

淀粉样蛋白前体蛋白基因 DNA 甲基化与阿尔茨海默病

郭志全 李腾飞 王晔

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)04-0391-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.019

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病因不明。近年发现,AD可见表观遗传学异常。表观遗传学是指基因的核苷酸序列未发生改变,基因表达发生可遗传的变化,主要包括DNA甲基化与羟甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等过程。本研究就淀粉样蛋白前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)基因DNA甲基化异常修饰与AD发病的相关性进行综述。

AD是发生在老年和老年前期的以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,是老年期最常见的痴呆类型。 β -淀粉样蛋白瀑布假说认为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)的生成与清除失衡是导致AD发生和神经元缺失变性的起始事件, $A\beta$ 蓄积是AD的主要病理生理过程。如APP基因位于21号染色体,唐氏综合征患者在早年就可以出现 $A\beta$ 沉积斑块,患AD的风险增加^[1]。与家族性AD相关的APP基因和早老素1(Presenilin 1, PS1)、早老素2(Presenilin 2, PS2)基因的突变表明 $A\beta$ 在AD发病机制中的早期和直接作用^[2]。APP基因DNA甲基化异常修饰对 $A\beta$ 的生成与蓄积也可起到调节作用,导致AD的发生与进展。

1 APP与 $A\beta$

1.1 APP的结构与功能

APP是一种1型跨膜蛋白,可在各种组织中表达。在哺乳动物中由APP本身、APP样蛋白1和APP样蛋白2组成,但由于在酶切位点的氨基酸序列差异,只有APP可产生淀粉样蛋白片段^[3]。APP由包含2个独立折叠的E1、E2亚结构域和1个近膜结构域的胞外结构域、相对疏水的跨膜区及位于细胞质中的胞质结构域三部分组成^[4]。选择性剪接APP基因转录产物可产生多种APP亚型,其中APP695、APP751和APP770最为常见,APP695主要在中枢神经系统神经元中表达,而后两者在多数组织中普遍表达^[5]。尽管其生理功能尚不清楚,但APP在大脑发育、记忆和突触可塑性方面发挥着重要作用。

1.2 $A\beta$ 的生成

在淀粉样蛋白生成途径中 β -分泌酶与 γ -分泌酶顺序切割APP产生 $A\beta$,由于 γ -分泌酶的切割位点可以位于 $A\beta$ 结构域的37-43氨基酸残基之间,而并非局限于某一单位点,故可以释放不同长度的多肽, $A\beta$ 40和 $A\beta$ 42是淀粉样变

性加工途径的主要产物。 $A\beta$ 水平的异常增高可能导致 $A\beta$ 产生构象改变,聚集成寡聚体(2-100KDa)和原纤维(>100KDa),最终沉积为老年斑^[6]。这些斑块最初在大脑的基底节、颞区和眶额新皮质区形成,在后期发展到整个新皮质、海马、杏仁核、间脑和基底神经节。 $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42在斑块的形成和诱导神经毒性中起直接作用,与 $A\beta$ 40相比, $A\beta$ 42含量较少,溶解性低,但具有严重的神经毒性,且更容易聚集,两者在阻断离子通道、改变钙稳态、增加线粒体氧化应激、减少葡萄糖调节、导致神经元退化和死亡的过程中起到重要作用^[7]。然而目前一部分研究认为可溶性 $A\beta$ 42寡聚体和/或 $A\beta$ 42原纤维的积累可能在AD的早期发展中起着关键作用,寡聚体似乎更好的与AD症状和严重程度相关^[8]。 $A\beta$ 寡聚体可以扩散到突触间隙,干扰突触信号传导,还可以直接损伤神经元,并伴有神经炎症、胶质细胞增生,最终导致神经元数目减少。

2 DNA甲基化

DNA甲基化是人类目前研究最多的表观遗传修饰,是指甲基共价加成到DNA脱氧核糖核苷酸碱基上的过程。在真核生物基因组中多数甲基化的碱基为胞嘧啶磷酸鸟嘌呤(Cytosine-phosphate-guanine, CpG)的胞嘧啶,故主要形成5-甲基胞嘧啶(5 methylcytosine, 5mC),这一过程主要发生在富含CpG的CpG岛区域。CpG岛是指在至少200碱基对的DNA序列中CpG占比高于60%的区域,主要位于转录起始上游的基因启动子区^[9]。哺乳动物胞嘧啶的甲基化由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化,S-腺苷甲硫氨酸是甲基的供体。人类基因组编码的DNMTs主要分为五种,分别发挥着不同作用,DNMT1是维持甲基化的主要甲基化酶,在DNA复制中介导半甲基化子链的甲基化,确保DNA甲基化模式的保守性,并维持静止的细胞和完成有丝分裂的细胞中已经存在的DNA甲基化^[10]。DNMT3a和DNMT3b分别参与核和线粒体DNA中未甲基化和半甲基化位点的从头甲基化^[11]。DNMT2和DNMT3L不具有DNA甲基转移酶活性,前者是转运核糖核酸的甲基转移酶,在不同物种之间极其保守,后者具有与DNMT3a和DNMT3b相似的序列,现被认为是一种调节因子^[12]。当DNA启动子区发生甲基化时对转录水平的影响主要有两种方式:(1)由于基因启动子区的甲基化,转录因子无法与该区域结合;(2)甲基化CpG结合蛋白(Methyl-CpG-binding proteins, MBDPs)与甲基化的DNA序列结合,当MBDPs与其他表观遗传成分一起形成无活性的紧密异染色质时基因的

转录减少并沉默^[13]。有研究表明启动子区域甲基化的增加与基因沉默相关,但启动子以外位点甲基化水平增高可能与基因表达增加相关^[14]。DNA 甲基化在体内参与调节胚胎发育、转录、长期记忆形成、维持染色质结构与稳定、X 染色体失活、基因组印迹等多种生命活动。越来越多的人类疾病被发现与 DNA 甲基化异常有关,如癌症、神经系统变性病自身免疫性疾病、脑血管病等。

3 APP 基因 DNA 甲基化异常修饰与 AD

3.1 APP 基因 DNA 甲基化异常修饰与 A β

APP 基因是 AD 患者 DNA 甲基化研究最多的基因, CpG 二核苷酸富集在 APP 基因的 5' 启动子端,其甲基化水平的改变会影响基因的表达。West 等^[15]研究 1 例 AD、1 例皮克病和 1 例正常对照者尸检脑组织的基因组 DNA,用对 CpG 甲基化敏感的 HpaII 酶进行处理, Southern 分析显示 AD 患者颞叶皮质中 APP 基因启动子区甲基化降低。Tohgi 等^[16]研究 10 例老年脑(> 70 岁)和对照脑(< 70 岁) APP 基因启动子区的甲基化程度,在老年脑的样本中发现了该区域甲基化水平明显降低。Lin 等^[17]在永生化小鼠小胶质细胞 BV-2 中研究了甲基转移酶抑制剂 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosine hemocysteine, SAH)对 A β 生成的影响,发现 SAH 可能通过增加 APP 基因的表达和诱导 APP 和 PS1 基因启动子的甲基化降低来促进 A β 的生成。Hou 等^[18]研究了 63 例 AD 患者和 72 例对照者的外周血白细胞,发现 AD 患者 APP 基因启动子区 5mC 水平降低与转录产物显著增加。以上这些研究表明 APP 基因的启动子区域 DNA 甲基化降低能促进转录过程的进行,导致 A β 的蓄积,进而加速老年斑的形成,促进了 AD 的发生与进展。然而,APP 基因启动子区域的甲基化水平与 AD 的关系仍然存在争议。Braachina 等^[19]研究 44 例 AD、8 例帕金森病、20 例路易体痴呆及 26 例正常对照者颞叶皮质及海马 APP 基因启动子区域的 5mC 水平,在各分组之间未见此区域甲基化的显著差异。Wang 等^[20]研究 24 例 AD 和 10 例正常对照者前额叶皮质 APP 基因甲基化程度,与对照组比较,未观察到 AD 患者 APP 基因甲基化异常。产生不同结果的原因尚不清楚,可能包括不同的检测方法、不同部位的组织以及相对较小的样本量。这些研究只是检查了少数 AD 患者和正常对照者死后脑组织或血液中的 APP 基因的 5mC 水平,更确切的结果有待于进一步大规模研究。

3.2 A β 的蓄积对 DNA 甲基化的影响

有研究发现 A β 也是表观遗传变化的触发因素,可以诱导体 DNA 甲基化降低。Chen 等^[21]利用高效液相色谱分析,发现暴露于 A β 的小鼠大脑内皮细胞整体 5mC 水平显著降低。Liu 等^[22]研究摄入叶酸对小鼠海马 HT-22 细胞和老鼠海马原代神经元的影响,发现 A β 可以降低 DNMTs 活性,增加了 APP 和 PS1 基因的表达,而补充叶酸提高了 DNMTs 活性,降低 APP 和 PS1 基因的表达。Do 等^[23]在 McGill-Thy1-APP 单转基因小鼠中利用免疫荧光标记技术观察到大脑皮质和海马中早期 A β 的蓄积可以引起整体 5mC 水平降低。Karisetty 等^[24]的研究表明可溶性 A β 单体

和二聚体可以竞争结合受体将神经毒性信号传递到神经元中,使参与淀粉样蛋白生成和清除途径的基因 DNA 甲基化水平发生改变,有利于 A β 的蓄积。在 AD 患者中随着年龄的增长,APP 基因中甲基胞嘧啶减少,这可能与 A β 蓄积有关^[25]。综上所述,越来越多的证据支持 A β 参与降低 DNA 甲基化水平。除了诱导 5mC 水平降低, A β 同时也可引起 5mC 水平增高而导致特定基因表达的下调,进而促进淀粉样斑块的沉积,突出的例子是神经元分选蛋白相关受体 L1 (Sortilin-related receptor 1, SORL1) 和脑啡肽酶(Neprilysin, NEP), SORL1 在引导 APP 蛋白循环途径中发挥重要作用,抑制神经毒性 A β 的产生。NEP 是体内主要的 A β 降解蛋白酶,通过酶解的方式将淀粉样斑块沉积物清除。总而言之,这些过程是一种恶性循环。在这个循环中 A β 诱导的 DNA 甲基化改变促进了 A β 的产生,这种正反馈机制导致了进一步的甲基化改变和 A β 的蓄积^[13]。此外, A β 诱导的全基因组甲基化改变可能在功能上影响其他 AD 关键基因,可能产生额外的协同作用,共同在 AD 的病理生理中发挥重要作用。

4 DNA 羟甲基化与 AD

DNA 羟甲基化是 5mC 在 10-11 易位甲基胞嘧啶双加氧酶的作用下转化为 5 羟甲基胞嘧啶(5 hydroxymethylation, 5hmC)的过程^[26]。Guo 等^[27]发现, 5hmC 通过碱基错配修复途径在 DNA 去甲基化中发挥作用,可能是去甲基化位点的信号;另一方面, 5hmC 可能通过结合基因的调控区域调节基因的表达,其介导的表观遗传修饰可能在 AD 中发挥重要作用。Martínez-Iglesias 等^[28]对比了 47 例 AD 和 40 例正常对照者外周血 5hmC 水平,发现 AD 患者外周血整体 5hmC 水平降低,且 5mC 和 5hmC 之间存在显著正相关。共表达 5 个突变基因的家族性痴呆(Coexpressed five familial alzheimer's disease mutations, 5xFAD)转基因小鼠模型是一种早发性 AD 模型,包括 3 个 APP 突变基因和 2 个 PS1 突变基因。Grinán-Ferré 等^[29]等采用酶联免疫吸附方法测定 5xFAD 小鼠与野生型对照小鼠整体 5hmC 水平,发现实验组小鼠整体 5hmC 水平呈降低趋势,这与 A β 斑块沉积水平相关,并影响了认知功能。Huang 等^[30]应用液相色谱质谱仪测定 APP/PS1 双转基因小鼠与野生型对照小鼠大脑皮层中的基因组 5hmC 水平,发现实验组小鼠整体 5hmC 水平显著增高。Shu 等^[31]对 APP/PS1 双转基因小鼠进行全基因组分析,观察到小鼠海马的整体 5hmC 水平的显著下降,但在皮质和小脑中未有,表明 DNA 羟甲基化异常与年龄和特定脑区相关,这可能解释了不同研究结果的矛盾;Shu 等在该小鼠还发现 APP 基因的 5hmC 水平可能与基因表达相关。尽管有研究在 AD 小鼠中观察到了 5hmC 水平改变,但 DNA 羟甲基化异常修饰是否与 AD 发病相关目前尚不明确。

5 结束语

脑组织 A β 沉积至少在 AD 症状出现前 15~20 年就已经开始^[32],寻找 AD 相关生物标记物可能有助于早期诊断

和实施个性化治疗。目前大多数生物标志物检测价格昂贵或需要侵入性操作,如通过正电子发射断层成像技术检测脑组织 A β 沉积、Tau 蛋白沉积或者检测脑脊液中的 A β 水平,现还没有合适、可靠的表现遗传生物标志物用于 AD 的诊断、分类和预测疾病进展^[33]。在寻找 AD 表现遗传生物标志物的过程中 DNA 甲基化已成为研究的重点领域。Fransquet 等^[34]研究发现 APP 基因可能是外周血痴呆生物标志物的最佳候选基因,APP 基因中几个位点的甲基化改变有可能成为症状前痴呆、痴呆诊断和判断疾病进展的生物标志物;另一方面,DNA 甲基化的改变可能是疾病的原因,也可能是与疾病相关的病理变化的结果^[35]。鉴于早期 DNA 甲基化的可逆性,甲基化位点可以成为治疗 AD 的潜在干预靶点。例如 APP/A β 可调节某些基因的甲基化状态和表达过程,恢复有缺陷的一碳代谢或使用抑制致病基因的药物干预可能是一种有希望的抗 AD 策略^[36]。DNA 甲基化为 AD 的早期诊断与治疗提供了新的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(9): 564-574.
- [2] Mann D, Davidson YS, Robinson AC, et al. Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(4): 569-587.
- [3] Guo Y, Wang Q, Chen S, et al. Functions of amyloid precursor protein in metabolic diseases[J]. *Metabolism*, 2021, 115: 154454.
- [4] Galvão FJ, Grokoski KC, Da Silva BB, et al. The amyloid precursor protein (APP) processing as a biological Link between Alzheimer's disease and cancer[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 49: 83-91.
- [5] Zhang YW, Thompson R, Zhang H, et al. APP processing in Alzheimer's disease[J]. *Mol Brain*, 2011, 4: 3.
- [6] Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(7): 958-970.
- [7] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-5554.
- [8] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(6): 595-608.
- [9] Zusso M, Barbierato M, Facci L, et al. Neuroepigenetics and alzheimer's disease: an update[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(3): 671-688.
- [10] Bertoglia MJ, Morris-Blanco KC, Vemuganti R. Epigenetic mechanisms of neurodegenerative diseases and acute brain injury[J]. *Neurochem Int*, 2020, 133:104642.
- [11] Greenberg M, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 590-607.
- [12] Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(2): 81-92.
- [13] Qazi TJ, Quan Z, Mir A, et al. Epigenetics in alzheimer's disease: perspective of DNA methylation[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1026-1044.
- [14] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7): 484-492.
- [15] West RL, Lee JM, Maroun LE. Hypomethylation of the amyloid precursor protein gene in the brain of an Alzheimer's disease patient[J]. *J Mol Neurosci*, 1995, 6(2): 141-146.
- [16] Tohgi H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region-224 approximately-101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 70(2): 288-292.
- [17] Lin HC, Hsieh HM, Chen YH, et al. S-Adenosylhomocysteine increases beta-amyloid formation in BV-2 microglial cells by increased expressions of beta-amyloid precursor protein and presenilin 1 and by hypomethylation of these gene promoters[J]. *Neurotoxicology*, 2009, 30(4): 622-627.
- [18] Hou Y, Chen H, He Q, et al. Changes in methylation patterns of multiple genes from peripheral blood leucocytes of Alzheimer's disease patients[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2013, 25(2): 66-76.
- [19] Barrachina M, Ferrer I. DNA methylation of Alzheimer disease and tauopathy-related genes in postmortem brain[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(8): 880-891.
- [20] Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2698.
- [21] Chen KL, Wang SS, Yang YY, et al. The epigenetic effects of amyloid-beta(1-40) on global DNA and neprilysin genes in murine cerebral endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(1): 57-61.
- [22] Liu H, Li W, Zhao S, et al. Folic acid attenuates the effects of amyloid β oligomers on DNA methylation in neuronal cells[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(5): 1849-1862.
- [23] Do CS, Hanzel CE, Jacobs ML, et al. Rescue of early bace-1 and global DNA demethylation by S-adenosylmethionine reduces amyloid pathology and improves cognition in an Alzheimer's model[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34051.
- [24] Karisetty BC, Bhatnagar A, Armour EM, et al. Amyloid- β peptide impact on synaptic function and neuroepigenetic gene control reveal new therapeutic strategies for alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 577622.
- [25] Ledoux S, Nalbantoglu J, Cashman NR. Amyloid precursor protein gene expression in neural cell lines: influence of DNA cytosine methylation[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1994, 24(1/4): 140-144.
- [26] Morris-Blanco KC, Kim T, Lopez MS, et al. Induction of DNA hydroxymethylation protects the brain after stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2513-2521.
- [27] Guo J, Su Y, Zhong C, et al. Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 423-434.

- [12] Gratuze M, Chen Y, Parhizkar S, et al. Activated microglia mitigate A β -associated tau seeding and spreading[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(8): e20210542.
- [13] Sobue A, Komine O, Hara Y, et al. Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 1.
- [14] Srinivasan K, Friedman BA, Etxeberria A, et al. Alzheimer's patient microglia exhibit enhanced aging and unique transcriptional activation[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(13): 107843.
- [15] Ndoja A, Reja R, Lee SH, et al. Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP β in microglia[J]. *Cell*, 2020, 182(5): 1156-1169. e12.
- [16] Qasim A, Zahoor AS. Cofilin mediates LPS-Induced microglial cell activation and associated neurotoxicity through activation of NF- κ B and JAK-STAT pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1676-1691.
- [17] Mazaheri F, Snaidero N, Kleinberger G, et al. TREM2 deficiency impairs chemotaxis and microglial responses to neuronal injury[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(7): 1186-1198.
- [18] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 459-472.
- [19] Pekny M, Pekna M, Messing A, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(3): 323-345.
- [20] Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(1): a006346.
- [21] Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(9): 608-620.
- [22] Choi SS, Lee HJ, Lim I, et al. Human astrocytes: secretome profiles of cytokines and chemokines[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92325.
- [23] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [24] Sarkar S, Biswas SC. Astrocyte subtype-specific approach to Alzheimer's disease treatment[J]. *Neurochem Int*, 2021, 145(5): 104956.
- [25] Bellaver B, Ferrari-Souza JP, Uglione DL, et al. Astrocyte biomarkers in alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021 (2021): 10. 1212/WNL.0000000000012109.
- [26] Fakhoury M. Microglia and astrocytes in alzheimer's disease: implications for therapy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 508-518.
- [27] Matsuoka Y, Picciano M, Malester B, et al. Inflammatory responses to amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(4): 1345-1354.
- [28] Nagele RG, D'andrea MR, Lee H, et al. Astrocytes accumulate A beta 42 and give rise to astrocytic amyloid plaques in Alzheimer disease brains[J]. *Brain Res*, 2003, 971(2): 197-209.
- [29] Sajja VS, Hlavac N, Vandevord PJ. Role of Glia in memory deficits following traumatic brain injury: biomarkers of Glia dysfunction[J]. *Front Integr Neurosci*, 2016, 10(2): 7.
- [30] Staurengi E, Cerrato V, Gamba P, et al. Oxysterols present in Alzheimer's disease brain induce synaptotoxicity by activating astrocytes: A major role for lipocalin-2[J]. *Redox Biol*, 2020, 39(2): 101837.
- [31] Reid MJ, Beltran-Lobo P, Johnson L, et al. Astrocytes in tauopathies[J]. *Front Neurol*, 2020, 11(9): 572850.
- [32] Kuhn S, Gritti L, Crooks D, et al. Oligodendrocytes in development, myelin Generation and beyond[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1424.
- [33] Quintela-López T, Ortiz-Sanz C, Serrano-Regal MP, et al. A β oligomers promote oligodendrocyte differentiation and maturation via integrin β 1 and Fyn kinase signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 445.

(2021-12-29 收稿)

(上接第 393 页)

- [28] Martínez-Iglesias O, Carrera I, Carril JC, et al. DNA methylation in neurodegenerative and cerebrovascular disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2220.
- [29] Grinán-Ferré C, Sarroca S, Ivanova A, et al. Epigenetic mechanisms underlying cognitive impairment and Alzheimer disease hallmarks in 5XFAD mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 664-684.
- [30] Huang Q, Xu S, Mo M, et al. Quantification of DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease mouse model using LC-MS/MS[J]. *J Mass Spectrom*, 2018, 53(7): 590-594.
- [31] Shu LQ, Sun WJ, Li LP, et al. Genome-wide alteration of 5-hydroxymethylcytosine in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1): 381.
- [32] Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(11): 687-700.
- [33] Nikolac PM, Videtic PA, Konjevod M, et al. Epigenetics of alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 195.
- [34] Fransquet PD, Lacaze P, Saffery R, et al. DNA methylation analysis of candidate genes associated with dementia in peripheral blood[J]. *Epigenomics*, 2020, 12(23): 2109-2123.
- [35] Roubroeks J, Smith RG, Van Den Hove D, et al. Epigenetics and DNA methylomic profiling in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(2): 158-170.
- [36] Poon CH, Tse L, Lim LW. DNA methylation in the pathology of Alzheimer's disease: from gene to cognition[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1475(1): 15-33.

(2022-01-17 收稿)