

长链非编码 RNA 调控程序性细胞死亡在阿尔茨海默病中的研究进展



施 宇¹, 张金朋², 张波波¹, 吴 惠¹, 陈慧杰²

1. 黑龙江中医药大学研究生院 (哈尔滨 150040)
2. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复中心 (哈尔滨 150001)

【摘要】阿尔茨海默病 (AD) 是以 β 淀粉样蛋白沉积形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结及神经元进行性丢失为主要病理表现的神经退行性疾病, 其患病人数不断增加, 给患者及社会带来巨大的疾病负担。程序性细胞死亡 (PCD) 异常激活是 AD 神经元丢失的核心病理机制, 而作为基因表达过程中的重要调控因子, 长链非编码 RNA (lncRNAs) 可通过多种分子机制调控细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及坏死性凋亡等多种 PCD 形式, 在 AD 的发生发展中发挥重要作用。本文系统梳理了不同 PCD 类型在 AD 中的病理机制, 并对 AD 中 lncRNAs 通过竞争性内源 RNA 网络干预 PCD 的分子机制进行了总结, 以期探索 AD 的治疗靶点提供新思路。

【关键词】阿尔茨海默病; 长链非编码 RNA; 程序性细胞死亡; 细胞凋亡; 铁死亡; 坏死性凋亡

【中图分类号】 R749.1+6 **【文献标识码】** A

Research progress on the regulation of programmed cell death by long noncoding RNAs in Alzheimer's disease

SHI Yu¹, ZHANG Jinpeng², ZHANG Bobo¹, WU Hui¹, CHEN Huijie²

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China
2. Rehabilitation Center, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Corresponding author: CHEN Huijie, Email: Chenhuijie2010@163.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by the deposition of amyloid- β protein forming senile plaques, excessive phosphorylation of tau protein forming neurofibrillary tangles, and progressive loss of neurons. The increasing number of patients places a substantial burden on both patients and society. Abnormal activation of programmed cell death (PCD) is the core pathological mechanism of neuronal loss in AD, and as an important regulators of gene expression, long noncoding RNAs (lncRNAs) can regulate various forms of PCD, including apoptosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis, and necroptosis, through multiple molecular mechanisms, playing an important role in the occurrence and development of AD. This paper systematically reviews the pathological mechanisms of different types of PCD in AD. It

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603114

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目 (ZHY2024-253)

通信作者: 陈慧杰, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: Chenhuijie2010@163.com

summarizes the molecular mechanisms by which lncRNAs intervene in PCD through the competing endogenous RNA (ceRNA) network in AD, aiming to provide novel insights into therapeutic targets for AD.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Long noncoding RNA; Programmed cell death; Apoptosis; Ferroptosis; Necroptosis

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的神经进行性退行疾病, 又叫老年痴呆症, 临床特征为认知能力进行性衰退, 包括记忆力减退、思维障碍及行为异常^[1]。AD 主要病理表现包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β protein, A β) 沉积形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结以及突触和神经元进行性丢失^[2]。全球约有 5 000 万痴呆患者, AD 占比高达 70%, 预计到 2050 年患者数量将翻倍^[3]。程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 是由基因调控的细胞自主死亡过程, 受多种信号通路调控, 在神经元更新、发育及组织稳态维持中发挥关键作用^[4]。PCD 异常激活是 AD 神经元丢失的核心病理机制, 细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡、坏死性凋亡等 PCD 通路依靠复杂的分子调控机制, 直接或间接地参与 A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化以及神经炎症反应等关键病理环节, 进而推动 AD 疾病进展^[5]。长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs) 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子, 在表观遗传、转录及转录后基因表达的调控过程中发挥重要作用, 可调控细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡及坏死性凋亡等多种 PCD 过程^[6-7]。然而, 对于 AD 中 PCD 异常激活机制、lncRNAs 的调控网络及临床转化潜力缺乏系统性研究。基于此, 本文对 AD 中异常激活 PCD 类型、lncRNAs 调控 PCD 的机制及其作为 AD 治疗靶点的潜力 3 个核心问题进行综述, 以期对 AD 的靶向治疗提供新思路。

1 AD 中异常激活的 PCD 类型

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是 AD 研究中最经典的 PCD 类型, 典型形态学特征表现为细胞皱缩、染色质固缩、细胞核碎裂与凋亡小体生成, 凋亡小体最终被巨噬细胞或邻近细胞清除吞噬, 主要通过内源性和外源性两条途径介导^[8]。内源性途径又称线粒体途径, 由 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族主导。当细胞受到 DNA 损伤或氧化

应激等刺激时, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、Bcl-2 拮抗剂/杀伤蛋白 (Bak) 等促凋亡蛋白被激活, 使线粒体外膜通透性增加, 释放细胞色素 c 到细胞质并与凋亡蛋白酶活化因子 1 结合形成凋亡小体, 激活半胱氨酸蛋白酶-9 (caspase-9) 并启动下游 caspase 级联反应诱导细胞凋亡^[9]。外源性途径又叫死亡受体通路, 肿瘤坏死因子- α 等死亡配体可与其受体结合, 胞内募集死亡结构域蛋白, 并与 caspase-8 形成复合物, 激活 caspase-3、6、7 执行凋亡程序^[10]。综上, Bcl-2 家族抗凋亡/促凋亡比例失衡与死亡受体过度激活, 会协同促进 AD 神经元大量丢失, 进而推动认知功能进行性衰退。

1.2 细胞自噬

自噬是细胞关键的分解代谢途径, 依靠自噬体与溶酶体融合降解清除胞内异常聚集蛋白及受损细胞器, 维持细胞内环境稳态^[11]。自噬过程受 UNC-51 样自噬激活激酶 1 (UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 复合体、Ⅲ类 PI3K-Beclin-1 复合体及 ATG 蛋白家族调控, 其中 mTOR 和 AMPK 通路作为上游核心开关, 分别负向抑制、正向启动自噬信号^[12]。自噬起始阶段由 ULK1 复合体介导, 该复合物由 ULK1/2 激酶、支架蛋白 FIP200 及多种 ATG 家族蛋白构成。ULK1/2 激酶激活 Ⅲ类 PI3K 复合物, 进而招募 Beclin-1、ATG14 与 Vps15 等效应因子, 产生吞噬作用, 最终在 ATG 蛋白协同作用下, 隔离膜不断延伸、闭合, 形成成熟自噬体^[12-13]。自噬在 AD 中有双向调控作用, 生理性适度自噬可清除 A β 、过度磷酸化的 tau 蛋白及受损细胞器, 维持神经元稳态; 病理状态下自噬流受阻, A β 清除效率下降, tau 蛋白过度磷酸化导致神经炎症, 进一步损伤自噬溶酶体系统^[14]。自噬功能障碍将加剧蛋白沉积与神经元损伤, 促进 AD 发生发展。

1.3 细胞焦亡

焦亡过程依赖炎症小体的激活, 其典型特征为细胞膜打孔、细胞肿胀裂解及大量促炎因子释放, 通过触发局部免疫应答引发细胞溶解性死

亡^[15]。A β 寡聚体与病理性 tau 蛋白可激活 NF- κ B 信号通路,上调 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 表达水平,同时线粒体功能障碍产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及溶酶体损伤会促进 NLRP3 炎症小体的组装,促使 caspase-1 成熟。活化的 caspase-1 可促进白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 释放,并特异性切割消皮素 D (gasdermin D, GSDMD),释放其 N 端结构域并形成质膜孔,造成细胞渗透压稳态失衡,最终引发细胞焦亡裂解^[16]。焦亡释放的损伤相关分子模式可持续激活小胶质细胞,诱发慢性持续性神经炎症,逐步造成突触功能受损与神经元退行性病变。综上,AD 中 NLRP3 炎症小体的异常激活可通过 caspase-1/GSDMD 通路介导神经元焦亡并释放大量促炎因子,进一步加剧神经炎症。

1.4 铁死亡

铁死亡是一类在机体抗氧化稳态失衡条件下启动的 PCD 模式,其特征为线粒体体积缩小、膜密度增加以及嵴萎缩^[17]。细胞内游离铁通过芬顿反应产生羟基自由基,导致多不饱和脂肪酸过氧化,细胞膜通透性异常、结构破损,最终介导细胞铁死亡^[18]。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 作为一种能将膜磷脂过氧化物还原为醇的抗氧化酶,其活性依赖谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的供应。若谷氨酸反向转运体系统 Xc⁻ (system Xc⁻) 功能被抑制或 GSH 合成受阻,将引发 GSH 耗竭、GPX4 失活,抗氧化系统失衡,触发铁死亡^[19]。在 AD 病理环境中,A β 沉积可通过诱导氧化应激抑制 System Xc⁻ 介导的胱氨酸摄取过程,导致 GSH 和 GPX4 水平下降,促使脂质过氧化物蓄积,显著提升神经元发生铁死亡的易感性^[20]。

1.5 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种兼具坏死和凋亡特点的 PCD 模式,依赖于受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 和 RIPK3 介导的混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 磷酸化,并伴随局部炎症反应^[21]。肿瘤坏死因子- α 与其受体 1 结合可形成复合体 I,复合体 I 通过介导 RIPK1 泛素化修饰激活 NF- κ B 信号通路,维持细胞存活。当 NF- κ B 激活被抑制时,

RIPK1、Fas 相关死亡结构域蛋白和 caspase-8 形成复合体 II a,启动内源性细胞凋亡程序。当 caspase-8 激活被抑制,RIPK1 和 RIPK3 相互磷酸化并激活 MLKL,被磷酸化的 MLKL 转移到细胞质膜形成跨膜孔隙,破坏细胞质膜结构完整性,最终引发细胞坏死性凋亡^[22]。因此,A β 与磷酸化的 tau 蛋白介导的 RIPK1-RIPK3-MLKL 通路激活可诱导神经元发生坏死性凋亡,是 AD 病理进程中重要的 PCD 机制。

1.6 PCD 之间的串扰

AD 的神经退行性过程并非由单一的 PCD 方式主导,而是以 ROS 为核心枢纽,通过氧化应激、线粒体功能障碍和神经炎症的交叉作用共同推进疾病进程^[23]。线粒体是胞内 ROS 的主要来源,A β 寡聚体嵌入线粒体外膜后,线粒体通透性增加,细胞色素 c 释放并激活 caspase-9 介导的内源性凋亡通路。同时,线粒体受损导致电子传递链渗漏,产生大量 ROS。初始累积的 ROS 会进一步破坏线粒体结构与功能,促进 ROS 持续释放,加剧氧化应激和细胞损伤,介导 AD 相关神经退行性改变^[24]。

ROS 作为 PCD 串扰的核心分子开关,可通过多条信号通路调控不同 PCD 亚型的激活与相互转化。ROS 氧化 RIPK1 促进坏死性凋亡,并激活 NLRP3 炎症小体诱导细胞焦亡,释放 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子,加剧铁代谢紊乱和氧化应激,形成正反馈环路。ROS 通过促进脂质过氧化诱导铁死亡,而铁死亡过程中积累的脂质过氧化物又能激活 NLRP3 炎症小体,诱导细胞焦亡^[25]。自噬通过清除受损线粒体降低 ROS 水平,发挥保护作用。当自噬流受阻时,自噬体积积累促进脂质过氧化物堆积,促进铁死亡。而铁死亡相关的脂质过氧化物又进一步激活 NLRP3 炎症小体,诱导焦亡,最终形成了铁死亡和焦亡相互促进的病理环路^[26]。核心转录调控因子肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53) 可通过上调 Bax 和 Bak 等促凋亡蛋白转录水平、抑制 Bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达诱导神经元凋亡,又可抑制 mTOR 活性启动自噬,清除异常聚集的蛋白^[27]。在铁死亡中,p53 通过下调 SLC7A11 的表达限制胱氨酸转运,使 GSH 合成受限及 GPX4 活性降低,触发铁死亡^[28]。

综上所述,线粒体功能损伤是 AD 神经元 ROS 异常累积的起始诱因,ROS 作为上游核心分

子开关,正向驱动凋亡、焦亡、铁死亡三大死亡通路,同时参与调控自噬的激活与强度,而p53作为下游关键调控节点,通过对细胞应激与多种死亡程序的调控,为AD的干预提供潜在靶点,如图1所示。

2 lncRNAs调控AD中的PCD

2.1 lncRNAs调控AD中的细胞凋亡

A β 介导的细胞凋亡是AD脑内神经元数量持续性损耗的核心诱因,该过程受Bcl-2家族蛋白、caspase级联反应及线粒体功能等多重因素调控。AD相关lncRNAs通过竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)吸附微小RNA(microRNA, miRNA),解除其对下游靶基因的抑制,进而激活促凋亡信号通路,加剧A β 诱导的细胞凋亡。研究证实,多种lncRNA在AD病理模型及临床样本中呈现异常高表达。lncRNA GAS5在AD细胞、动物模型及患者血清中表达上调,可特异性海绵吸附miR-23b-3p,解除其对下游糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和PTEN的抑制,PTEN/Akt/GSK-3 β 信号通路被激活,导致A β 积累、tau蛋白过度磷酸化及神经元凋亡^[29]。lncRNA BACE1-AS不依赖ceRNA通路发挥作用,其在AD病理微环境中表达上调后,可与 β 淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)的mRNA互补结合形成双链RNA,提升BACE1

mRNA的抗降解能力,上调BACE1蛋白表达量,加速A β 生成与沉积^[30]。

在A β 诱导的AD模型中,lncRNA NEAT1作为ceRNA高表达,靶向结合miR-27a-3p并抑制其功能,解除miR-27a-3p的抗凋亡调控作用,最终诱导神经元凋亡^[31]。Zhang等^[32]研究发现lncRNA H19在A β 25-35诱导的AD细胞模型及小鼠脑组织中表达上调,通过海绵吸附miR-129上调HMGB1表达,导致线粒体膜电位功能障碍及氧化应激,诱导细胞凋亡。Ren等^[33]研究证实,在AD大鼠及细胞模型中BDNF-AS作为ceRNA可海绵吸附miR-125b-5p,敲低BDNF-AS或上调miR-125b-5p可显著抑制神经元凋亡及炎症反应,从而有效提升细胞存活能力并改善AD大鼠的学习记忆功能。综上,异常上调的lncRNAs主要通过ceRNA机制吸附miRNA从而激活下游促凋亡信号,加剧A β 诱导的神经元凋亡。

2.2 lncRNAs调控AD中的细胞自噬

自噬可清除细胞内异常蛋白聚集和受损细胞器,发挥神经元保护作用。AD病理进程中,自噬功能障碍会导致A β 和磷酸化tau蛋白大量胞内蓄积,加速神经退行性改变。AD相关lncRNAs可通过靶向Beclin-1、自噬相关微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)、p62等自噬流关键分子,对神经元自噬发挥双向调控作用,从而参与AD病理演化。一

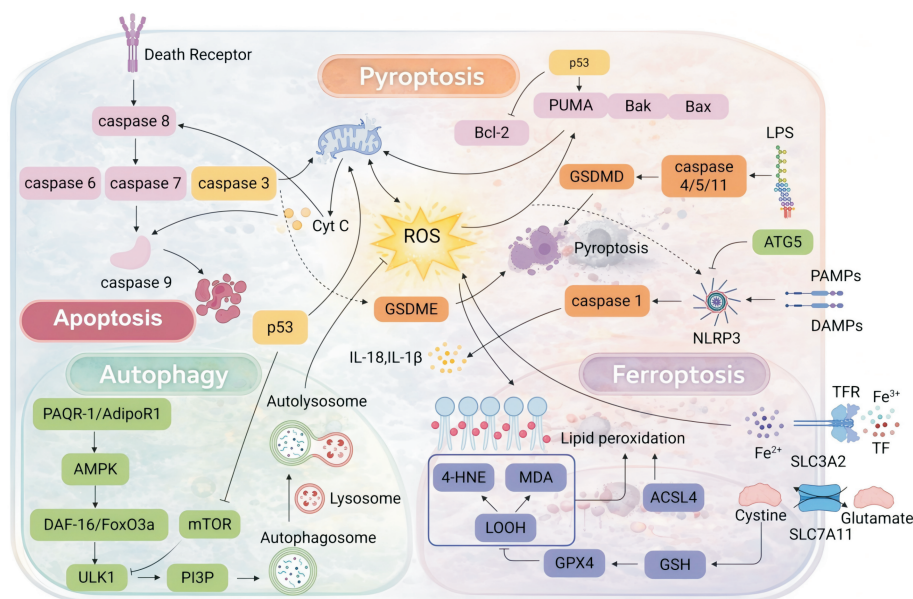


图1 PCD及其串扰机制

Figure 1. PCD and its crosstalk mechanism

注: 图片由BioRender软件绘制。

方面,部分 lncRNAs 通过异常激活自噬或阻断自噬流加剧神经元损伤。lncRNA BACE1-AS 在 AD 病理模型中表达上调,通过 ceRNA 机制竞争性结合 miR-214-3p 并负向调控其表达,进而上调自噬相关基因 *ATG5* 来激活自噬通路,促进 LC3-II 转化和 p62 降解,但自噬过度激活会导致神经元损伤^[34]。lncRNA RMRP 在 AD 病理模型中同样显著上调,通过竞争性结合 miR-3142 来上调 TRIB3 表达水平,促进自噬体形成和自噬流增强,造成神经元凋亡加剧^[35]。在 APP/PS1 双转基因小鼠模型中,lncRNA H19 表达升高,通过激活 mTOR/TFEB 信号通路下调转录因子 EB 富集水平,使 LC3B-II/LC3B-I 比值降低,自噬流受阻导致 A β 清除障碍^[36]。另一方面,部分 lncRNAs 可通过维持自噬稳态发挥神经保护作用。Renganathan 等^[37] 研究发现新型 lncRNA FAM151B-DT 在 AD 患者大脑皮质组织中表达降低,该 lncRNA 主要富集于神经元细胞质,可直接结合 tau 蛋白、 α -突触核蛋白,参与自噬溶酶体通路调控。沉默 FAM151B-DT 可阻断自噬流导致 tau 蛋白积累,而过表达 FAM151B-DT 则促进自噬体与溶酶体融合,减少病理蛋白堆积。综上,lncRNAs 既能通过 ceRNA 通路过度激活自噬诱发神经元死亡,也可阻滞自噬流导致 A β 和 tau 蛋白沉积,还可通过维持自噬稳态发挥神经保护作用,进而影响 AD 病理发展。

2.3 lncRNAs 调控 AD 中的细胞焦亡

焦亡由 Gasdermin 家族蛋白介导,该类蛋白可于细胞膜表面组装形成膜孔结构,释放 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子,进而引发局部炎症级联损伤。AD 相关 lncRNAs 可通过 ceRNA 机制调控炎症小体相关通路来介导神经元与胶质细胞焦亡。小核仁 RNA 宿主基因 14 (SNHG14) 主要分布于星形胶质细胞胞质中,作为 ceRNA 海绵吸附 miR-223-3p 抑制其表达,导致 NLRP3 蛋白水平显著升高^[38]。小分子药物 AVE0991 可靶向调控 SNHG14 表达,阻断 NLRP3 炎症小体活化,减轻星形胶质细胞介导的焦亡相关神经损伤^[39]。一项研究基于 APP/PS1 转基因小鼠时序转录组数据,利用机器学习鉴定 *CHMP2A*、*EGFR*、*FOXP3*、*HSP90B1*、*MDH1*、*METTL3* 和 *PKN2* 为焦亡相关核心基因,并构建了 lncRNA 调控网络,但该研究仅为生信层面预测,尚未通过细胞与动物实验验证介导焦

亡的特异性 lncRNA 分子^[40]。lncRNAs 主要通过 ceRNA 机制调控炎症小体相关通路介导 AD 焦亡进程,为 AD 神经炎症的干预提供了潜在靶点,也为后续机制研究提供了重要方向。

2.4 lncRNAs 调控 AD 中的铁死亡

铁死亡是一种依赖铁元素的参与,由脂质过氧化过程驱动的 PCD 方式。目前关于 lncRNAs 调控 AD 铁死亡的研究较少,仅 lncRNA LINC00472 相关研究基于 AD 模型完成功能验证,其他研究多聚焦于帕金森病、癫痫等其他神经退行性疾病。lncRNA LINC00472 通过激活铁死亡关键转录因子 FOXO1 促进神经元铁积累,加剧脂质过氧化物生成并破坏 GPX4 抗氧化防御功能,最终驱动神经元铁死亡^[41]。

2.5 lncRNAs 调控 AD 中的坏死性凋亡

坏死性凋亡由 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 共同介导,是 AD 中神经元丢失的重要诱因,并与神经炎症和认知功能障碍密切相关。MEG3 是 AD 中促坏死性凋亡 lncRNA,在 AD 患者脑组织及 A β 处理的人源神经元中,MEG3 可能通过激活 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号级联,促进坏死小体形成和 MLKL 磷酸化并导致膜孔形成和细胞死亡^[42]。值得注意的是,MEG3 介导的坏死性凋亡效应在人源神经元中表现尤为突出,而经典小鼠 AD 模型难以重复该调控机制,这一差异为人类相较于啮齿类动物更易罹患 AD 提供了潜在解释^[43]。

2.6 AD 中其他 PCD 与 lncRNAs

铜死亡是一种新型 PCD,特征为铜离子直接结合三羧酸循环中的脂质化蛋白,引发蛋白毒性应激反应导致细胞死亡^[44]。AD 患者脑内血清游离铜水平升高与其认知能力减退密切相关,且游离铜可能通过促进 A β 异常聚集、加剧 tau 蛋白过度磷酸化并诱发氧化应激反应来加速 AD 进程^[45]。目前对于 AD 中 lncRNAs 调控铜死亡的研究仍处于探索阶段,而其在肿瘤疾病方向的研究已有相关成果^[46]。双硫死亡是一种细胞内二硫键异常堆积导致肌动蛋白细胞骨架紊乱,破坏氧化还原稳态的新型 PCD^[47]。SLC7A11 作为调控双硫死亡过程的核心蛋白,因其独特的代谢模式和所处的氧化应激环境更容易受到二硫键应激的影响。双硫死亡导致的肌动蛋白细胞骨架损伤可加剧 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化。目前,通过抑制 SLC7A11 活性、调节还原型辅酶 II 表达水平或

维持肌动蛋白细胞骨架稳定有望成为靶向双硫死亡治疗AD的潜在策略^[48]。

3 lncRNAs 调控 PCD 作为 AD 治疗靶点的潜力

PCD是AD病理的核心特征，lncRNAs作为调控神经元及胶质细胞PCD的重要表观遗传因子，已成为AD靶向治疗的潜在靶点。现阶段调控lncRNA表达以纠正异常PCD的主流技术手段包括反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)、CRISPR-Cas9基因编辑技术以及小干扰RNA(siRNA)，通过下调致病性lncRNAs或上调保护性lncRNAs来抑制异常PCD。

ASOs可特异性靶向致病性lncRNAs，通过核糖核酸酶H依赖的RNA切割或空间位阻机制降低其表达抑制异常PCD^[49-50]。使用shRNA(ASO类似物)下调MEG3表达后，人源神经元异种移植模型内神经元坏死性凋亡水平显著下调，直接验证了ASOs靶向lncRNAs调控PCD的治疗潜力^[42]。CRISPR-Cas9可通过基因组位点调控lncRNAs表达，其中靶向BDNF-AS的antagoNATs借助微创鼻腔管技术已在小鼠模型中成功穿透血脑屏障，可有效下调BDNF-AS表达，促进BDNF释放，从而抑制神经元凋亡，改善小鼠认知功能^[50]。

血脑屏障是中枢神经系统药物递送的主要障碍，siRNA作为亲水性大分子难以通过血脑屏障，但经2'-O-甲基化修饰及脂质纳米颗粒封装后，其稳定性与血脑屏障穿透能力提升，可通过RNA诱导沉默复合物特异性降解致病性lncRNAs，在抑制异常PCD的同时可降低脱靶效应^[51]。核酸药物技术体系趋于完善，但其临床转化仍存在三重局限：一是靶向特异性不足，lncRNA物种间序列保守度极低且组织分布弥散，难以实现神经元精准靶向递送，脱靶效应无法完全规避；二是体内稳定性与免疫毒性问题，裸露核酸易被外周及中枢核酸酶快速降解，同时脂质纳米颗粒易激活脑部固有免疫细胞，诱发神经炎症；三是临床前种属差异，啮齿类与人类脑组织lncRNA表达谱、下游调控通路差异显著，动物模型的有效干预结果难以复刻至人体临床试验。

与核酸药物相比，小分子化合物因更易穿透细胞膜和血脑屏障，在AD治疗中具有更强的临床转化优势^[52]。lncRNAs的茎环、发夹等保守功

能结构域可形成可成药口袋，是驱动PCD的lncRNA-蛋白质、lncRNA-RNA相互作用的关键位点^[53]。因此，靶向可成药口袋开发小分子化合物，有望为AD治疗提供新的高效、易转化的靶向策略。

4 结语

综上，lncRNAs通过ceRNA网络、信号通路及转录调控等方式参与细胞凋亡、自噬、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡等多种PCD过程，进而影响AD的发生发展。ASOs、CRISPR-Cas9、siRNA及小分子化合物等技术以lncRNAs调控PCD为核心靶点，通过不同机制干预AD脑内神经元异常死亡进程，提升了lncRNAs靶向治疗AD的可行性与有效性。未来，随着对lncRNAs调控PCD与AD病理关联机制的深入研究及技术创新，调控lncRNAs介导的PCD进程可为AD治疗提供新的高效、易转化的靶向策略。

伦理声明：不适用

作者贡献：文章构思与撰写：施宇；文献搜集、总结：张波波、吴惠；文章修改：施宇、张金朋；论文指导、审阅与经费支持：陈慧杰

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, et al. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: breaking the memory barrier[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101: 102481.
- Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. *Protein Cell*, 2025, 16(2): 83-120.
- Pszczolowska M, Walczak K, Miśków W, et al. Mitochondrial disorders leading to Alzheimer's disease—perspectives of diagnosis and treatment[J]. *Geroscience*, 2024, 46(3): 2977-2988.
- Wang M, Yu F, Zhang Y, et al. Programmed cell death in tumor immunity: mechanistic insights and clinical implications[J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1309635.
- Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029-2044.
- Canoy RJ, Sy JC, Deguit CD, et al. Non-coding RNAs involved in the molecular pathology of Alzheimer's disease: a systematic review[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1421675.
- Xiong Z, Sun C, Huang S. lncRNA-driven programmed cell death networks: new therapeutic targets for neurological disorders[J]. *Front Mol Neurosci*, 2025, 18: 1635119.
- Park W, Wei S, Kim BS, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8): 1573-1594.
- Tian X, Srinivasan PR, Tajiknia V, et al. Targeting apoptotic pathways

- for cancer therapy[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(14): e179570.
- 10 Chen Y, Li X, Yang M, et al. Research progress on morphology and mechanism of programmed cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 327.
- 11 Wang H, Liu X, Wang C, et al. Natural active botanical metabolites: targeting AMPK signaling pathway to treat metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1611400.
- 12 Mei J, Zhang S, Cui X, et al. The dual role of autophagy in cartilage degradation: from mechanisms to targeted therapeutics[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2026, 14: 1737547.
- 13 García-Juan M, Villa M, Benito-Cuesta I, et al. Reassessing the AMPK-MTORC1 balance in autophagy in the central nervous system[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(11): 3209-3210.
- 14 Lior N, Chen D, Dan F, et al. The connection between autophagy and Alzheimer's disease[J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1): 1-18.
- 15 Tang T. Pyroptosis in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2025, 45(1): 57.
- 16 Han J, Zhang Z, Zhang P, et al. The roles of microglia and astrocytes in neuroinflammation of Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1575453.
- 17 Kielan B, Pałasz A, Krysta K, et al. Ferroptosis as a form of cell death—medical importance and pharmacological implications[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(8): 1183.
- 18 Sun D, Wang L, Wu Y, et al. Lipid metabolism in ferroptosis: mechanistic insights and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1545339.
- 19 Lee J, Seo Y, Roh JL. Emerging therapeutic strategies targeting GPX4-mediated ferroptosis in head and neck cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 6452.
- 20 Chen Y, Xiao W, Qian C, et al. System Xc⁻ pathway as a potential regulatory target in neurological disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1701320.
- 21 Eskander G, Abdelhamid SG, Wahdan SA, et al. Insights on the crosstalk among different cell death mechanisms[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 56.
- 22 Zhang L, Liu J, Dai Z, et al. Crosstalk between regulated necrosis and micronutrition, bridged by reactive oxygen species[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1003340.
- 23 Jurcău MC, Andronic-Cioara FL, Jurcău A, et al. The link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in the pathophysiology of Alzheimer's disease: therapeutic implications and future perspectives[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2167.
- 24 Anzovino A, Canepa E, Alves M, et al. Amyloid beta oligomers activate death receptors and mitochondria-mediated apoptotic pathways in cerebral vascular smooth muscle cells; protective effects of carbonic anhydrase inhibitors[J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2840.
- 25 Sendtner N, Seitz R, Brandl N, et al. Reactive oxygen species across death pathways: gatekeepers of apoptosis, ferroptosis, pyroptosis, paraptosis, and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(20): 10240.
- 26 Zhao P, Yin S, Qiu Y, et al. Ferroptosis and pyroptosis are connected through autophagy: a new perspective of overcoming drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 23.
- 27 Li B, Liu J, Zhang D, et al. Evodiamine promotes autophagy and alleviates oxidative stress in dry eye disease through the p53/mTOR pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(3): 44.
- 28 Chen Z, Li J, Peng H, et al. Meteorin-like/Meteorin- β protects LPS-induced acute lung injury by activating SIRT1-P53-SLC7A11 mediated ferroptosis pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 144.
- 29 Zeng L, Zhao K, Liu J, et al. Long noncoding RNA GAS5 acts as a competitive endogenous RNA to regulate GSK-3 β and PTEN expression by sponging miR-23b-3p in Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(1): 392-405.
- 30 Hao Y, Xie B, Fu X, et al. New insights into lncRNAs in A β cascade hypothesis of Alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1802.
- 31 Dong LX, Zhang YY, Bao HL, et al. lncRNA NEAT1 promotes Alzheimer's disease by down regulating micro-27a-3p[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 8885-8896.
- 32 Zhang YY, Bao HL, Dong LX, et al. Silenced lncRNA H19 and up-regulated microRNA-129 accelerates viability and restrains apoptosis of PC12 cells induced by A β 25-35 in a cellular model of Alzheimer's disease[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(1): 112-125.
- 33 Ren H, Qiu W, Zhu B, et al. The long non-coding RNA BDNF-AS induces neuronal cell apoptosis by targeting miR-125b-5p in Alzheimer's disease models[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2024, 33(3): 233-245.
- 34 Zhou Y, Ge Y, Liu Q, et al. lncRNA BACE1-AS promotes autophagy-mediated neuronal damage through the miR-214-3p/ATG5 signalling axis in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2021, 455: 52-64.
- 35 Tang ZB, Chen HP, Zhong D, et al. lncRNA RMRP accelerates autophagy-mediated neurons apoptosis through miR-3142/TRIB3 signaling axis in Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2022, 1785: 147884.
- 36 贾玉梅, 朱才丰, 杨坤, 等. 艾灸督脉对 APP/PS1 双转基因小鼠 mTOR/TFEB 通路介导的自噬溶酶体功能及 lncRNA H19 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(8): 665-672. [Jia YM, Zhu CF, Yang K, et al. Effect of moxibustion on autophagy lysosome function mediated by mTOR/TFEB pathway and lncRNA H19 expression in APP/PS1 double transgenic mice[J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(8): 665-672.]
- 37 Renganathan A, Minaya MA, Broder M, et al. A novel lncRNA FAM151B-DT regulates degradation of aggregation prone proteins[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(12): 5637-5651.
- 38 刘江华, 潘娟, 吴永贵. 基于 A β 代谢和 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路探讨开心散对阿尔茨海默病小鼠神经元损伤的影响[J]. *中成药*, 2026, 48(2): 431-438. [Liu JH, Pan X, Wu YG. Study on the effect of Kaixin Powder on neuronal damage in Alzheimer's disease mice based on A β metabolism and NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2026, 48(2):431-438.]
- 39 Duan R, Wang SY, Wei B, et al. Angiotensin-(1-7) analogue AVE0991 modulates astrocyte-mediated neuroinflammation via lncRNA SNHG14/miR-223-3p/NLRP3 pathway and offers neuroprotection in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7007-7019.
- 40 Wang Y, Li Y, Zhou L, et al. Identification and validation of pyroptosis-related genes in Alzheimer's disease based on multi-transcriptome and machine learning[J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1568337.
- 41 Lin P, Wang J, Li Y, et al. LINC00472 regulates ferroptosis of neurons in Alzheimer's disease via FOXO1[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2024, 53(3): 107-118.
- 42 Balusu S, Horré K, Thrupp N, et al. MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2023, 381(6663): 1176-1182.
- 43 Xiong Z, Sun C, Huang S. lncRNA-driven programmed cell death networks: new therapeutic targets for neurological disorders[J]. *Front Mol Neurosci*, 2025, 18: 1635119.
- 44 Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586):

- 1254–1261.
- 45 Zheng N, Zhou Q, Chen Z, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with Alzheimer's disease[J]. *J Neurophysiol*, 2025, 134(6): 1853–1876.
- 46 Ma J, Zhang Y, Sun Z, et al. LncRNA PVT1 promotes cuproptosis through transcriptional activation of FDX1 in colorectal cancer[J]. *Redox Biol*, 2025, 85: 103722.
- 47 Liu X, Nie L, Zhang Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 404–414.
- 48 Zhou Q, Zheng N, Chen Z, et al. The emerging role of disulfidptosis in Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2025: 178085.
- 49 Lacy KAD, Liang X, Zhang L, et al. RNA modifications can affect RNase H1-mediated PS-ASO activity[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 814–828.
- 50 Winkle M, El-Daly SM, Fabbri M, et al. Noncoding RNA therapeutics—challenges and potential solutions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 629–651.
- 51 Sela M, Chen G, Kadosh H, et al. AI-validated brain targeted mRNA lipid nanoparticles with neuronal tropism[J]. *ACS nano*, 2025, 19(41): 36106–36128.
- 52 Mohan Kumar D, Talwar P. Neurotherapeutics across blood–brain barrier: screening of BBB-permeable and CNS-active molecules for neurodegenerative disease[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1616144.
- 53 Xu Q, Liu D, Zhu LQ, et al. Long non-coding RNAs as key regulators of neurodegenerative protein aggregation[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14498.

收稿日期: 2026 年 03 月 18 日 修回日期: 2026 年 05 月 05 日
本文编辑: 杨室淞 曹越

引用本文: 施宇, 张金朋, 张波波, 等. 长链非编码 RNA 调控程序性细胞死亡在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(6): 693–700. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603114.

Shi Y, Zhang JP, Zhang BB, et al. Research progress on the regulation of programmed cell death by long noncoding RNAs in Alzheimer's disease[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(6): 693–700. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202603114.