

文章编号:1003-2754(2022)10-0877-05 doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2022.0219

阿尔茨海默病患者血清 miR-320a AQP4 水平变化及临床意义

岳亚敏, 郭素彦, 杨玉博, 康孝理

摘要: 目的 探究阿尔茨海默病(AD)患者血清微小 RNA-320a(miR-320a)、水通道蛋白 4(AQP4)水平变化及临床意义。**方法** 选取 2016 年 1 月–2022 年 4 月濮阳市油田总医院收治的 80 例 AD 患者为 AD 组,另选取同期 34 名体检健康者为对照组,采用 qPCR 检测血清 miR-320a 水平,ELISA 检测血清 β -淀粉样蛋白($A\beta$)42、 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40、AQP4 水平,简易精神状态检查表(MMSE)评估认知功能。分析 AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平与 $A\beta$ 42、 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 水平和 MMSE 评分的关系,及对 AD 的诊断价值。**结果** 与对照组比较,AD 组血清 $A\beta$ 42、 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40、miR-320a、AQP4 水平和 MMSE 评分降低,血清 $A\beta$ 40 水平升高($P < 0.05$)。Pearson/Spearman 相关性分析显示,AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平与 $A\beta$ 42、 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 和 MMSE 评分呈正相关,与 $A\beta$ 40 水平呈负相关($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,血清 miR-320a、AQP4 水平单独与联合诊断 AD 的 AUC 分别为 0.802、0.819、0.913;灵敏度分别为 83.75%、87.50%、92.50%;特异度分别为 70.59%、70.59%、82.35%。二者联合诊断可进一步提高诊断价值($P < 0.05$)。**结论** AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平降低,二者与 AD 患者 $A\beta$ 沉积和认知功能相关,可作为 AD 辅助诊断指标。

关键词: 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 微小 RNA-320a; 水通道蛋白 4; 认知

中图分类号:R749.1 **文献标识码:**A

Changes in serum miR-320a and AQP4 levels in patients with Alzheimer's disease and their clinical significance

YUE Yamin, GUO Suyan, YANG Yubo. (Neurology Department, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457000, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes and clinical significance of serum microRNA-320a (miR-320a) and aquaporin 4 (AQP4) levels in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Eighty patients with AD admitted to Puyang Oilfield General Hospital from January 2016 to April 2022 were selected as the AD group, and another 34 healthy people with physical examination in the same period were selected as the control group. qRT-PCR was used to detect serum miR-320a levels, and ELISA was used to detect serum amyloid- β ($A\beta$) 42, $A\beta$ 40, $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40, AQP4 levels, and the simple mental state examination (MMSE) was used to assess cognitive function. The relationship of serum miR-320a and AQP4 levels with $A\beta$ 42, $A\beta$ 40, $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 levels and MMSE score in AD patients, and their diagnostic value for AD were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum $A\beta$ 42, $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40, miR-320a, AQP4 levels and MMSE scores were reduced and serum $A\beta$ 40 levels were increased in the AD group ($P < 0.05$). Pearson/Spearman correlation analysis showed that serum miR-320a and AQP4 levels in AD patients were positively correlated with $A\beta$ 42, $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 levels and MMSE scores, and negatively correlated with $A\beta$ 40 levels ($P < 0.05$). The analysis of the working characteristic curve of subjects showed that the AUC of serum miR-320a and AQP4 levels in the diagnosis of AD alone and in combination were 0.802, 0.819 and 0.913 respectively, the sensitivity was 83.75%, 87.50% and 92.50% respectively, and the specificity was 70.59%, 70.59% and 82.35% respectively. The combined diagnosis of the two can further improve the diagnostic value ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-320a and AQP4 levels are reduced in AD patients, both of which are associated with $A\beta$ deposition and cognitive function in AD patients and can be used as auxiliary diagnostic indicators of AD.

Key words: Alzheimer's disease; Amyloid- β ; MicroRNA-320a; Aquaporin 4; Cognition

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿并呈进行性发展的神经系统退行性疾病,以精神行为异常、认知障碍、社会生活功能减退等为主要临床特征,是老年人群失能的重要原因之一

收稿日期:2022-06-12;修订日期:2022-07-30

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200977);濮阳市科技计划项目(1805033)

作者单位:(濮阳市油田总医院神经内科,河南 濮阳 457000)

通讯作者:康孝理,E-mail:kxl19n@163.com

一^[1]。目前尚无药物能阻止 AD 发生或延缓其进展,早期预防 AD 发生至关重要^[2]。

目前研究认为,AD 病理改变的中心环节与 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 在脑内沉积密切相关^[3]。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类非编码 RNA 分子,研究发现 miRNA 可能在 AD 发生发展中发挥重要作用^[4,5]。miR-320a 是一种保守的 miRNA,有研究通过检测 AD 患者脑脊液外泌体中 miRNA 发现,miR-320a 在 AD 患者脑脊液外泌体中表达下调^[6]。水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 是一种跨膜通道蛋白,参与脑实质中水的转运^[7]。

实验发现,AQP4 基因缺失可导致脑 A β 清除受损^[8]。笔者通过在线网站预测发现,miR-320a 可与 AQP4 的 3'-非翻译端存在结合位点,推测 miR-320a、AQP4 可能共同参与 AD 发生,但关于血清 miR-320a、AQP4 水平与 AD 的关系尚无研究报道,基于此本研究就通过观察 AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平变化,探讨二者与 A β 沉积和认知功能的关系及对 AD 的诊断价值,旨在为临床防治 AD 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月~2022 年 4 月濮阳市油田总医院收治的 80 例 AD 患者为 AD 组,其中男 44 例,女 36 例;年龄 52~87 (63.54 ± 5.68) 岁;体质指数 19.7~28.3 (24.51 ± 2.17) kg/m²;文化程度:高中及以上 38 例,初中及以下 42 例。纳入标准:(1)符合《阿尔茨海默病诊疗指南》^[9] 诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)初诊,入院前未接受 AD 相关治疗;(4)患者或家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并帕金森病、精神分裂症、人格障碍等其他精神疾病;(2)颅脑外伤、脑血管疾病等脑部损伤导致的认知功能损害;(3)有攻击行为或自杀倾向;(4)有严重躯体疾病;(5)合并严重心肝肾功能损害;(6)合并免疫、造血系统损害;(7)近 3 个月内急慢性感染;(8)临床资料不全。另选取同期 34 名体检健康者为对照组,其中男 18 例,女 16 例;年龄 41~85 (61.87 ± 6.21) 岁;体质指数 22.8~27.2 (24.07 ± 1.87) kg/m²;文化程度:高

中及以上 17 例、初中及以下 17 例。两组一般资料比较无差异 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 收集两组研究对象入院时空腹静脉血 6 ml,1500 ×g 离心 15 min,分离血清并分置两份置于 -80 °C 冰箱保存至检测。其中一份采用 Trizol 法(北京凯诗源生物科技有限公司,编号:SH-2366)提取血清总 RNA,茎环法(北京百奥莱博科技有限公司,编号:GS0151-WTP)转录合成 cDNA,按照 SYBR Green qPCR Mix 试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司,编号:RK02001)说明书进行 PCR 扩增,引物设计合成由广州锐博生物技术有限公司完成:miR-320a 正向引物:5'-GACTGTGTGGGACT-TATTGAGG-3';反向引物:5'-TGATGTAGTGTGTG-GCTGTTGA-3';内参 U6 正向引物:5'-CTCGCTTCG-GCAGCACA-3';反向引物:5'-AACGCT-TCACGAATTGCGT-3'。反应条件:95 °C 90 s,95 °C 30 s,63 °C 30 s,72 °C 15 s,循环 40 次后进行熔融曲线分析, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清 miR-320a 的相对表达量。另一份采用 ELISA(武汉伊莱瑞特科技股份有限公司,编号:E-EL-H0543c、E-EL-H0542c、E-EL-H0490c)测定血清 A β 42、A β 40、AQP4 水平,并计算 A β 42/A β 40 比值。

1.3 认知功能评估 两组研究对象入院后均采用简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)^[10] 评估认知功能,共 6 个维度和 30 个条目,分值 0~30 分。认知功能损害标准为:文盲患者低于 17 分;小学文化程度低于 20 分;中学文化程度低于 22 分;大学文化程度低于 23 分。

1.4 统计学分析 选用 SPSS 28.0 统计学软件,计数资料以 n (%) 表示,采用 χ^2 检验;计量资料正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验,偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 U 检验;Pearson/Spearman 相关性分析 AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平与 A β 42、A β 40、A β 42/A β 40 水平和 MMSE 评分的关系;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 miR-320a、AQP4 水平对 AD 的诊断价值,AUC 比较 Hanley & McNeil 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AD 组与对照组血清 A β 42、A β 40、A β 42/A β 40、miR-320a、AQP4 水平和 MMSE 评分比较 AD 组血清 A β 42、A β 42/A β 40、miR-320a、AQP4 水平和 MMSE 评分低于对照组, 血清 A β 40 水平高于对照组($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平与 A β 42、A β 40、A β 42/A β 40 水平和 MMSE 评分的关系

经 <https://www.targetscan.org/> 网站预测, miR-320a 与 AQP4 的 3'-非翻译区存在结合位点(见图

1)。Pearson/Spearman 相关性分析显示, AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平与 A β 42、A β 42/A β 40 和 MMSE 评分呈正相关, 与 A β 40 水平呈负相关($P < 0.05$)(见表 2)。

2.3 血清 miR-320a、AQP4 水平对 AD 的诊断价值 ROC 曲线分析显示, 血清 miR-320a、AQP4 水平单独与联合诊断 AD 的 AUC 分别为 0.802、0.819、0.913, 血清 miR-320a、AQP4 水平联合诊断 AD 的 AUC 大于二者单独诊断($Z = 2.431, 2.416, P = 0.015, 0.016$)(见表 3、图 2)。

表 1 AD 组与对照组血清 A β 42、A β 40、A β 42/A β 40、miR-320a、AQP4 水平和 MMSE 评分比较[$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

| 指标 | AD 组($n = 80$) | 对照组($n = 34$) | t / U | P |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------|---------|--------|
| A β 42(pg/ml) | 8.08(4.01, 12.93) ^a | 24.62(10.76, 35.64) | 5.965 | <0.001 |
| A β 40(pg/ml) | 22.90(13.39, 32.48) ^a | 12.41(6.94, 19.83) | 3.924 | <0.001 |
| A β 42/A β 40 | 0.38(0.18, 0.65) ^a | 1.85(1.21, 2.50) | 6.641 | <0.001 |
| MMSE 评分(分) | 17.50 ± 3.75 ^a | 27.56 ± 1.67 | 14.996 | <0.001 |
| miR-320a | 0.70 ± 0.16 ^a | 0.94 ± 0.26 | 5.193 | <0.001 |
| AQP4(ng/ml) | 24.03 ± 4.61 ^a | 30.63 ± 5.42 | 6.635 | <0.001 |

与对照组相比 $aP < 0.05$

表 2 AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平与 A β 42、A β 40、A β 42/A β 40 水平和 MMSE 评分的关系

| 指标 | miR-320a | | AQP4 | |
|---------------------------|----------|--------|----------|--------|
| | r | P | r | P |
| A β 42 | 0.674 * | <0.001 | 0.689 * | <0.001 |
| A β 40 | -0.684 * | <0.001 | -0.609 * | <0.001 |
| A β 42/A β 40 | 0.628 * | <0.001 | 0.685 * | <0.001 |
| miR-320a | - | - | 0.672 | <0.001 |
| AQP4 | 0.672 | <0.001 | - | - |
| MMSE 评分 | 0.581 | <0.001 | 0.599 | <0.001 |

注: * 为 Spearman 相关性分析

表 3 血清 miR-320a、AQP4 水平单独与联合诊断 AD 的价值

| 指标 | AUC | 95% CI | Cut-off | 灵敏度(%) | 特异度(%) | Youden 指数 |
|----------|-------|---------------|-------------|--------|--------|-----------|
| miR-320a | 0.802 | 0.717 ~ 0.871 | 0.83 | 83.75 | 70.59 | 0.543 |
| AQP4 | 0.819 | 0.736 ~ 0.885 | 27.85 ng/ml | 87.5 | 70.59 | 0.581 |
| 二者联合 | 0.913 | 0.845 ~ 0.958 | - | 92.5 | 82.35 | 0.749 |

| | Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom) | Site type |
|--|---|-----------|
| Position 2372-2378 of AQP4 3' UTR 5' ...CAUGAAUAGAUAAGAACCUUAG... 3' hsa-miR-320a | AGGGGGAGAUUUGGUUCGAAA | 7mer-A1 |

图1 miR-320a与AQP4的结合位点示意图

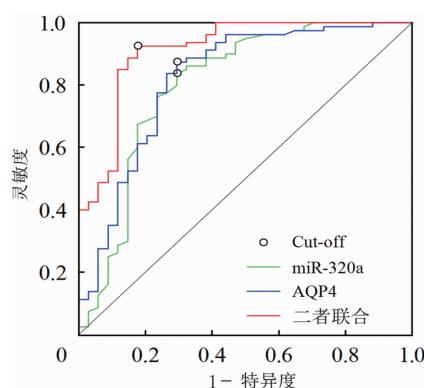


图2 血清 miR-320a、AQP4 水平单独与联合诊断 AD 的 ROC 曲线

3 讨 论

AD 是一种多因素疾病,尽管近年来石杉碱甲、多奈哌齐等胆碱酯酶抑制剂单药或联合美金刚等谷氨酸受体拮抗剂极大的改善了 AD 患者症状,但治疗获益有限,未能有效阻止或延缓 AD 进展^[11]。有必要进一步探索 AD 发生发展相关分子机制,为防治 AD 提供方向。

$\text{A}\beta$ 是 β 淀粉样前体蛋白水解的一种蛋白肽,其在细胞基质沉淀聚集后具备强烈的神经毒性作用,能诱导炎症反应、Tau 蛋白过度磷酸化、神经元死亡等一系列病理过程,因此 $\text{A}\beta$ 沉积被认为是 AD 发生的始动因素^[3]。 $\text{A}\beta_{42}$ 、 $\text{A}\beta_{40}$ 是 $\text{A}\beta$ 的 C 端结构主要形式,AD 患者 $\text{A}\beta_{42}$ 、 $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ 降低和 $\text{A}\beta_{40}$ 升高反映脑内淀粉样蛋白沉积^[12]。本研究中,AD 患者血清 $\text{A}\beta_{42}$ 、 $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ 明显降低, $\text{A}\beta_{40}$ 水平明显升高,符合 AD 患者脑内 $\text{A}\beta$ 沉积变化。目前,以靶向 $\text{A}\beta$ 、Tau 蛋白单克隆抗体为代表的免疫治疗成为了 AD 药物研发的热门方向,多种靶向 $\text{A}\beta$ 的单克隆抗体也取得较好的研究成果,但疗效持久性等问题仍待解决^[13]。近年来多组学方法研究表明,表观遗传改变能驱动 AD 的发生^[14]。miR-320a 基因定位于人染色体 8p21.3,能通过调控细胞增殖和凋亡介导

神经发育、重塑等行为。近年来研究显示,miR-320a 在双向情感障碍、精神分裂症患者脑组织和神经元中异常表达,与脑内病理产物沉积相关^[15,16]。本研究结果显示,AD 组血清 miR-320a 水平降低,符合既往研究报道^[17]。结果还显示,AD 组血清 miR-320a 水平与 $\text{A}\beta_{42}$ 、 $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ 正相关,与 $\text{A}\beta_{40}$ 水平呈负相关,提示 miR-320a 水平降低可能通过引起 $\text{A}\beta$ 沉积参与 AD 发生,其机制可能与 miR-320a 能抑制磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)有关。PTEN 能通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路增强 $\text{A}\beta$ 诱导的神经毒性,在 AD 发生发展中发挥重要作用^[18]。在 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 AD 细胞模型中,miR-320a 能靶向抑制 PTEN,减弱 $\text{A}\beta_{25-35}$ 对 AD 细胞的神经毒性^[19]。

AQP4 是 AQP 家族主要成员之一,主要分布于脑实质和主要含水间隙交界处,维持脑内水平衡^[7]。AQP4 还参与神经炎症、神经兴奋性、突触可塑性和维持中枢神经系统离子稳态等多种病理生理过程,与认知功能密切相关^[20]。在大脑皮质注射 $\text{A}\beta_{40}$ 诱导的小鼠模型中,研究发现抑制 AQP4 基因可导致脑内 $\text{A}\beta$ 清除受损^[8]。另一项 5xFAD 小鼠模型中,敲除小鼠 AQP4 基因后,小鼠脑内 $\text{A}\beta$ 沉积明显增加^[21]。这些研究提示 AQP4 与 $\text{A}\beta$ 清除和沉积密切相关。AQP4 基因多态性分析研究发现,AQP4 基因多态性能影响大脑 $\text{A}\beta$ 沉积^[22]。本研究发现 AD 组血清 AQP4 水平降低,与 $\text{A}\beta_{42}$ 、 $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ 正相关,与 $\text{A}\beta_{40}$ 水平呈负相关,提示 AQP4 水平降低与 AD 患者 $\text{A}\beta$ 沉积相关,符合上述研究报道结果。其机制可能为低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1) 作为配体受体协助细胞膜的内吞作用,能促进神经元、星形胶质细胞等细胞对 $\text{A}\beta$ 的摄取和降解,并协助 $\text{A}\beta$ 通过血脑屏障清除^[23]。研究表明,AQP4 基因缺失能抑制 LRP1 表达,减少和抑制 LRP1 对 $\text{A}\beta$ 的清除作用^[24]。MMSE 为临床 AD 患者常用智力状态和认知功能评估方式,本研究结果显示,AD 患者 MMSE 评分较对照组显著降低,提示 AD 患者存在明显的认知功能损害。结果还显示,AD 患者血清 miR-320a、AQP4

水平与 MMSE 评分呈正相关,分析是 miR-320a、AQP4 均能影响脑内 A β 清除,影响 AD 患者认知功能。本研究通过在线网站预测发现,miR-320a 与 AQP4 的 3'-非翻译端存在结合位点,相关分析显示 AD 患者血清 miR-320a 与 AQP4 水平呈正相关关系,提示二者可能共同参与 AD 发生。近期李俐娟等^[25]报道也显示,miR-320a 能通过上调 AQP4 抑制 A β 诱导的神经元细胞凋亡。最后本研究通过绘制 ROC 曲线分析发现,血清 miR-320a、AQP4 水平均可作为 AD 辅助诊断指标,且二者联合能提升 AD 诊断价值。

综上所述,AD 患者血清 miR-320a、AQP4 水平降低,二者与 AD 患者 A β 沉积和认知功能相关,可作为 AD 辅助诊断指标。但本研究为单中心研究,可能影响结果准确性,同时本研究仅分析了血清 miR-320a、AQP4 水平变化,关于 miR-320a、AQP4 参与 AD 的机制还需进一步研究。

〔参考文献〕

- [1]国家卫生健康委办公厅.阿尔茨海默病的诊疗规范(2020 年版)[J].全科医学临床与教育,2021,19(1):4-6.
- [2]中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,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.中国阿尔茨海默病一级预防指南[J].中华医学杂志,2020,100(35):2721-2735.
- [3]Ma C, Hong F, Yang S. Amyloidosis in Alzheimer's disease: Pathogenicity, etiology, and related therapeutic directions[J]. Molecules, 2022, 27(4):1210.
- [4]Gamez-Valero A, Campdelacreu J, Vilas D, et al. Platelet miRNA biosignature discriminates between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. Biomedicines, 2021, 9(9):1272.
- [5]刘晶,王雪黎,韩旭. miRNA 对阿尔茨海默病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2022,22(5):537-543.
- [6]Tan YJ, Wong BYX, Vaidyanathan R, et al. Altered cerebrospinal fluid exosomal microRNA levels in young-onset Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. J Alzheimers Dis Rep, 2021, 5(1):805-813.
- [7]王之韵,斯晓莉,浦佳丽,等.水通道蛋白 4 在神经退行性疾病中的研究进展[J].中华神经科杂志,2021,54(8):838-843.
- [8]Rosu GC, Catalin B, Balseanu TA, et al. Inhibition of aquaporin 4 decreases amyloid A β 40 drainage around cerebral vessels[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(11):4720-4734.
- [9]贾建平,邢怡,武力勇,等.阿尔茨海默病诊疗指南[J].浙江医学,2014(13):1127-1128.
- [10]Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3):189-198.
- [11]任汝静,殷鹏,王志会,等.中国阿尔茨海默病报告 2021[J].诊断学理论与实践,2021,20(4):317-337.
- [12]焦方阳,李薇薇,王延江,等.阿尔茨海默病脑内 β -淀粉样蛋白沉积与血液 β -淀粉样蛋白的相关性研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(1):6-11.
- [13]Bellenguez C, Kuekali F, Jansen IE, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias[J]. Nat Genet, 2022, 54(4):412-436.
- [14]黄远帅,周炜鑫,彭瑛,等.精神分裂症相关 miRNA 筛选及 miR-320a 调控 ITGB1 机制研究[J].中国细胞生物学学报,2016,38(3):285-291.
- [15]Pisanu C, Merkouri Papadima E, Melis C, et al. Whole genome expression analyses of miRNAs and mRNAs suggest the involvement of miR-320a and miR-155-3p and their targeted genes in lithium response in bipolar disorder[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23):6040.
- [16]Wang Y, Wang J, Guo T, et al. Screening of schizophrenia associated miRNAs and the regulation of miR-320a-3p on integrin β 1[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(8):e14332.
- [17]Denk J, Oberhauser F, Kornhuber J, et al. Specific serum and CSF microRNA profiles distinguish sporadic behavioural variant of frontotemporal dementia compared with Alzheimer patients and cognitively healthy controls[J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0197329.
- [18]Wani A, Gupta M, Ahmad M, et al. Alborixin clears amyloid- β by inducing autophagy through PTEN-mediated inhibition of the AKT pathway[J]. Autophagy, 2019, 15(10):1810-1828.
- [19]张群,侯莉芳,钟月红,等. MiR-320a 作为阿尔茨海默氏病的诊断生物标志物,对 β 淀粉样蛋白诱导的神经毒性具有保护作用[J]. 临床医学进展,2021,11(2):646-654.
- [20]张爽,黄晓雪,闫露露,等.水通道蛋白 4 与阿尔茨海默病的关系研究进展[J].中华神经医学杂志,2021,20(4):406-411.
- [21]Smith AJ, Duan T, Verkman AS. Aquaporin-4 reduces neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease by remodeling peri-plaque astrocyte structure[J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1):74.
- [22]Rainey-Smith SR, Mazzucchelli GN, Villemagne VL, et al. Genetic variation in Aquaporin-4 moderates the relationship between sleep and brain A β -amyloid burden[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1):47.
- [23]杨卉.低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 在阿尔茨海默病中的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(6):533-536.
- [24]Yang W, Wu Q, Yuan C, et al. Aquaporin-4 mediates astrocyte response to β -amyloid[J]. Mol Cell Neurosci, 2012, 49(4):406-414.
- [25]李俐娟,邵卫,周冰凌,等.miR-320a 调控水通道蛋白 4 对阿尔茨海默病细胞模型的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(11):966-971.