

阿尔茨海默病铁死亡相关miRNA-mRNA关系对的挖掘

张义炫¹, 彭佳¹, 张阳², 王艳兵³, 魏会平², 朱倬毅², 张永财¹, 苏立宁^{2*}

¹河北北方学院第一临床医学院, 河北 张家口

²河北北方学院基础医学院, 河北 张家口

²河北北方学院公共体育部, 河北 张家口

收稿日期: 2024年3月13日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月19日

摘要

目的: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在老年及老年前期呈多发形式、以行为损害与进行性认知功能障碍为特征, 是一种中枢神经系统退行性病变。大量研究表明, AD的发病与基因调控有关, 研究miRNA靶向mRNA的调控机制对疾病研究以及治疗具有一定的前瞻性。铁死亡是一种以细胞内铁沉积为特征的细胞死亡形式, 在形态、生化、遗传上区别于细胞凋亡、自噬及程序性坏死, 在神经退行性病变中起着重要作用。本研究通过探究与阿尔茨海默病相关的miRNA和mRNA调控关系对与铁死亡之间的联系, 为完善AD的发病机制与治疗方法提供参考。方法: 我们在NCBI数据库中以Alzheimer's disease、Homo、mRNA/miRNA为关键词筛选表达谱, 选择在脑部差异表达的mRNA与miRNA。将每个表达谱中筛选出的差异表达miRNA与mRNA取交集。通过铁死亡数据库FerrDb, 分别下载促进铁死亡基因、抑制铁死亡基因的数据集, 将差异表达mRNA与其分别取交集获得目标mRNA; 根据表达量排序, 得到在阿尔茨海默病中表达上调的miRNA与表达下调的miRNA。对目标miRNA通过miRWalk3.0数据库进行预测, 将靶向mRNA与目标mRNA取交集, 并用cytoscape3.9.1构建miRNA-mRNA网络关系图, 最终得出与阿尔茨海默病铁死亡有关的miRNA-mRNA调控关系对, 为完善AD的发病机制与治疗方法提供参考。结果: hsa-miR-3065在AD中下调, 其靶向调控基因DRG1, PIK3CA, TF, SLC38A1, ATG16L1, SNX4, SOCS1, MAPK8, PRKAA2, HIF1A, IFNG, HMGB1, TNFAIP3, TLR4, ATF3, SNX5, DDR2在AD中上调, 对铁死亡起促进作用; has-miR-4443在AD中上调, 其靶向调控基因PRR5, AKR1C1, SRC, TP63, CISD2, BRD4, SESN2, AIFM2, LAMP2, FXN, SUV39H1, ATF2, NEDD4L, TF, BRD3, NCOA3, TFAM, NUPR1, PARP12, CREB5, ASAH2, CHMP1A, CAMKK2, SOX2, MEF2C, MARCHF5, TRIB2, PDK4, PTPN18, ABCC5, FURIN在AD中下调, 对铁死亡起抑制作用。结论: 本实验所挖掘的miRNA-mRNA关系对与铁死亡及阿尔茨海默病有关, 同向促进或抑制二者的发展。

关键词

阿尔茨海默病, mRNA-miRNA调控, 铁死亡

*通讯作者。

Exploration of miRNA-mRNA Relationship Pairs Related to Iron Death in Alzheimer's Disease

Yixuan Zhang¹, Jia Peng¹, Yang Zhang², Yanbing Wang³, Huiping Wei², Zhuoyi Zhu², Yongcai Zhang¹, Lining Su^{2*}

¹First Clinical Medical College of Hebei North University, Kalgan Hebei

²Basic Medicine College of Hebei North University, Kalgan Hebei

³Public Sports College of Hebei North University, Kalgan Hebei

Received: Mar. 13th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 19th, 2024

Abstract

Objective: Alzheimer's disease (AD) is a degenerative central nervous system disorder characterized by behavioral impairment and progressive cognitive impairment, which is more common in the elderly and pre elderly. Numerous studies have shown that the pathogenesis of Alzheimer's disease is related to gene regulation, and studying the regulatory mechanism of miRNA targeting mRNA has certain prospects for disease research and treatment. Iron death is a form of cell death characterized by intracellular iron deposition, which differs from apoptosis, autophagy, and programmed necrosis in morphology, biochemistry, and genetics. It plays an important role in neurodegenerative diseases. This study explores the relationship between miRNA and mRNA regulation related to Alzheimer's disease and iron death to provide reference for improving the pathogenesis and treatment methods of AD. **Method:** We screened the expression profile using Alzheimer's disease, Homo, mRNA/miRNA as keywords in the NCBI database, and selected mRNA and miRNA differentially expressed in the brain. The differentially expressed miRNAs and mRNAs screened in each expression profile were taken as intersections. Through the iron death database FerrDb, the datasets of iron death-promoting genes and iron death-suppressing genes were downloaded separately, and the differentially expressed mRNAs were intersected with them to obtain the target mRNAs. According to the expression level ranking, upregulated miRNAs and downregulated miRNAs were obtained in Alzheimer's disease. Using the miRWalk3.0 database to predict target miRNAs, taking the intersection of target mRNA and the above mentioned target mRNA, and constructing a miRNA-mRNA network using Cytoscape 3.9.1, ultimately obtaining the regulatory relationship of miRNA-mRNA related to iron death in Alzheimer's disease, providing reference for improving the pathogenesis and treatment methods of AD. **Result:** The miRNA hsa-miR-3065 is downregulated in AD, and it's targeted regulatory genes NDRG1, PIK3CA, TF, SLC38A1, ATG16L1, SNX4, SOCS1, MAPK8, PRKAA2, HIF1A, IFNG, HMGB1, TNFAIP3, TLR4, ATF3, SNX5, DDR2 are upregulated in Alzheimer's disease which promote iron death. The mi-RNA hsa-miR-4443 is upregulated in Alzheimer's disease, and it's targeted regulatory genes PRR5, AKR1C1, SRC, TP63, CISD2, BRD4, SESN2, AIFM2, LAMP2, FXN, SUV39H1, ATF2, NEDD4L, TF, BRD3, NCOA3, TFAM, NUPR1, PARP12, CREB5, ASAH2, CHMP1A, CAMKK2, SOX2, MEF2C, MARCHF5, TRIB2, PDK4, PTPN18, ABCC5, FURIN are underregulated in AD witch suppress iron death. **Conclusion:** This study explored miRNA-mRNA related to iron death in Alzheimer's disease that promotes or suppresses both of two in the same direction.

Keywords

Alzheimer's Disease, mRNA-miRNA Regulation, Iron Death

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是在老年及老年前期呈多发状态、以行为损害和进行性认知功能障碍为特征, 是中枢神经系统退行性病变。其发病原因尚存在研究空白。

MicroRNA (miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 它们在动植物中参与转录后基因表达调控。miRNA 可以通过破坏靶 mRNA 的稳定性、抑制靶 mRNA 的翻译来对靶 mRNA 发挥调控作用[1]。

铁死亡是一种呈现铁依赖性的, 与细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬等有所区别的新型细胞程序性死亡方式[2]。铁死亡的主要机制是铁离子的积聚和胱氨酸/谷氨酸通向转运体功能障碍[3], 后者以抗氧化体系(谷胱甘肽系统)的调控核心酶, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione Peroxidase 4, GPX4)的降低为特征。有研究在 AD 患者受损脑区发现了铁离子水平的异常升高[3], 提示 AD 的发生可能与铁死亡有关, 铁死亡能够破坏神经元及突触的正常功能, 加速 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β 蛋白)的形成, 增加其脑毒性, 加重神经胶质细胞的炎症反应, 使患者认知减退, 形成认知障碍。此外, 多种神经退行性疾病如帕金森病、亨廷顿氏病均有研究指出其发病与铁死亡有关[4]。综上所述, 铁死亡在多种神经系统疾病的发生中起到了关键作用[5]。

因此, 本研究探究调控铁死亡的 mRNA 与 AD 发病机制有关的 miRNA-mRNA, 寻找促进铁死亡从而诱发阿尔茨海默病的基因关系对, 从基因层面探究 AD 的发病机制, 为临床诊断与治疗提供研究基础。

2. 材料与方法

2.1. 实验思路(图 1)

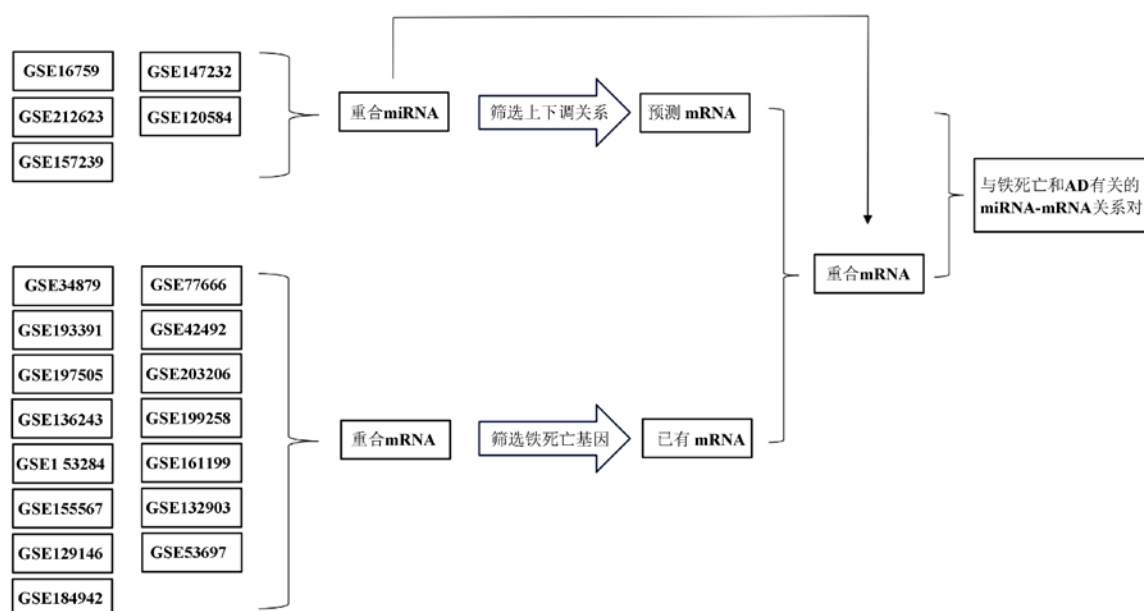


Figure 1. Experimental ideas

图 1. 实验思路

2.2. 差异表达分析

在 NCBI 数据库中以 Alzheimer's disease、Homo、mRNA/miRNA 为关键词筛选表达谱,选择在脑部呈差异性表达的 mRNA 与 miRNA。分别选择 GSE16759、GSE147232、GSE120584、GSE212623、GSE157239 中的 AD 样本与正常样本进行 miRNA 的差异表达分析。选择 GSE34879、GSE77666、GSE193391、GSE42492、GSE197505、GSE203206、GSE136243、GSE199258、GSE153284、GSE161199、GSE155567、GSE132903、GSE129146、GSE53697、GSE184942 中的 AD 样本与正常样本进行 mRNA 的差异表达分析,筛选出差异表达 miRNA 与 mRNA (p 值均 ≤ 0.05)。

2.3. 目标基因筛选

将每个表达谱中筛选出的差异表达 miRNA 和 mRNA 分别取交集,选取重合的 miRNA 和 mRNA。得到在阿尔茨海默病中表达上调的 miRNA 与表达下调的 miRNA。

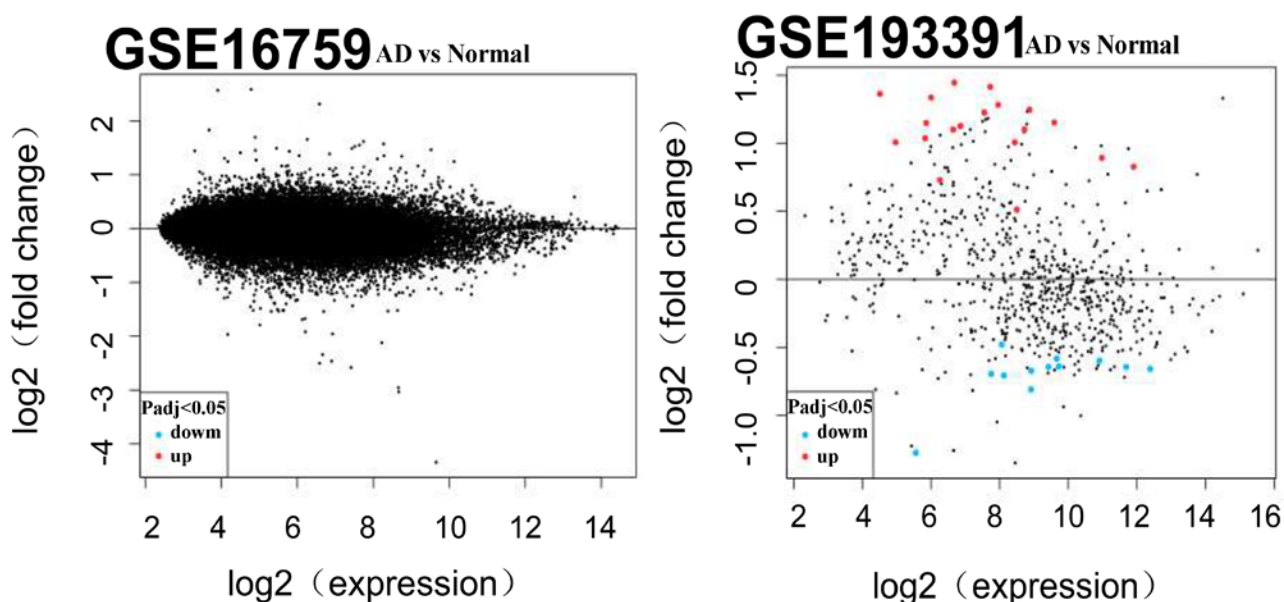
2.4. miRNA-mRNA 关系对的获取

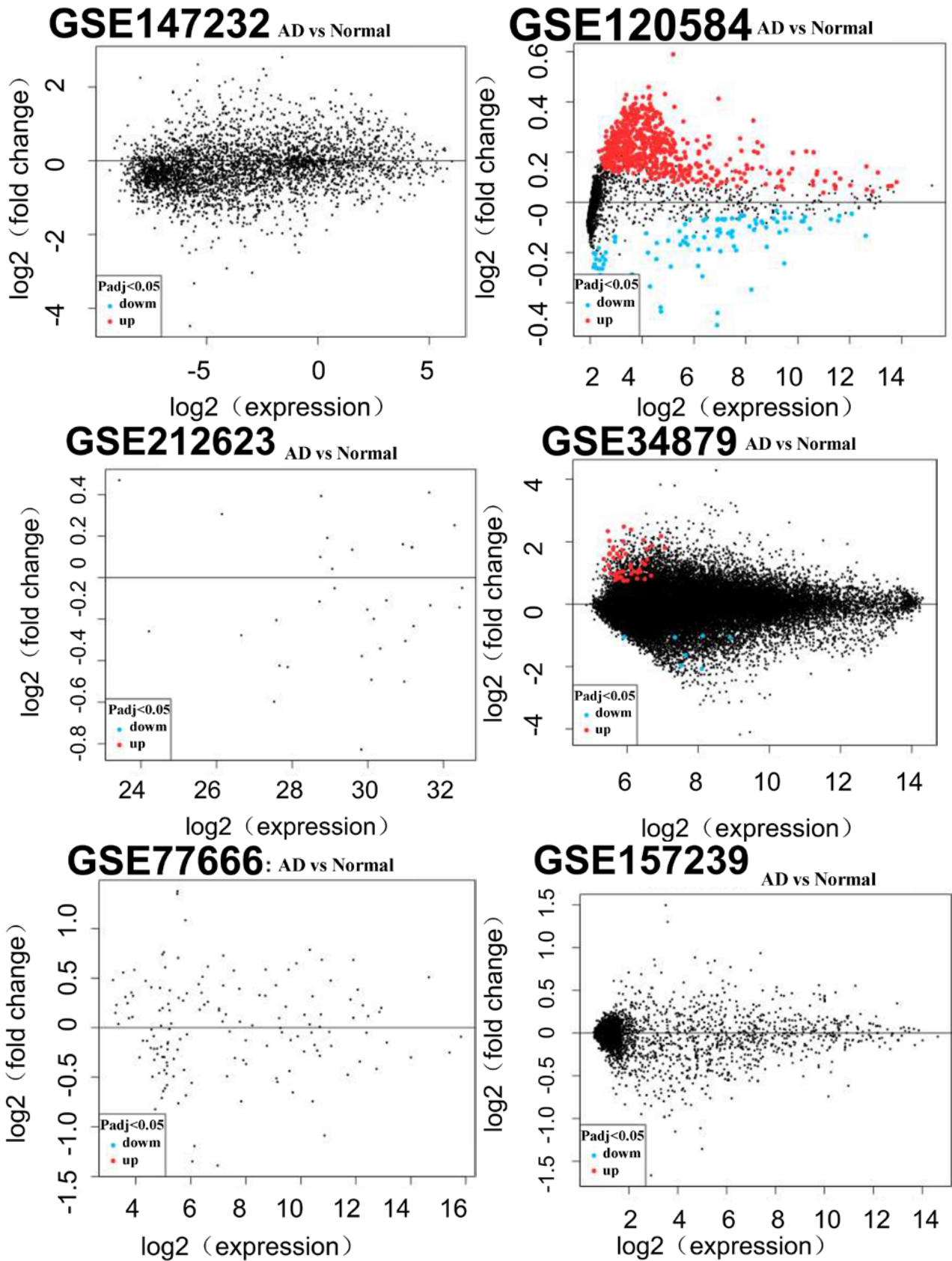
使用 miRWalk3.0、miRTarbase 数据库对筛选出的 miRNA 进行靶基因预测,得到 miRNA 的靶向 mRNA,最终选取两个平台分析重叠后的 mRNA。并依据上下调关系,将预测出的 mRNA 与上一步筛选出的目标 mRNA 取交集。对于上调的 miRNA,取下调目标 mRNA 与预测 mRNA 取交集;对于下调的 miRNA,取上调目标 mRNA 与 mRNA 取交集,得到 miRNA-mRNA 调控关系对。

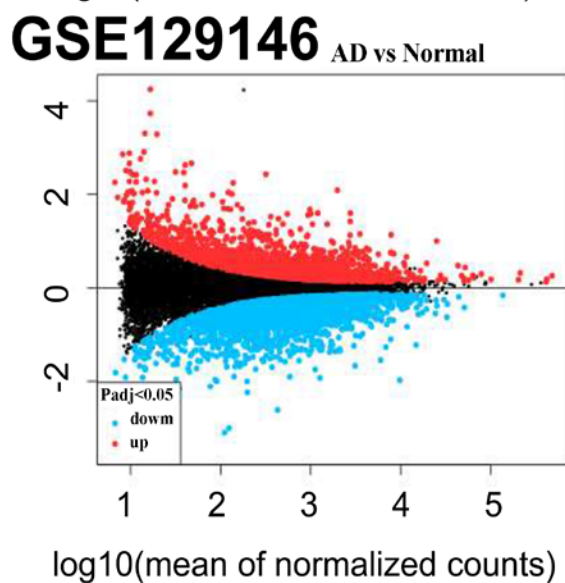
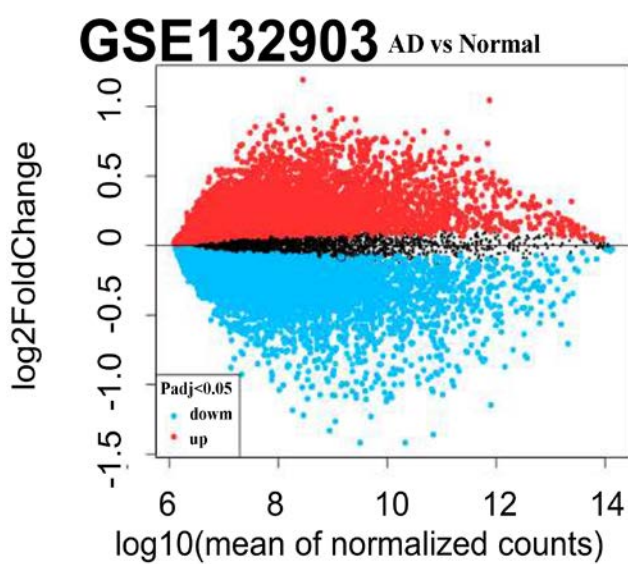
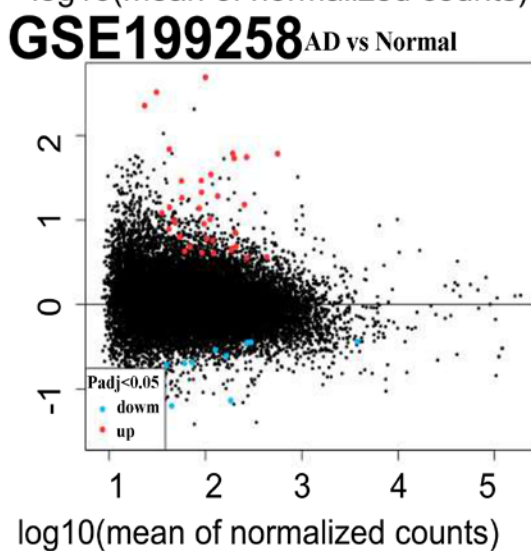
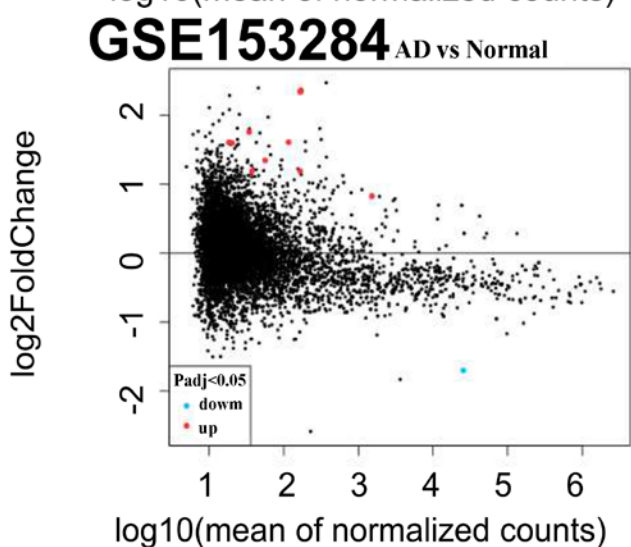
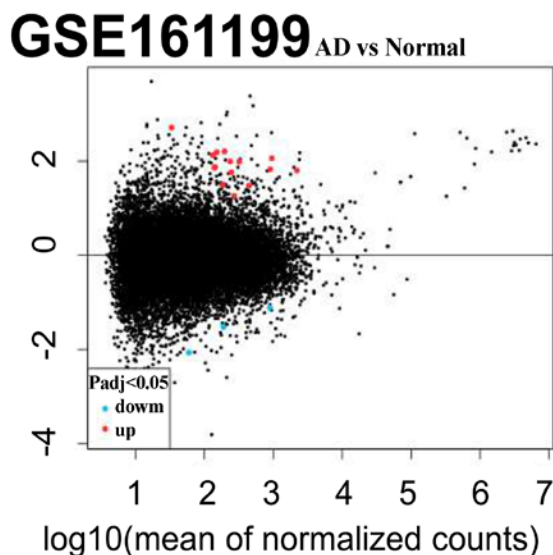
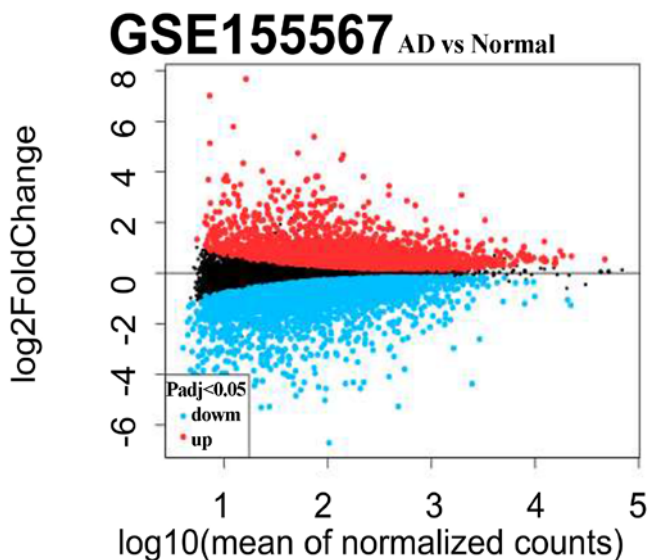
将促进铁死亡基因(Driver: Genes that promote ferroptosis)与 NCBI 数据库中 AD 发病呈正相关关系(上调)的重合 mRNA 取交集,得到可能通过促进铁死亡而促进 AD 形成或发展的基因组;将抑制铁死亡基因(Suppressor: Genes that prevent ferroptosis)与 NCBI 数据库中 AD 发病呈负相关关系(下调)的重合 mRNA 取交集,得到可能通过抑制铁死亡而抑制 AD 形成或发展的基因组。最终合并两组的结果,得到与阿尔茨海默病铁死亡有关的 miRNA-mRNA 调控关系对。

3. 结果

3.1. 差异表达结果







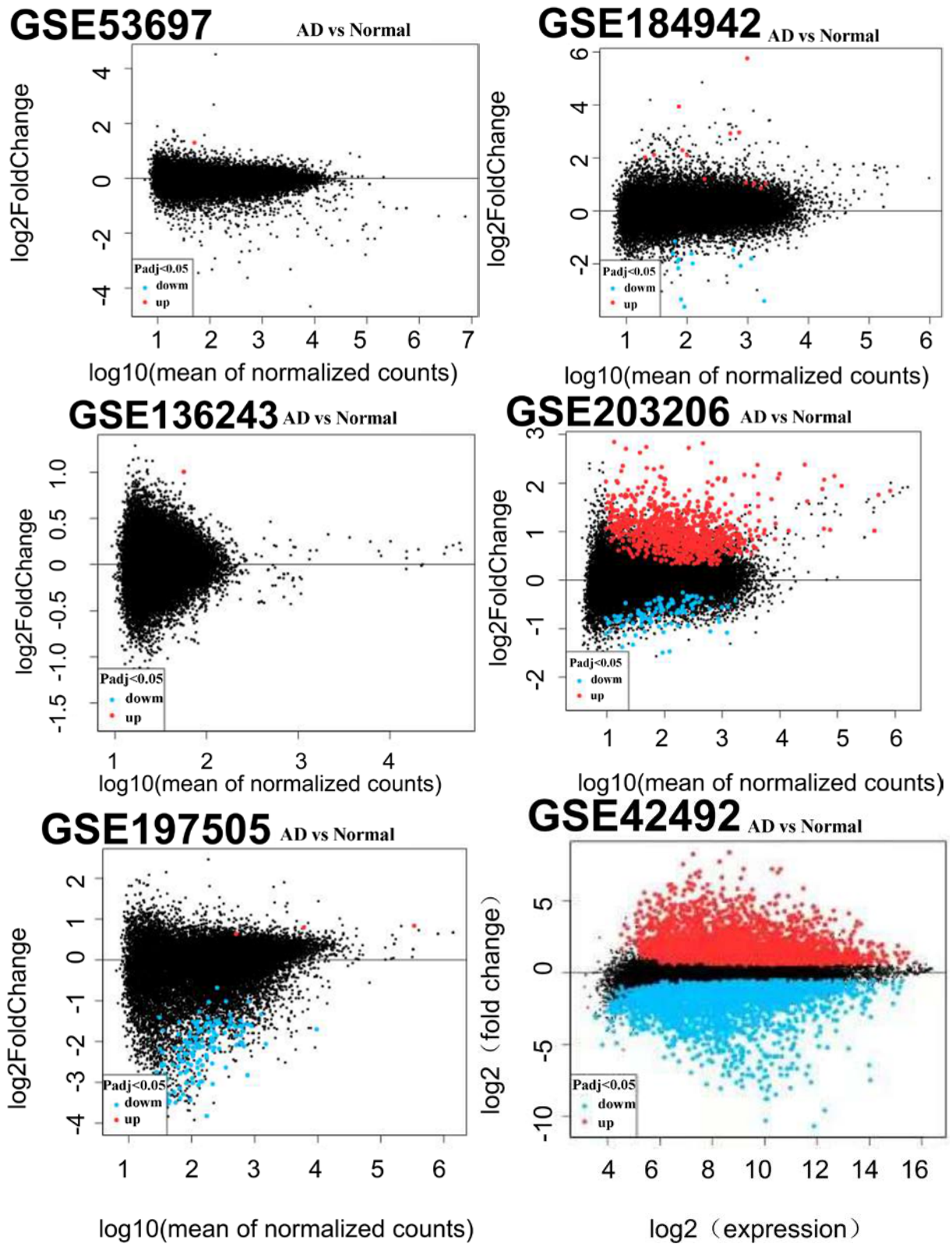


Figure 2. Upward and down-regulated relationship map of differential genes in the selected samples of NCBI

图 2. NCBI 所选择样本差异基因上下调关系图谱

共选择 GSE16759、GSE147232、GSE120584、GSE212623、GSE157239 中的 AD 样本与正常样本进行 miRNA 的差异表达分析。选择 GSE34879、GSE77666、GSE193391、GSE42492、GSE197505、GSE203206、GSE136243、GSE199258、GSE153284、GSE161199、GSE155567、GSE132903、GSE129146、GSE53697、GSE184942 中的 AD 样本与正常样本进行 mRNA 的差异表达分析。各数据集差异表达基因火山图如图 2 所示。

3.2. 筛选出的目标基因

将每个表达谱中筛选出的差异表达 miRNA 和 mRNA 分别取交集，选取重合的 miRNA 和 mRNA。得到在阿尔茨海默病中表达上调的 miRNA 与表达下调的 miRNA (图 3)。在铁死亡数据库 FerrDb 中下载与铁死亡有关的上调与下调基因，与重合 mRNA 取交集，得到目标 mRNA。

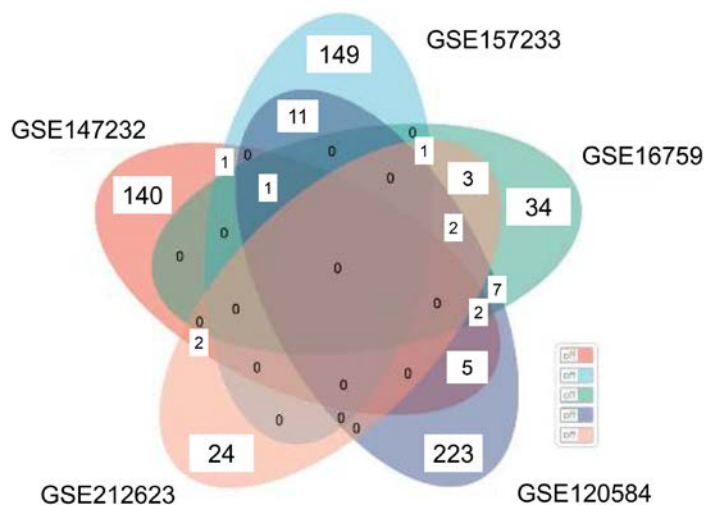


Figure 3. Venn relationship plots of miRNA screening from different datasets in NCBI
图 3. NCBI 中不同数据集中 miRNA 筛选的 venn 图

3.3. miRNA-mRNA 关系对的获取

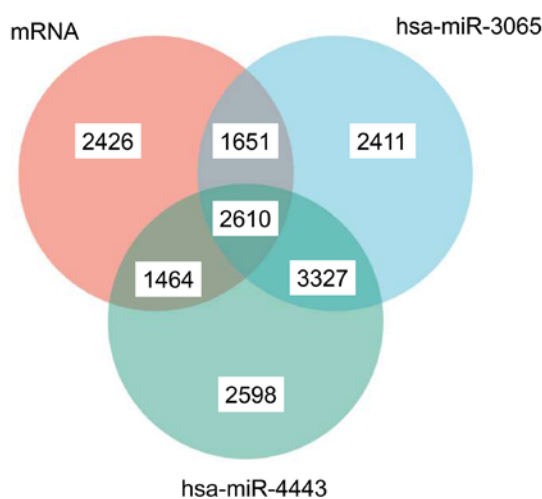


Figure 4. Venn plot of predicted mRNAs against mRNAs in the NCBI dataset

图 4. 预测 mRNA 与 NCBI 数据集中 mRNA 的 venn 图

使用 miRWalk3.0、miRTarbase 数据库对 miRNA 进行靶基因预测，得到 miRNA 的靶向 mRNA，最终选取两个平台分析重叠后的 mRNA。并依据上下调关系，将预测出的 mRNA 与上一步筛选出的目标 mRNA 取交集(图 4)。对于上调的 miRNA，取下调目标 mRNA 与预测 mRNA 取交集;对于下调的 miRNA，取上调目标 mRNA 与 mRNA 取交集，得到与 miRNA-mRNA 调控关系对。

Table 1. The resulting gene relationship pairs were finally collated

表 1. 最终整理得到的基因对

miRNA	靶向 mRNA
hsa-miR-3065 (AD 中下调)	NDRG1, PIK3CA, TF, SLC38A1, ATG16L1, SNX4, SOCS1, MAPK8, PRKAA2, HIF1A, IFNG, HMGB1, TNFAIP3, TLR4, ATF3, SNX5, DDR2 (AD 中上调, 促进铁死亡)
has-miR-4443 (AD 中上调)	PRR5, AKR1C1, SRC, TP63, CISD2, BRD4, SESN2, AIFM2, LAMP2, FXN, SUV39H1, ATF2, NEDD4L, TF, BRD3, NCOA3, TFAM, NUPR1, PARP12, CREB5, ASAH2, CHMP1A, CAMKK2, SOX2, MEF2C, MARCHF5, TRIB2, PDK4, PTPN18, ABCC5, FURIN (AD 中下调, 抑制铁死亡)

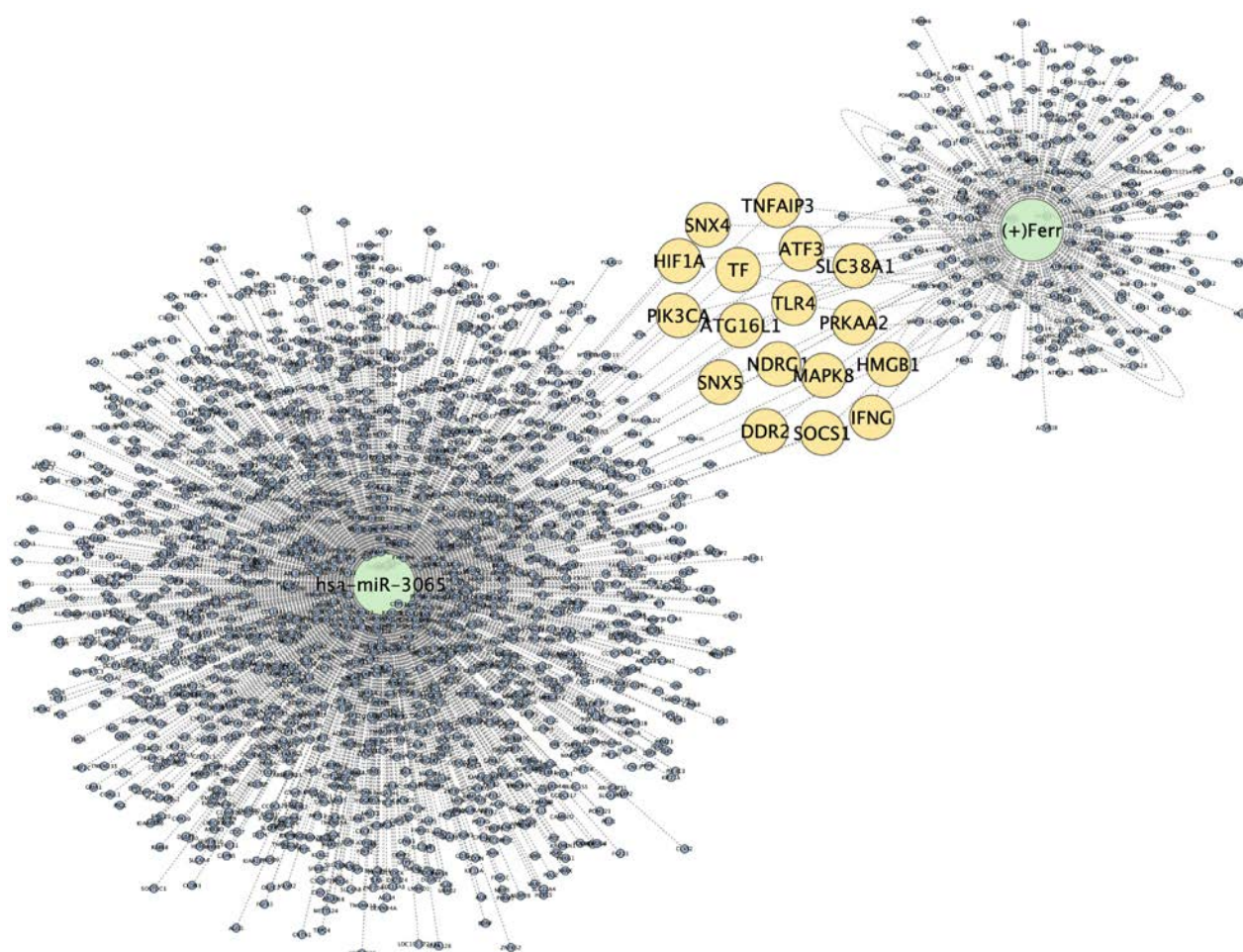


Figure 5. Gene relationship pairs that promote AD by promoting ferroptosis

图 5. 通过促进铁死亡而对 AD 起促进作用的基因对

通过筛选, 最终得到阿尔茨海默病铁死亡相关基因对共两类(表 1), 分别为 1) 通过促进铁死亡对 AD 起促进作用的基因对: hsa-miR-3065 在 AD 中下调, 其靶向调控基因 NDRG1, PIK3CA, TF, SLC38A1, ATG16L1, SNX4, SOCS1, MAPK8, PRKAA2, HIF1A, IFNG, HMGB1, TNFAIP3, TLR4, ATF3, SNX5, DDR 2 在 AD 中上调, 对铁死亡起促进作用(图 5); 2) 通过抑制铁死亡对 AD 起抑制作用的基因对: has-miR-4443 在 AD 中上调, 其靶向调控基因 PRR5, AKR1C1, SRC, TP63, CISD2, BRD4, SESN2, AIFM2, LAMP2, FXN, SUV39H1, ATF2, NEDD4L, TF, BRD3, NCOA3, TFAM, NUPR1, PARP12, CREB5, ASAH2, CHMP1A, CAMKK2, SOX2, MEF2C, MARCHF5, TRIB2, PDK4, PTPN18, ABCC5, FURIN 在 AD 中下调, 对铁死亡起抑制作用(图 6)。

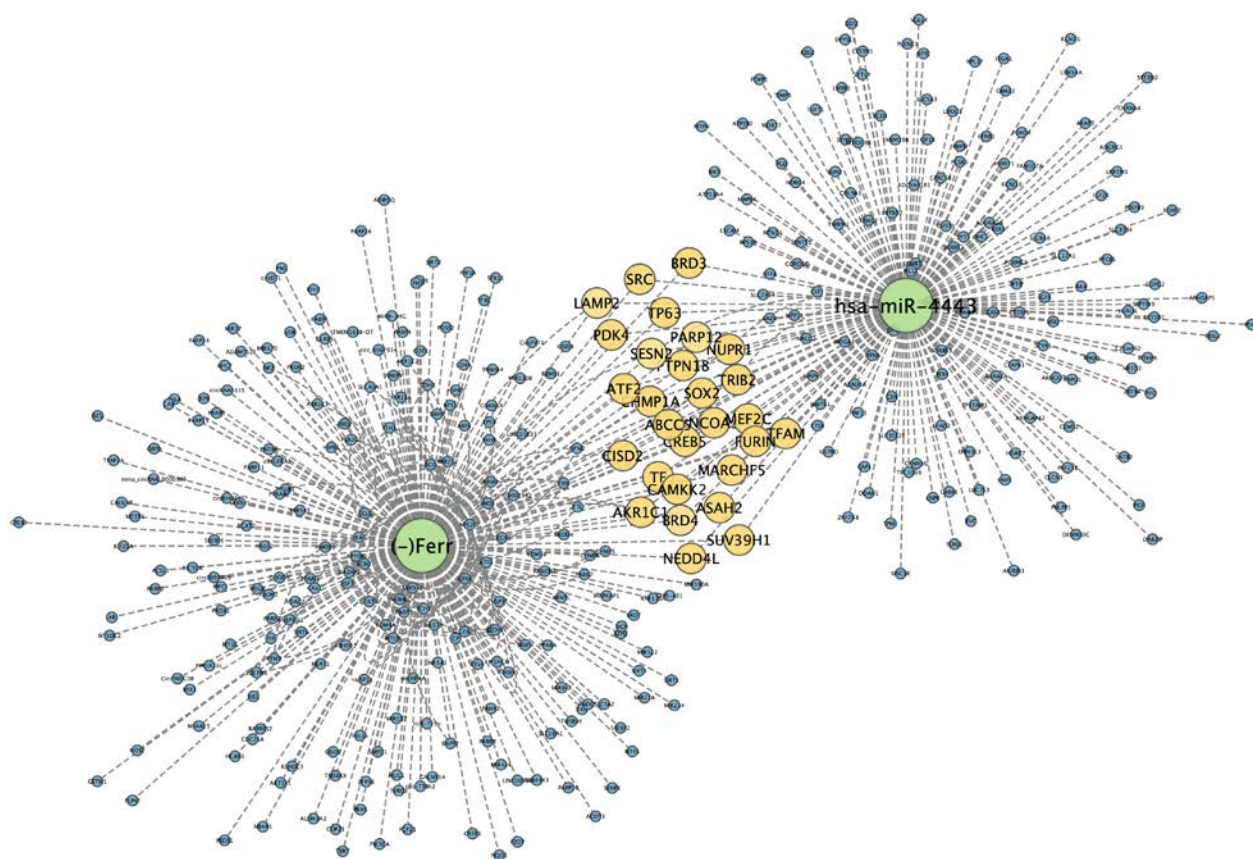


Figure 6. A gene pair that inhibits AD by inhibiting ferroptosis
图 6. 通过抑制铁死亡而对 AD 起抑制作用的基因对

4. 讨论

阿尔茨海默病是一种严重影响我国乃至全球老年人健康的疾病, 且近年来有年轻化的趋势。阿尔兹海默病的现状具有发病人数较多、诊断周期较长、治疗费用较高、诊疗难度较大的特点。

miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 参与转录后基因表达调控。miRNA 在生命过程中许多的重要进程里发挥重要作用, 包括早期发育, 细胞的增殖、凋亡、死亡, 脂肪代谢和细胞分化等[6]。mRNA 是一大类 RNA 分子, 它将 DNA 的遗传信息传递到核糖体, 作为蛋白质合成模板, 并决定基因表达蛋白产物肽链的氨基酸序列。RNA 聚合酶将初级转录物 mRNA (称为前 mRNA) 转录成为加工过的成熟 mRNA, 这种成熟的 mRNA 经过进一步翻译形成蛋白质[7]。有关系的

miRNA 与 mRNA 往往构成一组 miRNA-mRNA 关系对, 通过基因对的调控来对某些疾病、体征、结构、功能等方面起到调控作用。

神经细胞的死亡与阿尔茨海默病是密不可分的, 而铁死亡是依赖于细胞内铁的累积而引起毒性脂质过氧化物活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)升高的非凋亡细胞死亡形式[3]。有学者通过实验以及磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)验证, 在 AD 患者大脑的尾状核、苍白球及某些特定的皮质区域可以观察到铁积累[8], 而公认的 A β 沉淀学说也与铁积累有关[9], 因此, 铁死亡有可能是 AD 的一种重要发病机制。除此之外, 有研究表明, 铁死亡在创伤性脑损伤[10]、中风[11]、阿尔茨海默病[6]、帕金森病[12]和亨廷顿氏病等其他神经系统疾病中也起关键作用[13]。因此, 探究铁死亡与神经系统疾病的关系对于未来神经系统疾病的诊断与治疗有重要意义。此外, 有学者通过 R 软件的 Limma 软件包对数据集进行鉴定, 同时利用了 GO 富集分析, KEGG 富集分析和基因相互作用网络分析等生物信息学方法对二聚体的生物学功能进行探讨, 同时利用加权基因共表达网络分析(Weighted Gene Co-expression Network Analysis, WGCNA)将差异表达基因分析(Differential gene expression analysis, DEA)聚类成模块, 最终在 310 名阿尔茨海默病患者中鉴定、过滤, 得到 has-miR-4443 在神经退行性疾病中起上调作用[14]。此外, 还有学者在对阿尔茨海默病患者通过 ELISA 和 qRT-PCR 法检测了 AD 患者 18 种 miRNA 的表达水平, 发现 hsa-miR-3065 的差异表达较大[15], 而其他学者在进行阿尔茨海默病患者血浆外泌体 miRNA 的鉴定中, 通过对基因的深度测序, 筛选出了 20 种在阿尔茨海默病患者中具有显著差异表达的 miRNA, 其中包括 hsa-miR-3065 [16], 这些学者的研究与本实验的初步筛选结果相同, 为本实验后续探究该 miRNA 所调控的 mRNA 提供了理论依据, 同时使实验可信度更高。目前, 对于阿尔茨海默病, 主要的病理学说包括 β -淀粉样蛋白的沉积所导致的老年斑形成以及 p-Tau 蛋白所形成的神经元纤维缠结所致部分神经元的丢失以及死亡[17] [18], 但是国际上针对这两种发病机制所研制的大量靶向药物的实验均没有在临床上取得令人满意的效果[19], 因此, 近年来研究神经退行性疾病的学者们都在寻找阿尔茨海默病新的发病机制。铁死亡是近年来发现的一种调节性细胞死亡的方式, 是一种区别于细胞凋亡、坏死、自噬的, 具有铁依赖性的新型细胞程序性死亡方式, 这种方式由铁依赖脂质过氧化驱动, 是细胞代谢和氧化还原稳态失去平衡等多种因素共同作用下的结果[20]。众多研究表明, 铁死亡这种调节性细胞死亡的方式与阿尔茨海默病的发病有着密切的关系, 因此, 研究铁死亡是如何与阿尔茨海默病的发病建立相互关系的, 对于当下阿尔茨海默病的预防与治疗有着重要的意义。铁死亡作为一种细胞程序性死亡的方式, 其作用机制较为复杂, 但其作用一定会受到基因的调控, miRNA 与阿尔茨海默病的发生密切相关, 其调控的 mRNA 也影响着阿尔茨海默病的进程, 而铁死亡又受到 mRNA 的调控, 因此, 探寻在阿尔茨海默病与铁死亡中均有作用且作用方向相同的 miRNA-mRNA 关系对对于研究铁死亡调控阿尔茨海默病的基因机制有着重要意义。本实验通过生物信息学分析, 先筛选美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)中的阿尔茨海默病患者基因表达谱, 通过筛选得到在不同数据集中出现率较高的 miRNA 与 mRNA, 同时分类基因的上下调关系。之后通过广州医科大学与四川大学生命科学学院, 生物资源与生态环境教育部重点实验室共同开发的铁死亡数据库 FerrDb 中筛选对铁死亡起促进、抑制作用的不同基因集, 通过对铁死亡基因集与阿尔茨海默病数据集的基因进行重合筛选, 得到可能通过铁死亡影响阿尔茨海默病的基因关系对。包括在阿尔茨海默病中表达为下调的 miRNA 1 个及其靶向调控的在铁死亡进程中表达为上调的 mRNA 17 个、在阿尔茨海默病中表达为上调的 miRNA 1 个及其靶向调控的在铁死亡进程中表达为下调的 mRNA 31 个。通过一系列数据库的中样本的分析与整理, 本实验挖掘了与铁死亡及阿尔茨海默病有关的基因对, 为阐述铁死亡影响阿尔茨海默病发病的基因机制提供了数据支持。

综上所述, 本研究挖掘出的 miRNA-mRNA 基因对在阿尔茨海默病以及铁死亡中可能起到重要作用。在临床上, 本研究的结果有待进一步发掘, 可通过临床样本监测等手段来探究此基因对与阿尔茨海默病

或其他神经系统疾病的关系及它们之间的关联度的高低,为临床中对于神经退行性疾病的预防、诊断、靶向治疗药物开发等方面提供帮助。

基金项目

2023 年大学生创新创业训练项目(编号: S202310092024); 2023 年大学生创新创业训练项目(编号: XJ2023009); 河北省医学科学研究课题(编号: 20240254)。

参考文献

- [1] (美) M.R.格林, J.萨姆布鲁克, 主编. 分子克隆实验指南下原书[M]. 第 4 版. 贺福初, 主译. 北京: 科学出版社, 2017.
- [2] 管文斌, 刘新光, 赵炜. 铁死亡与衰老[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(1): 28-37.
- [3] 王杰, 吴蔚. 铁死亡与神经系统疾病[J]. 中国医药科学, 2023, 13(22): 26-29, 34.
- [4] Zhao, Q., Tao, Y., Zhao, K., *et al.* (2023) Structural Insights of Fe³⁺ Induced α -Synuclein Fibrillation in Parkinson's Disease. *Journal of Molecular Biology*, **435**, Article ID: 167680. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167680>
- [5] 李涛, 于志超, 赵静雯, 等. 铁死亡在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(5): 508-511.
- [6] 何海宁, 张微, 严峰, 等. 阿尔茨海默病引起的轻度认知功能损害的微小 RNA 表达谱的生物信息学分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(9): 1174-1183.
- [7] 沈义刚. MiR-31 在 PC12 细胞对神经系统相关靶基因 mRNA 调控研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医学院, 2010.
- [8] Dusek, P., Hofer, T. and Alexander, J. (2022) Iron Deposition in Neurodegeneration. *Biomolecules*, **12**, Article 714. <https://doi.org/10.3390/biom12050714>
- [9] Ayton, S., Fazlollahi, A., Bourgeat, P., *et al.* (2017) Cerebral Quantitative Susceptibility Mapping Predicts Amyloid- β -Related Cognitive Decline. *Brain*, **140**, 2112-2119. <https://doi.org/10.1093/brain/awx137>
- [10] 杨莉, 李坪, 吴海鹰, 等. 创伤性脑损伤大鼠模型中与铁死亡相关的基因探索[J]. 中国急救医学, 2022, 42(2): 154-158.
- [11] 朱蕊, 曾庆, 黄国志. 铁死亡与脑卒中[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(23): 3734-3739.
- [12] 王灿雨, 刘晓龙, 孙玉, 等. 铁死亡及其在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(10): 1801-1806.
- [13] 姚豆, 田首元, 郭志佳, 等. 铁死亡在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(4): 89-91, 102.
- [14] Ge, X., Yao, T., Zhang, C., *et al.* (2022) Human microRNA-4433 (hsa-miR-4443) Targets 18 Genes to be a Risk Factor of Neurodegenerative Diseases. *Current Alzheimer Research*, **19**, 511-522. <https://doi.org/10.2174/1567205019666220805120303>
- [15] Li, F., Xie, X.Y., Sui, X.F., *et al.* (2020) Profile of Pathogenic Proteins and MicroRNAs in Plasma-derived Extracellular Vesicles in Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Neuroscience*, **432**, 240-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.044>
- [16] Lugli, G., Cohen, A.M., Bennett, D.A., *et al.* (2015) Plasma Exosomal miRNAs in Persons with and without Alzheimer Disease: Altered Expression and Prospects for Biomarkers. *PLOS ONE*, **10**, e0139233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139233>
- [17] Gerrits, E., Brouwer, N., Kooistra, S.M., *et al.* (2021) Distinct Amyloid- β and Tau-Associated Microglia Profiles in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, **141**, 681-696. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02263-w>
- [18] 张研, 魏来. APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠中轴突异常与阿尔茨海默病的联系[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(11): 1525-1529.
- [19] 徐娟, 李晔. 铁死亡在阿尔茨海默病中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(7): 1129-1133.
- [20] Riegman, M., Sagie, L., Galed, C., *et al.* (2020) Ferroptosis Occurs through an Osmotic Mechanism and Propagates Independently of Cell Rupture. *Nature Cell Biology*, **22**, 1042-1048. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0565-1>