DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0320
文章编号 1671-8852(2025)01-0112-07

miR-34在认知障碍相关病理生理机制中作用的研究进展

文 萍 毛善平
武汉大学人民医院神经内科 湖北 武汉 430060

摘要 认知障碍是一类复杂的神经退行性疾病，其病理生理过程涉及多个分子和细胞层面的变化。近年来，微小RNA（microRNA）在认知障碍中的作用逐渐受到关注，其中，miR-34作为一种重要的miRNA，在认知障碍的发病机制和疾病进展中扮演了关键角色。miR-34在认知障碍中的表达的变化证明其与认知障碍息息相关，并且miR-34还能通过调控其下游靶基因影响神经元存活、突触可塑性、神经炎症等多个方面，进而参与认知障碍的发生和发展。因此，深入研究miR-34的作用机制及其和认知障碍之间的相互关系，有助于进一步揭示认知功能障碍的发病机制，为未来的治疗策略提供新的思路和方向。

关键词 微小RNA；miR-34；认知障碍；突触可塑性；线粒体稳态
中图分类号 R741.02
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Research progress on the role of miR-34 in the pathophysiological mechanisms related to cognitive impairment

WEN Ping, MAO Shanping
Dept. of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Cognitive disorders are a class of complex neurodegenerative diseases whose pathophysiological processes involve changes at multiple molecular and cellular levels. In recent years, the role of microRNAs (miRNAs) in cognitive disorders has garnered attention. Notably, miR-34, as a significant miRNA, plays a pivotal role in the pathogenesis and progression of cognitive disorders. The expression of miR-34 in cognitive disorders is closely associated with the condition itself, and miR-34 also impacts neuronal survival, synaptic plasticity, and neuroinflammation by regulating its downstream target genes. The regulation of these target genes influences neuronal survival, synaptic plasticity, neuroinflammation, and other aspects, which are in turn implicated in the onset and progression of cognitive disorders. Consequently, an in-depth investigation into the mechanisms of miR-34 and its interaction with cognitive impairment could further elucidate the pathogenesis of cognitive dysfunction and offer new insights and directions for developing therapeutic strategies.

Key Words MicroRNA; miR-34; Cognitive Impairment; Synaptic Plasticity; Mitochondrial Homeostasis

课题来源：湖北省重点研发计划专项（编号：2022BCA029）
作者简介：文萍，女，1999—，医学硕士生，主要从事痴呆相关研究，E-mail:2669768551@qq.com
通信作者：毛善平，男，1964—，医学博士，主任医师，主要从事脑血管病及神经退行性疾病相关研究，E-mail:mspzy@163.com

微小 RNA（microRNA，miRNA）是生物体内非常重要的一种基因表达调控因子，分布于全身各处[1, 2]。miRNA 这类长度小于 22 个核苷酸的 RNA 通常具有一个或多个发卡结构，通常会通过与靶 mRNA 的 3′非翻译区结合来抑制 mRNA 的翻译和降解[2, 3]。这些分子也被发现与 5′UTR 结合，并上调翻译过程[4]。miRNA 的产生通常认为是有经典和非经典两种途径。miRNA 产生的典型途径认为初级 miRNA 转录体的发夹碱基在经过核微处理器复合物“裁剪”之后能释放出前体 miRNA（pre-miRNA）发夹[5, 6]。pre-miRNA 被运输到细胞质中后被 RNase Ⅲ Dicer 切割，在丢弃一条客链之后留下一条成熟的 miRNA 单链（引导链），有助于形成 RNA 诱导的沉默复合物（RISC）。非典型途径包括小发夹 RNA（shRNA）被切割并输出到细胞质中进一步加工并切割成 miR 复合物（miRISC）。这两种途径所产生的功能性 miR 复合物与目标 miRNA 结合以诱导翻译抑制[7, 8]。由于 miRNA 与其靶基因的相互作用非常复杂，导致单个 miRNA 在身体的不同部位具有许多潜在的作用。近些年，通过研究人员的不懈努力，已经揭示了这些分子的既定功能。由于这些分子广泛参与各种疾病过程中，具有显著的治疗潜力，miRNA 治疗也逐渐成为许多实验室关注的重要领域。骨质疏松症、糖尿病性神经病变、癌症、阿尔茨海默病（AD）、糖尿病、淋巴瘤、帕金森病和脑卒中已被证实与多种 miRNA 存在关联[9-11]。

1　认知障碍相关病理生理

认知障碍或认知功能障碍是一种以获得性认知功能损害为核心，并导致患者日常生活能力、学习能力、工作能力和社会交往能力明显减退的状态。从专业上来说，“认知”是指包括学习、思考、推理、记忆、解决问题、决策、注意力、理解和语言在内的一系列高级复杂的心理活动。认知过程则是指通过整个大脑对信息的获取、处理、存储和检索来获得新知识。在这个过程中，短期记忆需要基因表达在时间上的改变才能转化为长期记忆[12]。当这个表达过程受到干扰时，就会对认知功能造成影响，也就是所说的“认知障碍”。目前研究表明，在认知形成的过程中，突触的可塑性、线粒体形态和功能的维持以及神经元发育等都起着非常重要的作用[13-15]。而 miRNA 大量存在于神经元和胶质细胞中，特别是树突和突触中，它们的区域表达以活性依赖的方式精确调节。因此，miRNA 失调可能影响与神经元相关的活动，包括学习和记忆的形成[16, 17]。最近的研究已经认识到，非编码转录本积极参与调节过程，结合认知信号通路，并强烈影响认知进化[18, 19]。

1.1　突触可塑性是认知形成的基础　在与学习和记忆有关的现象中，突触的可塑性已经被认定是学习和记忆形成的主要细胞基础[13]。长时程增强（long term enhancementation，LTP）被认为是突触可塑性的主要细胞事件之一，同时也是研究突触可塑性最流行、最广泛的模型。LTP 是突触强度的持续增加，最常由 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸（AMPA）和 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）谷氨酸受体的联合激活诱导。LTP 分为早期（E-LTP）和晚期（L-LTP），它们分别独立于蛋白质合成并依赖于蛋白质合成。E-LTP 的特征是调节突触功能的翻译后事件，涉及 Ca^{2+}-蛋白激酶的依赖性激活、AMPA 受体的磷酸化以及内化 AMPA 受体向突触后膜的易位。而 L-LTP 则是调节 mRNA 翻译和新基因转录，包括通过抑制磷酸二酯酶（PDE）增加基因转录和蛋白质合成，从而增加 cAMP 和/或 cGMP 的浓度，从而增强 LTP 表达[20-22]。

在青少年时期，那些仅表达 N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR），而不表达突触后膜上的 AMPA 受体（AMPARs）的突触被称为“沉默突触”，也可以称为格式塔突触的沉默状态。在关键时期，沉默突触成熟，将 MPAR 募集和稳定到突触后膜中，使得神经连接处突触的效力增加。格式塔突触沉默状态的成熟，就是从最开始的沉默状态到最终的稳定状态，加强功能集合的连接性，代表神经网络的特定功能输出。沉默突触的介导增强有助于关键期突触可塑性的增强[23]。研究发现，Wnt-5a 通路的激活能够触发 AMPAR 插入哺乳动物谷氨酸能突触，解除非功能性突触的沉默，并在出生后早期大脑回路的发育中促进新生突触的形成，增强学习记忆能力[24]。在对可卡因记忆的研究中，发现成熟的沉默突触通过小 G 蛋白 Rac1 定时，募集钙渗透性 AMPARs（CP-AMPARs）的双向运输，导致 AMPAR 沉默，然后在 6 h 后重新成熟，这种由减少和增加的 Rac1 活动介导的打开和关闭沉默突触的状态使得可卡因联想记忆处于不稳定的动态之中[25]。

1.2　线粒体的形态和功能与认知密切相关　突触前和突触后活动的记忆编码、储存和检索需要大量的代谢能量，脑组织对于线粒体氧化磷酸化（OX-

PHOS)产生ATP的每一个过程的损害都非常敏感,任何破坏线粒体产能的刺激都可能会诱导认知障碍的发生[26]。在氧化磷酸化的过程中,线粒体凭借5个线粒体蛋白复合物(Ⅰ~Ⅴ),使得线粒体内膜和基质之间产生电化学梯度,由此驱动ATP的产生[27]。随着年龄的增加,线粒体DNA(mtDNA)缺失的增加可能会导致复杂的Ⅳ蛋白复合物受损,从而导致轻度认知功能障碍[28]。而细胞外ATP能够通过调节代谢型谷氨酸受体(mGluR)来促进LTP和LTD[29,30]。除此之外,线粒体动力学也与认知功能密切相关[31]。突触中的线粒体运动受阻会显著破坏神经元之间的突触通信,而线粒体的稳态则是通过不断裂变和融合维持的。在AD小鼠模型的疾病进展中,线粒体融合减少,碎片化增加会导致线粒体功能无法正常进行。保护线粒体蛋白mitofusin 2(Mfn2)能恢复线粒体形态,缓解tau病理学和相关的神经退行性变、神经炎症和脑功能障碍[32]。线粒体的裂变还可能会诱导线粒体自噬,正常情况下,受损的线粒体会经历不对称裂变,从而产生小而孤立的线粒体片段,然后通过自噬体进行靶向封装[33]。近些年,相当多的特异性miRNA被发现和线粒体功能密切相关,miRNA介导的线粒体损伤会减少ATP的产生,改变钙的内流,并增加活性氧(ROS)的产生,直接或间接影响突触可塑性的各个方面(包括突触毒性、突触活性和神经传递)[34]。

2 miR-34与认知障碍的关联

miR-34家族是通过计算发现的。不同研究人员通过RT-qPCR检测、双通道微阵列芯片、平行测序等多种方式,发现miR-34家族在多种认知功能相关疾病中的失调,例如,miR-34a型和miR-34c型在AD中上调,miR-34b型在亨廷顿舞蹈病人的脑中的上调,miR-34b/c型却在帕金森病中表达下调[35]。在过去的几十年中,研究人员花费大量精力对认知障碍的病理生理过程进行探索,但目前对此仍未完全了解清楚。一些针对已知的病理过程所研发的药物并未取得成功的原因,或许应该归因于那些低效靶标。近些年,这些努力已经集中在确定药物开发的更多潜在的高效靶标上。有研究者发现,利用多中心基因排序方法和特征选择方法,结合机器学习和深度学习能预测识别认知障碍相关生物标志物和靶标。国外一些学者在前人研究的基础上,进一步将认知障碍相关的28个上调的重叠枢纽基因靶点缩小为6个miRNA(hsa-miR-16-5p,hsa-miR-34a-5p,hsa-miR-1-3p,hsa-miR-26a-5p,hsa-miR-93-5p,hsa-miR-155-5p)和1个转录因子JUN[36]。其实早在十几年前,就有不少研究人员注意到miR-34基因。miR-34家族存在miR-34a、miR-34b和miR-34c三个成员,其中miR-34a是从染色体1p36转录而来,在大脑中表达含量也是最高的,miR-34b和miR-34c共享位于11号染色体上的共同宿主基因,主要在肺组织中表达[35]。整个miR-34家族在细胞凋亡、分化、发育和细胞周期阻滞过程中发挥了非常重要的作用。

2.1 miR-34增加血脑屏障通透性 以往的研究发现,在脑卒中造模后6 h和24 h再灌注时,缺血半球中miR-34a的表达明显升高[37],这和血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)在短暂性大脑中动脉闭塞(tMCAO)造模后6 h打开并在24 h关闭刚好吻合,足以表明miR-34a与卒中后BBB渗透性密切相关。此外,miRNA还能够调节血脑屏障通透性,影响线粒体的结构和功能。例如,有研究者发现miR-34通过在体外靶向单层骨髓内皮细胞(BMECs)中的细胞色素C(CYCS)来触发BBB的分解。miR-34a过表达会损害脑微血管内皮细胞(CECs)线粒体的氧化磷酸化,由此减少ATP的产生,使得CECs中紧密连接ZO-1的破坏,血脑屏障通透性增加。为了进一步明确miR-34a的准确靶点,通过生物信息学分析一系列与线粒体功能相关的潜在miR-34a靶向候选者,最终发现CYCS为有效靶点,miR-34a的过表达抑制了CYCS的表达,并随着其他线粒体相关基因的表达而增加[38]。类似地,使用miR-34a$^{-/-}$模型小鼠可发现,miR-34a水平的增加通过降低细胞间紧密连接蛋白Occludin、claudin-5和ZO-1的表达来增加血脑屏障通透性,过表达的miR-34a会损害血脑屏障的紧密连接并增加血脑屏障的通透性[39,40]。对于认知障碍的患者来说,这些研究或许能帮助他们在疾病早期得以确诊。

2.2 miR-34降低突触可塑性 除此之外,miR-34家族还被发现在突触可塑性上有着非常重要的作用。研究人员发现并证明即刻早期基因Arc可以作为miR-34a的潜在靶标,miR-34a通过上调Arc的表达与神经元区室(树突棘、核结构域)中的特定效应蛋白相互作用,通过不同的分子机制双向调节突触强度,起到一个灵活、多功能交互式中心的作用[41];敲除miR-34a可促进突触NMDARs功能并增加CA1锥体神经元中的沉默突触密度,从而增强

Schaffer侧支突触的LTP和更好的空间学习和记忆能力，并且通过进一步实验验证miR-34a是通过靶向转录因子Creb1，激活并上调其表达来实现的[18]。从另一方面来说，上调miR-34a，使其过表达后会在小鼠脑中诱导快速认知障碍和痴呆相关的分子病理学改变，不仅细胞内Aβ积累，同时在大脑多个功能脑区发现tau的过度磷酸化。miR-34a的过表达还会下调ADAM10、NMDAR 2B和SIRT1 RNA等靶标，或许能借此设计特发性迟发型AD（LOAD）的多遗传危险因素模型[42]。在一些认知障碍患者中，上调miR-34a的表达似乎下调了SHANK3，SHANK3作为一种突触后支架蛋白，对突触后的结构和功能有着非常重要的作用[43,44]。对于AD来说，局部特定的病理学改变诱导的特定转录因子激活可能导致miR-34a基因在特定大脑区域的表达增加，并通过同时抑制其多基因靶标来启动突触功能障碍[45,46]。

2.3　miR-34调控线粒体稳态　除了突触可塑性外，miR-34也是控制参与神经元凋亡和神经元氧化应激诱导适应的重要靶基因之一，可以作为认知障碍相关靶点[47]。miR-34a靶向编码NDUFC2、SDHC、UQCRB、UQCRQ和COX10的基因，这些基因是电子传递链的组成部分，在认知障碍患者的TC区域中发现miR-34a及它们的表达降低。不仅如此，研究者还发现这些基因还可以在原代皮质神经元培养物中异位表达，更加确定miR-34a的表达降低与线粒体功能的严重降低相关，并且miR-34a是通过影响线粒体中的电子传递链影响氧化磷酸化，从而导致体内活性氧水平升高[48]。有研究发现用认知障碍患者血清或Aβ处理后的细胞，miR-34a-5p和miR-125b-5p水平降低，BACE1 mRNA表达升高，再次添加miR-34a-5p或miR-125b-5p可减弱Aβ诱导的细胞凋亡和氧化应激，由此认为miR-34a-5p和miR-125b-5p通过靶向BACE1降低细胞凋亡和氧化应激，抑制Aβ诱导的神经毒性[49]。在AD患者中，miR-34a和miR-34c的表达均明显增加。同时，多项研究表明，AD患者循环血液样本中，miR-34a和miR-34c水平显著升高，可能是散发性AD的潜在生物标志物[50,51]。与年龄匹配的正常对照组相比，早期遗忘型轻度认知功能障碍（aMCI）的患者的血清miR-34c水平显著升高，ROC曲线分析结果表明，外周血液循环中miR-34c水平可能是诊断aMCI的预测性生物标志物。在认知障碍的过程中，氧化应激水平的增高激活了ROS-JNK-p53通路，使miR-34c这个p53效应子的表达上调，而miR-34c转录后调控的SYT1在突触功能下降中发挥了关键作用[52]。

2.4　miR-34影响神经细胞的存活　研究发现，在衰老的*D*-半乳糖模型小鼠表现出miRNA-34a水平升高、星形胶质细胞过度活跃、髓鞘染色评分降低、细胞凋亡增加和大脑突触可塑性降低。通过下调miR-34a则会激活TAN1/PI3K/CREB信号通路，保护神经细胞不受损害，降低神经元死亡的发生[53]。除了TAN1/PI3K/CREB信号通路以外，SIRT1/mTOR信号通路也是miR-34a介导的重要信号通路之一。多项研究表明，激活miR-34a介导的SIRT1/mTOR通路能减少*D*-半乳糖衰老模型中神经元凋亡，保护神经细胞免受细胞自噬的损害[54,55]。类似地，miR-34c拮抗剂显著增强了海马体内PSD-95和mTOR水平，能显著改善链脲佐菌素（STZ）诱导的空间学习和记忆缺陷[56]。在颅脑创伤（TBI）后，星形胶质细胞多向有毒的A1型分化，由此导致的继发性脑损伤可诱导神经元死亡及再生障碍。通过高通量基因测序技术检测TBI后星形胶质细胞micro RNA表达谱差异，以及体外实验验证差异表达micro RNA对星形胶质细胞表型转化以及对损伤神经元再生的影响，发现抑制rno-miR-34b-5p表达可阻碍星形胶质细胞向A1型转化，并经PI3K/AKT通路促进星形胶质细胞向A2型转化，促进损伤神经元神经再生[57]。总而言之，miR-34家族在神经保护方面有着不可忽视的作用。

3　小结与展望

目前认知障碍仍是神经系统研究领域的难点及热门之一。对于miR-34而言，其表达水平与疾病的严重程度呈正相关。过表达的miR-34可通过抑制其靶基因的表达，导致神经元凋亡增加、突触功能受损以及氧化应激的加剧，从而加剧认知障碍的病理过程。此外，一些研究还发现，通过调控miR-34的表达水平，可以显著改善认知障碍动物的认知功能，为疾病的治疗提供了新的思路。不仅如此，miR-34还能通过增加血脑屏障的通透性，使其在外周血中的表达增加，或许能作为散发性AD的潜在生物标志物。在未来的研究中，可以着重于miR-34表达升高后引起的多种细胞信号通路之间的变化及由此引起的认知障碍相关病理生理过程的改变，又或是探求miR-34在不同程度认知障碍患者外周血含量的差异，完善其作为认知障碍早期生物标志

物的依据。此外,目前多数有关miR-34的研究是针对认知障碍中AD进行的,而miR-34与其他类型的认知障碍,如血管性痴呆(vascular dementia,VaD)、额颞叶痴呆(frontotemporal lobar degeneration,FTLD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)、帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia,PDD)之间的研究少之又少。在未来的研究中,我们也可以试着探求miR-34家族在不同类型痴呆中的作用。尽管存在这些挑战,miR-34的研究仍为我们理解认知障碍的复杂性提供了新的视角,并为早期诊断和治疗提供了希望。

参考文献

[1] Li SH, Nguyen TD, Nguyen TL, et al. Author Correction: Mismatched and wobble base pairs govern primary microRNA processing by human Microprocessor [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6255.

[2] Shang RF, Lee S, Senavirathne G, et al. MicroRNAs in action: Biogenesis, function and regulation[J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(12): 816-833.

[3] Kobayashi Y, Tian S, Ui-Tei K. The siRNA off-target effect is determined by base-pairing stabilities of two different regions with opposite effects[J]. Genes, 2022, 13(2): 319.

[4] Diener C, Keller A, Meese E. The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(4): 1544-1557.

[5] Ergin K, Çetinkaya R. Regulation of microRNAs[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2257: 1-32.

[6] Hassan AA, Artemenko M, Tang MKS, et al. Ascitic fluid shear stress in concert with hepatocyte growth factor drive stemness and chemoresistance of ovarian cancer cells via the c-Met-PI3K/Akt-miR-199a-3p signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(6): 537.

[7] Iwakawa HO, Tomari Y. Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex[J]. Mol Cell, 2022, 82(1): 30-43.

[8] Chen XM, Rechavi O. Plant and animal small RNA communications between cells and organisms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(3): 185-203.

[9] Hussen BM, Rasul MF, Abdullah SR, et al. Targeting miRNA by CRISPR/Cas in cancer: Advantages and challenges[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 32.

[10] Zhang D, Zhang JF, Wang YX, et al. Targeting epigenetic modifications in Parkinson's disease therapy[J]. Med Res Rev, 2023, 43(5): 1748-1777.

[11] 郭锡汉. 靶向微RNA的阿尔茨海默病防治研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2023,52(4):485-498.
Guo XH. A state-of-the-art review on miRNA in prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. Zhejiang Univ (Med Sci), 2023, 52(4): 485-498.

[12] Lyon KA, Allen NJ. From synapses to circuits, astrocytes regulate behavior[J]. Front Neural Circuits, 2022, 15: 786293.

[13] Wang WB, Li YZ, Ma FL, et al. Microglial repopulation reverses cognitive and synaptic deficits in an Alzheimer's disease model by restoring BDNF signaling [J]. Brain Behav Immun, 2023, 113: 275-288.

[14] Chang YM, Wu YQ, Jiang XJ, et al. HSPB8 overexpression ameliorates cognitive impairment in diabetic mice via inhibiting NLRP3 inflammation activation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9251835.

[15] Xiao L, Yang XY, Sharma VK, et al. Hippocampal delivery of neurotrophic factor-α1/carboxypeptidase E gene prevents neurodegeneration, amyloidosis, memory loss in Alzheimer's Disease male mice[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28: 3332-3342.

[16] Shafqat A, Khan S, Omer MH, et al. Cellular senescence in brain aging and cognitive decline[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1281581.

[17] Ding YW, Liu CX, Zhang Y. Aging-related histone modification changes in brain function[J]. Ibrain, 2023, 9(2): 205-213.

[18] Min X, Wang JY, Zong FJ, et al. MiR-34a regulates silent synapse and synaptic plasticity in mature hippocampus[J]. Prog Neurobiol, 2023, 222: 102404.

[19] Asraf K, Zaidan H, Natoor B, et al. Synergistic, long-term effects of glutamate dehydrogenase 1 deficiency and mild stress on cognitive function and mPFC gene and miRNA expression[J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 248.

[20] Jino K, Miyamoto K, Kanbara T, et al. Allosteric inhibition of phosphodiesterase 4D induces biphasic memory-enhancing effects associated with learning-activated signaling pathways[J]. Psychopharmacology, 2024, 241(4): 805-816.

[21] Jin Y, Li X, Wei CL, et al. Effects of exercise-targeted hippocampal PDE-4 methylation on synaptic plasticity and spatial learning/memory impairments in *D*-galactose-induced aging rats[J]. Exp Brain Res, 2024, 242(2): 309-320.

[22] Mosleh M, Javan M, Fathollahi Y. The properties of long-term potentiation at SC-CA1/TA-CA1 hippocampal synaptic pathways depends upon their input pathway activation patterns[J]. IBRO Neurosci Rep, 2023, 14: 358-365.

[23] Chen MC, Chen ZX, Xiao X, et al. Corticospinal circuit neuroplasticity may involve silent synapses: Implications for functional recovery facilitated by neuromodulation after spinal cord injury[J]. IBRO Neurosci Rep, 2022, 14: 185-194.

[24] Álvarez-Ferradas C, Wellmann M, Morales K, et al. Wnt-5a induces the conversion of silent to functional synapses in the hippocampus[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1024034.

[25] Wright WJ, Dong Y. Silent synapses in cocaine-associated memory and beyond[J]. J Neurosci, 2021, 41(45): 9275-9285.

[26] Javadpour P, Abbaszadeh F, Ahmadiani A, et al. Mitochondrial transportation, transplantation, and subsequent immune response in Alzheimer's disease: An update[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(9): 7151-7167.

[27] Mourokh L, Friedman J. Mitochondria at the nanoscale: Physics meets biology-what does it mean for medicine?[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2835.

[28] Zeviani M, Viscomi C. Mitochondrial neurodegeneration[J]. Cells, 2022, 11(4): 637.

[29] Wang KX, Huang SQ, Fu DA, et al. The neurobiological mechanisms and therapeutic prospect of extracellular ATP in depression[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14536.

[30] Inglebert Y, Wu PY, Tourbina-Kolomiets J, et al. Synaptopodin is required for long-term depression at Schaffer collateral-CA1 synapses[J]. Mol Brain, 2024, 17(1): 17.

[31] You W, Li Y, Liu KX, et al. Latest assessment methods for mitochondrial homeostasis in cognitive diseases[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(4): 754-768.

[32] Wang LW, Liu MY, Gao J, et al. Mitochondrial fusion suppresses tau pathology-induced neurodegeneration and cognitive decline[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 84(3): 1057-1069.

[33] Tang WX, Yan CY, He SX, et al. Neuron-targeted overexpression of caveolin-1 alleviates diabetes-associated cognitive dysfunction via regulating mitochondrial fission-mitophagy axis[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 357.

[34] Rivera J, Gangwani L, Kumar S. Mitochondria localized microRNAs: An unexplored miRNA niche in Alzheimer's disease and aging[J]. Cells, 2023, 12(5): 742.

[35] Zhang J, Chen Z, Chen H, et al. Recent advances in the roles of microRNA and microRNA-based diagnosis in neurodegenerative diseases[J]. Biosensors, 2022, 12(12): 1074.

[36] Alamro H, Thafar MA, Albaradei S, et al. Exploiting machine learning models to identify novel Alzheimer's disease biomarkers and potential targets[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 4979.

[37] Sun P, Hamblin MH, Yin KJ. Non-coding RNAs in the regulation of blood-brain barrier functions in central nervous system disorders[J]. Fluids Barriers CNS, 2022, 19(1): 27.

[38] Payne CT, Tabassum S, Wu SL, et al. Role of microRNA-34a in blood-brain barrier permeability and mitochondrial function in ischemic stroke[J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17: 1278334.

[39] Vyas HS, Jadeja RN, Vohra A, et al. CORM-A1 alleviates pro-atherogenic manifestations via miR-34a-5p downregulation and an improved mitochondrial function [J]. Antioxidants, 2023, 12(5): 997.

[40] Che J, Sun YY, Deng YX, et al. Blood-brain barrier disruption: A culprit of cognitive decline? [J]. Fluids Barriers CNS, 2024, 21(1): 63.

[41] Rahmi U, Goenawan H, Sylviana N, et al. Exercise induction at expression immediate early gene (c-Fos, ARC, EGR-1) in the hippocampus: A systematic review [J]. Dement Neuropsychol, 2024, 18: e20230015.

[42] Valizadeh M, Derafsh E, Abdi Abyaneh F, et al. Noncoding RNAs and neurodegenerative diseases: Information of their roles in apoptosis[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(7): 4508-4537.

[43] Zhang LL, Bang SS, He QR, et al. SHANK3 in vagal sensory neurons regulates body temperature, systemic inflammation, and sepsis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1124356.

[44] Marzola P, Melzer T, Pavesi E, et al. Exploring the role of neuroplasticity in development, aging, and neurodegeneration[J]. Brain Sci, 2023, 13(12): 1610.

[45] Tang XY, Tena J, Di Lucente J, et al. Transcriptomic and glycomic analyses highlight pathway-specific glycosylation alterations unique to Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 7816.

[46] Wijesinghe P, Xi J, Cui J, et al. MicroRNAs in tear fluids predict underlying molecular changes associated with Alzheimer's disease[J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(6): e202201757.

[47] Albano GD, Stassi C, Argo A, et al. An overview on the use of miRNAs as possible forensic biomarkers for the diagnosis of traumatic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6503.

[48] Bazrgar M, Khodabakhsh P, Prudencio M, et al. The role of microRNA-34 family in Alzheimer's disease: A potential molecular link between neurodegeneration and metabolic disorders[J]. Pharmacol Res, 2021, 172: 105805.

[49] Bir A, Ghosh A, Chauhan A, et al. Exosomal dynamics and brain redox imbalance: Implications in Alzheimer's disease pathology and diagnosis[J]. Antioxidants, 2024, 13(3): 316.

[50] Han YH, Xiang HY, Lee DH, et al. Identification and diagnostic potential of serum microRNAs as biomarkers for early detection of Alzheimer's disease[J]. Aging, 2023, 15(21): 12085-12103.

[51] 张誓伟，赵杰菲，贺显君，等．血清 miR-34a 水平与阿

尔茨海默病及认知功能障碍的相关性[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(3): 31-34.
Zhang SW, Zhao JF, He XJ, et al. Correlation between serum miR-34a level and Alzheimer's disease and cognitive dysfunction[J]. Chin J Geriatr Care, 2021, 19(3): 31-34.

[52] Li XR, Chen SC, Ip JPK. Diverse and composite roles of miRNA in non-neuronal cells and neuronal synapses in Alzheimer's disease[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1505.

[53] Liu Y, Meng XK, Shao WZ, et al. MiR-34a/TAN1/CREB axis engages in alleviating oligodendrocyte trophic factor-induced myelin repair function and astrocyte-dependent neuroinflammation in the early stages of Alzheimer's disease: The anti-neurodegenerative effect of treadmill exercise[J]. Neurochem Res, 2024, 49(4): 1105-1120.

[54] Lee I, Song TY, Chen CL, et al. Parapyruvate induces neurodegeneration in C57BL/6JNarl mice via inhibition of the α-ketoglutarate dehydrogenase complex[J]. ACS Omega, 2024, 9(5): 5919-5931.

[55] Maiese K. The impact of aging and oxidative stress in metabolic and nervous system disorders: Programmed cell death and molecular signal transduction crosstalk [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1273570.

[56] Rafiey M, Nosrati R, Babaei P. Protective effect of miR-34c antagomir against STZ-induced memory impairment by targeting mTOR and PSD-95 in the hippocampus of rats[J]. Neurosci Lett, 2022, 789: 136881.

[57] 赵李锋. MiR-34b-5p促进星形胶质细胞A1型转化抑制神经突起再生的机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2022.
Zhao LF. Mechanism of miR-34b-5p promoting astrocyte A1 transformation and inhibiting neurite regeneration[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2022.

(2024-04-29收稿)
编辑 张 峻

(上接第85页)

[19] Vaajala M, Liukkonen R, Ponkilainen V, et al. Delivery mode and fetal outcome in attempted vaginal deliveries after previous cesarean section: A nationwide register-based cohort study in Finland[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2023, 36(1): 2198062.

[20] Ma KD, Yang M, Feng XL, et al. Predictors of vaginal delivery following balloon catheter for labor induction in women with one previous cesarean[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2023, 23(1): 417.

[21] Mlodawski J, Mlodawska M, Plusajska J, et al. Repeatability and reproducibility of potential ultrasonographic bishop score parameters[J]. J Clin Med, 2023, 12(13): 4492.

[22] Liu QQ, Chen S, Liu MH, et al. Transvaginal ultrasound parameters to evaluate cervical favorability and predict the outcome of induction of labor[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 162(3): 877-888.

[23] Liu Y, Yang D, Jiang Y, et al. Quantification of cervical stiffness changes in single and twin pregnancies using the E-Cervix technique[J]. Am J Obstet Gynecol MFM, 2023, 5(2): 100804.

[24] Bergholt T, Skjeldestad FE, Pyykönen A, et al. Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term-a Nordic register-based study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(2): 283-289.

[25] Sarreau M, Isly H, Poulain P, et al. Balloon catheter vs oxytocin alone for induction of labor in women with a previous cesarean section: a randomized controlled trial [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(2): 259-266.

[26] Yi J, Chen L, Meng XL, et al. The infection, cervical and perineal lacerations in relation to postpartum hemorrhage following vaginal delivery induced by Cook balloon catheter[J]. Arch Gynecol Obstet, 2024, 309(1): 159-166.

(2023-10-07收稿)
编辑 沈建国