



MicroRNA 在阿尔茨海默病发病机制中的作用

梁春联, 秦川

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 microRNA 通过转录后水平调控细胞的蛋白质表达, 在神经系统的发育、分化及功能行使中发挥着重要作用。阿尔茨海默病是一种以进行性认知功能障碍为特征的神经退行性疾病, 患者脑内 microRNA 的表达发生改变, 异常表达的 microRNA 可从多种途径影响疾病的发生与发展, 对 microRNA 在阿尔茨海默病中作用的研究不仅有利于疾病发病机制的诠释也有利于 microRNA 调控机制的探讨。

【关键词】 microRNA; 阿尔茨海默病; 神经退行性疾病; 基因调控

【中图分类号】 R541 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)06-0075-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.06.017

Role of microRNA in Alzheimer's Disease

LIANG Chun-lian, QIN Chuan

(Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Human Disease Animal Models Level-3 Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Through post-transcriptional regulation, microRNA can affect the expression of the proteins in the cell. MicroRNA play an important role in neuronal development, differentiation and normal function. In Alzheimer's disease the expression of microRNA is changed, the deregulated microRNA can affect the development of the disease in many aspects. Study on the role of microRNA in Alzheimer's disease not only benefit exploring the pathogenesis of the disease but also will lead to better understanding of the regulation effect of microRNA.

【Key words】 microRNA; Alzheimer's disease; Neurodegenerative disease; Genetic regulation

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, 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。主要病理特征为皮质神经元数量减少, 神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT), 老年斑沉积 (senile plaque, SP) 等。

miRNA 是一类长约 22 个核苷酸的内源性小分子 RNA, 由基因组转录生成。迄今为止, 已鉴定的 miRNA 多达上千种 (miRBase version 13.0, <http://miRNA.sanger.ac.uk>), 调控机体约 90% 以上的基

因表达, 据推测, 人体组织细胞内的每一个生理过程几乎均受 miRNA 的调控^[1]。miRNA 调控紊乱可能是人体多种疾病发生的潜在因素, 其中, miRNA 在神经生物学及神经退行性疾病中的作用也日益为研究人员所关注, 本文就 miRNA 与神经退行性疾病 AD 发生的相关研究进展做一综述。

1 miRNA 的生物合成

miRNA 编码基因在基因组中有多种存在形式:

[作者简介] 梁春联 (1975 -), 博士生, 研究方向: 神经系统退行性病变。Email: liangchunlian1@sina.com。

[通讯作者] 秦川, 教授, 博士生导师。Email: qinchuan@pumc.edu.cn。

单拷贝、多拷贝或基因簇等。在哺乳动物体内, 80% 的 miRNA 位于基因的内含子区, 而这些基因大多由 RNA 聚合酶 II 聚合生成, 因此, RNA 聚合酶 II 相关的转录因子参与调控 miRNA 的时空特异性表达模式。此外, 还有一些 miRNA 位于基因间隔区, 其转录活化由自身的启动子介导。miRNA 基因由 RNA 聚合酶 II 或 III 转录生成原始转录本 miRNA (pri-miRNA), 在细胞核内 pri-miRNA 经属于 RNase III 家族 Drosha 酶剪切生成长度约 70nt 核苷酸的发夹前体 miRNA (pre-miRNA), 随后 pre-miRNA 被核转运受体 exportin-5 由细胞核运送至胞浆, 后在 Dicer 酶的作用下, 被切割成 19 ~ 23 bp 的成熟的 miRNA, 成熟的 miRNA 同 RNA 沉默诱导复合物 (RISC) 结合, 通过不完全互补配对作用于 mRNA 的 3'UTR 区, 抑制 mRNA 的翻译或促使其脱腺苷酸化而加速降解。经数据库预测, 一种 miRNA 可调控上百种靶基因的表达, 反之, 一种 mRNA 也可同时接受若干种 miRNA 的协同调控。此外, miRNA 尚可调控转录因子及与其前体 pre-miRNA 剪切相关的蛋白质的表达, 从而在 miRNA 与其靶基因之间形成一个反馈调控机制, 由此可见机体 miRNA 调控网络的复杂性^[2]。

2 miRNA 在神经系统中的功能

人和啮齿类动物的脑组织富含 miRNA 的表达, 相对于其它器官而言, 脑组织中表达的 miRNA 种类更多, 水平也更高。Sempere 等^[3]通过 Northern 杂交发现了小鼠及人脑中特有的 miRNA: miR-9, -124a, -124b, -135, -153, -183, -219。小鼠及人脑中富含的 7 种 miRNA: miR-9, -125a, -125b, -128, -132, -137, -139, 然而, 人和老鼠胚胎的 miRNA 表达模式可能有所不同。

脑 miRNA 的表达受到精细的调控, 在脑发育过程中, miRNA 的表达有一定的时序性。如: miR-9, -125b, -181a 在胚胎发育初期低表达, 随着发育过程的演进表达增加, 在出生后逐渐减少。此外, 脑组织不同类型细胞有着不同的 miRNA 表达谱, 如: 有些 miRNA (miR-124, miR-128) 在神经元细胞中优势表达, 有些 miRNA (miR-23, miR-26, miR-29) 仅在星形胶质细胞中或少突胶质细胞中高表达^[4]。miRNA 在胚胎脑组织发育中的作用已得到了充分证实, 早期即通过 Dicer 酶缺失突变体证实了 miR-430 家族在斑马鱼及小鼠脑组织形态发生中起着重

要作用^[5]。

随着研究的进展, miRNA 在神经系统中的作用进一步得到了细化, 而对某种特异性 miRNA 生理功能的深入研究也逐步显示出 miRNA 与神经退行性疾病的潜在相关性, 如: miR-134 可影响树突棘的形成^[6], miR-124、miR-132 与轴突的生长有关^[7,8], 而轴突生长不良及突触结构的丧失均为 AD 发生的早期事件。此外, miRNA 还参与细胞周期及凋亡的调控^[9,10], 而 AD 患者脑内神经元的丢失与细胞周期紊乱及凋亡水平的增加紧密相关。另 Lukiw^[11]等还发现 AD 患者脑内 miR-146a 表达增加与其体内炎症及应激反应有关。由此可见, miRNA 可能通过多条途径影响 AD 的发生与发展。

3 AD 患者脑内 miRNA 表达谱的改变

早期对 miRNA 在神经退行性疾病中的作用主要是通过缺失 Dicer 的细胞或动物模型进行的, 如: 敲除 Dicer 酶的小鼠海马树突棘可发生与 AD 相似的变化^[12]。然而, 敲除 Dicer 是一种很粗略的实验方法, 因为其可导致细胞内所有 miRNA 成熟障碍, 此外, 敲除 Dicer 的动物模型所呈现出的表型不仅仅是 miRNA 缺失的后果, 因为除 miRNA 的剪切成熟之外, Dicer 还有其它的功能, 如: 参与小干扰 RNA 的合成、维持异染色质结构等。但这些研究结果至少表明脑内 miRNA 调控网络的异常是神经退行性疾病发生的一个潜在因素。

鉴于肿瘤发生中 miRNA 表达谱研究所取得的重大收获, 众多科研人员也展开了对散发性 AD 患者脑内 miRNA 表达谱的研究。Lukiw 等^[13]使用 DNA 芯片及 Northern 杂交的方法对胚胎、健康成年人及 AD 患者脑内海马区 12 种脑组织相关的 miRNA 的表达进行了分析, 结果发现 AD 患者脑内 miR-9, miR-125b, miR-128 的表达升高, 而 miR-124a 的表达降低。之后, Hebert^[14]等对同龄对照及散发性 AD 患者大脑颞叶皮质区 miRNA 的表达进行了检测, 结果显示 AD 患者脑内有 13 种 miRNA 的表达显著降低, 经数据库比对后发现在这 13 种 miRNA 中, 有 7 种具有与 AD 相关的靶基因, 即: miR-15a, 29b-1, 9, 19b 与 BACE1 的 3'UTR 有结合位点; miR-let-7, 101, 15a, 106b 与 APP3'UTR 有结合位点; miR-9 与 PS1 的 3'UTR 有结合位点。

对 AD 患者疾病早期脑及脑脊液中 miRNA 表达谱的分析显示, 除已知的作用机制外, miRNA 还

可通过一些新的途径来影响 AD 的发生,如:氧化应激、胰岛素抵抗、天然免疫等。研究发现^[15],AD 患者海马区 mir-423 的表达上调,小脑 mir-98 的表达下调,而这两种 miRNA 均可调控异柠檬酸脱氢酶(IDH2)的表达, IDH2 表达的降低与氧化应激的耐受性有关,这部分说明了脑不同部位对 AD 病理损伤的易感性(AD 的病理损伤主要发生在海马、皮质和皮质下区,而小脑相对较轻)。另外,该研究还发现在 AD 患者脑脊液中有 6 种 miRNA 呈差异性表达,这提示 miRNA 有望成为疾病诊断的一种新的生化标记。目前,对患者脑脊液中 A β 、总 tau 蛋白及磷酸化 tau 蛋白等分子的含量的检测表明其具有高度的可重复性,然而,miRNA 能否同上述指标一起作为 AD 早期诊断的分子标记物,尚有待进一步的研究。

最近,有研究人员通过芯片对 AD 患者大脑皮质 miRNA 及 mRNA 的表达谱同时进行了检测^[16]。在差异表达的 miRNA 及 mRNA 中,有些 miRNA 与靶基因 mRNA 负相关,这些 miRNA 多参与调控 RNA 的剪切及翻译延长。而意外的是有些参与调控碳水化合物、脂肪酸代谢以及蛋白质重构的 miRNA 的表达与其靶基因 mRNA 的表达呈正相关,这与传统的 miRNA 对靶基因的负调控作用相悖,然而,结合细胞周期阻滞时 miRNA 可活化靶基因表达的报道^[17],研究人员推测 miRNA 对靶基因的活化作用可能不仅是促进其翻译,还可能与增强 mRNA 的稳定性有关。这些研究拓展了人们对 miRNA 功能的认识,说明了在不同的细胞状态和不同生理病理环境下 miRNA 可能具有不同的调节作用。2010 年另有篇文献报道^[18]对早期 AD 患者颞叶皮质区灰质和白质 miRNA 的表达谱分别进行了检测,并对差异表达的 miRNA 与 AD 病理特征-神经纤维缠结及老年斑的相关性进行了对比分析,表明灰质区一系列 miRNA(如:mir-15, 107 及 mir-29 家族)的下调与老年斑的数量紧密相关,即:灰质 miRNA 的异常表达可能是导致 AD 病理改变的因素之一。

综上,迄今为止尽管已有多篇文献报道 AD 患者脑内 miRNA 表达谱的改变,然而,其结果之间缺乏一致性。这归因于在脑 miRNA 表达谱的分析中,技术方法的重要性,如:组织标本的来源、处理、病理损伤的程度、RNA 的分离、芯片检测技术及后续的数据分析等。需注意的事项有:①取材部位,脑组织由多种细胞类型构成,而不同细胞类型中

miRNA 的表达谱不同,因此,取材差异会导致标本的细胞成分发生变化从而影响试验结果的可靠性;②标本来源,需注意女性患者和男性患者的疾病特征及 miRNA 表达谱均有不同。③操作过程中 miRNA 的降解也是需要考的重要因素。

4 miRNA 调控 AD 致病基因的表达

至今,已有多篇文献报道 BACE1 的表达受 miRNA 的调控。Wang 等报道^[19],与同龄对照相比,AD 患者脑内 mir-107 的水平显著降低,此外,他们检测到在 BACE1 mRNA 的 3'UTR 区存在有 mir-107 的结合位点,在疾病进展中,随着 mir-107 的降低,BACE1 蛋白水平呈增高趋势。同年,Hebert^[14]也报道发现 mir-29a, mir-29b-1, mir-9 能够在体外调节 BACE1 的表达、 β 内分泌酶的活性及 A β 肽的产生。对临床伴有 BACE1 蛋白水平异常增高的 AD 患者脑内 mir-29a, mir-29b-1 的检测发现其表达显著降低。值得注意的是上述两项研究均表明:miRNA 的降低并不与脑组织特定区域的疾病易感性相关,即:AD 患者脑内运动皮层区 mir-107 的表达、小脑 mir-29a/b 的表达也是减少的,这说明虽然这两种 miRNA 降低可诱发 BACE1 高表达,但其并非导致脑特定区域对疾病易感的因素。Boissonneault 等^[20]通过细胞试验证实 mir-298、mir-328 也可调控 BACE1 的表达,而 AD 模型小鼠海马区 miRNA 的检测结果显示 mir-298、mir-328 的表达降低,表明其抑制作用的丧失是导致 BACE1 蛋白表达增加的因素之一。

除 BACE1 外,APP 也是 miRNA 靶向调控分子之一。据数据库预测分析,APP mRNA 3'UTR 区存在多个 miRNA 的潜在结合位点。研究表明^[21]miR-106a, miR-520c 可负向调控 APP 的表达,细胞水平实验表明,miR-106a, miR-520c 过表达时可使 APP 蛋白水平降低约 50% 左右。另有研究报道^[22],miR-106b 也可调节 APP 的表达,同时,该研究人员还发现 AD 患者颞叶皮质区 miR-106b 的表达降低可能为 AD 发病的诱因之一。最近,有文献报道^[23]mir-101 可调控 APP 的表达,原代培养的海马神经元细胞试验表明,miR-101 的表达与 APP 蛋白水平负相关,并证实其可能为炎性细胞因子 IL-1 β 影响 APP 蛋白水平的机制之一。同时,对 AD 模型鼠(SAMP8)的研究发现其 mir-16 的表达显著降低^[24],体内外试验均表明 mir-16 高表达可显著降低

APP 的蛋白水平,表明模型鼠体内 APP 的聚集与 mir-16 的表达降低相关。

值得注意的是,尽管目前对于 miRNA 在 AD 发病机制中作用的探讨已取得了一定的进展,但相关方面的研究还存在有一定的局限性:1) 动物模型在疾病发病机制中的研究具有重要的价值,然而鉴于人体功能的特异性及复杂性,其结果并不能直接类推到人体内。2) 每种 miRNA 可靶向调控多种基因的表达,集中研究针对一种靶基因的作用虽有利于研究工作的进行,但这无疑忽视了 miRNA 改变后的总体效应,即:上百种靶蛋白表达的改变,而这些改变的靶蛋白如何协同调控机体的功能尚有待进一步的研究。3) 组织细胞内同时表达有多种 miRNA,这些 miRNA 协调一致共同发挥作用,聚焦单一 miRNA 的作用就如同针对单一靶蛋白研究一样,会混淆其生物效应的真实性。4) 目前研究中多通过转染使细胞高表达某种 miRNA,继而研究其功能,然而,人为的高表达 miRNA 会使其与细胞内源性表达的 miRNA 发生竞争(如:使内源性 miRNA 与 RISC 的结合几率降低),导致内源性 miRNA 靶基因的表达增加。

此外,在研究 miRNA 在 AD 发病机制中作用时,还有问题尚需探讨:导致 AD 患者脑内 miRNA 异常表达原因是什么?其改变是疾病发生的诱因还是继发事件?研究人员推测其合理的解释有两方面:1) 随着机体的老化及功能状态的减退,miRNA 的合成及加工成熟发生障碍,miRNA 表达水平改变成为疾病的诱发因素。2) 其它始动因素导致疾病的发生,神经毒性蛋白生成并影响 miRNA 的表达,继而其靶蛋白表达发生改变(如:APP、BACE1),而反过来,靶蛋白含量的改变又可进一步影响 miRNA 的表达,从而形成恶性循环促进疾病的演进及发展。

Lukiw 等^[25]通过实验对这一推论给与了验证:用硫酸铝铁处理原代培养的神经元细胞,诱导细胞 ROS 的产生。7 天后对细胞中 miRNA 进行分析,结果发现,在产生 ROS 的细胞中出现一系列表达上调的 miRNA:miR-9、miR-125、miR-128,而如前所述这些 miRNA 在 AD 脑中表达上调。这一发现说明氧化应激可通过改变 miRNA 的表达来影响神经系统的功能和退行性变的发生。最近,又有文献报道^[26]A β 肽可影响细胞及体内 miRNA 的表达。将原代培养的小鼠海马神经元细胞经 A β 肽处理后,检测其

miRNA 的表达,结果发现 47% 的 miRNA 表达降低,18% 的 miRNA 表达增加,其中,下调最显著的 miRNA 的表达(mir-409-3p、361、20b、181c、148b)可降低 4 倍左右,而对 APP23 模型鼠海马区 miRNA 的检测也在体内证明了这一点。

结语及展望

随着研究的进行,新的 miRNA 不断的被分离鉴定出来,对已鉴定的 miRNA 在神经系统发育、正常功能及疾病状态时表达模式的研究将具有重要的意义。而鉴于脑组织的多细胞类型成分及解剖和功能结构域的复杂性使得这一工作的开展具有一定的难度,但联合使用原位杂交及其它技术(如免疫组化)来鉴定细胞类型及组织区域表达方式可望为其提供帮助。

鉴于 miRNA 在 AD 发病机制中作用的逐步揭示,通过寡核苷酸抑制或高表达 miRNA 有望成为疾病治疗的新途径,然而,其实际应用尚面临着一定的挑战:1) 一种 miRNA 可在多大程度上调控哪些蛋白的表达有待探讨;2) 细胞内 miRNA 自身的表达调控及反馈调控机制尚不明了;3) 如何克服血脑屏障在脑内抑制或高表达 miRNA 有待新的技术支持,此外,相关的生物利用度及毒性也是需要考虑的问题。

基于 miRNA 在神经系统发育、分化及突触生成等方面的研究成果,miRNA 在 AD 中的研究价值日益凸显,筛选与疾病相关的 miRNA 及其靶基因和相应的蛋白表达的改变仍将是该领域的研究焦点。随着年龄的老化及细胞分裂的进行,机体 miRNA 的合成、代谢及功能也有可能发生一系列的变化,而对这一过程的深入了解将有助于其在 AD 等老年性疾病中作用的探讨。此外,基因 3'UTR 区的多态性也可能与 AD 患者脑内 A β 肽聚集等病理变化相关,因为 3'UTR 的多态性有可能会增加或减少 miRNA 的靶向作用位点,因此,进一步鉴定致病基因(如:APP 等)3'UTR 区 miRNA 结合位点的遗传多态性将有望为 AD 发病机制提供新的诠释。

参考文献:

- [1] Miranda KC, Huynh T, Tay Y, et al. A pattern based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes[J]. Cell. 2006, 126(6): 1203 - 1217.
- [2] Sylvestre Y, et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop[J]. Biol. Chem. 2007, 282(4): 2135 - 2143.

- [3] Lorenzo FS , Sarah F , Ian PR , et al. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation [J]. *Genome Biology*. 2004 , 5 (3) : R13. 1 - 13. 11.
- [4] Smirnova L , Grafe A , Seiler A , et al. Regulation of miRNA expression during neural cell specification [J]. *Eur J Neurosci*. 2005 , 21 (6) : 1469 - 1477.
- [5] Davis TH , et al. Conditional loss of Dicer disrupts cellular and tissue morphogenesis in the cortex and hippocampus [J]. *Neurosci*. 2008 , 28 (17) : 4322 - 4330.
- [6] Schrott GM , et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development [J]. *Nature*. 2006 , 439 (7074) : 283 - 289.
- [7] Yu JY , et al. MicroRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation [J]. *Exp Cell Res*. 2008 , 314 (14) : 2618 - 2633.
- [8] Vo N , Klein ME , Varlamova O , et al. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 , 102 (45) : 16426 - 16431.
- [9] Carleton M , et al. MicroRNAs and cell cycle regulation [J]. *Cell Cycle*. 2007 , 6 (17) : 2127 - 2132.
- [10] Xu P , et al. MicroRNAs and the regulation of cell death [J]. *Trends Genet*. 2004 , 20 (12) : 617 - 624.
- [11] Lukiw WJ , Zhao Y , Cui JG. An NF- κ B-sensitive microRNA-146a-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells [J]. *J Biol Chem*. 2008 , 283 (46) : 31315 - 31322.
- [12] Davis TH , et al. Conditional loss of Dicer disrupts cellular and tissue morphogenesis in the cortex and hippocampus [J]. *J Neurosci*. 2008 , 28 (17) : 4322 - 4330.
- [13] Lewis J , Dickson DW , Lin WL , et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP [J]. *Science*. 2001 , 293 (5534) : 1487 - 1491.
- [14] Hébert SS , Horré K , Nicolai L , et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/ β -secretase expression [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 , 105 (17) : 6415 - 6420.
- [15] Cogswell JP , Ward J , Taylor IA , et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2008 , 14 (1) : 27 - 41.
- [16] Nunez IJ , 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.
- [17] Hensley K , Carney JM , Mattson MP , et al. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 , 91 (8) : 3270 - 3274.
- [18] Wang WX , Huang Q , Hu Y , et al. Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter [J]. *Acta Neuropathol*. 2010 , 121 (2) : 193 - 205.
- [19] Wang WX , Rajeev BW , Stromberg AJ , et al. The expression of miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of B-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 [J]. *Neurosci*. 2008 , 28 (5) : 1213 - 1223.
- [20] 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]. *Biol Chem*. 2009 , 284 (4) : 1971 - 1981.
- [21] Patel N , Hoang D , Miller N , et al. MicroRNAs can regulate human APP levels [J]. *Molecular Neurodegeneration*. 2008 , 3 (1) : 10 - 15.
- [22] Hébert SS , Horré K , Nicolai L , et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression [J]. *Neurobiology of Disease*. 2009 , 33 (3) : 422 - 428.
- [23] Vilardo E , Barbato C , Ciotti M , et al. MicroRNA-101 Regulates Amyloid Precursor Protein Expression in Hippocampal Neurons [J]. *J Biol Chem*. 2010 , 285 (24) : 18344 - 18351.
- [24] Liu W , Liu C , Zhu J , et al. MicroRNA-16 targets amyloid precursor protein to potentially modulate Alzheimer's-associated pathogenesis in SAMP8 mice [J]. *Neurobiol Aging*. 2010 , Epub ahead of print.
- [25] Lukiw WJ , Pogue AI. Induction of specific microRNA (miRNA) species by ROS-generating metal sulfates in primary human brain cells [J]. *Inorg Biochem*. 2007 , 101 (9) : 1265 - 1269.
- [26] Schonrock N , Ke YD , Humphreys D , et al. Neuronal microRNA deregulation in response to Alzheimer's disease amyloid-beta [J]. *PLoS One*. 2010 , 5 (6) : e11070.

(修回日期)2010-12-20