

# miRNAs介导调控DDIT3基因表达在丙酮醛损伤记忆过程的作用探索

周玉兰, 姜友平, 柯吉汉, 程志勇, 王家丰\*

广东医科大学附属医院干细胞研发与临床转化中心, 广东 湛江

收稿日期: 2025年8月8日; 录用日期: 2025年9月12日; 发布日期: 2025年9月22日

## 摘要

记忆损伤是一种神经退行性疾病相关的典型症状, 然而记忆损伤的发生原因复杂, 具体机制仍不明确。丙酮醛(MGO)作为糖代谢的中间产物被证实具有神经毒性, 我们研究发现MGO处理大鼠脑组织能够引起动物显著的记忆损伤。通过转录组筛选发现miR-96-5p以及miR-183-5p在MGO处理后表达水平显著降低。体外细胞实验表明miR-96-5p与miR-183-5p能够特异性靶向抑制DDIT3基因的蛋白CHOP表达水平, 同时显著抑制促凋亡蛋白BAX以及PARP的表达水平, 从而显著提升抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平。另外, 体外研究发现转染miR-96-5p与miR-183-5p可显著降低MGO诱导的SH-SY5Y细胞的凋亡率。研究表明MGO引起特异记忆损伤跟miRNAs介导CHOP表达抑制相关, miR-96-5p/miR-183-5p具有改善MGO引起的细胞凋亡从而改善记忆损伤的应用潜力。尽管MGO损伤记忆的机制解析仍需更全面的研究, 我们的研究结论为进一步理解记忆损伤病理机制以及开发基于miRNAs的治疗新方法奠定良好基础。

## 关键词

丙酮醛, 记忆损伤, miRNA, DDIT3, 内质网应激, 凋亡

# Role Exploration of the miRNAs-Mediated Regulation of DDIT3 Expression in the Methylglyoxal Induced Memory Impairment

Yulan Zhou, Youping Jiang, Jihan Ke, Zhiyong Cheng, Jiafeng Wang\*

Stem Cell Research and Cellular Therapy Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong

Received: Aug. 8<sup>th</sup>, 2025; accepted: Sep. 12<sup>th</sup>, 2025; published: Sep. 22<sup>nd</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 周玉兰, 姜友平, 柯吉汉, 程志勇, 王家丰. miRNAs 介导调控 DDIT3 基因表达在丙酮醛损伤记忆过程的作用探索[J]. 生物医学, 2025, 15(5): 1024-1031. DOI: 10.12677/hjbm.2025.155109

## Abstract

Memory impairment is a typical symptom associated with neurodegenerative diseases; however, the causes of memory impairment are complex, and the specific mechanisms remain unclear. Methylglyoxal (MGO), an intermediate product of glucose metabolism, has been shown to possess neurotoxicity. Our study found that MGO treatment of rat brain tissue could cause significant memory impairment. Transcriptome screening revealed that the expression levels of miR-96-5p and miR-183-5p were significantly reduced after MGO treatment. Our vitro experiments showed that miR-96-5p and miR-183-5p can specifically target the *DDIT3* gene and inhibit CHOP expression level, while significantly inhibiting the expression levels of pro-apoptotic proteins BAX and PARP, and significantly increasing the expression levels of anti-apoptotic protein Bcl-2. Additionally, our study revealed that transfection with miR-96-5p and miR-183-5p could significantly reduce MGO-induced SH-SY5Y cells' apoptosis rate. Our studies indicate that MGO-induced specific memory impairment is associated with the sustained reduction in CHOP expression mediated by miRNAs, and miR-96-5p/miR-183-5p demonstrate potential for improving MGO-induced cell apoptosis and thereby mitigating memory impairment. Although the mechanisms underlying MGO-induced memory impairment require further comprehensive investigation, our findings lay a solid foundation for elucidating the pathological mechanisms of memory impairment and developing novel miRNA-based therapeutic approaches.

## Keywords

Methylglyoxal, Memory Impairment, miRNA, *DDIT3*, ERS, Apoptosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

记忆损伤是多种神经系统疾病的一个标志性特征。在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)这种典型的进行性神经退行性疾病中,记忆损伤是最早的临床表型之一[1]-[4]。虽然已经提出了多种AD病理生理学假设(例如,tau过度磷酸化和淀粉样蛋白级联反应等),但记忆障碍背后的直接分子机制仍未完全探索清楚[5]。

丙酮醛,又称甲基乙二醛(Methylglyoxal, MGO)是一种源自葡萄糖代谢的活性二羰基代谢物,主要通过乙二醛酶系统代谢[6]。研究发现MGO具有强大的神经毒性特性[7],早起研究就发现AD患者的MGO水平高于对照组,并且MGO在脑脊液中的浓度是血浆中的5~7倍[8],多项研究发现MGO能够显著影响记忆[9][10]。作为晚期糖基化终产物(AGE)的主要前体之一,MGO被认为可能通过引起RAGE上调表达并引发神经细胞炎症过程,同时MGO还能引起PSEN1的上调表达影响A $\beta$ 累积[10]。同时也有研究证据表明,MGO及其晚期糖基化终产物都通过加剧淀粉样蛋白 $\beta$ 聚集和tau蛋白病变来促进AD的发病机制[11]。此外,MGO可增强A $\beta$ 寡聚物诱导的神经元细胞凋亡[12]。然而,MGO破坏突触可塑性和记忆的确切机制尚未确定。特别是,miRNA失调在MGO介导的认知能力下降中的作用仍未得到深入探索。在本研究中,我们提供了初步证据,证明MGO诱导的记忆障碍与神经元中的特定miRNA介导的转录后调控密切相关,并通过调控内质网应激(ERS)关键蛋白CHOP影响神经细胞的凋亡过程。本研究结果为进一步理解MGO引起的记忆损伤及其治疗新策略奠定了良好的理论基础。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 实验使用细胞与动物

本研究使用人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y, ATCC), 使用如下完全培养基 DMEM 培养基 + 10% FBS + 1% P/S, 培养环境保持 95%空气 + 5% CO<sub>2</sub>。

实验使用 8 周龄 SD 大鼠(购自北京斯贝福生物技术有限公司), 体重(200 ± 20) g, 饲养于广东医科大学附属医院动物实验中心的标准 SPF 级动物房。饲养条件: 4 只/笼, 12 小时昼夜节律光照, 温度 20℃ ~ 24℃, 相对湿度(55 ± 5)%, 动物自由活动, 给予标准饲料, 自由饮水。所有实验和程序都是在广东医科大学动物伦理委员会批准指导下进行(动物伦理许可编号: GDY2102178-1)。

### 2.2. 动物手术与给药方法

将 SD 大鼠麻醉后, 取俯卧位将大鼠头部固定在脑立体定位框架上, 手术刀沿正中中线打开头部皮肤暴露头骨, 标记 Bregma 点; 以前卤 Bregma 点为原点, 向后脑方向 1.1 mm, 旁开 1.5 mm, 使用牙钻在头骨上打一个小孔, 植入不锈钢注射套管(Reward Life Technology, 中国深圳)约深 4.5 mm 深。在此孔周围另打两个小孔拧上小螺丝, 然后用牙科水泥一起固定后缝合皮肤。术后将 SD 大鼠单独饲养, 每天注射 80,000 单位青霉素以防感染, 连续注射三天。术后 5 天将 SD 大鼠随机分为两组(n = 6 只/组), 一组动物通过微型注射器注射 MGO (0.5 μmol/μL × 5 μL/day), 注射后将微量注射器留在原位 5 分钟, 以确保注射物质完全吸收, 注射结束后小心取出注射器针头盖上注射管旋盖, 连续注射 6 天。另一组利用同样方式注射生理盐水作为对照。

### 2.3. MGO 处理细胞凋亡检测

SH-SY5Y 细胞用于 MGO 毒性检测。我们之前的研究表明, MGO 对 SH-SY5Y 细胞具有剂量依赖性抑制作用, 并且用 1 mM MGO 处理 24 小时后细胞活力下降至 63.6% (数据未发表)。本研究将终浓度 1 mM MGO 加入 SH-SY5Y 细胞培养基中, 24 小时后通过流式细胞术测定细胞活力。

### 2.4. RNA 提取与转录组检测

使用 miRNeasy 血清/血浆试剂盒(QIAGEN)从样品中提取总 RNA。RNA 文库构建和测序由 Majorbio (中国)进行, 对于 miRNA 表达分析, 具有显著表达变化(p < 0.05)和倍数变化大于 2.0 的 miRNA 被鉴定为差异表达。

### 2.5. 转染

利用 Lipofectamine RNAiMAX (Invitrogen, 美国)将靶分子(miRNA)转染到细胞, 操作过程参阅使用说明。转染后 48 小时收获细胞以进行后续测定。

### 2.6. 双荧光素酶实验

将细胞接种在 24 孔板中, 孵育 24 小时, 然后根据操作说明, 利用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, 美国)将 Pezz-MT06 荧光素酶报告载体(iGeneBio, 中国)和 miRNA 共转染至细胞内。48 小时后, 通过双荧光素酶报告基因测定试剂盒(Promega, Madison, WI, USA)测量萤火虫荧光素酶活性, 肾荧光素酶作为标准化内参。

### 2.7. 蛋白质印迹实验

采用基于 RIPA 缓冲液的提取从细胞中提取蛋白, 通过 BCA 试剂盒(Beyotime 生物技术研究所在)测定

蛋白质定量。蛋白质裂解物通过 SDS-PAGE 分离, 并通过电泳转移到 PVDF 膜(Millipore)上。随后在室温下将膜封闭在 5% 脱脂牛奶/TBST 溶液中 1 小时, 然后与特异性一抗(抗 FoxO1, Cell Signaling Technology, #2880; 1:1000)在 4℃ 下孵育 16 小时。TBST 洗涤后, 使用 HRP 偶联的二抗(1 小时, 室温)开发免疫反应条带, 并使用化学发光底物(LumaxLight Superior, ZETA Life, 美国)和凝胶成像系统进行检测。

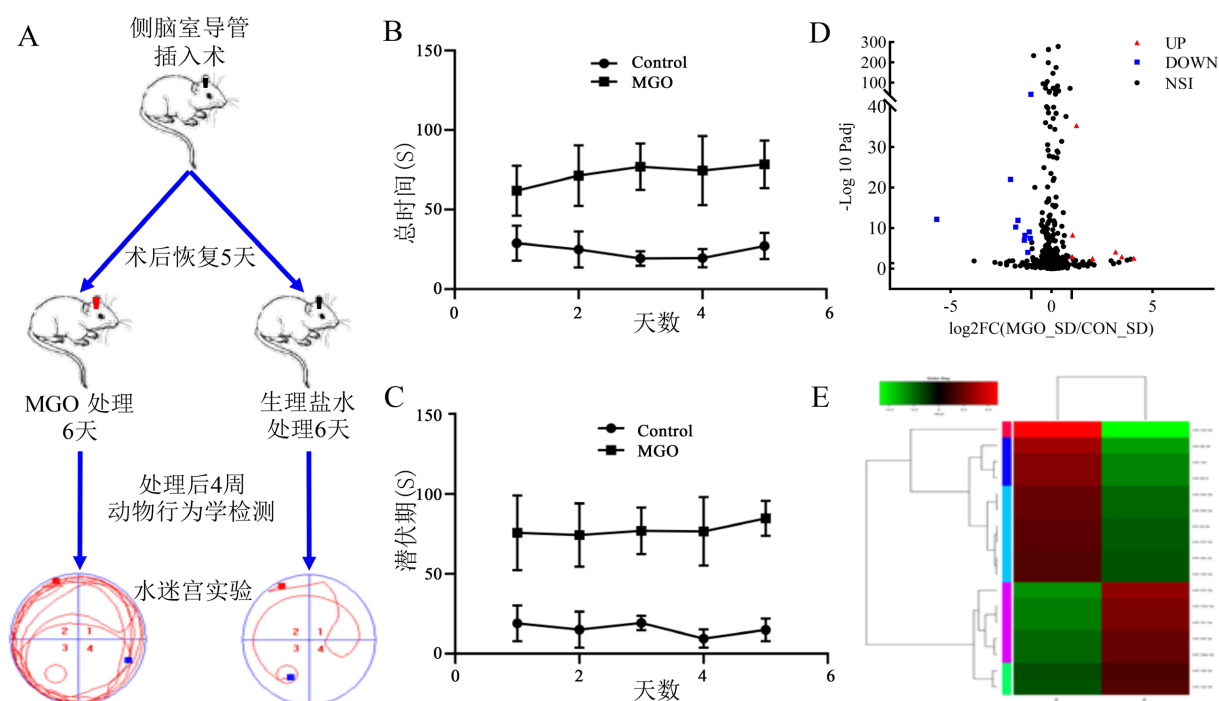
## 2.8. 水迷宫实验

采用 Morris 水迷宫(MWM)评估大鼠的空间记忆。MWM 测试按照标准操作程序进行, 逃逸潜伏期和在前记录平台的位置游泳的时间用作空间记忆保留的衡量标准。

## 3. 结果

### 3.1. MGO 损伤大鼠记忆并引起脑内 miRNAs 差异表达

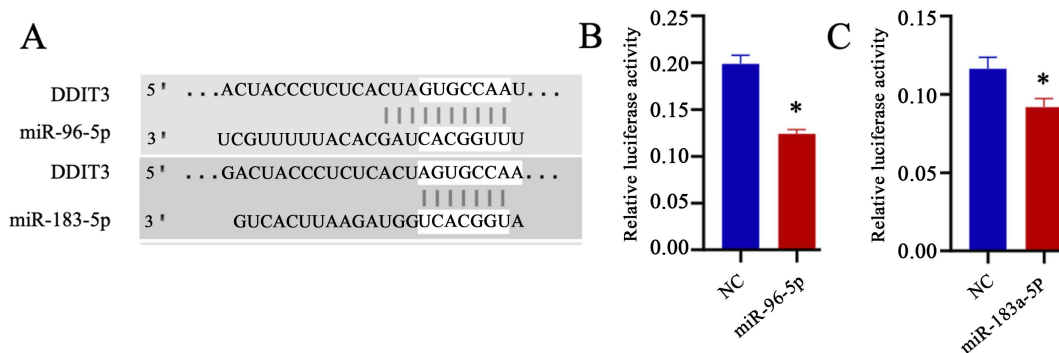
大鼠侧脑室 MGO 处理后 4 周利用水迷宫进行动物行为学测试, 结果显示 MGO 处理造成大鼠在水中潜伏期以及水中总时间显著增加; 提示 MGO 处理导致显著记忆损伤(图 1(A)~(C))。利用全转录组检测 MGO 处理后的大鼠脑组织内 RNA 表达水平, 筛选到一系列差异表达的 miRNAs, 包括显著下调表达 miRNAs 共 10 条, 显著上调表达的 miRNAs 共 7 条(图 1(D), 图 1(E))。



**Figure 1.** Screening of miRNAs related to memory damage caused by MGO-treated rats in lateral ventricle  
**图 1.** 侧脑室 MGO 处理大鼠引起记忆损伤相关 miRNAs 筛选

### 3.2. 差异表达 miRNAs 靶基因筛选与靶向结合关系验证

筛选显著下调表达的两个 miRNAs, 利用 targetscan 在线软件预测其靶基因, 发现 miR-96-5p 与 miR-183-5p 均可靶向 *DDIT3* 基因, 该基因编码 CHOP 蛋白, 与细胞死亡关系密切。随后我们利用双荧光素酶试验验证 miR-96-5p 与 miR-183-5p 均可特异性抑制包含 *DDIT3* 基因 3'端 mRNAs 片段质粒转录水平, 造成荧光强度显著下降(图 2)。提示 miR-96-5p 与 miR-183-5p 可靶向调控 CHOP 蛋白表达水平。

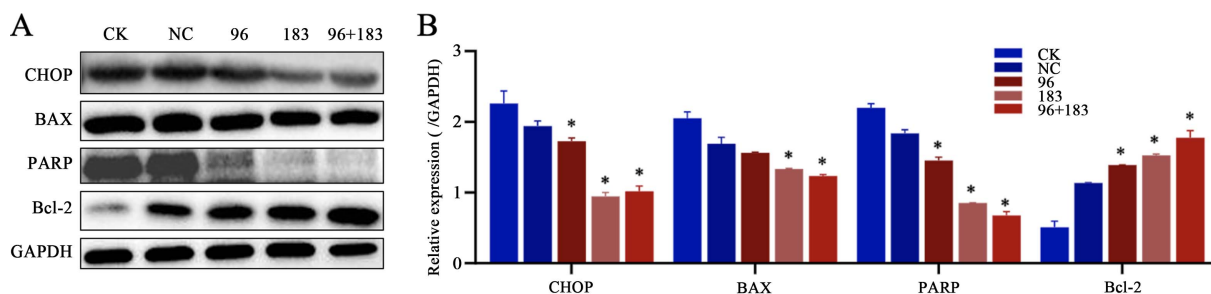


**Figure 2.** Dual luciferase verified the binding relationship between miR-96-5p/miR-183-5p and the target gene *DDIT3*, \* $p < 0.05$

**图 2.** 双荧光素酶验证 miR-96-5p/miR-183-5p 与靶基因 *DDIT3* 结合关系, \* $p < 0.05$

### 3.3. miR-96-5p/miR-183-5p 抑制 CHOP 等细胞凋亡相关蛋白表达

利用 western Blot 检测 SH-Y5Y 细胞转染目标 miRNAs 后 CHOP 蛋白表达水平, 结果表明 miR-96-5p 与 miR-183-5p 可单独或联合抑制 SH-Y5Y 细胞 CHOP 蛋白表达水平(图 3)。同时检测转染 miR-96-5p 与 miR-183-5p 后 SH-Y5Y 细胞凋亡相关蛋白 BAX、Bcl-2、以及 PARP 的表达水平, 结果表明转染 miR-96-5p/miR-183-5p 后, BAX 与 PARP 蛋白水平显著下调, 而 Bcl-2 蛋白水平则显著上调表达(图 3)。提示 miR-96-5p 与 miR-183-5p 抑制 CHOP 蛋白表达后, 细胞内促凋亡蛋白表达水平显著下调, 而抗凋亡蛋白表达水平则相应上调表达; 表明 miR-96-5p 与 miR-183-5p 具备抗细胞凋亡特性。



**Figure 3.** Western blot detects the expression levels of apoptosis-related proteins in SH-Y5Y cells after transfection with miR-96-5p and miR-183-5p, \* $p < 0.05$

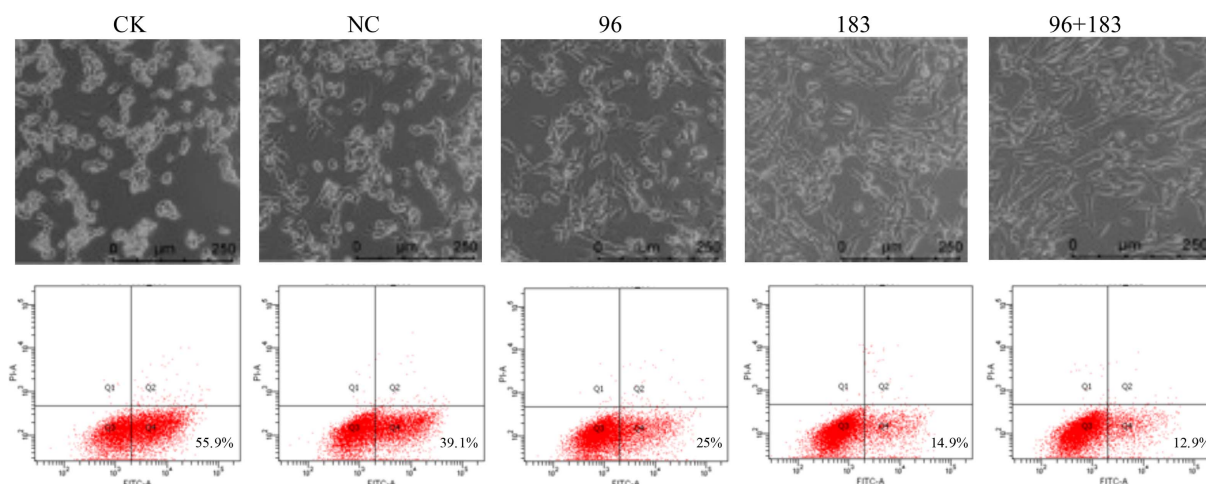
**图 3.** 利用 western blot 检测 SH-Y5Y 细胞转染 miR-96-5p 与 miR-183-5p 后凋亡相关蛋白表达水平变化, \* $p < 0.05$

### 3.4. miR-96-5p/miR-183-5p 抑制 SH-SY5Y 凋亡

SH-Y5Y 细胞转染目标 miRNAs 后, 检测细胞凋亡水平, 镜下观察并使用流式细胞仪检测发现, SH-Y5Y 细胞转染 miR-96-5p 与 miR-183-5p 显著抑制细胞凋亡水平。尤其是同时转染 miR-96-5p 与 miR-183-5p 后, 细胞凋亡水平从近 40%下降到 12.9% (图 4)。提示细胞内高表达 miR-96-5p 与 miR-183-5p 可能通过抑制 CHOP 蛋白水平从而降低细胞凋亡水平。

## 4. 讨论与结论

甲基乙二醛(MGO)是一种反应性糖酵解副产物, 以往研究表明 MGO 在神经退行性疾病中发挥至关重要的作用[13] [14]。先前的研究报道了 MGOs 可以诱导神经元和微血管内皮细胞死亡[12] [15] [16], 但详细机制尚不清楚。在本研究中, 我们发现 MGO 诱导的两种显著下调表达的 miRNA (miR-96-5p 和 miR-183-5p)



**Figure 4.** The apoptosis level of SH-Y5Y cells changed after transfection with target miRNAs

**图 4.** SH-Y5Y 细胞转染目标 miRNAs 后, 细胞凋亡水平变化

可以调节神经元中的 CHOP 蛋白水平。CHOP 是内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的标志物, ERS 触发未折叠蛋白应答(unfolded protein response, UPR), 通过减少蛋白质翻译来恢复体内平衡, 如果损伤无法修复, 则诱导细胞死亡[17]-[19]; 因此, CHOP 被视为 ERS 相关凋亡蛋白标志之一[20], 并且以往研究发现 ERS 与几乎所有神经系统和神经退行性疾病有关[17]。在我们的体外研究中, 利用 miR-96-5p 和 miR-183-5p 抑制 CHOP 后, 促凋亡蛋白 BAX 以及 PARP 蛋白的表达水平均显著下调, 而细胞内抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平则显著上调表达, 尤其在同时转染 miR-96-5p 和 miR-183-5p 后, SH-SY5Y 细胞内 Bcl-2 蛋白表达水平显著提高, 导致 MGO 诱导的细胞死亡率显著降低。本研究证据表明, miRNA 介导的转录后调控可能在 MGO 诱导的 ERS 相关细胞死亡过程中发挥重要作用, 该作用可能通过特异性调控细胞内 CHOP 蛋白表达水平而实现。

最近也有研究发现一种在大豆中发现的异黄酮化合物(染料木黄酮)可以通过 ERS 介导的凋亡途径减轻 AD 的记忆障碍[21], 这表明 ERS 介导的细胞凋亡在 AD 过程发挥关键作用。此外, 研究发现 AD 发病过程的毒性因子  $A\beta$  也可以通过 XBP-1 和 CHOP 的上调激活 ERS, 影响内皮细胞并损害血脑屏障[22] 加剧 AD 进展。最近一项研究表明 Mangiferin (一种天然 C-葡萄糖基黄酮)以剂量依赖性方式显著抑制甲醛诱导的鼠海马细胞(HT22) Tau 过度磷酸化, 同样是通过减弱甲醛诱导的 ERS 来实现的, 主要表现为抑制 ERS 标记蛋白 GRP78 和 CHOP 以及下游 Tau 相关激酶(GSK-3 $\beta$  和 Camkii) [23]。因此, miR-96-5p/miR-183-5p~CHOP 调控的细胞 ERS 与细胞内  $A\beta$  累积以及 Tau 蛋白磷酸化过程密切相关, 在 AD 发病过程发挥关键作用, 可能成为治疗 AD 等疾病的潜在靶点。

虽然本研究发现了两种通过调控 CHOP 蛋白影响细胞凋亡的 miRNAs, 并在体外试验中验证其能够显著抑制 MGO 引起的细胞凋亡现象。但是, 本研究证据并不能证明 MGO 引起记忆损伤的作用完全是由 miR-96-5p 和 miR-183-5p 来介导的, 仍然不能排除 MGO 通过另外的通路影响记忆损伤的可能, 确切的作用机制还需要更进一步的研究证实。此外, 本研究发现 miR-96-5p 和 miR-183-5p 可在体外显著抑制神经细胞的凋亡, 但是能否在体内改善 MGO 引起的神经细胞凋亡从而改善其记忆损伤也尚未获得切实的证据。作为本研究项目的进一步延伸探索, 进一步探索合适的方法利用 miR-96-5p 和 miR-183-5p 治疗 MGO 引起的记忆损伤的动物实验是可行的。相信上述研究将会对进一步理解 MGO 引起记忆损伤的机制及其相关的治疗策略大有裨益。

## 基金项目

本研究受到以下科学研究基金项目资助：广东省医学科学技术研究基金项目(项目编号：A2020376)；湛江市科技计划项目(项目编号：2021A05249, 2022A01169)；广东医科大学附属医院高层次人才科研启动项目(项目编号：GCC2022021)。

## 参考文献

- [1] Soria Lopez, J.A., González, H.M. and Léger, G.C. (2019) Alzheimer's Disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 231-255. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804766-8.00013-3>
- [2] Jahn, H. (2013) Memory Loss in Alzheimer's Disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **15**, 445-454. <https://doi.org/10.31887/dcns.2013.15.4/hjahn>
- [3] Arshavsky, Y.I. (2010) Why Alzheimer's Disease Starts with a Memory Impairment: Neurophysiological Insight. *Journal of Alzheimer's Disease*, **20**, 5-16. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-1339>
- [4] Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., Piolino, P. and Desgranges, B. (2006) La maladie d'alzheimer et la mémoire humaine. *Revue Neurologique*, **162**, 929-939. [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(06\)75102-5](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(06)75102-5)
- [5] 任娜, 苏中昊, 凌子成, 等. 阿尔茨海默病中内质网应激与胶质细胞介导的神经炎症之间的联系[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(10): 2045-2053.
- [6] Jiang, L., Wang, J., Wang, Z., Huang, W., Yang, Y., Cai, Z., et al. (2018) Role of the Glyoxalase System in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **66**, 887-899. <https://doi.org/10.3233/jad-180413>
- [7] Li, G., Chang, M., Jiang, H., Xie, H., Dong, Z. and Hu, L. (2010) Proteomics Analysis of Methylglyoxal-Induced Neurotoxic Effects in SH-SY5Y Cells. *Cell Biochemistry and Function*, **29**, 30-35. <https://doi.org/10.1002/cbf.1714>
- [8] Kuhla, B., Lüth, H., Haferburg, D., Boeck, K., Arendt, T. and Münch, G. (2005) Methylglyoxal, Glyoxal, and Their Detoxification in Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1043**, 211-216. <https://doi.org/10.1196/annals.1333.026>
- [9] Szczepanik, J.C., de Almeida, G.R.L., Cunha, M.P. and Dafre, A.L. (2020) Repeated Methylglyoxal Treatment Depletes Dopamine in the Prefrontal Cortex, and Causes Memory Impairment and Depressive-Like Behavior in Mice. *Neurochemical Research*, **45**, 354-370. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02921-2>
- [10] Pucci, M., Aria, F., Premoli, M., Maccarinelli, G., Mastinu, A., Bonini, S., et al. (2021) Methylglyoxal Affects Cognitive Behaviour and Modulates RAGE and Presenilin-1 Expression in Hippocampus of Aged Mice. *Food and Chemical Toxicology*, **158**, Article 112608. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112608>
- [11] Wei, C., Li, S., Wu, C., How, C.M. and Pan, M. (2022) Dietary Methylglyoxal Exposure Induces Alzheimer's Disease by Promoting Amyloid B Accumulation and Disrupting Autophagy in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **70**, 10011-10021. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c03411>
- [12] Tajés, M., Eraso-Pichot, A., Rubio-Moscardó, F., Guivernau, B., Ramos-Fernández, E., Bosch-Morató, M., et al. (2014) Methylglyoxal Produced by Amyloid-B Peptide-Induced Nitrotyrosination of Triosephosphate Isomerase Triggers Neuronal Death in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **41**, 273-288. <https://doi.org/10.3233/jad-131685>
- [13] Lissner, L.J., Rodrigues, L., Wartchow, K.M., Borba, E., Bobermin, L.D., Fontella, F.U., et al. (2021) Short-Term Alterations in Behavior and Astroglial Function after Intracerebroventricular Infusion of Methylglyoxal in Rats. *Neurochemical Research*, **46**, 183-196. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03154-4>
- [14] de Almeida, G.R.L., Szczepanik, J.C., Selhorst, I., Cunha, M.P. and Dafre, A.L. (2023) The Expanding Impact of Methylglyoxal on Behavior-Related Disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **120**, Article 110635. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110635>
- [15] Di Loreto, S., Zimmitti, V., Sebastiani, P., Cervelli, C., Falone, S. and Amicarelli, F. (2008) Methylglyoxal Causes Strong Weakening of Detoxifying Capacity and Apoptotic Cell Death in Rat Hippocampal Neurons. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **40**, 245-257. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.07.019>
- [16] Lv, Q., Gu, C. and Chen, C. (2014) Venlafaxine Protects Methylglyoxal-Induced Apoptosis in the Cultured Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Neuroscience Letters*, **569**, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.010>
- [17] Hetz, C. and Saxena, S. (2017) ER Stress and the Unfolded Protein Response in Neurodegeneration. *Nature Reviews Neurology*, **13**, 477-491. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.99>
- [18] Zhou, Y., Sha, Z., Yang, Y., Wu, S. and Chen, H. (2021) LncRNA NEAT1 Regulates Gastric Carcinoma Cell Proliferation, Invasion and Apoptosis via the miR-500a-3p/XBP-1 Axis. *Molecular Medicine Reports*, **24**, Article No. 503.

- 
- <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12142>
- [19] Cui, Y., Xu, H., Yang, Y., Zhao, D., Wen, Y., Lv, C., *et al.* (2021) The Regulation of miR-320a/XBP1 Axis through LINC00963 for Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 305. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01992-y>
- [20] Yao, W., Yang, X., Zhu, J., Gao, B., Liu, R. and Xu, L. (2017) Tang-Luo-Ning, a Traditional Chinese Medicine, Inhibits Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis of Schwann Cells under High Glucose Environment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article ID: 5193548. <https://doi.org/10.1155/2017/5193548>
- [21] Gao, H., Lei, X., Ye, S., Ye, T., Hua, R., Wang, G., *et al.* (2022) Genistein Attenuates Memory Impairment in Alzheimer's Disease via Ers-Mediated Apoptotic Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **109**, Article 109118. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109118>
- [22] Chen, W., Chan, Y., Wan, W., Li, Y. and Zhang, C. (2018) A $\beta$ 1-42 Induces Cell Damage via Rage-Dependent Endoplasmic Reticulum Stress in Bend.3 Cells. *Experimental Cell Research*, **362**, 83-89. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.11.005>
- [23] Chen, F., Wang, N., Tian, X., Su, J., Qin, Y., He, R., *et al.* (2023) The Protective Effect of Mangiferin on Formaldehyde-Induced HT22 Cell Damage and Cognitive Impairment. *Pharmaceutics*, **15**, Article 1568. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061568>