microRNA-124 在阿尔兹海默症中的作用及针刺干预研究进展*

陈曦^{1,2}, 李玉姣^{1,2}, 赵岚^{1,2}

(1.天津中医药大学第一附属医院,天津 300381;2.国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300381)

摘要:阿尔兹海默症(AD)是老年人常见的神经退行性疾病。目前认为 AD 的病因大多与大脑中 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的异常沉积、相关蛋白 Tau 的过度磷酸化以及各种细胞因子、补体的释放有关。microRNA-124 在中枢神经系统中高度表达,与许多神经生理和病理过程相关。microRNA-124 通过 $A\beta$ 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症、氧化应激、神经元兴奋性和神经分化等多种方式在 AD 中发挥作用。它还可能通过调节细胞凋亡对突触可塑性和轴突生长产生不利影响,进而影响 AD。因此,探讨 microRNA-124 在 AD 中的表达变化以及靶向治疗至关重要。针刺治疗 AD 疗效明确,可能与 microRNA-124 调控相关。文章就 AD 所具有的几个典型组织病理学特征与 microRNA-124 的相关性进行综述,包括老年斑中 $A\beta$ 的积累、Tau 过度磷酸化、神经炎症和突触丧失。综述了 microRNA-124 通过靶向不同的基因与调节下游信号在 AD 中发挥作用,以及针刺治疗 AD 的可能干预机制,为未来治疗提供新思路。

关键词:阿尔兹海默症;microRNA-124;针刺;神经炎症;突触可塑性

中图分类号:R245

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2024)01-0064-07

痴呆是 21 世纪公认的健康难题,目前全球约有 5 500 万痴呆患者,其中阿尔兹海默症(AD)是最常见的类型^[1]。AD 是一种以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经退行性疾病,多为渐进性发作,伴有缓慢、进行性的智力衰退,伴有人格改变。AD 的主要病理学特征为淀粉样前体蛋白(APP)裂解生成的 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积脑内形成的老年斑(SP)及大量神经纤维缠结(NFT),并伴随神经元数量减少^[2]。

microRNA 是小的内源性非编码 RNA 分子,存在于所有真核细胞中。已知许多主要的细胞功能,如发育、分化、生长和代谢,均受 microRNA 调控^[3]。目前为止,有很多关于 microRNA 在 AD 发病作用中的相关研究,主要集中在 microRNA 表达谱的建

立方面,以寻找在 AD 中异常表达的 microRNA^[4]。microRNA-124 在小鼠中枢神经系统中的表达比在其他器官中的表达高出 100 倍以上,是极其丰富的 microRNA 之一^[5]。microRNA-124 在神经分化时开始表达,在分化和成熟神经元中的表达达到较高水平。microRNA-124 在控制神经元分化^[6]、神经免疫^[7]、突触可塑性和轴突生长^[8]方面发挥关键作用。总之,将 microRNA-124 强制过表达至 AD 动物模型的齿状回中,可以提高学习能力,减轻相关病理损伤,并减少神经元凋亡。

中医常采用针刺治疗 AD,有很好的疗效。针刺治疗 AD 的干预机制可能与减少 $A\beta$ 沉积、下调 Tau 磷酸化、抑制神经炎症反应、调节血管活性物质、调节神经肽、抑制氧自由基产生及调节突触可塑性等相关^[9]。随着研究深入,研究人员发现针刺治疗 AD 与 microRNA-124 之间可能存在一定联系,但具体机制仍在研究中。本文旨在探讨 microRNA-124 在 AD 中的作用并总结针刺干预 AD 的研究进展。

1 microRNA-124 调节 AD 中的 $A\beta$

$A\beta$ 是由 APP 经过 β -分泌酶和 γ -分泌酶介导裂解产生的肽^[10],是 $A\beta$ 淀粉样蛋白斑块的主要成

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82074533)。

作者简介:陈曦(1994-),女,硕士研究生在读,主要从事针灸治疗常见病的基础研究。

通讯作者:赵岚,E-mail:lanzhao69@163.com。

引用格式:陈曦,李玉姣,赵岚. microRNA-124 在阿尔兹海默症中的作用及针刺干预研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(1): 64-70.

分,也是AD的关键致病因素。

据报道, β 位点淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)是 $A\beta$ 生成的关键限速蛋白酶^[11-12],它需要从跨膜 $A\beta$ 前体蛋白中产生 $A\beta$,在AD中异常上调^[13]。因此,BACE1是阻断AD早期病理事件的主要治疗靶点之一。通过抑制或过表达核富集转录体1(NEAT1)可以调节microRNA-124表达。microRNA-124是NEAT1的直接靶点^[14],而BACE1是microRNA-124的下游靶点。在AD小鼠模型中,NEAT1明显上调,microRNA-124明显下调。敲除NEAT1或过表达microRNA-124对 $A\beta$ 诱导的细胞AD模型具有保护作用^[15]。有实验证明,microRNA-124可以直接靶向BACE1 mRNA的3'端非编码区(3'UTR),是BACE1的负调节因子,microRNA-124的下调减弱了 $A\beta$ 诱导的SH-SY5Y细胞凋亡和细胞活力抑制^[16]。这些报告表明,microRNA-124作为一种重要的调节因子,可能通过靶向BACE1来减轻AD过程中的细胞凋亡,抑制BACE1的分泌酶活性,因此BACE1可能被认为是治疗AD发展的重要候选抑制剂。

有研究认为Notch-1的减少可能使淀粉样蛋白积聚,使神经细胞易于发生凋亡,Notch-1是Notch通路的一个受体,主要是在神经系统中持续表达,在衰老大脑中的表达水平存在一定程度降低^[17-18]。一些功能研究表明,在神经元细胞中Notch-1和APP可以互相影响彼此的行为^[19],调节Notch-1受体及其下游靶点的表达,可减少 $A\beta$ 产生^[14]。JAG1作为Notch信号传导中的一个配体,是microRNA-124的直接靶标。microRNA-124的表达与JAG1蛋白表达水平呈负相关。microRNA-124靶向JAG1的3'UTR区域并抑制JAG1表达,从而负调节Notch信号传导,影响 $A\beta$ 含量^[20]。microRNA-124的过表达挽救了破坏的血脑屏障,促进了血管生成,减少了 $A\beta$ 沉积,最终缓解了AD小鼠的学习与记忆缺陷^[21]。

$A\beta$ 被认为是造成认知障碍的原因,针灸疗法可以显著下调痴呆患者 $A\beta$ 水平^[22],夏昆鹏等^[23]通过比较电针联合西药与单纯西药治疗的疗效,发现电针治疗可以有效降低AD患者血清中APP、 $A\beta_{1-42}$ 水平,改善患者的学习记忆能力。电针刺激同样可以减少海马组织样品中BACE1和APP含量,调节磷酸化蛋白激酶A(p-PKA)蛋白等相关底物^[24]。电针神庭、百会穴可以调节小胶质细胞极化并且减少 $A\beta$ 斑块形成^[25]。总之,针灸通过刺激多个不同穴位,抑制BACE1和APP的表达,增强 $A\beta$ 的清除能力,减

少 $A\beta$ 沉积,从而有效治疗AD。

2 microRNA-124调节AD中的Tau磷酸化

相关研究在分析影响临床AD患者认知能力下降的因素中,发现Tau磷酸化较 $A\beta$ 更有影响力^[26]。AD患者脑脊液中总Tau蛋白含量较正常人高,异常磷酸化的Tau总蛋白也显著增加^[27]。磷酸化会降低Tau与微血管的结合能力^[28],并且诱导Tau自动组成缠结物。Tau可以被许多蛋白酶切割,这可能促进Tau聚集。如 δ -分泌酶,也称为天冬酰胺内肽酶(AEP),是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶,可切割APP和Tau^[29]。 $A\beta$ 和磷酸化Tau之间的协同作用,可以通过糖原合酶激酶-3(GSK-3)途径来完成。 $A\beta$ 可以通过GSK-3激活上调神经元纤维缠结的产生,导致Tau的磷酸化^[30]。

microRNA-124-3p通过减弱AD中Tau诱导的细胞凋亡的过度磷酸化而发挥保护作用。AD中的microRNA-124过表达可以通过酪氨酸蛋白磷酸酶非受体1型(PTPN1)导致Tau激酶和磷酸酶之间的不平衡^[31]。PTPN1也称为蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B),它是一种典型的非跨膜酪氨酸磷酸酶^[32],广泛存在于多种组织中。还有实验证明microRNA-124-3p通过调节AD中Caveolin-1/磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)途径抑制Tau异常高磷酸化。microRNA-124-3p不仅可以在不改变Tau总蛋白的情况下减轻细胞凋亡和Tau蛋白的异常高磷酸化,而且可以增加细胞中Caveolin-1、PI3K^[33]、磷酸化Akt(Akt-Ser473)、GSK-3 β 的表达水平^[34]。Caveolin-1在AD中的mRNA和蛋白质水平上调了大约两倍。此外,有实验发现microRNA-124被 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)上调并发挥GSK-3 β 诱导的神经毒性抑制作用,从而改善AD的冲动和焦虑控制^[35]。Tau蛋白的过度磷酸化由细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK5)控制,其异常激活由钙蛋白酶(CAPN)诱导^[36]。microRNA-124-3p是一种可以靶向CAPN1的microRNA,它在功能上抑制了CAPN1的蛋白翻译,降低CAPN1蛋白水平。这些发现说明microRNA-124通过调节不同信号通路或靶点影响Tau蛋白磷酸化,这可能为AD提供一种新的治疗途径。

Tau蛋白的过度磷酸化和神经纤维异常缠结会使神经产生毒性。通过早期电针百会、大椎、肾俞等穴位^[37],可以降低海马组织中磷酸化Tau蛋白水平,有效改善SAMP8小鼠的学习记忆能力。电针百会、

肾俞可以降低海马 CA1 区的 A β 和过度磷酸化 Tau 蛋白的浓度^[38],这是通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ),下调过度磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)来实现的。PPAR- γ 可以影响淀粉样蛋白生成途径和 Tau 过度磷酸化的抑制,而 p38MAPK 磷酸化可促进 Tau 的异常磷酸化。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)蛋白在 AD 大鼠海马和前额叶皮层中上调^[39],他们会促进淀粉样蛋白的产生和 Tau 过度磷酸化。

3 microRNA-124 调节 AD 神经炎症反应

神经炎症过程在 AD 中发挥重要作用^[40]。小胶质细胞被认为是炎症分子的主要来源,可以诱导或调节广泛的细胞反应。小胶质细胞已经被发现在散发性 AD 的发病机制中具有关键作用^[41-42]。小胶质细胞在疾病进展中发挥着双重作用^[43]。M1 小胶质细胞产生炎症介质,引起炎症和神经毒性,而 M2 小胶质细胞产生抗炎介质,诱发抗炎和神经保护作用^[44]。

激活的小胶质细胞在吞噬 A β 斑块的过程中始终围绕 A β 斑块,这可能起到神经保护或神经退行性作用^[45]。microRNA-124 具有通过靶向小胶质细胞上的调节因子 X1(RFX1)^[46]转录物来调节载脂蛋白 E(ApoE)的结合位点,从而改变 A β 摄取功能。因此,小胶质细胞中 microRNA-124 的表达降低,上调了 RFX1 水平,降低了 ApoE 含量^[47]。microRNA-124-3p 还可以靶向 ApoE 的抑制性转录因子 Rela,促进 A β 蛋白水解分解并抑制 A β 异常^[48]。ApoE 是大脑中的一种主要载脂蛋白载体,已被发现是 RFX1 的靶基因并且可以增强小胶质细胞中的 A β 降解^[49]。同时,ApoE 也被证明与纤维状或可溶性 A β 竞争,分别被小胶质细胞和星形细胞摄取与降解^[50]。这些研究表明,microRNA-124 靶向小胶质细胞 RFX1 调节 ApoE 可能是改善 A β 清除率的潜在治疗策略。

外泌体是脂质膜囊泡,可以将 microRNA-124 输送至大脑中。外泌体的释放受神经递质影响,刺激小胶质细胞上的 5-HT 受体,可能导致含有靶向 A β 肽的胰岛素降解酶的外泌体释放,这种酶可以降解 AD 中的神经毒性肽 APP^[51]。小胶质细胞外泌体有助于 AD 中 Tau 的传播^[52],这在很大程度上决定了神经系统损伤后的治疗效果。microRNA-124 治疗促进了小胶质细胞的 M2(抗炎)极化,进一步改善了海马神经发生和脑损伤后的功能恢复^[53]。microRNA-124-3p 还可以促进划伤后神经突的生长,其特征是神经突分支数量和总神经突长度增加,

神经退行性蛋白的表达降低^[54]。

以往的实验研究发现,炎性介质 IL-6、TNF- α 等是可以反映神经元受损程度的灵敏性指标^[55],与痴呆的认知功能障碍有关。陈英华等^[56]经过研究发现针刺四神聪、风池穴能够降低血管性痴呆大鼠血清中的 TNF- α 、IL-1 β 含量。田文静等^[57]使用方氏头皮针调控大鼠海马组织中 TNF- α ,改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力。房雅楠^[58]研究表明电针完骨穴可以降低海马 IL-1 β mRNA、白细胞介素-6(IL-6) mRNA、TNF- α mRNA 的表达水平,减轻海马神经细胞损伤。方剑乔等^[59]通过电针百会、太溪、足三里对痴呆大鼠 p38MAPK 产生调节作用,阻断免疫炎症反应。因此,针刺治疗 AD 的机制可能是通过调控炎症因子表达以减少神经炎症反应。Wang 等^[60]发现针灸可以显著改善基因敲除小鼠脑内小胶质细胞的过度激活,逆转认知缺陷及神经元细胞丢失。上述研究均表明,针灸可以减轻大脑中的神经炎症,改善认知障碍。

4 microRNA-124 调节 AD 突触可塑性

突触丧失是 AD 的早期病理事件。AD 中存在环磷酸腺苷(cAMP)信号传导和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)介导的转录级联下调^[61]。CREB 是一种组成性表达的核转录因子,调节参与神经元存活和功能的基因表达。CREB 在记忆中的作用被认为是其参与长期形式的突触可塑性的结果,而且还可以调节神经元的内在兴奋性^[62]。胆碱能神经元丢失也是 AD 的主要病因学因素,其中 α 7nAChR 是一种在海马和大脑皮层高度表达的离子通道^[63],可以调节 γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸能终末的神经递质释放,并在突触后发挥作用以调节兴奋性输入。

有研究表明 microRNA-124 在突触的长期可塑性中起着至关重要的作用,增强突触可塑性有助于恢复 AD 的记忆缺陷^[64]。microRNA-124 存在于感觉-运动突触的突触前,它通过调节转录因子 CREB 制约 5-HT 引起的突触促进作用。海兔实验发现 microRNA-124 仅存在于感觉神经元而非运动神经元中,其表达受神经递质血清素的调节^[65]。因此,它可能通过直接控制 CREB 和 CREB 信号传导在长期突触可塑性中发挥作用。脑老化会导致血管减少,从而导致氧气的可用性降低。因此,有实验证明高氧治疗能够通过上调小鼠海马中的 CREB 活性,增加脑源性神经营养因子(BDNF)在内的神经营养因子的表达^[66],强调了高氧治疗 AD 的潜力^[67]。microRNA-

124 在 BDNF、CREB 中具有预测的高结合能量的靶点。

microRNA-124/PTPN1 通路是 AD 患者突触功能障碍和记忆丧失的重要介导体。microRNA-124 的过表达或 PTPN1 的敲低可诱导 AD 样表型,而破坏 microRNA-124/PTPN1 相互作用可以缓解 AD 中的突触衰竭和记忆缺陷^[61]。内源性聚嘧啶束结合蛋白 1(PTBP1)也是 microRNA-124 的一个靶基因,是非神经元细胞中选择性前 mRNA 剪接的全局抑制因子^[68]。microRNA-124 可以通过消耗细胞中的 PTBP1,调节 APP mRNA 的选择性剪接,从而减少 A β 肽的产生。这些发现证明了 microRNA-124 作为 AD 治疗新靶点的价值,对增强突触可塑性和改善认知缺陷产生影响。

神经递质的释放与学习记忆有关,其中主要包括乙酰胆碱。有研究发现痴呆患者的乙酰胆碱合成减少,胆碱酯酶的活性增加,胆碱能系统出现紊乱。而针刺可以改善胆碱能功能^[69]。杨琼等^[70]通过针刺耳穴治疗血管性痴呆模型大鼠,结果发现海马胆碱乙酰转移酶(ChAT)免疫反应阳性神经元含量增多,胆碱能神经元得到保护,从而提高大鼠的学习记忆能力。杨春壮等^[71]研究发现针刺百会、大椎、水沟穴后,大鼠血清和海马组织中乙酰胆碱酯酶含量均降低,促进海马组织神经递质传递。针灸可以增强痴呆小鼠的 G 蛋白偶联活性^[72],G 蛋白和 G 蛋白偶联受体参与突触可塑性,上调激动型 G 蛋白可以促进 CREB 的磷酸化,发挥神经保护作用。电针能够提高突触可塑性相关蛋白 SYN、PSD-95 在 AD 大鼠脑内的表达量^[73],对突触可塑性具有促进作用,有助于神经元之间的信号传导。这些研究表明了针刺可以通过调节突触相关蛋白的表达水平,增加突触可塑性,改善痴呆小鼠的学习记忆能力。

5 总结

在过去的实验研究中,该领域的研究人员已经获得了不少关于 microRNA-124 生物学功能的知识和理解。microRNA-124 在 AD 的各种病理过程中发挥着重要作用。microRNA-124 能够作用于不同的信号通路,参与控制并调节各种生物学功能,尤其在 AD 的脑保护中发挥重要作用。microRNA-124 不仅可以作为脑损伤程度的潜在诊断生物标志物和指标存在,而且具有作为 AD 的治疗靶点及预测脑损伤程度的潜力。microRNA-124 在 A β 产生、突触/记忆功能障碍和 AD 中 Tau 磷酸化过程的关键作用

为 AD 患者提供了一种潜在的新治疗策略。

microRNA-124 在 AD 的发生发展中起着重要作用,针刺在 AD 治疗中的干预机制也取得一定进展,但是 microRNA-124 与针刺之间的关系还在不断探索中。基于 microRNA-124 研究针灸在 AD 中的治疗作用可能是阐明针灸治疗 AD 作用机制的有效手段,借助基因方向技术可以进一步深入揭示针灸治疗 AD 的分子生物学机制。目前,很多 microRNA 均能在 AD 的治疗过程中发挥作用,然而从 microRNA-124 角度观察针灸治疗 AD 的报道并不多见,今后的研究可以多从这一方面入手,以针灸干预手段观察 microRNA-124 在 AD 中的变化,进而从基因领域为针灸治疗提供更多依据,进一步确定针灸的作用机制。

参考文献:

- [1] SE T E, FAUZI A, TANG Y Q, et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease[J]. Life Sciences, 2021, 276(3): 119-129.
- [2] MONTINE T J, PHELPS C H, BEACH T G, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach[J]. Acta Neuropathologica, 2012, 123(1): 1-11.
- [3] TÜFEKCI K U, ONER M G, MEUWISSEN R L J, et al. The role of microRNAs in human diseases[J]. Methods in Molecular Biology, 2014, 1107(1): 33-50.
- [4] 杨阳,甘福生,汪泱.miRNA 与阿尔兹海默氏病[J].实验与检验医学,2010,28(2):165-166.
- [5] XU J Y, ZHENG Y Y, WANG L J, et al. miR-124: a promising therapeutic target for central nervous system injuries and diseases[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2022, 42(7): 2031-2053.
- [6] KONRAD K D, SONG J L. microRNA-124 regulates Notch and NeuroD1 to mediate transition states of neuronal development[J]. Developmental Neurobiology, 2023, 83(1/2): 3-27.
- [7] HAMZEI T S, KHO W, RIOU A, et al. miRNA-124 induces neuroprotection and functional improvement after focal cerebral ischemia[J]. Biomaterials, 2016, 91(9): 151-165.
- [8] DUBES S, SOULA A, BENQUET S, et al. miR-124-dependent tagging of synapses by synaptopodin enables input-specific homeostatic plasticity[J]. The EMBO Journal, 2022, 41(20): 109-112.
- [9] 何玲,郭婷,祝斌野,等.针刺治疗血管性痴呆机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(6):201-204.
- [10] PENKE B, BOGAR F, PARAGI G, et al. Key peptides and

- proteins in Alzheimer's disease[J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2019, 20(6):577-599.
- [11] 索宗武,魏凯欣,徐依等.天然产物通过调控神经炎症改善阿尔茨海默病的研究进展[J].*中草药*, 2023, 54(7): 2284-2300.
- [12] PENG Q, BAKULSKII K M, NAN B, et al. Cadmium and Alzheimer's disease mortality in U.S. adults: updated evidence with a urinary biomarker and extended follow-up time[J]. *Environmental Research*, 2017, 157(5):44-51.
- [13] HAMPEL H, VASSAR R, DE STROOPER B, et al. The β -secretase BACE1 in Alzheimer's disease[J]. *Biological Psychiatry*, 2021, 89(8):745-756.
- [14] 李险波,张志强,韩小勇,等.LncRNA NEAT1 通过调控 miR-124-3p 对食管鳞状细胞癌细胞迁移、侵袭的影响[J].*国际检验医学杂志*, 2022, 43(22):2722-2727.
- [15] ZHAO M Y, WANG G Q, WANG N N, et al. The long-non-coding RNA NEAT1 is a novel target for Alzheimer's disease progression via miR-124/BACE1 axis[J]. *Neurological Research*, 2019, 41(6):489-497.
- [16] DU Y, GAO G Q, LI J X, et al. Silencing of long noncoding RNA XIST attenuated Alzheimer's disease-related BACE1 alteration through miR-124[J]. *Cell Biology International*, 2020, 44(2):630-636.
- [17] HENRIQUE D, SCHWEISGUTH F. Mechanisms of Notch signaling:a simple logic deployed in time and space [J]. *Development*, 2019, 146(3):172-178.
- [18] HO D M, ARTAVANIS-TSAKONAS S, LOUVI A. The Notch pathway in CNS homeostasis and neurodegeneration[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Developmental Biology*, 2020, 9(1):358.
- [19] BRAI E, ALINA R N, ALBERI L. Notch1 hallmarks fibrillary depositions in sporadic Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2016, 4(1):64.
- [20] JIANG L, LIN T S, XU C C, et al. miR-124 interacts with the Notch1 signalling pathway and has therapeutic potential against gastric cancer[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(2):313-322.
- [21] LI A D, TONG L, XU N, et al. miR-124 regulates cerebrovascular function in APP/PS1 transgenic mice via C1q3[J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 153(5):214-222.
- [22] 高翔,白瑞,景蓉,等.补元聪脑汤联合针灸对老年痴呆(肾虚痰瘀型)患者疗效及 MMSE、Hey、 $A\beta$ 的影响[J].*世界中医药*, 2019, 14(1):144-148.
- [23] 夏昆鹏,逢静,李书霖,等.督脉电针对阿尔茨海默病患者学习记忆能力及血清 APP、 $A\beta_{1-42}$ 的影响[J].*中国针灸*, 2020, 40(4):375-378.
- [24] TANG Y S, SHAO S J, GUO Y, et al. Electroacupuncture mitigates hippocampal cognitive impairments by reducing BACE1 deposition and activating PKA in APP/PS1 double transgenic mice [J]. *Neural Plasticity*, 2019, 19(20):2823-2835.
- [25] LI L, LI L, ZHANG J Y, et al. Disease stage-associated alterations in learning and memory through the electroacupuncture modulation of the cortical microglial M1/M2 polarization in mice with Alzheimer's disease [J]. *Neural Plasticity*, 2020, 173(11):883-890.
- [26] HUBER C M, YEE C, MAY T, et al. Cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease: amyloid-beta versus tauopathy[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 61(1):265-281.
- [27] KARIKARI T K, EMERŠIČ A, VRILLON A, et al. Head-to-head comparison of clinical performance of CSF phospho-tau T181 and T217 biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis[J]. *The Journal of the Alzheimer's Association*, 2021, 17(5):755-767.
- [28] KELLOGG E H, HEJAB N M A, POEPEL S, et al. Near-atomic model of microtubule-tau interactions[J]. *Science*, 2018, 360(63):1242-1246.
- [29] ZHANG Z T, OBIANYO O, DALL E, et al. Inhibition of delta-secretase improves cognitive functions in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(3):140-147.
- [30] HERNÁNDEZ F, GÓMEZ D B, FUSTER-MATANZO A, et al. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein[J]. *Experimental Neurology*, 2010, 223(2):322-325.
- [31] HOU T Y, ZHOU Y, ZHU L S, et al. Correcting abnormalities in miR-124/PTPN1 signaling rescues tau pathology in Alzheimer's disease [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2020, 154(4):441-457.
- [32] 杜润雨.circ_0078619 通过 miR-6795-5p 靶向调控 PTPN1 影响妊娠期糖尿病滋养细胞胰岛素抵抗的机制研究[D].沈阳:中国医科大学, 2022.
- [33] 吴宿慧,李寒冰,陈晓晖,等.胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路:“整合效应”治疗阿尔茨海默病潜在途径及人参的治疗特点及优势[J].*中国老年学杂志*, 2018, 38(23):5867-5871.
- [34] KANG Q M, XIANG Y, LI D, et al. miR-124-3p attenuates hyperphosphorylation of Tau protein-induced apoptosis via caveolin-1-PI3K/Akt/GSK3 β pathway in N2a/APP695swe cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):24314-24326.
- [35] ARUNSUNDAR M, SHANMUGARAJAN T S, RAVICHANDIRAN V. 3,4-dihydroxyphenylethanol assuages cognitive impulsivity in Alzheimer's disease by attuning HPA-axis via differential crosstalk of $\alpha 7$ nAChR with microRNA-124 and HDAC6[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2018, 9(12):

- 2904–2916.
- [36] ZHOU Y J, DENG J S, CHU X L, et al. Role of post-transcriptional control of calpain by miR-124-3p in the development of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019, 67(2): 571–581.
- [37] 杨文丹, 郭婉清, 钱长晖, 等. 早期电针干预对 SAMP8 小鼠学习记忆能力和海马磷酸化 Tau 蛋白水平的影响[J]. *中国针灸*, 2020, 40(1): 68–74.
- [38] ZHANG M, XU G H, WANG W X, et al. Electroacupuncture improves cognitive deficits and activates PPAR- γ in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 2017, 35(1): 44–51.
- [39] WANG Y Y, WU X, TANG C L, et al. Effect of electroacupuncture of different acupoint groups on learning-memory ability and expression of IL-1 β and TNF- α in hippocampus and prefrontal cortex in rats with Alzheimer's disease[J]. *Acupuncture Research*, 2020, 45(8): 617–622.
- [40] IBRAHIM A M, POTTOO F H, DAHIYA E S, et al. Neuron-glia interactions: molecular basis of Alzheimer's disease and applications of neuroproteomics[J]. *The European Journal of Neuroscience*, 2020, 52(2): 2931–2943.
- [41] STREIT W J, KHOSHBOUEI H, BECHMANN I. The role of microglia in sporadic Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021, 64(3): 961–968.
- [42] HEMONNOT A L, HUA J, ULMANN L, et al. Microglia in alzheimer disease: well-known targets and new opportunities[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11(7): 233.
- [43] OZBEN T, OZBEN S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. *Clinical Biochemistry*, 2019, 72(4): 87–89.
- [44] LIU J C, LIU L R, WANG X Y, et al. Microglia: a double-edged sword in intracerebral hemorrhage from basic mechanisms to clinical research[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12(13): 675–686.
- [45] LAVERSENNE V, NAZEERUDDIN S, KÄLLSTIG E C, et al. Anti-A β antibodies bound to neuritic plaques enhance microglia activity and mitigate tau pathology[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2020, 8(1): 198.
- [46] 李红岩, 尹秀, 张祥敏. 调节因子 X 蛋白家族的结构与功能[J]. *中国海洋大学学报(自然科学版)*, 2023, 53(8): 1–7.
- [47] FENG C Z, YIN J B, YANG J J, et al. Regulatory factor X1 depresses ApoE-dependent A β uptake by miRNA-124 in microglial response to oxidative stress[J]. *Neuroscience*, 2017, 344(3): 217–228.
- [48] GE X T, GUO M T, HU T P, et al. Increased microglial exosomal miR-124-3p alleviates neurodegeneration and improves cognitive outcome after mTBI[J]. *The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2020, 28(2): 503–522.
- [49] RAULIN A C, DOSS S V, TROTTIER Z A, et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2022, 17(1): 72.
- [50] VERGHESE P B, CASTELLANO J M, GARAI K, et al. ApoE influences amyloid- β (A β) clearance despite minimal apoE/A β association in physiological conditions [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(19): E1807–E1816.
- [51] GLEBOV K, LÖCHNER M, JABS R, et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells [J]. *Glia*, 2015, 63(4): 626–634.
- [52] WANG Y, BALAJI V, KANIYAPPAN S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes [J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2017, 12(1): 5.
- [53] YANG Y X, YE Y Q, KONG C G, et al. miR-124 enriched exosomes promoted the M2 polarization of microglia and enhanced hippocampus neurogenesis after traumatic brain injury by inhibiting TLR4 pathway [J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(4): 811–828.
- [54] HUANG S, GE X T, YU J W, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons[J]. *Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2018, 32(1): 512–528.
- [55] 张思然, 李成檀, 杨怡, 等. 氧化应激、炎症和自噬在脑缺血损伤中作用机制及治疗策略[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(8): 651–660.
- [56] 陈英华, 孙忠人, 金弘, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 及学习记忆能力的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2013, 29(5): 56–60.
- [57] 田文静, 王瑞辉, 黄琳娜, 等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马组织中炎症因子 TNF- α 表达的影响[J]. *中国基础医学杂志*, 2017, 23(6): 833–836.
- [58] 房雅楠. 电针完骨穴对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2017.
- [59] 方剑乔, 朱书秀, 张英, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠额叶与海马区磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶和白介素-1 β mRNA 的影响[J]. *针刺研究*, 2013, 38(1): 35–39.
- [60] WANG X R, SHI G X, YANG J W, et al. Acupuncture ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia through Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2015, 89(10): 1077–1084.
- [61] SHARMA V K, SINGH T G. CREB: a multifaceted target for Alzheimer's disease[J]. *Current Alzheimer Research*, 2020,

- 17(14):1280–1293.
- [62] LU Y J, SAREDDY G R, WANG J, et al. Neuron-derived estrogen regulates synaptic plasticity and memory[J]. The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2019, 39(15):2792–2809.
- [63] FONTANA I C, KUMAR A, NORDBERG A. The role of astrocytic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer disease[J]. Nature Reviews Neurology, 2023, 19(5):278–288.
- [64] HWANG K D, BAK M S, KIM S J, et al. Restoring synaptic plasticity and memory in mouse models of Alzheimer's disease by PKR inhibition[J]. Molecular Brain, 2017, 10(1):57.
- [65] RAJASETHUPATHY P, FIUMARA F, SHERIDAN R, et al. Characterization of small RNAs in Aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB[J]. Neuron, 2009, 63(6):803–817.
- [66] KOWIANSKI P, LIETZAU G, CZUBA E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity[J]. Cellular And Molecular Neurobiology, 2018, 38(3):579–593.
- [67] CHOI J, KWON H J, LEE J E, et al. Hyperoxygenation re-vitalizes Alzheimer's disease pathology through the upregulation of neurotrophic factors[J]. Aging Cell, 2019, 18(2):128–138.
- [68] WANG X, LIU D, HUANG H Z, et al. A novel microRNA-124/PTPN1 signal pathway mediates synaptic and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. Biological Psychiatry, 2018, 83(5):395–405.
- [69] 杨春壮, 李明秋, 王莹, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马内乙酰胆碱酯酶含量的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(2):43–46.
- [70] 杨琼, 戴桃李, 潘娅, 等. 针刺耳穴对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马胆碱乙酰转移酶表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23):6712–6714.
- [71] 杨春壮, 李明秋, 王莹, 等. 针灸对血管性痴呆大鼠行为学及组织内乙酰胆碱酯酶含量的影响[J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(7):71–73.
- [72] LUO B H, ZHAO L, ZHANG X Z, et al. Acupuncture upregulates G protein coupled activity in SAMP8 mice[J]. Journal of the British Medical Acupuncture Society, 2017, 35(4):289–296.
- [73] 张亢亢. 不同频率电针对 AD 大鼠突触素和 PSD-95 的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- (收稿日期: 2023–08–30)

Research progress on the role of microRNA-124 in Alzheimer's disease and acupuncture intervention

CHEN Xi^{1,2}, LI Yujiao^{1,2}, ZHAO Lan^{1,2}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease of the elderly. The etiology of AD is now mostly thought to be related to abnormal deposition of $A\beta$ in the brain, hyperphosphorylation of the related protein Tau, and release of various cytokines and complement. microRNA-124 is highly expressed in the central nervous system and is associated with many neurophysiological and pathological processes. microRNA-124 functions in AD in a variety of ways through $A\beta$ deposition, Tau protein hyperphosphorylation, neuroinflammation, oxidative stress, neuronal excitability, and neural differentiation. It may also adversely affect synaptic plasticity and axonal growth by regulating apoptosis, which in turn affects AD. Therefore, it is crucial to explore the changes in microRNA-124 expression in AD and targeting therapy. The clear efficacy of acupuncture in treating AD may be related to microRNA-124 modulation. In this paper, we review the relevance of microRNA-124 to several typical histopathological features possessed by AD, including $A\beta$ accumulation in age spots, Tau hyperphosphorylation, neuroinflammation, and synaptic loss. The role of microRNA-124 in AD through targeting different genes as well as regulating downstream signaling and the possible intervention mechanisms of acupuncture for AD are reviewed to provide new ideas for future treatment.

Keywords: Alzheimer's disease; microRNA-124; acupuncture; neuroinflammation; synaptic plasticity