

端粒-端粒酶在神经退行性疾病中的研究进展

吴志悦¹, 薛晓帆², 曾景蓉¹, 黄安琪¹综述, 许二赫¹审校

摘要: 神经退行性疾病多以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)、 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)作为生物标记物来辅助临床进行诊断。近年来,人们发现染色体末端的端粒能够作为衡量生物衰老程度的指标,并发现端粒长度、端粒酶活性可能作为评估老年神经退行性疾病发病风险、疾病进展、不良预后的血液标记物,但目前相关国内外研究结果并不具有一致性。了解端粒相关生物标记物在年龄相关疾病中的作用,是可以帮助临床医生更好地了解疾病的发生发展机制。现就端粒-端粒酶系统在神经退行性疾病中的最新研究进展综述如下,以介绍端粒长度、端粒酶活性对神经退行性疾病的影响以及潜在作用机制。

关键词: 端粒; 端粒酶; 神经退行性疾病; 阿尔茨海默病; 帕金森病

中图分类号: R742; R749.1+6 **文献标识码:** A

Research advances in telomere-telomerase in neurodegenerative diseases WU Zhiyue, XUE Xiaofan, ZENG Jingrong, et al. (Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: Previous studies mainly used β -amyloid and α -synuclein as the biomarkers for the diagnosis of neurodegenerative diseases. In recent years, studies have shown that telomeres at the end of chromosome can be used as an index to measure the degree of biological aging, and telomere length and telomerase activity may also be used as the blood markers to evaluate the risk, progression, and poor prognosis of neurodegenerative diseases in the elderly; however, there is still a lack of consistency between the research findings in China and globally. Understanding the role of telomere-related biomarkers in age-related diseases can help clinicians learn more about the mechanism of disease development and progression. This article reviews the latest research advances in the telomere-telomerase system in neurodegenerative diseases, in order to introduce the influence of telomere length and telomerase activity on neurodegenerative diseases and their potential mechanisms of action.

Key words: Telomere; Telomerase; Neurodegenerative diseases; Alzheimer disease; Parkinson disease

神经退行性疾病是一类与年龄相关的神经系统疾病,其特征是异常蛋白的聚集及神经元缺失,最终导致认知和(或)感觉运动功能障碍。其发病机制较复杂且病因较多,其中年龄递增作为生命周期中不可干预的事件,是大多数神经退行性疾病患病的主要危险因素之一^[1]。近年来,人们不断探究与衰老相关的生物学特征,尝试寻找一种可预测患者发病风险、疾病进展速度以及患病严重程度的生物标记物,虽然取得了一些进展,但成果仍旧有限。有研究指出,加速的端粒损耗和端粒酶活性降低是生物过早衰老的一个指标,较短的端粒与人群全因死亡率^[2]、年龄相关疾病发病率增加、痴呆症进展加快以及患阿尔茨海默病的总体风险较高均有关^[3]。因此,本文重点综述了端粒长度、端粒酶活性与神经退行性疾病的相关性研究的最新观点,探究其能否作为神经退行性疾病的一种生物标记物,同时,初步探讨端粒-端粒酶系统在神经退行性疾病中的潜在作用机制。

1 端粒-端粒酶系统

端粒是真核生物染色体末端的特殊帽状结构,由高度保守的(TTAGGG)DNA重复序列及相关蛋白组成^[4]。它能够保护染色体末端免受损害及融合,在维持基因组稳定性方面具有重要作用^[5]。由于滞后链的不完全DNA复制、氧化损伤和其他因素^[6],端粒长度会缩短,当到达Hayflick界限时,会触发DNA损伤信号,引起细胞周期停滞并导致细胞衰老或细胞凋亡^[7],端粒也因此被科学家们称为“生命时钟”,同时端粒长度也是人们预测细胞衰老和一些年龄相关疾病的生物标记物。端粒长度是生理(连续细胞分裂^[8])、遗传(维持端粒所需的基因^[9])和环境(如氧化应激、炎症反应^[10])等因素的综合体现,因而形成了与衰老及年龄相关疾病的复杂关系。有研究提

收稿日期:2023-07-30;修订日期:2023-12-05

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2501200)

作者单位:(1.首都医科大学宣武医院神经内科,北京100053;2.首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科,北京100043)

通信作者:许二赫,E-mail:xuerhe@163.com

示,随着年龄增长,端粒会以相对恒定的速率缩短,期间若伴随与年龄增长相关的疾病发作,端粒缩短会进一步加速^[8]。

端粒酶是由端粒酶 RNA 模板(telomerase RNA component, TERC)和逆转录酶催化亚单位(telomerase reverse transcriptase, TERT)两种核心成分组成^[11]。它的典型功能是以自身 RNA 为模板逆转录合成端粒 DNA 重复序列,恢复和维持端粒长度,这也称作“端粒酶活性”^[12]。最新研究表明 TERT 具有多种不依赖于端粒的非经典功能,如能从细胞核穿梭至线粒体从而降低氧化应激反应和抵抗细胞凋亡^[13]。同时,越来越多的研究表明,TERT 对大脑和有丝分裂后的神经元具有保护作用,能够抵抗各种刺激因子,如氧化应激、细胞凋亡和神经退行性因子[如 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)、 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)、tau 蛋白等],但具体的机制尚不清楚^[12]。有研究发现端粒酶激活剂能提高神经元内 TERT 水平,通过自噬机制降解脑毒性蛋白以改善神经退行性变的相关症状^[13]。

2 端粒-端粒酶系统与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人最常见的痴呆类型^[14],以 A β 沉积形成的老年斑、神经原纤维缠结为两大核心病理特征^[15]。AD 是最具代表性的与衰老相关的疾病之一,而端粒学说认为端粒长度是衰老的标志,因此研究人员探究了 AD 与端粒之间的关系。大多数研究使用外周血白细胞(peripheral blood leukocytes, PBLs)端粒长度来反映 AD 患者的衰老水平。先前的一项研究表明,AD 患者 PBLs 和小脑神经元细胞的端粒长度存在直接相关性^[16]。因此,可以认为 PBLs 的端粒长度能够反映 AD 患者脑内神经元的端粒长度。但目前关于端粒长度对 AD 认知功能影响的研究结果并不一致,我们推测其原因可能是研究设计类型、测定端粒长度方法等等的差异性。

2.1 端粒长度与 AD 目前大量研究证实,端粒缩短可能是 AD 的危险因素。Abou-Elala 等^[17]发现与健康人、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者相比,AD 患者端粒长度更短,而羟基脱氧鸟苷(8-Hydroxydeoxyguanosine, 8-OhdG)水平更高。Lee 等^[18]指出 AD 患者端粒衰减速度明显快于正常对照组和 MCI 组,但平均白细胞端粒长度(leukocytes telomere length, LTL)未见明显差异。2019 年一

项伞形评价指出,仅限于病例对照研究的荟萃分析中较短的端粒长度与糖尿病或 AD 发病呈中等关联^[19]。近期的一项荟萃分析也得出较一致的结论:相比对照组,AD 组的 LTL 更短,但端粒酶活性可能更高^[20]。最近的孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)研究表明基因预测的较长端粒对 AD 起到保护性作用^[21-24]。这些结果均支持较短端粒者可能更易罹患 AD,但将疾病的严重程度与端粒长度相关联还需更多证据。晏玉奎等^[25]利用多元统计,模拟不同程度认知功能障碍患者的端粒时间-速度函数变化关系,发现轻中度 AD 患者较重度 AD 患者的端粒衰减速度减慢或者前者具有较长的 DNA 端粒,进一步说明痴呆与端粒长度缩短有一定量变关系,Abou-Elala 等也得到与其相似的结论^[17]。另外也有研究调查了端粒长度能否预测 MCI 向 AD 的转化,2016 年的一项 Meta 分析以及 Koh 等随访了 2 年的 MCI A+(即淀粉样蛋白正电子发射断层扫描显像或脑脊液分析确定的淀粉样变性)的患者,都提出了较短端粒的 MCI 患者可能出现更快速的认知功能下降,更易向 AD 转化^[26, 27]。类似的是,Scarabino 等^[28]研究结果表明 LTL 缩短结合血浆 IL-1 β 和 IL-18 升高能监测疾病从 MCI 到 AD 的发病进展。

但是,也有部分研究结果并不支持端粒缩短作为 AD 进展的一个强有力的生物标记物的论点。有趣的是, Mahoney 等^[29]发现在 AD 神经病理相关生物标记物阳性的个体中,基线端粒越长,认知下降越快,而在上述生物标记物阴性个体中并未发现这种关联,这提示端粒长度与认知水平之间的关系,可能取决于是否存在神经病理性标记物。意外的是,2022 年一项横断面研究纳入了 2 573 例认知正常但多数具有 AD 家族史的参与者,通过 MR 分析发现仅在载脂蛋白 E- ϵ 4(APOE- ϵ 4)非携带者中,基因预测的端粒越长,脑脊液中 A β 水平越低,神经丝轻链水平越高,这提示 APOE- ϵ 4 等位基因可能调节端粒长度对 AD 相关脑脊液生物标志物的影响^[3]。早年一项研究初步调查了 AD 患者前驱期的端粒改变,结果发现进展为 AD 的 MCI 患者相比稳定在 MCI 状态的患者端粒更长^[30]。另外的一项韩国横断面研究表明,与健康老年人相比, MCI 和 AD 患者的端粒长度并没有更短,这支持了端粒缩短与 AD 发病没有直接关系的观点^[26]。同时,一项美国长寿家庭参与者的横断面研究发现, LTL 与痴呆及非痴呆患者的认知水平无关^[31]。上述

研究结果均难以支持较短端粒能够加速AD的发病、进展及预测MCI转化为AD的假设,可能需要更大样本和不同的患者亚组来进行进一步验证^[32]。

另外,研究人员和临床工作者逐渐认识到,不仅要及时准确地对AD患者进行诊断,要确定患者是否具有AD患病风险或及时发现那些处于AD前驱期的个体,以便早期干预更为关键。一项研究表明,较短LTL能至少在发病前8年预测非APOE-ε4携带者AD的发病率^[33]。基于病例对照、MR研究的证据表明,LTL越短,AD的发病风险越高^[34],但也有部分研究得到了相反的结论^[26,31]。值得注意的是,另一项鹿丹特前瞻性研究发现,LTL与AD患病风险存在非线性U型关联,较短LTL和较长LTL均与AD患病风险增加有关^[35],这在非APOE-ε4携带者前瞻性队列中也得到证实(尽管较长LTL与AD发病率增加并不具有统计学差异, $P = 0.28$)^[33]。

2.2 端粒酶与AD 端粒酶具有延长端粒及维持端粒稳定性的功能。由于其显示出对大脑神经元的保护作用,因此越来越引起神经科学领域研究者的关注。Spilsbury等^[36]证明,TERT蛋白可以在AD患者神经细胞的线粒体中积累,并可能具有抵抗tau病理蛋白沉积的保护作用。相似的是,端粒酶复合物通过增强神经营养蛋白和可塑性相关基因的表达来保护海马神经元免受Aβ42的毒性损伤^[37]。Shim等^[38]在AD小鼠模型中发现TERT能在基因启动子上与β-连环蛋白和核糖核酸聚合酶II相互作用,并上调突触信号通路及与学习过程相关的基因网络,达到保护大脑神经元健康的作用。体内外试验初步证实TERT可在啮齿动物和人类中发挥神经保护作用。但目前的相关研究仍较有限,因此,未来需要更多的试验来进一步探究AD患者体内TERT蛋白的水平及作用机制,以确定端粒酶激活剂能否作为预防或改善AD症状的新疗法。

2.3 潜在机制 年龄增加作为AD重要的发病风险因素之一,AD患者年龄增长可能伴随端粒缩短,但并不是所有老年人都患AD,这也提示我们端粒缩短可能只是AD发病的协同因素而非主要因素。关于端粒长度变化的机制以及端粒长度的变化如何导致了AD的发生发展尚未阐明,但有学者提出了一些假说:首先,AD发病机制中一个重要事件是神经免疫反应,研究提示AD的神经炎症状态和外周免疫系统的同时参与,可能促进了与星形胶质细胞和小

胶质细胞增殖有关的白细胞分裂和端粒缩短^[39]。其次,一项小鼠转基因模型支持了AD是一种全身性疾病,外周血细胞端粒缩短是AD疾病进展的系统性表现,比脑组织中端粒变化更早更明显,该研究提出一个与氧化应激无关且尚未确定的机制:AD通过促进细胞增殖导致端粒缩短^[40]。再者,既往有学者提出线粒体功能障碍可能是神经退行性疾病的发生发展的另一重要机制,有研究证实TERT可能通过减少氧化物的产生和改善线粒体功能来提供神经元对病理性tau蛋白的抵抗^[36]。但有关端粒-端粒酶系统与AD潜在的病理生理机制的研究还较少,且多探讨的是端粒长度与AD的关系,AD中端粒更长的患者其背后的病理机制仍有待阐明。

3 端粒-端粒酶系统与帕金森病

帕金森病(Parkinson disease, PD)是第二大神经退行性疾病,具有广泛的运动和非运动症状,典型的病理学改变是黑质致密部多巴胺能神经元的丢失及神经元内包涵体形成^[41]。PD发病机制尚不清楚,有研究表明与衰老、遗传易感性和环境等因素相关^[41]。大量研究发现,PD病理过程中伴随着慢性神经炎症的发生,这提示了炎症反应可能加速了疾病的进展。因此,研究人员推测PD中氧化应激损伤与炎症反应可能会加速端粒磨损。不仅如此,作为重要的非运动症状之一,帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)往往在疾病晚期出现,且与年龄呈正相关。因此,与衰老相关的端粒-端粒酶系统是否能够早期识别PD认知障碍的发生风险,能否作为PD患者认知障碍的一种生物标记物,也逐渐引起研究者的关注。有几项研究调查了端粒长度与PDD之间的关系,这为我们理解PDD的潜在病理生理机制提供了一些见解。这些研究中端粒长度主要是在PBLs中测量,而关于PD患者中枢神经细胞的检测目前还较少。由于端粒长度受检测的组织样本类型的影响较大,建立组织样本明确的纵向随访也是未来研究的方向。总体来说,相比AD,目前人们对端粒-端粒酶在PD中的研究仍较少,且得出的结论争议性较大,属于研究相对空白的领域。

3.1 端粒长度与PD 目前国内外关于PD与端粒长度的研究结果并不一致,以往的研究认为较短与较长的端粒长度都可能与PD相关^[42-44],但也有研究在脑黑质组织中没有发现神经细胞端粒长度的差异^[42]。2020年一项首个针对中国人群的病例对

照研究发现,PD患者的LTL明显短于对照组,且越短的端粒长度罹患PD风险越高($OR = 9.54$),同时端粒长度对PD的影响是独立于LRRK2基因多态性的^[45]。Levstek等^[46]首次调查了端粒长度与PD临床特征的关系,发现有痴呆和无痴呆的两组PD患者中端粒长度存在显著差异,其中端粒越短的PD患者,痴呆风险越高($P = 0.024$),但在校正年龄及病程的影响后,这个相关性却不再有统计学差异($P = 0.059$),但数据仍有趋势。2020年一项随访研究发现,基线和随访18个月时的PD患者端粒长度明显低于正常对照组,且端粒越短的PD患者与随访36个月后痴呆的发生风险相关,这表明了较短的端粒长度可能对PDD的发生具有预测潜力^[47]。

2022年来自瑞典、伦敦的一项横断面研究表明,相比健康对照组,PD患者血液和前额叶脑组织神经细胞的端粒更长,且血液中端粒长度与左旋多巴等效日剂量、病程呈正相关^[48]。同时,Chen等^[49]于2020年在MR框架中研究了37 688例PD患者和449 056例对照者,结果并没有证实端粒较长与PD风险较高相关,这与2016年一项荟萃分析结果相似,该研究也未证实956例PD患者和1 284例对照组之间端粒长度有显著差异^[50]。而既往的一项随访研究却发现,基线时端粒更长的PD患者在3年内发展为痴呆的风险更高,但没有观察到对照组和PD患者在基线时端粒长度的差异以及随访过程中端粒衰减速度的不同^[51]。总的来说,端粒长度或端粒动力学变化与PD发病风险、临床症状的进展之间的关系还没有得到充分的研究,结果相对较少且具有争议性。

3.2 端粒酶与PD 如前所述,TERT已在神经系统中显示出保护作用。Wan等^[52]研究指出,端粒酶激活剂导致TERT表达增加,其通过激活自噬降解了毒性 α -syn,最终达到预防或延缓疾病进展的作用,例如显著改善了PD转基因小鼠模型的步态和运动协调等功能。这一临床前模型的结果具有较大前景,目前急需进行PD的临床试验以确认增加TERT水平对神经退行性疾病的有益作用。

3.3 潜在机制 近年研究显示,神经炎症、氧化应激参与了PD的发生发展,端粒易受氧化应激而缩短,这与一些学者发现的PD患者端粒较短的结果一致。具体来说,端粒区域的GGG-3'DNA对氧化应激较敏感,同时活性氧产生的8-氧鸟嘌呤会导致复制问题、DNA脆性和端粒功能障碍,最终导致了细胞

衰老^[53]。除氧化应激之外,有研究推测,PD患者服用的一些药物可能对端粒长度产生影响,如左旋多巴通过增加同型半胱氨酸水平加速衰老过程,导致端粒长度变化^[48]。另外,有实验数据表明端粒缩短导致了PD转基因小鼠模型中 α -syn的聚集加速和小胶质细胞反应受损,首次提示端粒缩短可能参与了PD的病理学机制^[54]。目前关于端粒与PD的研究结果较矛盾,部分研究结果揭示了PD中较短端粒可能与疾病的氧化应激、衰老加速、 α -syn病理相关,但其中的因果关系仍值得进一步研究。

4 端粒-端粒酶系统与其他神经退行性疾病

另外有少数文献报道了端粒长度与其他神经退行性疾病的关系。首先,关于肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)与端粒长度的研究结果还没有一致性。例如,先前的观察性研究发现ALS组的端粒较对照组更短^[55],但ALS患者死后的脑组织端粒研究及一项全基因组测序研究发现ALS患者的端粒较对照组更长^[56,57]。此外, Kim等^[58]首次研究了额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)与端粒长度的关系,发现所有FTD综合征不同亚型的患者PBLs绝对端粒长度明显长于对照组,但组间端粒长度并没有显著差异。ALS、FTD较长端粒的最新发现支持FTD与ALS是具有相同的临床、遗传和神经病理学特征的观点。虽然有研究提出ALS患者脑中小胶质细胞端粒的延长可能是一种补偿小胶质细胞较高的增殖活性的表现^[56],但仍需更多样本量更大的研究来进一步证实上述结果的普遍性及ALS、FTD长端粒背后的机制。最后,亨廷顿舞蹈病(Huntington disease, HD)也是一种常见的神经退行性疾病,而Scarabino等^[59]观察到健康对照组及不同疾病阶段(疾病前期和疾病期)的HD患者的LTL相继缩短,这表明端粒缩短与HD发病风险之间可能存在相关性。PerezGrovas-Saltijeral等^[60]也发现相似的结论,并提出端粒缩短可能与HD氧化应激有关。目前除AD、PD外,端粒与其他神经退行性疾病之间的研究较少,且集中在横断面研究,也尚未有一致的结论。如前所述,神经退行性疾病与氧化应激、衰老等密切相关,这能部分解释短端粒与神经退行性疾病间的联系,但到底短端粒是神经退行性疾病的伴随表现,还是短端粒加速了神经退行性疾病的发生发展,目前尚不清楚。

5 总结与展望

综合目前国内外端粒-端粒酶系统在各种神经退行性疾病中的研究,较多证据表明端粒缩短与AD、PD等疾病状态相关联,但其中的因果关系、潜在机制尚未阐明。对于是否端粒短的人群更易罹患神经退行性疾病,未来仍需要应用端粒长度结合炎症反应、氧化应激、线粒体功能等炎症、衰老相关标记物进行纵向随访或许能更好地解释年龄相关的神经退行性疾病的发病风险与端粒长度之间的关系。作为目前相对空白的研究领域,基线的端粒长度、端粒衰减速率、端粒酶活性是否决定了PD患者的运动、非运动症状(尤其是认知障碍)以及端粒长度与FTD和ALS之间的关系如何?以上问题都需要进一步探讨。另外,TERT神经保护功能值得在动物实验、临床试验中进一步验证,以确定端粒酶激活剂能否作为神经退行性疾病的潜在治疗策略。不仅如此,对于入选标准的制定、测量方法的准确性及标准化以及统计方法的选择还需研究人员进一步明确及制定。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:吴志悦负责撰写文章及修改;薛晓帆负责论文修改;曾景蓉、黄安琪负责文献收集及论文修改;许二赫负责拟定写作思路、指导撰写文献并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15 (10): 565-581.
- [2] Wang Q, Zhan Y, Pedersen NL, et al. Telomere length and all-cause mortality: a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 48: 11-20.
- [3] Rodríguez-Fernández B, Vilor-Tejedor N, Arenaza-Urquijo EM, et al. Genetically predicted telomere length and Alzheimer's disease endophenotypes: a Mendelian randomization study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 167.
- [4] Anitha A, Thanseem I, Vasu MM, et al. Telomeres in neurological disorders[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 90: 81-132.
- [5] Stewart JA, Chaiken MF, Wang F, et al. Maintaining the end: roles of telomere proteins in end-protection, telomere replication and length regulation[J]. *Mutat Res*, 2012, 730(1/2): 12-19.
- [6] Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(5): 299-309.
- [7] Bekaert S, De Meyer T, Van Oostveldt P. Telomere attrition as ageing biomarker[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(4): 3011-3021.
- [8] Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases[J]. *Curr Aging Sci*, 2014, 7 (3): 161-167.
- [9] Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere biology and human phenotype[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 73.
- [10] Ahmed W, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology[J]. *Differentiation*, 2018, 99: 21-27.
- [11] Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing[J]. *Subcell Biochem*, 2018, 90: 221-308.
- [12] Saretzki G, Wan T. Telomerase in brain: the new kid on the block and its role in neurodegenerative diseases[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 490.
- [13] Saretzki G. Telomerase and neurons: an unusual relationship[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(11): 2364-2367.
- [14] Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease[J]. *BMJ*, 2009, 338(1): b158.
- [15] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- [16] Lukens JN, Van Deerlin V, Clark CM, et al. Comparisons of telomere lengths in peripheral blood and cerebellum in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(6): 463-469.
- [17] Abou-Elela DH, El-Edel RH, Shalaby AS, et al. Telomere length and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine as markers for early prediction of Alzheimer disease[J]. *Indian J Psychiatry*, 2020, 62 (6): 678-683.
- [18] Lee EH, Han MH, Ha J, et al. Relationship between telomere shortening and age in Korean individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease compared to that in healthy controls[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 13(2): 2089-2100.
- [19] Smith L, Luchini C, Demurtas J, et al. Telomere length and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 51: 1-10.
- [20] Fu J, Ji X, Liu J, et al. Meta-analysis of the connection between alzheimer disease and telomeres[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2022, 36(1): 73-79.
- [21] Gao K, Wei C, Zhu J, et al. Exploring the causal pathway from telomere length to Alzheimer's disease: an update Mendelian randomization study[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 843.
- [22] Guo Y, Yu H. Leukocyte telomere length shortening and Alzheimer's disease etiology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(3): 881-885.
- [23] Yu G, Lu L, Ma Z, et al. Genetically predicted telomere length and its relationship with Alzheimer's disease[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 595864.
- [24] Rodríguez-Fernández B, Gispert JD, Guigo R, et al. Genetically predicted telomere length and its relationship with neurodegenerative diseases and life expectancy[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 4251-4256.
- [25] 晏玉奎, 孙晓燕, 钮富荣. 阿尔茨海默病患者外周血淋巴细胞DNA端粒长度与认知功能的关系[J]. *中外医疗*, 2019, 38(12): 17-20.
- [26] Koh SH, Choi SH, Jeong JH, et al. Telomere shortening reflecting physical aging is associated with cognitive decline and dementia conversion in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease[J]. *Ageing*, 2020, 12(5): 4407-4423.
- [27] Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, et al. Meta-analysis of telomere length in Alzheimer's disease[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(8): 1069-1073.
- [28] Scarabino D, Peconi M, Broggio E, et al. Relationship between proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-18) and leukocyte telomere

- length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 136: 110945.
- [29] Mahoney ER, Dumitrescu L, Seto M, et al. Telomere length associations with cognition depend on Alzheimer's disease biomarkers[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2019, 5: 883-890.
- [30] Movérare-Skrtic S, Johansson P, Mattsson N, et al. Leukocyte Telomere Length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(2): 179-182.
- [31] Ashrafi A, Cosentino S, Kang MS, et al. Leukocyte telomere length is unrelated to cognitive performance among non-demented and demented persons: an examination of long life family study participants[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2020, 26(9): 906-917.
- [32] Nudelman KNH, Lin J, Lane KA, et al. Telomere shortening in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(1): 33-43.
- [33] Hackenhaar FS, Josefsson M, Adolfsson AN, et al. Short leukocyte telomeres predict 25-year Alzheimer's disease incidence in non-APOE ε4-carriers[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 130.
- [34] Scheller Madrid A, Rasmussen KL, Rode L, et al. Observational and genetic studies of short telomeres and Alzheimer's disease in 67, 000 and 152, 000 individuals: a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(2): 147-156.
- [35] Fani L, Hilal S, Sedaghat S, et al. Telomere length and the risk of Alzheimer's disease: the Rotterdam study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(2): 707-714.
- [36] Spilsbury A, Miwa S, Attems J, et al. The role of telomerase protein TERT in Alzheimer's disease and in tau-related pathology in vitro[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(4): 1659-1674.
- [37] Zhao J, Huai J. Role of primary aging hallmarks in Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2023, 13(1): 197-230.
- [38] Shim HS, Horner JW, Wu CJ, et al. Telomerase reverse transcriptase preserves neuron survival and cognition in Alzheimer's disease models[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(12): 1162-1174.
- [39] Liu M, Huo YR, Wang J, et al. Telomere shortening in Alzheimer's disease patients[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(3): 260-265.
- [40] Martínez-González K, Islas-Hernández A, Martínez-Ezquerro JD, et al. Telomere length and oxidative stress variations in a murine model of Alzheimer's disease progression[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(12): 4863-4874.
- [41] Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2009, 373(9680): 2055-2066.
- [42] Hudson G, Faini D, Stutt A, et al. No evidence of substantia nigra telomere shortening in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(11): 2107(e3-e5).
- [43] Maeda T, Guan JZ, Koyanagi M, et al. Aging-associated alteration of telomere length and subtelomeric status in female patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurogenet*, 2012, 26(2): 245-251.
- [44] Schürks M, Buring J, Dushkes R, et al. Telomere length and Parkinson's disease in men: a nested case-control study[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(1): 93-99.
- [45] Wu Y, Pei Y, Yang Z, et al. Accelerated telomere shortening independent of LRRK2 variants in Chinese patients with Parkinson's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20483-20492.
- [46] Levstek T, Redenšek S, Trošt M, et al. Assessment of the telomere length and its effect on the symptomatology of Parkinson's disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1): 137.
- [47] Martin-Ruiz C, Williams-Gray CH, Yarnall AJ, et al. Senescence and inflammatory markers for predicting clinical progression in Parkinson's disease: the ICICLE-PD study[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(1): 193-206.
- [48] Asghar M, Odeh A, Fattahi AJ, et al. Mitochondrial biogenesis, telomere length and cellular senescence in Parkinson's disease and Lewy body dementia[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17578.
- [49] Chen R, Zhan Y. Association between telomere length and Parkinson's disease: a Mendelian randomization study[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 97: 144(e9-e11).
- [50] Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, et al. Telomere length in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 75: 53-55.
- [51] Degerman S, Domellöf M, Landfors M, et al. Long leukocyte telomere length at diagnosis is a risk factor for dementia progression in idiopathic Parkinsonism[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113387.
- [52] Wan T, Weir EJ, Johnson M, et al. Increased telomerase improves motor function and alpha-synuclein pathology in a transgenic mouse model of Parkinson's disease associated with enhanced autophagy[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 199: 101953.
- [53] Vellingiri B, Balasubramani K, Iyer M, et al. Role of Telomeres and Telomerase in Parkinson's Disease-A New Theranostics [J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2023: e2300097.
- [54] Scheffold A, Holtman IR, Dieni S, et al. Telomere shortening leads to an acceleration of synucleinopathy and impaired microglia response in a genetic mouse model[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 87.
- [55] De Felice B, Annunziata A, Fiorentino G, et al. Telomerase expression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(10): 555-561.
- [56] Linkus B, Wiesner D, Meßner M, et al. Telomere shortening leads to earlier age of onset in ALS mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(2): 382-393.
- [57] Al Khleifat A, Iacoangeli A, Shatunov A, et al. Telomere length is greater in ALS than in controls: a whole genome sequencing study[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2019, 20(3/4): 229-234.
- [58] Kim EJ, Koh SH, Ha J, et al. Increased telomere length in patients with frontotemporal dementia syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 428: 117565.
- [59] Scarabino D, Veneziano L, Peconi M, et al. Leukocyte telomere shortening in Huntington's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 396: 25-29.
- [60] PerezGrovas-Saltijeral A, Ochoa-Morales A, Miranda-Duarte A, et al. Telomere length analysis on leukocytes derived from patients with Huntington Disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 185: 111189.

引证本文: 吴志悦, 薛晓帆, 曾景蓉, 等. 端粒-端粒酶在神经退行性疾病中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(2): 169-174.