调控帕金森致病基因参与线粒体自噬以及癫痫发生过程^[5],miR-138 可促使神经炎症和氧化应激,加速神经细胞凋亡,与帕金森综合征发病密切相关^[6]。同时 miR-137 可靶向 TGFA 激活 PI3K/Akt 信号通路^[7],而 miR-138 可通过靶向抑制 zeeste 同源物 2 增强子表达抑制 PI3K/Akt 信号通路^[8],可见 miR-137、miR-138 可参与调控 PI3K/Akt 信号通路过程,但血清 miR-137、miR-138 表达能否通过调控 PI3K/Akt 信号通路参与 AD 发生发展尚不清楚。本研究主要通过检测 AD 患者血清 miR-137、miR-138 表达,分析其与 AD 认知功能以及外周血中淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 5 月青岛大学附属医院神经内科收治的 95 例 AD 患者(AD 组),男 32 例,女 63 例,年龄 60~77 岁,平均(68.28 $\pm$ 8.05)岁;文化程度:小学 59 例,初中及以上 36 例。纳入标准:①符合《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南》^[9]诊断标准;②年龄 18 周岁以上;③知情同意本研究并签署同意书。排除标准:①精神分裂症等精神疾病患者、血管性痴呆、帕金森综合征;②恶性肿瘤、自身免疫性疾病;③严重肝肾功能障碍患者;④文盲。根据临床痴呆评定量表(CDR)简体中文版^[10]评分将 AD 患者分为轻度组(1 分,35 例)、中度组(2 分,42 例)、重度组(3 分,18 例)。另选取 63 例体检健康志愿者为对照组,均认知功能正常且排除血管性痴呆、帕金森综合征、AD 以及文盲。男 20 例,女 43 例,

年龄 60~76 岁,平均(67.92 $\pm$ 7.12)岁;文化程度:小学 35 例,初中及以上 28 例。AD 组和对照组性别、年龄、文化程度构成比例比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究已经获得青岛大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 血清 miR-137、miR-138 表达检测

AD 组、对照组入组当日均采集静脉血 3 mL 注入干燥的血标本试管,取血液自然凝固后位于上层的血清离心(相对离心力 1 001 $\times$ g)5 min,并上机检测。RNeasy Mini Kit(德国 Qia-gen 公司)提取总 RNA,ND-1000 紫外分光光度计(NanoDrop 公司)选择 260/280 nm 处吸光度值在 1.8~2.0 的 RNA,取 1 μ g 总 RNA,采用 iScriptTMcDNA synthesis Kit(美国 Bio-Rad 公司)逆转录为 cDNA。CFX96 实时荧光聚合酶链反应(PCR)仪(美国 Bio-Rad 公司)进行实时定量 PCR 分析。反应体系如下: cDNA 1 μ L, 上下引物 0.4 μ L, iQ SYBR Green Master Mix 10 μ L, Passive Reference Dye (50 $\times$) 0.4 μ L,最后添加 ddH₂O 至 20 μ L。反应条件:50 $^{\circ}$ C 2 min,然后进行 40 个循环的 97 $^{\circ}$ C 变性 20 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 20 s, 70 $^{\circ}$ C 延伸 15 s。引物序列(大连 TaKaRa 宝生物工程(大连)有限公司设计)如下:miR-137 正向:5'-TCCTCT-GACTCTCTTCGGTG-3', 反向:5'-TGCCGCTGGTACTCTCTCT-3';miR-138 正向:5'-TGGCATGGTGTGTGGGACA-3', 反向:5'-GGTGTGTGAAGTAGCCGTTCT-3';U6 正向:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 反向:5'-ACGCTTCAC-GAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t}法。

1.3 认知功能评估

AD 组、对照组入组当日均采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)^[11]、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[12]评估认知功能。MMSE 从定向力(10 分)、回忆能力(3 分)、记忆能力(3 分)、语言能力(9 分)、注意力和计算力(5 分)评估,总分 30 分,27 分以下为认知功能障碍;根据文化程度评价认知功能:文盲 $\leq$ 17 分,小学 $\leq$ 20 分,初中及以上 $\leq$ 24 分为痴呆。MoCA 从视空间与执行功能(5 分)、抽象(2 分)、记忆(不计分)、延迟回忆(5 分)、注意(6 分)、定向(6 分)、命名(3 分)、语言(3 分)评估,总分 30 分,评分越低认知功能越差,26 分以下为认知功能异常。

1.4 外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白检测

AD 组、对照组入组当日均采集静脉血 2 mL 与 Hank's 液以 1:1 比例混匀,加入同体积 abs930 淋巴细胞分离液(上海爱必信生物科技有限公司)离心(转速 1 500 rpm,半径 10 cm,时

间 15 min),收集淋巴细胞层,磷酸缓冲盐溶液反复洗涤 3 次获得淋巴细胞。蛋白质印迹法(Western Blot)法检测 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白 PI3K、Akt、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的表达水平,Odyssey 双色红外激光成像系统(美国 LICOR 公司)扫描 PVDF 膜,定量分析图像,以 β -Actin 蛋白为内参,计算各蛋白相对表达量。

1.5 统计学分析

SPSS 25.00(美国 IBM 公司)录入和分析数据,连续性变量符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-t 检验),两组间比较采用 student-t 检验。

表 1 AD 组、对照组血清 miR-137、miR-138 表达及外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-137 and miR-138 expression and PI3K/Akt signaling pathway in peripheral blood lymphocytes in the AD group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-137	miR-138	PI3K	Akt	Bcl-2	Bax
AD group	95	0.95 $\pm$ 0.26	3.02 $\pm$ 1.02	0.65 $\pm$ 0.21	0.92 $\pm$ 0.21	0.75 $\pm$ 0.21	0.85 $\pm$ 0.17
Control group	63	1.85 $\pm$ 0.32	1.52 $\pm$ 0.53	1.32 $\pm$ 0.36	1.28 $\pm$ 0.33	1.21 $\pm$ 0.29	0.43 $\pm$ 0.10
<i>t</i>		-19.411	10.743	-14.757	-8.383	-11.558	17.675
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 AD 组、对照组 MMSE、MoCA 评分比较

AD 组 MMSE、MoCA 评分均低于对照组($P < 0.05$),见

性别和文化程度以例(%)表示,采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析 miR-137、miR-138 与 MMSE、MoCA 评分、PI3K、Akt、Bcl-2、Bax 的相关性,双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 AD 组、对照组血清 miR-137、miR-138 表达及外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达比较

AD 组血清 miR-137 水平及外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达水平低于对照组($P < 0.05$),血清 miR-138、外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达水平高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 2。

表 2 AD 组、对照组 MMSE、MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 2 Comparison of MMSE and MoCA scores in the AD group and control group($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	n	MMSE	MoCA
AD group	95	22.01 $\pm$ 1.65	20.05 $\pm$ 1.51
Control group	63	28.12 $\pm$ 1.03	27.62 $\pm$ 1.28
<i>t</i>		-26.187	-32.740
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 不同病情 AD 患者血清 miR-137、miR-138 表达及外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达比较

重度组血清 miR-137 水平及外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达水平均低于中度组和轻度组($P < 0.05$),且中度

组低于轻度组($P < 0.05$);重度组血清 miR-138、外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达水平均高于中度组和轻度组($P < 0.05$),且中度组高于轻度组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同病情 AD 患者血清 miR-137、miR-138 表达及外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum miR-137 and miR-138 expression and PI3K/Akt signaling pathway in peripheral blood lymphocytes of patients with AD with different diseases($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-137	miR-138	PI3K	Akt	Bcl-2	Bax
Mild group	35	1.12 $\pm$ 0.06	2.65 $\pm$ 0.53	0.72 $\pm$ 0.06	1.01 $\pm$ 0.10	0.85 $\pm$ 0.10	0.75 $\pm$ 0.06
Moderate group	42	0.90 $\pm$ 0.13 [°]	3.02 $\pm$ 0.79 [°]	0.63 $\pm$ 0.10 [°]	0.92 $\pm$ 0.20 [°]	0.72 $\pm$ 0.16 [°]	0.89 $\pm$ 0.11 [°]
Severe group	18	0.74 $\pm$ 0.05 ^{°°}	3.74 $\pm$ 0.26 ^{°°}	0.56 $\pm$ 0.11 ^{°°}	0.75 $\pm$ 0.04 ^{°°}	0.63 $\pm$ 0.07 ^{°°}	0.95 $\pm$ 0.06 ^{°°}
<i>F</i>		102.438	17.903	20.822	18.417	20.204	40.416
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the mild group, [°] $P < 0.05$, compared with the moderate group, ^{°°} $P < 0.05$.

2.4 不同病情 AD 患者 MMSE、MoCA 评分比较

重度组 MMSE、MoCA 评分低于中度组和轻度组($P < 0.05$),且中度组低于轻度组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 血清 miR-137、miR-138 水平与 MMSE、MoCA 评分、外周

血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的相关性分析

AD 患者血清 miR-137 水平与 MMSE、MoCA 评分、外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达呈正相关($P < 0.05$),与外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达呈负相关($P < 0.05$);血清

miR-138 水平与 MMSE、MoCA 评分、外周血淋巴细胞 PI3K、Bax 蛋白表达呈正相关($P<0.05$),见表 5。
Akt、Bcl-2 蛋白表达呈负相关($P<0.05$),与外周血淋巴细胞

表 4 不同病情 AD 患者、对照组 MMSE、MoCA 评分差异($\bar{x}\pm s$,分)

Table 4 Differences in MMSE and MoCA scores in the patients with AD with different conditions and control group($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	n	MMSE	MoCA
Mild group	35	24.12±0.63	22.12±0.43
Moderate group	42	21.96±2.35 [°]	20.03±2.77 [°]
Severe group	18	18.01±0.31 [°]	16.07±0.53 [°]
<i>F</i>		84.540	61.463
<i>P</i>		0.000	0.000

Note: Compared with the mild group, [°] $P<0.05$, compared with the moderate group, [°] $P<0.05$.

表 5 miR-137、miR-138 表达与 MMSE、MoCA 评分、外周血淋巴细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of miR-137 and miR-138 expression and MMSE, MoCA score and PI3K/Akt signaling pathway protein expression in peripheral blood lymphocytes

Indexes	miR-137		miR-138	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MMSE	0.319	0.005	-0.437	0.000
MoCA	0.435	0.000	-0.357	0.000
PI3K	0.367	0.000	-0.468	0.000
Akt	0.385	0.000	-0.367	0.003
Bcl-2	0.442	0.000	-0.412	0.000
Bax	-0.506	0.000	0.498	0.000

3 讨论

AD 是一种由遗传易感性和环境因素的相互作用导致的神疾病,临床症状包括记忆力减退或丧失、思考、语言和解问题的能力障碍等^[1]。AD 发病过程中,Aβ 蛋白沉积在大脑不同区域,通过激活小胶质细胞和释放细胞因子,引发神经炎症反应,导致神经细胞死亡和神经退行性变,另外 Aβ 蛋白通过激活细胞周期蛋白依赖性激酶 5 导致 Tau 蛋白过度磷酸化,降低对微管的亲和力,影响突触传递、轴突传递和信号转导,并促使神经细胞退化和凋亡^[13,14]。PI3K/Akt 是细胞增殖和凋亡调节的关键信号通路,越来越多研究表明 PI3K/Akt 信号通路激活可保护多巴胺能神经元、海马神经元、皮质神经元,抑制神经元细胞凋亡和小胶质细胞激活,在 AD 发病过程中发挥神经保护作用^[15,16]。

miRNAs 是一组保守的小 RNA,可通过直接与 mRNA 结合以互补序列调控 PI3K/Akt 信号通路参与多种神经系统疾病过程^[17,18]。miR-137 是第一个被发现可调控细胞凋亡的 miRNA,miR-137 在皮层和海马区高表达,在小脑和脑干区低表达,可通过调控下游靶基因调控神经元的发育、分化和成熟,与神经系统疾病存在密切关系^[19-21]。miR-137 过表达通过环氧化酶 2/前列腺素 E₂ 信号通路减少神经细胞凋亡和线粒体功能障碍,发挥神经保护作用^[22]。本研究发现 miR-137 在 AD 患者血清中低表达,且随着病情加重而降低,低表达 miR-137 与 MMSE、MoCA 评分降低有关,表明 miR-137 表达缺失与 AD 病情进展以及认知功能障碍有关。研究显示,miR-137 表达上

调通过抑制 L 型钙离子通道 α1C 亚基基因表达,抑制 Aβ 蛋白 1-42 诱导的 Tau 蛋白过度磷酸化^[23],提示 miR-137 表达缺失可能促使 Aβ 蛋白 1-42 诱导的 Tau 蛋白过度磷酸化,导致 AD 发生和认知功能障碍。本研究相关性分析结果显示 miR-137 与外周血淋巴细胞 PI3K、Akt、Bcl-2 蛋白表达呈正相关,与外周血淋巴细胞 Bax 蛋白表达呈负相关。有研究显示 miR-137 可通过靶向 Notch 同源物 1、环氧合酶-2 激活 PI3K/Akt 信号通路^[24,25]参与细胞凋亡的调节过程,推测 miR-137 表达下调也可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,促使神经元凋亡,参与 AD 进程。

miR-138 是一种肿瘤抑制因子,通过抑制 zeste 同源物 2、转录因子叉头框蛋白 C1 等癌基因抑制癌细胞增殖、转移和侵袭,与宫颈癌、骨肉瘤、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤有关^[26]。miR-138 与神经系统疾病也存在密切关系,研究显示海绵体神经损伤大鼠海绵体中 miR-138 呈过表达,且参与神经细胞凋亡的调控过程^[27]。miR-138 通过靶向抑制 FOXO4 表达诱发氧化应激和炎症反应,促使神经细胞凋亡,促使小鼠海马神经元损伤^[28]。miR-138 还可通过调控 NLRP3、caspase-1、白细胞介素(IL)-1β 和 IL-18 等炎症相关因子表达,激活小胶质细胞,诱导海马神经元病理改变和凋亡,诱导认知障碍^[29]。本研究发现 AD 患者血清 miR-138 表达水平随着病情加重而增高,高表达 miR-138 与 AD 认知功能降低有关。miR-138 参与 AD 的机制可能为:miR-138 通过靶向抑制 DEK 表达,抑制 DEK/Akt 信号通路,导致 Akt 失活,上调促凋亡基因半胱氨酸蛋白酶表达,继而引起神经细胞凋亡和 AD 发生^[30]。本研究相关性分析显示 miR-138 过表达与 PI3K/Akt 信号通路抑制有关,相关报道也指

出 miR-138 过表达后抑制 PI3K/Akt 信号通路进而诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖^[31],表明 miR-138 过表达可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路促使神经细胞凋亡,进而导致 AD 发生。

综上所述,AD 患者血清 miR-137 表达水平降低,miR-138 表达水平增高,且低表达 miR-137、高表达 miR-138 与 AD 病情加重以及认知功能障碍有关。miR-137、miR-138 可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路参与 AD 发病过程。

参考文献(References)

- [1] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125
- [2] 范月丹,张娟,曾乐平,等. Tau 蛋白在阿尔兹海默病治疗中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(33): 6596-6600
- [3] Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, et al. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(3): 313-321
- [4] Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, et al. Roles of PI3K/AKT/GSK3 Pathway Involved in Psychiatric Illnesses[J]. *Diseases*, 2019, 7(1): 22
- [5] 胡琼文,李乐雯,吴妹,等. 微小 RNA-137 调控帕金森致病基因参与癫痫发生的作用机制 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(11): 1209-1213
- [6] Yan L, Li L, Lei J. Long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 12/microRNA-138-5p/nuclear factor I/B regulates neuronal apoptosis, inflammatory response, and oxidative stress in Parkinson's disease[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12867-12879
- [7] Xia M, Zhu W, Tao C, et al. LncRNA LSTR promote lung cancer progression through the miR-137/TGFA/PI3K/AKT axis through integration analysis[J]. *J Cancer*, 2022, 13(4): 1086-1096
- [8] Si F, Sun J, Wang C. MicroRNA-138 suppresses cell proliferation in laryngeal squamous cell carcinoma via inhibiting EZH2 and PI3K/AKT signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1090
- [9] 中国痴呆与认知障碍写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 971-977
- [10] 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版 [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(4): 367-371
- [11] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE)[J]. *Aust J Physiother*, 2005, 51(3): 198
- [12] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699
- [13] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70
- [14] Høgh P. Alzheimer's disease[J]. *Ugeskr Laeger*, 2017, 179(12): V091 60686
- [15] Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, et al. PI3K/AKT Signal Pathway: A Target of Natural Products in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(4): 648636
- [16] Ali T, Kim T, Rehman SU, et al. Natural Dietary Supplementation of Anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 Pathways Mitigate Oxidative Stress, Neurodegeneration, and Memory Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 6076-6093
- [17] Chang Y, Huang W, Sun Q, et al. MicroRNA-634 alters nerve apoptosis via the PI3K/Akt pathway in cerebral infarction [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 2145-2154
- [18] Qin X, Zhang X, Li P, et al. MicroRNA-185 activates PI3K/AKT signalling pathway to alleviate dopaminergic neuron damage via targeting IGF1 in Parkinson's disease [J]. *J Drug Target*, 2021, 29(8): 875-883
- [19] 姜扬,徐冰,隋轶,等. miR-137 参与阿尔茨海默病分子机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(36): 100-102
- [20] Dai J, Xu LJ, Han GD, et al. MiR-137 attenuates spinal cord injury by modulating NEUROD4 through reducing inflammation and oxidative stress[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1884-1890
- [21] 乔卫东,陈晓光,云望. 阿尔茨海默病患者血清 miR-137 的表达及其与预后的关系[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1): 25-29
- [22] Li Y, Wang J, Chen S, et al. miR-137 boosts the neuroprotective effect of endothelial progenitor cell-derived exosomes in oxyhemoglobin-treated SH-SY5Y cells partially via COX2/PGE2 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 330
- [23] Jiang Y, Xu B, Chen J, et al. Micro-RNA-137 Inhibits Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease and Targets the CACNA1C Gene in Transgenic Mice and Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(8): 5635-5644
- [24] Gui Y, Wang L, Huang Z. MiR-137 inhibits cervical cancer progression via down-modulating Notch1 and inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(8): 3748-3756
- [25] Cheng Y, Li Y, Liu D, et al. miR-137 effects on gastric carcinogenesis are mediated by targeting Cox-2-activated PI3K/AKT signaling pathway[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(17): 3274-3281
- [26] Sha HH, Wang DD, Chen D, et al. MiR-138: A promising therapeutic target for cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(4): 1010428317697575
- [27] Liu C, Cao Y, Ko TC, et al. The Changes of MicroRNA Expression in the Corpus Cavernosum of a Rat Model With Cavernous Nerve Injury[J]. *J Sex Med*, 2018, 15(7): 958-965
- [28] Jin X, Liao X, Wu L, et al. FOXO4 alleviates hippocampal neuronal damage in epileptic mice via the miR-138-5p/ROCK2 axis [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2022, 189(7-8): 271-284
- [29] Feng X, Zhan F, Luo D, et al. LncRNA 4344 promotes NLRP3-related neuroinflammation and cognitive impairment by targeting miR-138-5p[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 98: 283-298
- [30] Miao J, Jing J, Shao Y, et al. MicroRNA-138 promotes neuroblastoma SH-SY5Y cell apoptosis by directly targeting DEK in Alzheimer's disease cell model[J]. *BMC Neurosci*, 2020, 21(1): 33
- [31] Meng F, Zhang Y, Li X, et al. Clinical significance of miR-138 in patients with malignant melanoma through targeting of PDK1 in the PI3K/AKT autophagy signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1655-1662