

• 综 述 •

阿尔茨海默病非编码 RNA 研究进展*

杨寰庆^{1,2}综述,王 涛^{1,2}审校(1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 200030; 2. 上海交通大学
阿尔茨海默病诊治中心 200020)**关键词:**阿尔茨海默病; 生物标志物; 非编码 RNA; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.007**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)06-0737-04

随着社会老龄化程度的加重,阿尔茨海默病(AD),俗称老年性痴呆,已成为威胁老年人健康的重要疾病^[1]。目前对 AD 尚无有效治愈方法,仅可通过药物改善其症状,因此需要进一步深入探究 AD 的发病机制,提高 AD 早期诊断水平,以尽早干预和治疗。有研究认为,非编码 RNA(ncRNA)在 AD 的发展过程中起了主要作用,人类基因组有超过 97% 的转录产物为 ncRNA,包括微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)以及环状 RNA(circRNA)等,在生命活动中有着广泛多样的生物功能^[2]。碱基长度为 20~24 个核苷酸的 miRNA 是研究得相对比较深入的一类小 ncRNA。近 2~3 年, lncRNA 受到人们的重视,已积累了一些相关研究成果,而 circRNA 作为一种新兴的内源性 ncRNA,也逐渐受到广泛关注。随着对 ncRNA 研究的深入,发现 AD 患者血液及脑脊液中某些 ncRNA 水平异常,并且一部分 ncRNA 通过调控淀粉样蛋白前体蛋白(APP) β 位点剪切酶 1(BACE1)、神经元的凋亡等多环节影响 AD 发生发展^[3-5]。因此,miRNA、lncRNA、circRNA 等 ncRNA 在 AD 的发病机制和诊断研究领域具有广阔的前景。本文对 ncRNA 与 AD 的发病机制以及作为生物标志物的可行性、临床价值以及未来的应用前景进行了综述。

1 阿尔茨海默病

AD 是老年人常见的神经系统变性疾病,是老年期痴呆中最常见的类型,主要以进行性认知功能下降和日常生活功能受损为主要临床表现,多伴有人格改变,发病率随年龄增加逐渐增高。AD 所致轻度认知功能损害(MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的一种认知功能损害状态,是老年期痴呆的临床前期,平均每年有 1%~2% 的普通老年人转化为 AD,而 MCI 老年人平均每年则有 10%~15% 发展为痴呆,其中绝大部分为阿尔茨海默病^[6-7]。AD 的病理特征主要表现为老年斑、神经元纤维缠结(NFT)、海马锥体细胞颗粒空泡变性和神经元缺失。AD 具体病因不明,目前普遍认为与脑内 β 淀粉样蛋白(A β)异常沉积有关。研究发现,细胞内微管相关蛋白 tau 蛋白过度磷酸化易聚集形成双股螺旋纤维,进而形成 NFT,破坏细胞骨架的稳定,产生神经毒性^[8]。而且越来越多的证据表明,脑组织内 ncRNA 的异常表达可通过多种途径影响阿尔茨海默病的发生和发展。

2 ncRNA 及其与 AD 的发病机制

2.1 miRNA miRNA 是长度为 20~24 个核苷酸的内源性

ncRNA,是一类可调节蛋白质表达转录的 ncRNA,广泛分布在中枢神经系统中,对神经发育、分化、成熟发挥也有重要调节作用,表达具有高度保守性、时序性和组织特异性^[9]。近年来,由于 miRNA 其片段短、相对分子质量小,能够通过血脑屏障等体内多种屏障结构,另外还由于在外周血液中有较为稳定的表达,采集创伤小、操作简单,已使其成为多种疾病诊断、治疗及预后监测的新型生物标志物^[10]。在细胞中,信使 RNA(mRNA)的 3'端非编码序列(3'-UTR)作为 miRNA 的靶基因与之相互作用,且 miRNA 在翻译后水平可通过抑制靶基因或降解靶基因来调节其表达的活性。已有研究发现 miRNA 不仅在 AD 患者死后的脑标本中表达异常,而且在 AD 患者的脑脊液和血液中也存有大量表达水平异常^[11]。越来越多的研究表明,miRNA 在 AD 相关基因的调控中发挥着重要作用,同时 miRNA 表达模式的变化也许是 AD 发生、发展和评估预后的重要指标。与 AD 相关的主要已知基因有 APP 基因、早老素 1 基因、早老素 2 基因和 ApoE ϵ 4 基因。AD 早期诊断的生物标志物包括 AD 患者脑脊液中磷酸化 tau 蛋白、总 tau 蛋白水平升高以及 A β 42 水平的下降^[12],AD 的发病还与炎症、凋亡、细胞周期异常、线粒体功能障碍、血管因素等多种因素也有关^[11]。miRNA 参与并调节 AD 的病理进程,如参与 APP 和 BACE1 的表达,tau 蛋白磷酸化和神经细胞凋亡等过程,A β 代谢和炎症、凋亡等基因都可能作为 miRNA 作用的靶点。由此可见,miRNA 的特异表达对 AD 的诊断不仅拥有大量的理论支持,而且有广阔的应用前景。

2.1.1 miRNA 与 APP APP 基因的过度表达而产生的 A β 斑块是 AD 最显著的病理特征,许多动物实验中都已证明多种 miRNA 与 APP 相关。在秀丽线虫的实验中,apl-1 作为一种 APP 类似物,它的功能在不同发育阶段受到 let-7 家族 miRNA 的基因调节^[13]。在大鼠原代海马神经元实验中证明 miRNA/RISC 途径可调节 APP 水平,海马神经元中的 Ago2 沉默增加 APP 蛋白表达水平,采用聚合酶链式聚合反应技术,运用定点突变的方法,最终证明了 miR101 的反应元件在 APP 3'-UTR 区抑制内源性 miR101 表达显著上调了 APP 蛋白水平,而免疫荧光和免疫印记分析技术证明慢病毒方法介导的过度表达的 miR101 显著降低了海马神经元 APP 和 A β 的表达水平^[14]。还有一些体外实验证实 miR106a、miR520c 以及 miR106 家族

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571298、81201030);上海市科学技术委员会项目(14411965000);上海交通大学科技创新专项资金资助项目(YG2014MS39)。

△ 通信作者,E-mail:wtshhwy@163.com。

的 miR17p、miR20a 和 miR106b 也可调控人类 APP 表达^[15]。

2.1.2 miRNA 与 BACE1 已知 BACE1 是调节 A β 生成的限速酶,在 A β 的生成过程中起重要作用,有研究者在 APP^{swe}/PS1 双转基因鼠 AD 模型中发现 BACE1 的蛋白水平与 miR298 和 miR328 呈负相关^[16]。也有研究者发现在 miR29c 过表达的转基因小鼠模型,发现 BACE1 的水平下降^[17]。以往研究发现 AD 患者死后的脑标本中 BACE1 在蛋白质水平表达上调,未发现在 mRNA 水平上调,进一步证实 miRNA 是在转录后而不是在 mRNA 水平调节基因的表达。发现 AD 患者 miRNA29a/b-1 水平明显下调,表明 BACE1 蛋白水平异常增高,提示散发性 AD 脑组织 BACE1 和 A β 的水平随特异性 miRNA 缺失而增加,特异性 miRNA 缺失直接促进 A β 的形成^[18],而且受 miR29a 调控的靶基因 NAV3 影响神经退行性过程,与 AD 的发病密切相关^[19]。

2.1.3 miRNA 与 tau 蛋白 NFT 与 AD 患者临床痴呆程度相关,随痴呆的发展而增多。NFT 的主要成分是成对螺旋丝,而成对螺旋丝的亚单位主要是过度磷酸化的 tau 蛋白。有研究发现,在基因转录完成之后,miR132 和 miR124 均可调节 tau 蛋白外显子 10 的剪接过程^[20]。另一项研究发现,miR15 可以通过对磷酸化酶活性的调节,从而影响 tau 蛋白的磷酸化过程和 NFTs 的产生^[21]。另有研究表明,双链 RNA 结合蛋白 R3D1,作为 miRNA 成熟的关键基因,其活性降低能显著增加 tau 蛋白的毒性。AD 患者脑中特殊的 miRNA 水平大量降低,可能影响 tau 蛋白的异常聚集,从而参与 AD 的发病过程^[22]。

2.1.4 miRNA 与突触 人脑复杂的神经元网络由突触组成,产生记忆的基本机制与突触数量、结构的调节及新突触的建立相关。大量的实验证实了 miRNA 对于突触的功能有重要作用,miRNA 可以通过调控突触可塑性相关蛋白的表达,影响突触可塑性,而且突触的活性可以诱导或抑制一些 miRNA 的表达^[23-24]。已证实海马化学性长时程增强(LTP)/代谢型谷氨酸受体依赖的长时程压抑(LTD)与空间性学习记忆关系密切,阻断 LTP / LTD 的产生将同时影响空间性学习和记忆能力。海马区 LTP 和 LTD 的诱导均可导致 miRNA 的表达上调,从而抑制突触内相关蛋白质的过度合成^[25]。

2.1.5 miRNA 对 AD 的诊断应用 就目前而言,AD 的主要研究领域是解剖病理学、影像学及脑脊液分析。近年来,对 AD 的生物信息学研究主要集中在基因表达数据的处理、基因调控网络的构建等方面,而 miRNA 的研究可能使其能成为早期发现和诊断 AD 的新型生物标志物。miRNA 发挥调控作用的场所主要在细胞内,但是它也可以通过细胞外排作用经外体进入细胞外液,从而在体液中维持相对稳定的水平^[26]。而且由于 miRNA 不仅活跃在细胞内,也在血液循环中存在,又被称为循环 miRNAs。因此相对于大脑组织活检这种具有侵入创伤性的操作,血液、脑脊液更被研究人员作为首选的样本选材。在 2012 年,Sheinerman 等^[27]首次证实了应用外周血 miRNA 对 AD 进行早期诊断的可行性。之后,逐渐开展了许多关于血液中 miRNA 在 AD 诊断中的应用的临床试验,不仅使用血浆作为样本来源,还扩展到使用全血、血清和白细胞等。使用循环 miRNAs 作为生物标志物具有以下优点:(1)它们与疾病密切相关;(2)血液样本具有微创性;(3)检测技术较容易;(4)血清表达稳定。这些优势表明循环 miRNAs 可能是诊断

AD 的潜在理想生物标志物。在一项有关阿尔茨海默病的研究中发现有 7 种 miRNAs (miR29b、miR181c、miR15b、miR146a、miR342-3p、miR191-5p、let-7d-5p)持续下调。另一项研究发现在 MCI 患者的血清中 miR-206 和 miR-132 较正常对照组的老年人明显上调,而 miR193b、miR130b、miR20a、miR296 和 miR329 在两组的比较中并没有明显差别。并且该研究表明,血清中较高的 miRNA206 和 miRNA132 表达水平与认知功能受损相关^[28]。还有研究证明,miR132 和 miR134 对神经元产生的效果相反:miR132 兴奋轴突生长而 miR134 抑制轴突生长^[29]。还有研究发现 miR107 在血浆中的表达量变化与认知相关的左侧前楔叶皮层厚度和左侧额叶表面积呈正相关^[30]。在众多 MCI 与健康对照老人的比较研究中,有研究发现 miR107 对区分 aMCI 患者和健康对照组具有 98.3% 的敏感度和 82.7% 的特异度^[31],有的发现 miR132 家族(miR128、miR132、miR874)敏感度达 84%—94%,特异度达 96%—98%^[29],有的发现 miR342-3p 敏感度(81.5%)和特异度(70.1%)最高^[32]。由于大部分的 MCI 患者会进展为 AD,因此可以推测这些生物标志物也可以用于早期 AD 检测。

2.2 lncRNA lncRNAs 是长度大于 200 个核苷酸的 ncRNAs。包括长基因间 ncRNA (lincRNA)、自然反义转录物(NAT)和重复 ncRNA 等。有研究利用染色质免疫共沉淀方法得到结果,发现多种 lincRNA 在脑组织特异性地表达,并且参与了许多重要的神经功能调节,如:脑组织老化、海马发育、寡突胶质细胞髓鞘合成、突触传递和多种转录因子的信号通路等^[33]。Faghihi 等^[34]报道了一种 lncRNA-BACE1 反义 RNA (BACE1-AS),在 AD 患者脑组织中表达增加。BACE1-AS 是一种保守的长约 2 kb 的 lncRNA,由 BACE1 基因的反义链转录得来的 lncRNA,由定位于 11 号染色体上的 BACE1 基因位点(11q23.3)对侧链转录生成,在 AD 患者的脑内处于高表达状态。BACE1-AS 通过其与 BACE1 的 mRNA 互补的区段与 BACE1 的 mRNA 相结合,从而增加 BACE1 的 mRNA 的水平。研究发现 BACE1-AS 在 A β 等外界刺激作用下表达明显升高。但 BACE1-AS 并没有像一般的 NATs 一样通过与编码基因形成二聚体抑制其 mRNA 的转录,相反地,BACE1-AS 遮盖了 miR-485-5p 在 BACE1 mRNA 上的结合位点,从而抑制了 miR-485-5p 对 BACE1 mRNA 的抑制作用,增加了 BACE1 mRNA 的稳定性,进而造成 BACE1 蛋白的高表达和 APP 通过 β 分泌酶途径产生更多的 A β 1-40 和 A β 1-42,然而不断生成的 A β 又可以反过来影响 BACE1-AS 的表达上调,从而形成正反馈循环,使 AD 患者脑内老年斑形成增多,加重病情的发展^[34-35]。BACE1-AS 除增加 A β 的产生,还可以促进 A β 的聚集。进一步我们还发现 BACE1-AS 还可以增 DHAI3 的细胞毒性,促进细胞的凋亡,甚至促进 Tau 蛋白的磷酸化,而 Tau 蛋白的磷酸化又与 AD 的另一个重要的病理标志——NFTs 密切相关。提示作为 lncRNA 之一的 BACE1-AS 很可能是 AD 发生发展中的关键因素^[36]。最近有报告已经提供了一个 lncRNA 通过与 miRNA 相互作用而发挥功能的作用机制模型,那就是 lncRNA 可充当竞争性内源 RNA (ceRNA) 而发挥作用^[37]。

2.3 circ RNA circRNA 是一类通过反向剪接方式形成的 ncRNA,因其剪接来源不同,主要分为外显子来源环状 RNA

和内含子来源环状 RNA。circRNA 通过外显子环化或内含子环化将 3' 和 5' 末端连接起来形成完整的环形结构, 不受 RNA 外切酶影响, 因而比线性 RNA 更稳定, 更具有保守性, 可在生物体中以多种类型大量存在^[38]。目前研究已证实, circRNA 作为一种 ceRNA 通过竞争性结合 miRNA 来调控各自的表达, 进而调控靶基因表达^[39], 也有报道称 circRNA 对 RNA 结合蛋白也有海绵的作用^[40]。有研究用 Northern 印迹杂交技术和圆度敏感的 RNA 探针核糖核酸酶 R 技术在散发性阿尔茨海默病患者海马 CA1 区中发现了 miRNA7-circRNA 系统错误调节的初步证据^[41]。泛素化蛋白连接酶(UBE2A)是一种噬菌蛋白, 可以将目的蛋白质多泛素化, 具有自体吞噬作用, 可清除 AD 的淀粉酶和中枢神经系统的炎症性退化, 但 AD 患者脑中 UBE2A 的表达量较健康老年人减少。AD 患者脑中还有 miR7-ciRS-7 存在, miR7 不仅丰富存在于人类大脑边缘系统, 还与相同解剖区域中的一类环状 RNA-ciRS-7 (又称 CDR1as) 关系密切。在 ciRS-7 是一种内源的 miR7 结合海绵, 含有超过 70 个 miR7 保守结合位点, 吸引、结合 miR7, 并对其起负调控作用, ciRS-7 的缺乏导致 miR7 的上调, 这些 miRNA-7 的大量存在会下调 miR7 敏感性 mRNA 靶标的表达, 可能导致 AD 相关的靶点如 UBE2A 下调, 故 ciRS-7 的增加可以是 AD 的相关基因表达下降的原因^[41-42]。

3 小 结

虽然目前已知 miRNA 通过转录后水平调控细胞蛋白质的表达, 在神经系统的生长发育、分化及功能执行中发挥重要的作用^[11], lncRNA 参与人类神经系统退行性疾病的相关研究取得了很大的进展, 对 circRNA 的研究也丰富了对 ncRNA 的了解。但许多研究都只是在起步阶段, 究竟是 miRNA 的异常表达导致 AD 发病, 还是 AD 病变继发 miRNA 异常改变, 即 miRNA 是怎样发生异常表达的, 这个问题目前还没有定论。lncRNA 在神经细胞中具有生理调节和病理改变的双重作用, 如何调节 lncRNA 的表达和作用, 并应用其治疗 AD, 为 AD 的治疗提供潜在的针对 lncRNA 相关发病机制的治疗靶点, 还需要进一步深入研究。circRNA 拥有广泛性, 保守性及组织特异性等特性, 这些性质都预示着它将有可能会成为一种新型高效的生物标志物, 但仍对其知之甚少。只有通过更多的深入研究全面了解 ncRNA 与 AD 发病的具体机制, 才能为探索通过调节 ncRNA 实现对 AD 病因治疗提供可能。同时还需要更多更大样本的对照研究与标准化的研究设计来重复验证先前的 ncRNA 与 AD 之间的研究结果。若想将 ncRNA 应用于 AD 的临床诊断还需优化实验中 ncRNA 的处理和检测方法。相信在不久的将来, 随着研究的进一步深入, 一定能够找到在 AD 诊断性试验中的灵敏度、特异度高的 ncRNA, 并拓展其潜在的应用价值。使其真正和其他技术一起应用于临床的辅助诊断, 作为 AD 生物标志物及早发现诊断 AD, 给 AD 患者的治疗提供更多新的方法和靶标。

参考文献

[1] Lendon CL, Ashall F, Goate AM. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics[J]. JAMA, 1997, 277(10): 825-831
 [2] Sevignani C, Calin A, Siracusa D, et al. Mammalian mi-

croRNAs: a small world for fine-tuning gene expression [J]. Mamm Genome, 2006, 17(3): 189-202.
 [3] Wang WX, Rajeev BW, Stromberg AJ, et al. The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1[J]. J Neurosci, 2008, 28(5): 1213-1223.
 [4] Long JM, Lahiri DK. MicroRNA-101 downregulates Alzheimer's amyloid- β precursor protein levels in human cell cultures and is differentially expressed[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(4): 889-895.
 [5] Nunez-Iglesias J, Liu CC, Morgan TE, et al. Joint genome-wide profiling of miRNA and mRNA expression in Alzheimer's disease cortex reveals altered miRNA regulation [J]. PLoS One, 2010, 5(2): e8898
 [6] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 240-246.
 [7] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183-194.
 [8] 乔娜娜, 王运良, 李金凤. 微小 RNA 调节与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(4): 117-119.
 [9] Fiore R, Siegel G, Schrott G. MicroRNA function in neuronal development, plasticity and disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1779(8): 471-478.
 [10] 郭瑞, 李璋, 戚元英, 等. 血液微小 RNAs 用于阿尔茨海默病的早期诊断研究[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2014, 2(4): 31-36.
 [11] Van den Hove DL, Kompotis K, Lardenoije R, et al. Epigenetically regulated microRNAs in Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(4): 731-745.
 [12] Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Trends Biotechnol, 2011, 29(1): 26-32.
 [13] Niwa R, Zhou F, Li C, et al. The expression of the Alzheimer's amyloid precursor protein-like gene is regulated by developmental timing microRNAs and their targets in *Caenorhabditis elegans* [J]. Dev Biol, 2008, 315(2): 418-425.
 [14] Vilardo Elisa, Barbato Christian, Ciotti Mariateresa, et al. MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons [J]. J Biol Chem, 2010, 285(24): 18344-18351.
 [15] Patel N, Hoang D, Miller N, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels [J]. Mol Neurodegener, 2008, 3(10): 1-6.
 [16] Boissonneault V, Plante I, Rivest S, et al. MicroRNA-298 and microRNA-328 regulate expression of mouse beta-

- amyloid precursor protein-converting enzyme 1[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(4):1971-1981.
- [17] Zong Y, Wang H, Dong W, et al. miR-29c regulates BACE1 protein expression [J]. *Brain Res*, 2011, 1395(2011):108-115.
- [18] Bert SH, Horre K, Nicola L, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/ β -secretase expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(17):6415-6420.
- [19] Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, et al. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010, 36(4):320-330.
- [20] Qi L, Hu Y, Zhan Y, et al. A SNP site in pri-miR-124 changes mature miR-124 expression but no contribution to Alzheimer's disease in a Mongolian population [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 515(1):1-6.
- [21] Finnerty JR, Wang WX, Hébert SS, et al. The miR-15/107 group of microRNA genes: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases [J]. *J Mol Biol*, 2010, 402(3):491-509.
- [22] Wang J, Gao Q, Wang Y, et al. Tau exon 10, whose missplicing causes frontotemporal dementia, is regulated by an intricate interplay of cis elements and trans factors [J]. *J Neurochem*, 2004, 88(5):1078-1090.
- [23] Vo N, Klein ME, Varlamova O, et al. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(45):16426-16431.
- [24] Konopka Witold, Kiryk Anna, Novak Martin, et al. MicroRNA loss enhances learning and memory in mice [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(44):14835-14842.
- [25] Park CS, Tang SJ. Regulation of microRNA expression by induction of bidirectional synaptic plasticity [J]. *J Mol Neurosci*, 2009, 38(1):50-56.
- [26] 胡勇博,任汝静.微小 RNA 在阿尔茨海默病诊断中的作用及其应用前景 [J]. *内科理论与实践*, 2015, 10(2):152-157.
- [27] Sheinerman KS, Umansky SR. Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7(150):1-10.
- [28] Xie B, Zhou H, Zhang R, et al. Serum miR-206 and miR-132 as potential circulating biomarkers for mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(3):721-731.
- [29] Sheinerman KS, Tsivinsky VG, Abdullah L, et al. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment: biomarker validation study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2013, 5(12):925-938.
- [30] Wang T, Shi F, Jin Y, et al. Abnormal changes of brain cortical anatomy and the association with plasma MicroRNA107 level in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8(112):1-10.
- [31] Wang T, Chen K, Li H, et al. The feasibility of utilizing plasma MiRNA107 and BACE1 messenger RNA gene expression for clinical diagnosis of amnesic mild cognitive impairment [J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(2):135-141.
- [32] Tan L, Yu JT, Tan MS. Genome-Wide Serum microRNA Expression Profiling Identifies Serum Biomarkers for Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(4):1017-1027.
- [33] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458(7235):223-227.
- [34] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase [J]. *Nat Med*, 2008, 14(7):723-730.
- [35] Faghihi Ali, Zhang M, Huang J, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function [J]. *Genome Biol*, 2010, 11(5):R56.
- [36] Ballard C, Gauthier S, Corbett A. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2011, 377(9770):1019-1031.
- [37] Memczak S, Jens M, Elefantioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495(7441):333-338.
- [38] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats [J]. *RNA*, 2013, 19(2):141-157.
- [39] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3):353-358.
- [40] Hentze MW, Preiss Thomas. Circular RNAs: splicing's enigma variations [J]. *EMBO J*, 2013, 32(7):923-925.
- [41] Lukiw J. Circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD) [J]. *Front Genet*, 2013, 4(307):1-2.
- [42] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges [J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384-388.

(收稿日期:2016-08-22 修回日期:2016-10-24)