

基于多组学技术的阿尔茨海默病研究进展

金贺 王蓉

100053 北京,首都医科大学宣武医院中心实验室

通信作者:王蓉, Email: rong_wang72@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.09.001

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是严重威胁健康的老龄化疾病,其难点在于发病机制复杂、病因未明,缺乏有效干预手段。利用多组学技术从基因到代谢层面探索AD发生、发展的时空变化规律,或可为识别AD危险因素、发现早期生物标志物,锁定早期干预窗口以及制订有效干预靶点提供证据。现通过总结AD在多组学技术方面的研究进展,旨在为相关研究提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 基因组学; 转录组学; 表观遗传组学; 蛋白质组学; 代谢组学; 微生物组学; 综述

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2403504); 国家自然科学基金(82160258); 广西自然科学基金(2023GXNSFBA026173); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20220139-7-4)

Research progresses of Alzheimer disease based on multi-omics technology Jin He, Wang Rong
Department of Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Corresponding author: Wang Rong, Email: rong_wang72@aliyun.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a serious threat to healthy aging. The difficulty lies in its complicated pathogenesis, unknown etiology and lack of effective intervention means. The use of multi-omics technology to explore the spatio-temporal variation rules in the occurrence and development of AD from the gene level to the metabolic level may provide evidence for identifying risk factors, discovering early biomarkers, targeting early intervention time windows, and formulating effective intervention targets. In this paper, we summarize the research progresses of multi-omics technology in AD, aiming to provide references for the related research.

【Key words】 Alzheimer disease; Genomics; Transcriptomics; Epigenomics; Proteomics; Metabolomics; Microbiomics; Review

Fund programs: National Key R&D Program of China (2022YFC2403504); National Natural Science Foundation of China (82160258); Guangxi Natural Science Foundation (2023GXNSFBA026173); Guilin Scientific Research and Technology Development Plan Project (20220139-7-4)

国家统计局2023年数据显示,我国60岁及以上人口为2.8亿,约占总人口的19.8%,已经快速进入了深度老龄化社会,与之相伴随的是老龄相关的失能和疾病快速增加^[1]。AD是最常见的CNS退行性疾病(占老年痴呆的60%~70%),患者从记忆力下降,逐渐进展为失语、失认,最终丧失日常行为能力^[2]。我国60岁以上人群痴呆患病率约为6.04%,其中AD约为3.94%,已严重威胁老年人的生活质量^[3]。2018年,美国国家老年研究所和美国阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)将AD从患者无法觉察的大脑变化发展到记忆障碍并最终导致痴呆的过程定义

为AD连续病程,并分为3个阶段,分别为临床前期(preclinical AD, preAD)、轻度认知功能障碍期(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆期。目前认为,MCI和preAD阶段是早期预防、诊断和治疗的重要窗口期^[4]。

AD病程的最终阶段即痴呆期,其主要脑内病理特征为 β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)沉积形成的老年斑、Tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)以及脑萎缩。MCI阶段患者脑内同样存在AD病理改变,并出现轻微的认知功能减退症状,如记忆、语言和思维问题等,但未达到痴呆诊断标准,患者日常能力未受到明显

影响。preAD阶段患者脑内可检测到A β 沉积和(或)Tau蛋白病理,但却没有发生明显的认知损害。但目前存在的主要问题是MCI和preAD阶段的患者专科就诊率低、脑脊液和影像学检测覆盖率低以及统一的用药方式,必然导致对有些患者有效而对另一些患者无效^[5]。鉴于此,开发一套更普适的AD早期检测手段至关重要。近年来,得益于高通量测序技术和质谱技术的发展以及数据处理知识体系的完善,通过多组学对大规模人群以及处于不同病程阶段的大规模样本进行标志物的分析、鉴定和验证,有望精确寻找到AD发病的共同原因和个体原因,实现AD早期防治。

一、多组学与AD

按照数据类型不同,多组学分为两类,一类是以测序技术为基础的基因组学、转录组学、表观遗传组学与微生物组学;另一类是依赖于质谱技术的蛋白质组学和代谢组学。测序技术的发展使测序通量提升、序列读长增加、测序时间和测序成本降低,质谱技术的发展也使得数据准确度和通量增加,这促进了组学技术在科研及临床中的大规模应用。NIA-AA于2023年7月^[6]在阿尔茨海默病协会国际大会上公布了新的AD诊断标准(草案),该文件对2018年^[4]研究框架文件进行了更新,将生物标志物分为三大类,具体如下:(1)AD核心生物标志物;(2)在AD发病机制中起重要作用但也参与其他神经变性疾病的非特异性生物标志物;(3)常见的非AD并发病理的生物标志物。此外,最新框架还增加了血液生物标志物的建议。

目前已明确的AD致病基因包括早老素1(presenilin-1, *PSEN1*)基因、早老素2(presenilin-2, *PSEN2*)基因、淀粉样前体蛋白基因(amyloid precursor protein, *APP*)、载脂蛋白E $\epsilon 4$ 基因(apolipoprotein E $\epsilon 4$, *APOE- $\epsilon 4$*)。脑脊液和血液生物标志物包括A β 相关标志物(A β 40、A β 42、A β 42/A β 40)、Tau相关标志物(T-tau、P-tau、P-tau181、P-tau217)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)及神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain protein, NFL)等。散发性AD占AD的95%,其危险因素和发病机制是个体基因、环境与生活习惯差异共同作用的结果,因此单一或某几个生物标志物难以对AD进行全面诊断^[7]。多组学技术可覆盖不同时空维度,从多层次提供大量数据,是研究复杂疾病的有效手段。随着多组学技术的进展和信息分析手段的进步,采用经过验证的生物标志物越来越成为AD早期诊断

的关键工具。

二、AD相关的多组学研究

1. 基因组学:基因组学最早由美国遗传学家Thomas H. Roderick于1986年提出,是研究生物基因组组成、结构、功能、进化、定位和编辑及其对生物体影响的交叉生物学学科^[8]。AD的基因组学研究包括基于家系的连锁分析、基于病例对照的特定候选基因关联分析、全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)和全外显子测序(whole exome sequencing, WES)等分析手段。基于家系的连锁分析鉴定出了家族性早发型AD的3个致病基因*APP*、*PSEN1*及*PSEN2*^[9-10]。基于病例对照的特定候选基因关联分析鉴定出了散发性AD遗传易感基因*ApoE*,其风险等位基因 *$\epsilon 4$* 在多个不同人群的独立研究中均得到重复验证^[11-12]。2013年,国际阿尔茨海默病基因组项目(International Genomics Consortium, IGAP)报道了GWAS的标志性研究成果,除*ApoE $\epsilon 4$* 外,发现并确认了I型补体受体(complement receptor 1, *CR1*)、桥连整合因子1(bridging integrator 1, *BINI*)、CD2关联蛋白(CD2-associated protein, *CD2AP*)等20个基因座的遗传变异与欧洲人群AD风险相关^[13]。近年来,更大规模的AD GWAS研究不断验证了IGAP报道的这些GWAS易感基因与风险位点,并补充了解整合素金属蛋白酶10(recombinant A disintegrin and metalloprotease 10, *ADAM10*)、人组蛋白乙酰转移酶8(lysine acetyltransferase 8, *KAT8*)、血管紧张素转化酶3(angiotensin converting enzyme 3, *ACE3*)等数十个AD风险基因^[14-16]。WGS与WES研究在探索致病风险高的稀有突变基因方面成果显著,引发髓性细胞受体表达2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, *TREM2*)、UNC5轴突生长诱向因子受体C(UNC-5 netrin receptor C, *UNC5C*)、ATP结合盒亚家族A成员7(ATP binding cassette subfamily A member 7, *ABCA7*)等基因的稀有变异被报道可显著增加AD患病风险^[17-18]。基因组学揭示了AD全面的易感基因谱,验证了AD发病较高的异质性,而易感基因参与的调控通路也为AD发病机制探索和药物研发提供了重要依据^[19]。在基因组学的基础上,广义的功能基因组学研究即转录组、蛋白质组、表观组、代谢组、微生物组等也为AD提供了更多层面的数据。

2. 转录组学:转录组是指一个细胞内或某一种细胞类群中所有RNA分子的总和,由传统的RNA

(mRNA、tRNA和rRNA等)和非编码但具有调节功能的RNA(miRNA和lncRNA等)组成,因此转录组可以鉴定一些非常规的生物标志物,如非编码RNA和融合基因^[20]。转录组分析是在功能方面将遗传变异与疾病表型联系起来的关键。近年来, Solexa测序平台发展出了一系列转录组研究技术,包括RNA-seq技术、microRNA-seq技术、CAGE-seq技术及单细胞测序技术(single-cell RNA-seq, scRNA-seq)等。近年来, AD脑转录组研究获得了分脑区及分疾病阶段的重要检测数据,横向比较发现了已知致病基因和以前未注释区域的差异表达,纵向比较发现了AD大脑在没有出现临床症状时就发生能量代谢下降^[21-23]。全基因组在AD病理中存在不同程度的基因表达失调,而转录组研究有助于揭示这些表达失调的基因以及受到干扰的代谢通路,如线粒体代谢、钙离子代谢以及神经炎症通路等^[24]。目前, Raj等^[25]对450例AD尸检大脑背外侧前额叶皮质进行深度测序,发现数百个异常pre RNA剪接与AD相关,通过识别剪接数量、性状及位点确定了3 006个受影响基因,其中21个与AD显著相关,并与自噬-溶酶体途径相关。我国学者也对AD脑组织表达谱数据进行了梳理,并建立了数据库AlzData(alzdata.org)^[26]及公共网站知识库Alz-Base^[27]。AD体液转录组研究的主要目标是寻找外周标志物,例如miR-9、miR-125b和miR-146a等被证明在AD患者脑脊液中显著上调^[28],而在大脑中表达失调的miR-137、miR-181c、miR-9和miR-29a/b在外周血中显著下调^[29]。近几年兴起的单细胞测序技术则进一步将基因异常表达与AD病理相联系。Mathys等^[30]对48例不同程度AD患者前额叶皮质的80 660个细胞进行转录组分析,在细胞水平为AD分子机制绘制了图谱,并强调了髓鞘形成、炎症反应和神经元存活与AD病程的紧密联系。基于转录组学新发现的基因突变和涉及的病理表现或可作为潜在的生物标志物在AD临床诊断和靶向治疗过程中发挥重要的作用。

3. 蛋白质组学:蛋白质组学是指对一个特定器官、组织或细胞中表达的全部蛋白质进行分析,不仅包括蛋白鉴定和定量,还包括对功能、细胞定位、修饰以及蛋白质之间的相互作用研究。蛋白质组学研究中有2项具有里程碑意义的技术,1项是基质辅助激光解析电离技术(matrix-associated laser desorption ionization, MALDI)技术,另1项是电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)技术,这2项技术使得原本只能检测小分子的技术可以用于检测生物

大分子^[31]。蛋白质组学对AD生物标志物的筛选是近年来的研究热点,主要分为大规模蛋白质组学测定、生物信息学分析、靶向蛋白质组学验证3个阶段。基于质谱技术的蛋白质组学能够深入分析AD蛋白质组和蛋白质翻译后修饰,不仅验证了经典的A β 和Tau通路^[32-33],还揭示了AD相关蛋白质网络中参与RNA剪接、发育、免疫、膜转运、脂质代谢、突触功能和线粒体活性等的新成分^[34]。Bai等^[34]对AD相关蛋白质组研究的7个数据集进行荟萃分析,数据显示AD脑蛋白质组中有2 698个差异表达蛋白,其中涵盖了35个已报道的AD致病基因和风险位点。这些差异表达蛋白中包含神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和上皮细胞中富集的细胞标志物,为多种细胞类型参与AD病理提供了支持。此外,脑脊液和血液中大范围的蛋白质覆盖范围为AD新的生物标志物的开发提供了数据基础。本课题组前期开发的尿液AD相关神经丝蛋白(Alzheimer-associated neuronal thread protein, AD7c-NTP)检测试剂盒被证明可为AD和MCI诊断提供一定的参考价值^[35-36]。近年来,本课题组进行了一系列人口学和方法学相关的混杂因素验证,现已转化为一项较为成熟的生物标志物^[37-39]。

4. 表观遗传学:表观遗传学是指在不改变DNA序列的前提下通过某些机制引起可遗传的基因表达或细胞表现型的变化,主要包括DNA修饰、组蛋白修饰、RNA干扰等。2008年冷泉港会议达成了关于表观遗传学的共识,即“由染色体改变所引起的稳定的可遗传的表现型,而非DNA序列的改变”^[40]。其研究方法包括DNA甲基化检测、染色质免疫沉淀测序、3D染色质捕获技术等。表观遗传学对基于测序技术发现的一些AD候选基因进行了甲基化检测,其中载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)是研究最充分的基因。但到目前为止,报道的数据并不一致。有研究认为AD患者的DNA甲基化降低^[41-42],也有研究发现AD患者DNA甲基化水平与对照组差异无统计学意义^[43-44]。此外,有研究报道BDNF^[45]、糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)^[46]、髓样细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)^[47]以及锚蛋白1(ankyrin 1, ANK1)^[48]等基因甲基化失调也与AD病理相关。大量研究证明组蛋白修饰(磷酸化、甲基化、乙酰化等)不仅参与神经元发育过程,在大脑衰老过程中也起重要作用,但其变化规律十分复杂,仍有待进一步研究^[49-51]。RNA干扰也是近年来AD表观遗传

学研究领域的热点内容,迄今为止数十种 miRNAs 被证明通过参与 APP 降解、A β 代谢、调节 β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β -secretase 1, BACE1)、靶向微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated protein Tau, MAPT) 基因,甚至调节突触可塑性等直接参与 AD 病理生理,其中研究较为透彻的 miRNAs 包括 miR-9^[52]、miR-29^[53] 以及 miR-34^[54] 等。

5. 代谢组学: 代谢组学是研究细胞、组织或生物体受到内外环境变化影响后,其代谢产物的变化,主要是相对分子量小于 1 000 的内源性小分子化合物^[55]。代谢组学技术主要有气相色谱-质谱、液相色谱-质谱、毛细管电泳-质谱、MRI 技术等。在 CNS 疾病中,代谢组学的应用包括探索发病机制信息、识别疾病预后状态、开发诊断标志物、基于代谢特征对疾病进行亚分类、识别药物反应表型和代谢不良反应相关的生物标志物、为药物开发提供工具等。在脑代谢组学中,研究人员对 AD 病变易感脑区进行分析发现,许多不同的代谢物与氨基酸、脂质、核苷酸相关碱基、维生素、神经递质、能量代谢和氧化应激相关^[56-57]。脑脊液代谢组学中变化最大的是氨基酸。研究表明,几种芳香、支链和尿素循环氨基酸的浓度与脑脊液 A β 1-42、Tau 和 P-Tau-181 显著相关^[58]。血液中脂质代谢被认为是潜在 AD 生物标志物的重点,尤其是长链甘油三酯和胆固醇^[59]。血液中一些氨基酸水平的改变也被证明与 AD 患者语言能力、视觉空间能力、认知功能下降和脑萎缩有相关性^[60-61]。虽然在 CNS 疾病中已经进行了大量代谢物研究,但到目前为止还没有这些代谢物的标准“规范”参考水平,这是代谢组学临床应用面临的重要问题。

6. 微生物组学: 生活在人体内或表面的全部微生物及其编码的遗传信息被称为人体微生物组^[62]。微生物组学是研究微生物组结构与功能、内部群体间的相互作用和作用机制、与环境或宿主的相互关系,并最终调控微生物组的一门学科。微生物组技术主要有 16S rRNA 基因测序技术、宏基因组技术、宏转录组技术、宏蛋白质组技术、宏代谢组技术等。近年来,肠道微生态测序技术研究领域发展迅速,推进了肠-脑轴的研究进程,肠道菌群与大脑之间的关系也被进一步揭示。肠-脑轴由免疫、迷走神经和神经内分泌通路组成,肠道菌群可通过肠-脑轴与 CNS 相互联系,影响大脑功能,并参与调节认知功能^[63-65]。Cattaneo 等^[66]的研究发现,存在认知障碍和大脑内淀粉样变性的患者肠道微生物组成发生

改变,且细胞因子检测结果与促炎显著相关,提示肠道菌群可能通过慢性炎症参与 AD 病理。Liu 等^[67]在中国人群队列研究中发现,AD 患者粪便中变形杆菌的丰度高度富集,而厚壁菌门的相对比例显著降低;Vogt 等^[68]在美国人群中发现,AD 患者肠道菌群组成中的拟杆菌门增加,而厚壁菌门和双歧杆菌属减少。近年来,越来越多的证据证明了肠道菌群失调与认知功能的相关性,但很多研究结果并不一致,可能与不同地区环境因素、饮食习惯差异有关。基于肠道菌群与认知功能关系之间的复杂性,一方面应结合基因组学与代谢组学等技术进一步深入探索肠道菌群与 AD 的关系;另一方面应根据个体肠道菌群特征开发个性化治疗方案,以促进肠道菌群研究成果的转化与改进^[69]。总之,通过肠道菌群调节 CNS 是非常值得探索的领域。

三、AD 相关的多组学联合分析

随着单组学研究成果的不断积累,越来越多的学者尝试整合不同层面的组学数据,并开发新的算法模型进行深入研究。Manolis Kellis 课题组采用来源于 AD 不同阶段的大脑皮质组织构建了超过 40 万个细胞的转录组和表观遗传组图谱,结合 GWAS 研究结果精准定位致病位点,并进一步揭示其上游调控因子和下游靶标基因。研究结果表明,晚期 AD 病灶处神经元、神经胶质细胞等出现染色质松散、异染色质开放、活跃区域关闭等表现,即表观基因组信息全局丢失现象,并伴随细胞特性丢失及细胞凋亡^[70]。Wingo 等^[71]将 AD GWAS 结果与人脑蛋白质组相结合进行 AD 蛋白质组全关联研究,通过孟德尔随机化和共定位分析发现了单独 GWAS 水平未能关注的 8 个新基因,包括组织蛋白酶 H (Cathepsin H, CTSH)、双 C2 结构域 α (double C2 domain α , DOC2A)、胰岛细胞自身抗原 (islet cell autoantigen 1 like, ICAIL) 等。多组学联合分析能够为 AD 的遗传基础和分子机制提供全景式解析,有望更为系统地揭示 AD 病理的时空发展规律,为该疾病的分子诊断和治疗提供更加可靠的生物学依据和干预靶点。

四、总结与展望

与单个组学研究相比,多组学能够从基因到代谢物更全面地揭示 AD 的多层次调控网络,系统地整合不同组学数据,促进生物标志物和病理机制的发现;结合大数据精准分析可以识别个体差异,推动精准诊疗。但在 AD 研究领域,大多数大规模组学数据是基于欧美人群的研究,亚洲人群还缺乏大样本量的多组学分析。另外,高通量测序技术和质

谱技术大力推动了组学的发展,但这些技术都涉及专业的数据处理知识体系。在建立组学数据的同时,亟须开发针对AD的多组学和医疗数据集成引擎。相信随着软硬件技术水平的发展,应用多组学研究手段,有望精确寻找到AD发病的共同原因与个体原因,以提升AD的诊断、治疗和预防水平。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思和撰写为金贺,论文构思和修订为王蓉

参 考 文 献

- [1] 李庆.民政部、全国老龄办发布《2023年度国家老龄事业发展公报》[N].公益时报, 2024-10-15(002).
- [2] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327-406. DOI: 10.1002/alz.12328.
- [3] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [5] 徐勇,王军,王虹峥,等.2023中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2023, 6(3): 175-192. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2023.03.001.
Xu Y, Wang J, Wang HZ, et al. 2023 data and strategies of prevention and control for Alzheimer's disease in China[J]. *China Journal of Alzheimer's Disease and Related Disorders*, 2023, 6(3): 175-192.
- [6] NIA-AA workgroup draft of NIA-AA revised diagnostic criteria: a biological definition of Alzheimer's disease[R/OL]. *Alzheimer's Association International Conference*, 2023. <https://aaic.alz.org/nia-aa.asp>.
- [7] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.
- [8] Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, et al. Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis[J]. *Nature*, 1986, 321(6071): 674-679. DOI: 10.1038/321674a0.
- [9] Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families[J]. *Neurology*, 2003, 60(2): 235-239. DOI: 10.1212/01.wnl.0000042088.22694.e3.
- [10] Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: a genetic screening study of familial and sporadic cases[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(3): e1002270. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002270.
- [11] Mol MO, van der Lee SJ, Hulsman M, et al. Mapping the genetic landscape of early-onset Alzheimer's disease in a cohort of 36 families[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 77. DOI: 10.1186/s13195-022-01018-3.
- [12] Belloy ME, Andrews SJ, Le Guen Y, et al. APOE genotype and Alzheimer disease risk across age, sex, and population ancestry[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(12): 1284-1294. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3599.
- [13] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74, 046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1452-1458. DOI: 10.1038/ng.2802.
- [14] Li Y, Laws SM, Miles LA, et al. Genomics of Alzheimer's disease implicates the innate and adaptive immune systems[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(23): 7397-7426. DOI: 10.1007/s00018-021-03986-5.
- [15] Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk[J]. *Nat Genet*. 2019, 51(3): 404-413. DOI: 10.1038/s41588-018-0311-9.
- [16] Marioni RE, Harris SE, Zhang Q, et al. GWAS on family history of Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 99. DOI: 10.1038/s41398-018-0150-6.
- [17] Beecham GW, Vardarajan B, Blue E, et al. Rare genetic variation implicated in non-hispanic white families with Alzheimer disease[J]. *Neuro Genet*, 2018, 4(6): e286. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000286.
- [18] Küçükali F, Neumann A, Van Dongen J, et al. Whole-exome rare-variant analysis of Alzheimer's disease and related biomarker traits[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(6): 2317-2331. DOI: 10.1002/alz.12842.
- [19] Kamboh MI. Genomics and functional genomics of Alzheimer's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1): 152-172. DOI: 10.1007/s13311-021-01152-0.
- [20] 赵杰,杨梅佳,张旭,等.面向精准医疗的多组学研究[M].北京:科学出版社, 2021: 48.
- [21] Webster JA, Gibbs JR, Clarke J, et al. Genetic control of human brain transcript expression in Alzheimer disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(4): 445-458. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.03.011.
- [22] Wan YW, Al-Ouran R, Mangleburg CG, et al. Meta-analysis of the Alzheimer's disease human brain transcriptome and functional dissection in mouse models[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(2): 107908. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107908.
- [23] Sun J, Feng X, Liang D, et al. Down-regulation of energy metabolism in Alzheimer's disease is a protective response of neurons to the microenvironment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(2): 389-402. DOI: 10.3233/JAD-2011-111313.
- [24] 张登峰,徐敏,姚永刚.阿尔茨海默病的基因组学与功能基因组学研究进展[J]. *科技导报*, 2021, 39(20): 80-91. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.007.
Zhang DF, Xu M, Yao YG. Genomics and functional genomics of Alzheimer's disease[J]. *Science & Technology Review*, 2021, 39(20): 80-91.
- [25] Raj T, Li YI, Wong G, et al. Integrative transcriptome analyses of the aging brain implicate altered splicing in Alzheimer's disease susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(11): 1584-1592. DOI: 10.1038/s41588-018-0238-1.
- [26] Xu M, Zhang DF, Luo R, et al. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals YAP1 and other prioritized

- hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2): 215-229. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.08.012.
- [27] Bai Z, Han G, Xie B, et al. AlzBase: an integrative database for gene dysregulation in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 310-319. DOI: 10.1007/s12035-014-9011-3.
- [28] Alexandrov PN, Dua P, Hill JM, et al. microRNA (miRNA) speciation in Alzheimer's disease (AD) cerebrospinal fluid (CSF) and extracellular fluid (ECF) [J]. *Int J Biochem Mol Biol*, 2012, 3(4): 365-373.
- [29] Hébert SS, Wang WX, Zhu Q, et al. A study of small RNAs from cerebral neocortex of pathology-verified Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies, hippocampal sclerosis, frontotemporal lobar dementia, and non-demented human controls [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(2): 335-348. DOI: 10.3233/JAD-122350.
- [30] Mathys H, Davila-Velderrain J, Peng Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 332-337. DOI: 10.1038/s41586-019-1195-2.
- [31] Aslam B, Basit M, Nisar MA, et al. Proteomics: technologies and their applications [J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(2): 182-196. DOI: 10.1093/chromsci/bmw167.
- [32] Mori H, Takio K, Ogawara M, et al. Mass spectrometry of purified amyloid beta protein in Alzheimer's disease [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(24): 17082-17086.
- [33] Hasegawa M, Morishima-Kawashima M, Takio K, et al. Protein sequence and mass spectrometric analyses of tau in the Alzheimer's disease brain [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(24): 17047-17054.
- [34] Bai B, Vanderwall D, Li Y, et al. Proteomic landscape of Alzheimer's disease: novel insights into pathogenesis and biomarker discovery [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 55. DOI: 10.1186/s13024-021-00474-z.
- [35] Ma L, Wang R, Han Y, et al. Development of a novel urine Alzheimer-associated neuronal thread protein ELISA kit and its potential use in the diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(4): 308-314. DOI: 10.1002/jcla.21856.
- [36] Ma L, Chen J, Wang R, et al. The level of Alzheimer-associated neuronal thread protein in urine may be an important biomarker of mild cognitive impairment [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(4): 649-652. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.10.011.
- [37] Jin H, Wang R, Liu Z, et al. Some methodological characteristics of Alzheimer-associated urine neuronal thread protein detected by enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(1): 255-262. DOI: 10.3233/JAD-171109.
- [38] Jin H, Guan S, Wang R, et al. The distribution of urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and its association with common chronic diseases in the general population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2): 433-442. DOI: 10.3233/JAD-180441.
- [39] Jin H, Yang Q, Chen G, et al. Effects of hepatorenal function on urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein: a laboratory-based cross-sectional study among the older Chinese population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 100(3): 911-921. DOI: 10.3233/JAD-240148.
- [40] Holliday R. Epigenetics: a historical overview [J]. *Epigenetics*, 2006, 1(2): 76-80. DOI: 10.4161/epi.1.2.2762.
- [41] Lee EG, Tulloch J, Chen S, et al. Redefining transcriptional regulation of the APOE gene and its association with Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227667. DOI: 10.1371/journal.pone.0227667.
- [42] Tulloch J, Leong L, Thomson Z, et al. Glia-specific APOE epigenetic changes in the Alzheimer's disease brain [J]. *Brain Res*, 2018, 1698: 179-186. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.08.006.
- [43] Mur J, McCartney DL, Walker RM, et al. DNA methylation in APOE: the relationship with Alzheimer's and with cardiovascular health [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6(1): e12026. DOI: 10.1002/trc2.12026.
- [44] Mise A, Yoshino Y, Yamazaki K, et al. TOMM40 and APOE gene expression and cognitive decline in Japanese Alzheimer's disease subjects [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 1107-1117. DOI: 10.3233/JAD-170361.
- [45] Nagata T, Kobayashi N, Ishii J, et al. Association between DNA methylation of the BDNF promoter region and clinical presentation in Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015, 5(1): 64-73. DOI: 10.1159/000375367.
- [46] Nocolia V, Ciraci V, Cavallaro RA, et al. GSK3 β 5'-flanking DNA methylation and expression in Alzheimer's disease patients [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(7): 753-759. DOI: 10.2174/1567205014666170203153325.
- [47] Ozaki Y, Yoshino Y, Yamazaki K, et al. DNA methylation changes at TREM2 intron 1 and TREM2 mRNA expression in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 92: 74-80. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.04.003.
- [48] Smith AR, Smith RG, Burrage J, et al. A cross-brain regions study of ANK1 DNA methylation in different neurodegenerative diseases [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 74: 70-76. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.024.
- [49] Marzi SJ, Leung SK, Ribarska T, et al. A histone acetylome-wide association study of Alzheimer's disease identifies disease-associated H3K27ac differences in the entorhinal cortex [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(11): 1618-1627. DOI: 10.1038/s41593-018-0253-7.
- [50] Ogawa O, Zhu X, Lee HG, et al. Ectopic localization of phosphorylated histone H3 in Alzheimer's disease: a mitotic catastrophe? [J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 105(5): 524-528. DOI: 10.1007/s00401-003-0684-3.
- [51] Lu X, Wang L, Yu C, et al. Histone acetylation modifiers in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 226. DOI: 10.3389/fncel.2015.00226.
- [52] Miya Shaik M, Tamargo IA, Abubakar MB, et al. The role of microRNAs in Alzheimer's disease and their therapeutic potentials [J]. *Genes (Basel)*, 2018, 9(4): 174. DOI: 10.3390/genes9040174.
- [53] Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, et al. APP and BACE1 miRNA genetic variability has no major role in risk for Alzheimer disease [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(8): 1207-1213. DOI: 10.1002/humu.21027.
- [54] Dickson JR, Kruse C, Montagna DR, et al. Alternative polyadenylation and miR-34 family members regulate tau expression [J]. *J Neurochem*, 2013, 127(6): 739-749. DOI: 10.1111/jnc.12437.

- [55] Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: metabolomics: the apogee of the omics trilogy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4): 263-269. DOI: 10.1038/nrm3314.
- [56] An Y, Varma VR, Varma S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(3): 318-329. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.011.
- [57] Yi L, Liu W, Wang Z, et al. Characterizing Alzheimer's disease through metabolomics and investigating anti-Alzheimer's disease effects of natural products[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1398(1): 130-141. DOI: 10.1111/nyas.13385.
- [58] van der Velpen V, Teav T, Gallart-Ayala H, et al. Systemic and central nervous system metabolic alterations in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2019, 11(1): 93. DOI: 10.1186/s13195-019-0551-7.
- [59] Proitsi P, Kim M, Whitley L, et al. Association of blood lipids with Alzheimer's disease: a comprehensive lipidomics analysis[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(2): 140-151. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.003.
- [60] Tynkkynen J, Chouraki V, van der Lee SJ, et al. Association of branched-chain amino acids and other circulating metabolites with risk of incident dementia and Alzheimer's disease: a prospective study in eight cohorts[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(6): 723-733. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.01.003.
- [61] Polis B, Samson AO. Role of the metabolism of branched-chain amino acids in the development of Alzheimer's disease and other metabolic disorders[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1460-1470. DOI: 10.4103/1673-5374.274328.
- [62] Zhao L. Genomics: the tale of our other genome[J]. Nature, 2010, 465(7300): 879-880. DOI: 10.1038/465879a.
- [63] Plascencia-Villa G, Perry G. Preventive and therapeutic strategies in Alzheimer's disease: focus on oxidative stress, redox metals, and ferroptosis[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(8): 591-610. DOI: 10.1089/ars.2020.8134.
- [64] Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain[J]. Nat Rev Microbiol, 2012, 10(11): 735-742. DOI: 10.1038/nrmicro2876.
- [65] Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(7): 3047-3052. DOI: 10.1073/pnas.1010529108.
- [66] Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. Neurobiol Aging, 2017, 49: 60-68. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
- [67] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. Brain Behav Immun, 2019, 80: 633-643. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.008.
- [68] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y.
- [69] Angoorani P, Ejtahed HS, Siadat SD, et al. Is there any link between cognitive impairment and gut microbiota? A systematic review[J]. Gerontology, 2022, 68(11): 1201-1213. DOI: 10.1159/000522381.
- [70] Xiong XS, James BT, Boix CA, et al. Epigenomic dissection of Alzheimer's disease pinpoints causal variants and reveals epigenome erosion[J]. Cell, 2023, 186(20): 4422-4437.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.040.
- [71] Wingo AP, Liu Y, Gerasimov ES, et al. Integrating human brain proteomes with genome-wide association data implicates new proteins in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Nat Genet, 2021, 53(2): 143-146. DOI: 10.1038/s41588-020-00773-z.

(收稿日期: 2024-08-27)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部