

# 阿尔茨海默病的相关机制研究

毛瑞 徐仕皓 孙光文 余莹莹 杨文琼

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)04-0464-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.019

随着人口老龄化的发展,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的患者越来越多。众所周知,AD的发病机制极其复杂,自AD被发现百年来AD的发病机制还不清楚,且没有任何一种药物能治愈AD,本研究综述了AD发病机制的一些最新的研究。

AD是发生于老年和老年前期以进行性记忆力减退、智能障碍及人格改变为特征的起病隐匿的神经退行性疾病。AD是老年期最常见的痴呆类型,约占全部痴呆患者的60%~80%。随着人类社会老龄化的发展,有关研究预测未来30年我国阿尔茨海默病患者人数将会持续增加,到2050年患病人数将超过3000万人,达到2020年的2倍。80岁以上患者比例接近50%或成为我国老年痴呆患者的主要人群<sup>[1]</sup>。根据国际老年痴呆症组织2018年的报告,全球有5000万人患有痴呆症,到2050年将达到1.52亿人<sup>[2]</sup>。这对卫生保健系统将会是极大的挑战。

AD的发病机制复杂多样,其中淀粉样蛋白学说、Tau蛋白学说、胆碱能学说、兴奋性氨基酸毒性等学说研究的较多,此外,还有自噬、神经炎症、离子机制、外泌体学说等研究较少的机制。

## 1 自噬

自噬是发生于人体生命活动生理和病理过程中的一种常见现象,自噬异常被认为参与了AD的发病机制。自噬也是1个吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡,并与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的过程。有研究发现,缺乏自噬的小鼠容易在神经元表现为蛋白聚集倾向和神经变性,这些都是AD的典型特征,因此自噬可能会成为治疗AD新的靶点<sup>[3]</sup>。此外,自噬减少也被发现与衰老有关<sup>[4]</sup>,而衰老是AD的主要危险因素<sup>[5]</sup>。自噬的调控涉及复杂的信号转导途径,主要分为2个方面:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖方式和非mTOR依赖方式;这两种调节途径在AD中均被发现异常<sup>[6]</sup>。

### 1.1 自噬相关的信号转导通路

#### 1.1.1 依赖mTOR调节方式

mTOR又称哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,是1个重要的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,mTOR可参与组成哺乳动物雷帕

霉素靶蛋白复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)和mTORC2,与mTORC1相关的自噬通路有蛋白激酶B(Protein kinase B, Akt)/mTOR1/自噬启动激酶(Autophagy initiation kinase, UIK1),通过磷酸化ULK1以抑制其在自噬小体形成中的作用。与mTOR2相关的自噬通路有mTOR2/Akt/叉头盒基因编码蛋白(Forkhead box O3, FOXO3),磷酸化的FOXO3与14-3-3蛋白结合,后者将其保留在细胞质中,阻止自噬基因转录的激活<sup>[3]</sup>。此外,还有磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphoinositide 3-kinases, PI3K)/Akt/mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶1(P70 ribosomal protein S6 kinase1, p70S6K1)通路,通过促进p70S6K1的磷酸化,进而抑制自噬的启动。瞬时受体电位粘脂素1(Transient receptor potential Mucolipin-1, TRPML1)/过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (Peroxisome proliferator-activated receptors- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )/腺苷5'-磷酸依赖的蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/mTOR通路,通过抑制mTOR的形成,促进自噬的启动<sup>[6]</sup>。

#### 1.1.2 非依赖mTOR调节方式

(1)瞬时受体电位M7(Transient receptor potential melastatin 7, TRPM7)/钙依赖蛋白激酶 $\beta$ ( $\text{Ca}^{2+}$ -dependent protein kinase kinase  $\beta$ , CaMKK $\beta$ )/AMPK/UIK1途径,促进自噬调节;(2)炎症介导的通路,其中小胶质细胞参与炎症激活过程;(3)活性氧(Reactive oxygen species, ROS)调节途径。ROS能够通过自噬相关基因4(Autophagy-related gene 4, Atg4)诱导自噬,阻断Atg4表达可显著下调Beclin-1和轻链3-II(Light chain 3-II, LC3-II)蛋白的表达水平;(4)酪氨酸转氨核糖核酸合成酶(Tyrosyl transferase-RNA synthetase, TyrRS)/核糖聚合酶(Poly ADP-ribose polymerase, PARP1)/去乙酰化酶1(Sirtuin1, SIRT1)的通路,促进自噬调节<sup>[6]</sup>。

### 1.2 自噬与AD的关系

#### 1.2.1 自噬与 $\beta$ -淀粉样蛋白(Amyloid $\beta$ -protein, A $\beta$ )的关系

有研究发现,在AD的神经元中细胞质A $\beta$ 1-42寡聚物可能损害动力蛋白驱动的逆行运输自噬小泡过程,造成AD相关的自噬病理<sup>[7]</sup>。此外,A $\beta$ 聚集还可诱导氧化应激、内质网应激和Tau蛋白过度磷酸化<sup>[8]</sup>,从而引发自噬。有研究表明,在神经元中早老素1基因(Presenilin 1, PSEN1)突变和胞内A $\beta$ 可能通过1,4,5三磷酸肌醇受体(Inositol-1,4,5-trisphosphate receptor, ITPR)和兰尼碱受体(Ryanodine receptor, RYR)信号通路释放内质网钙到胞质中来触发神经

基金项目:湖北省卫计委(WJ2019M055)

作者单位:442008 湖北医药学院附属国药东风总医院神经内科[毛瑞 徐仕皓 孙光文 余莹莹 杨文琼(通信作者)]

元内质网应激,引发自噬<sup>[9]</sup>。随着病情的发展,自噬将会不能弥补 A $\beta$  积累和 Tau 聚集导致自噬的缺陷<sup>[10]</sup>。

### 1.2.2 自噬与 Tau 的关系

有研究表明,自噬-溶酶体系统的功能障碍会导致 Tau 寡聚体的形成,通过抑制 mTOR 依赖性途径和 mTOR 非依赖性途径诱导自噬,可改善 AD 中 Tau 的损伤。Tau 蛋白也可通过自噬介导的神经元分泌途径分泌。此外,有研究发现海马磷酸化 Tau 蛋白的积累会导致 Tau 小鼠线粒体吞噬功能异常、线粒体动力学改变<sup>[6]</sup>。

## 2 神经炎症学说

越来越多的证据表明,在 AD 发病过程中炎症反应发挥重要作用,虽然炎症反应对机体有保护作用,但过度的炎症反应可能导致或促成组织损伤和疾病病理。星形胶质细胞和小胶质细胞是中枢神经系统炎症作用反应中的主要细胞类型<sup>[11]</sup>。

### 2.1 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统的固有巨噬细胞,约占中枢神经系统的 10%,是免疫防御的第一道防线。此外,它还在神经发生、神经可塑性和再生方面起着至关重要的作用<sup>[11-12]</sup>。在 AD 中小胶质细胞能够通过细胞表面受体[清道夫受体 1(Scavenger receptor 1, SCARA1)、B 类清道夫受体 36(B class scavenger receptor 36, CD36)、脂多糖受体 14(Lipopolysaccharide receptor, CD14)、 $\alpha 6 \beta 1$  整合素( $\alpha 6 \beta 1$  integrin)、整合素相关蛋白 47(Integrin-associated protein 47, CD47)、Toll 样受体等]结合可溶性淀粉样  $\beta$  低聚物和 A $\beta$  纤维,从而产生炎症介质,这一过程被认为是 AD 炎症反应的一部分<sup>[13-15]</sup>。此外,可溶性和纤维素形式的 A $\beta$  似乎还能在小胶质细胞中诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化启动,导致 ROS 的释放,从而导致神经毒性<sup>[11,16]</sup>。AD 的另外一种病理变化,tau 寡聚体和 tau 也可以在体外激活小胶质细胞,导致一氧化氮(Nitric oxide, NO)和白介素-6(Interleukin-6, IL-6)的产生<sup>[14]</sup>。最近的另一项研究发现,小胶质细胞似乎可以上调 AD 的主要危险因素载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, APOE)的表达,同时这种现象又受到髓系细胞 2 表达触发受体(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)信号的严格调控;TREM2 是一种小胶质细胞表面受体,与 A $\beta$  寡聚体和 APOE 相互作用,能够使 A $\beta$  清除和调节 APOE 相关免疫<sup>[17]</sup>。

### 2.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞起源于神经上皮的特化胶质细胞。它们调节神经递质和钙平衡,调节突触的形成、成熟和消除,通过神经胶质血管单元调节血脑屏障功能,控制细胞外空间容量和离子的稳态,为大脑提供营养和营养支持<sup>[18-20]</sup>。遗传数据显示,患 AD 的总风险中大部分与主要在神经胶质细胞中表达的基因有关。其中,Clusterin[载脂蛋白 J(Apolipoprotein J, ApoJ)],Sortilin 相关受体 1, Fermitin 家族成员 2 和 AD 的主要危险因素 ApoE 主要由星形胶质细胞表达<sup>[20]</sup>。星形胶质细胞在 AD 中起着重要的作用。有研究发现,在中枢神

经系统疾病中星形胶质细胞表现出形态学改变,可能反映了功能改变,最终导致疾病的发生。人类星形胶质细胞的病理反应包括萎缩性和反应性星形胶质细胞,这 2 种细胞可都在 AD 大脑中被检测到<sup>[14,21]</sup>。此外,有动物实验可以表明活化的小胶质细胞可以分泌白介素-1 $\alpha$ (Interleukin-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和补体 1q(Complement 1q, C1q),使小鼠 A1 反应性星形胶质细胞上调补体级联的基因表达,包括补体 3(Complement 3, C3),并释放一种未知的神经毒素,诱导神经元和少突胶质细胞死亡<sup>[20]</sup>,而且 A $\beta$  也被发现与星形胶质细胞存在直接联系,星形胶质细胞可能参与 A $\beta$  的产生或清除过程<sup>[20]</sup>。令人欣慰的是,小鼠实验中补体 3a 受体(Complement 3a receptor, C3aR)的阻断可以挽救 AD 小鼠模型的认知功能缺陷,确定了这一机制治疗 AD 的潜力<sup>[14,22]</sup>。

## 3 离子相关机制

随着研究的深入,越来越多的证据证明与年龄相关的金属内稳态失衡是痴呆的潜在可改变的危险因素之一<sup>[23]</sup>。以下介绍了几种重要的金属在 AD 中的作用。

### 3.1 铜(Cu)

铜是一种重要的过渡金属,可以作为多种生物过程的催化剂。铜的神经生物学活性复杂,细胞内超载的铜会在线粒体中积累,线粒体内铜的改变参与神经退行性过程和凋亡信号的传递。此外,铜还能通过在溶酶体内聚集影响自噬过程。Cu 还能参与胶质细胞凋亡及突触的异常调节,导致记忆和学习功能障碍<sup>[23]</sup>。在 AD 中 Cu 可以显著影响淀粉样蛋白级联,增加的 Cu 在 A $\beta$  和神经原纤维缠结内聚集,调节 APP 的表达,并通过氧化还原活动产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和诱发氧化应激,导致 A $\beta$  寡聚物的形成和它们在斑块内的沉淀以及脂质过氧化<sup>[23]</sup>。此外,Cu 还可以诱导 Tau 磷酸化和聚集。有研究发现,在人鼠淀粉样蛋白前体(APP<sup>swe</sup>, APP)/突变人类早老素(PS1<sup>dE9</sup>, PS1)小鼠实验中细胞周期素依赖蛋白激酶 5(Cyclin-dependent kinase 5, CDK5)和糖原合成酶激酶-3(Glycogen synthase kinase-3, GSK-3)参与了 Cu 刺激的 Tau 磷酸化<sup>[24-25]</sup>。

### 3.2 锌

锌以结合或游离的形式存在于中枢神经系统中。结合锌是蛋白质折叠的关键成分,或是许多酶活性所需的协同催化元素。游离锌的动员是细胞内信号的第二信使。锌水平的激增会促进神经毒性。神经元内 Zn 的水平升高对坏死、自噬和凋亡起关键作用<sup>[23]</sup>。在 AD 中有研究发现,Zn 可以干扰 APP 处理,导致 APP 异常切割和 A $\beta$  的沉积<sup>[24,26]</sup>。此外,Zn 可增加 Tau 磷酸化,从而促进神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)的形成<sup>[24,27-28]</sup>。

### 3.3 钙

钙在人类生命活动中起着重要作用。在生理条件下 Ca<sup>2+</sup> 水平受到严格调控。Ca<sup>2+</sup> 信号的异常中断对神经元的寿命功能有显著的影响。关于 Ca<sup>2+</sup> 在 AD 中的作用,研究最多的是钙假说,该假说认为正常细胞内 Ca<sup>2+</sup> 信号机制的持续破坏是使神经元功能降低的驱动因素。受损的神经元

$\text{Ca}^{2+}$  机制处理被认为是上游事件,可以恶化下游结果,可能包括 AD 发病机制下几乎所有的主要分子改变如树突修剪、突触丢失、 $\text{A}\beta$  沉积、Tau、磷酸化微管相关蛋白(Phosphorylate-Tau protein, p-tau)、线粒体功能障碍、氧化应激和炎症等<sup>[29]</sup>。此外,还有研究发现  $\text{Ca}^{2+}$  的慢性增加在功能上可能的与 AD 的主要特征和危险因素相关,包括 PSs 和 APP 突变、ApoE4 表达、 $\text{A}\beta$ 、tau 过度磷酸化和凋亡等<sup>[24,30]</sup>。

毫无疑问,金属离子在 AD 中有着重要作用,但是目前关于金属离子的研究仍然较少,期待更多深入的研究,使金属离子成为治疗 AD 新的靶点。

#### 4 外泌体学说

外泌体是细胞外囊泡的一种亚型,直径 30~100 nm,是细胞间通讯的信使<sup>[31]</sup>。外泌体可由细胞外间隙内的神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞以及脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)等分泌,可参与调节神经元的发育、再生和突触功能的调节<sup>[32]</sup>,它包含多种载体包括核糖核酸(Ribonucleic acids, RNAs)、微小 RNAs (Micro RNAs, miRNAs)和蛋白质<sup>[33]</sup>。有研究发现,外泌体可能通过影响  $\text{A}\beta$  的产生、释放和清除以及通过影响 Tau 相关的分子机制、影响神经炎症等参与 AD 的发病过程。

##### 4.1 外泌体与 $\text{A}\beta$

外泌体释放的 miRNA 可以调节 APP 和 tau 蛋白的表达和功能,功能失调的外泌体 miRNA 可能影响 AD 的进展<sup>[34]</sup>。许多 miRNAs 被认为参与了 AD 发病机制如 miR-29a, -29b-1, -107 和 -195 等,可以调控表达  $\beta$ -分泌酶 1 (Beta-secretase 1, BACE1),参与  $\text{A}\beta$  的产生<sup>[35]</sup>。此外,  $\text{A}\beta$  的释放也可能与外泌体有关,  $\text{A}\beta$  可以被外泌体释放到细胞外,同时可以被传递给其他受体细胞。摄取入胞的  $\text{A}\beta$  可以引起受体细胞内内泌体-溶酶体系统及自噬功能失调的反应链,造成胞内细胞毒性寡聚物生成增加以及  $\text{A}\beta$  的胞外释放增加的新循环<sup>[36]</sup>。外泌体也可参与  $\text{A}\beta$  的清除,外泌体分泌的胰岛素降解酶 (Insulin-degrading enzyme, IDE) 能切断淀粉样蛋白和 APP,并有消除  $\text{A}\beta$  肽的神经毒性作用。有研究发现,通过破坏三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP) 酶液泡蛋白分选相关蛋白 4 (Vacuolar protein sorting-associated protein 4, Vps4) 来干扰外泌体的形成,可使 IDE 分泌减少,并导致细胞外  $\text{A}\beta$  肽的水平增加了大约 43%<sup>[37]</sup>。此外, Tamboli 等通过动物实验证实了他汀类药物可以增加外泌体的分泌和 IDE 的水平,导致  $\text{A}\beta$  降解的增加,那么他汀类药物是否可用于治疗 AD,目前仍有待研究<sup>[37-38]</sup>。

##### 4.2 外泌体与 Tau

Tau 蛋白是 AD 病理的典型特征之一。有研究发现,细胞外 Tau 蛋白可以通过外泌体产生,并且外泌体也可参与 Tau 蛋白从脑室到血液的外流。外泌体还可以通过参与神经元间 Tau 的跨突触传递,来参与 Tau 的病理传播<sup>[31]</sup>。小胶质细胞也被发现参与其中, Ikezu 等的研究表明小胶质细胞在外泌体吞噬和分泌 Tau 蛋白中起着重要作用。小神经胶质的耗竭可以抑制 Tau 蛋白的增殖,同时抑制外泌体的合成,导致 Tau 蛋白在体内外的传播减少<sup>[39-40]</sup>。此外,有证

据表明外泌体分泌的 miRNAs 也可以通过调节 Tau 在 AD 发病机制中起作用,在 AD 患者中微小 RNA-132-3P (miRNA-132-3P, MIR-132-3p) 水平的降低或微小 RNA-125b (miRNA-125b, MIR-125b) 水平的增加可调控 Tau 的过度磷酸化。此外,微小 RNA-26b (miRNA-26b, MiR-26b) 也被发现在 AD 患者中增加,它可诱导一种涉及 Tau 磷酸化的神经酶 Cdk5 的激活<sup>[35]</sup>。

##### 4.3 外泌体与神经炎症

外泌体还被发现参与神经炎症机制。有研究发现,对中枢神经系统疾病的炎症反应的发生、传播和解决依赖于包括细胞因子和 miRNA 在内的可溶性因子,而这两种因子的释放都与细胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs) 有关<sup>[41]</sup>。如小胶质细胞在被脂多糖 (Lipopolysaccharides, LPS) 激活后可释放出富含 IL-1b 和 miR-155 或 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的囊泡,参与炎症反应<sup>[41]</sup>。此外,有研究发现在 AD 小鼠和人脑中定位于海马的外泌体分泌的 MIR-146a 对 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 有充分的促炎细胞因子反应,这些反应与疾病的严重程度有关<sup>[34]</sup>。

多数研究都认为,外泌体在 AD 中有双重作用,如何平衡外泌体对神经病理进展的有益和有害影响,这一机制是否可用于治疗 AD,都仍有待深入研究。

#### 5 未来与展望

AD 是一种较为复杂的疾病,它的发病机制不是一种机制的单独作用,而是多种机制共同作用的结果,而且这些机制有许多交叉的地方,回顾针对 AD 机制的药物的研究,大多是作用于单一机制,且很少有良好的效果,所以未来的研究或许可以针对这些机制交叉的通路深入探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] 王英全,梁景宏,贾瑞霞,等. 2020-2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(1): 289-298.
- [2] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018[R], 2018. London, <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>.
- [3] Martini-Stoica H, Xu Y, Ballabio A, et al. The Autophagy-Lysosomal pathway in neurodegeneration: a TFEB perspective [J]. Trends Neurosci, 2016, 39(4): 221-234.
- [4] Hodjat M, Rezvafar MA, Abdollahi M. A systematic review on the role of environmental toxicants in stem cells aging[J]. Food Chem Toxicol, 2015, 86(11): 298-308.
- [5] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(10): 565-581.
- [6] Kuang H, Tan CY, Tian HZ, et al. Exploring the bi-directional relationship between autophagy and Alzheimer's disease [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(2): 155-166.
- [7] Tammineni P, Cai Q. Defective retrograde transport impairs autophagic clearance in Alzheimer disease neurons[J]. Autophagy, 2017, 13(5): 982-984.
- [8] Moloudizargari M, Asghari MH, Ghobadi E, et al. Autoph-

- agy, its mechanisms and regulation; Implications in neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40(9): 64-74.
- [9] Cai Y, Arikath J, Yang L, et al. Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders[J]. *Autophagy*, 2016, 12(2): 225-244.
- [10] Shaerzadeh F, Motamedi F, Minai-Tehrani D, et al. Monitoring of neuronal loss in the hippocampus of A $\beta$ -injected rat; autophagy, mitophagy, and mitochondrial biogenesis stand against apoptosis[J]. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(1): 175-190.
- [11] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in alzheimer's disease; current evidence and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6): 719-732.
- [12] Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 112. DOI: 10.3389/fncel.2014.00112.
- [13] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 388-405.
- [14] Pereira CF, Santos AE, Moreira P, et al. Is alzheimer's disease an inflammasomopathy? [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 56: 100966. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100966.
- [15] Dansokho C, Heneka MT. Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm*, 2018, 125(5): 771-779.
- [16] Schilling T, Eder C. Amyloid- $\beta$ -induced reactive Oxygen species production and priming are differentially regulated by ion channels in microglia[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(12): 3295-3302.
- [17] Michaël EB, Napolioni V, Greicius MD. A quarter century of APOE and alzheimer's disease; progress to date and the path forward[J]. *Neuron*, 2019, 101(5): 820-838.
- [18] Verkhratsky A, Nedergaard M. Physiology of astroglia[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 239-389.
- [19] Ferrer I. Diversity of astroglial responses across human neurodegenerative disorders and brain aging [J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(5): 645-674.
- [20] Arranz AM, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease; pathophysiology and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 406-414.
- [21] Hsu ET, Gangolli M, Su S, et al. Astrocytic degeneration in chronic traumatic encephalopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(6): 955-972.
- [22] Lian H, Yang L, Cole A, et al. NF $\kappa$ B-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2015, 85(1): 101-115.
- [23] Sensi SL, Granzotto A, Siotto M, et al. Copper and Zinc dysregulation in alzheimer's disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(12): 1049-1063.
- [24] Wang, P, Wang, et al. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimersdisease[Z],2016.
- [25] Crouch PJ, Tew DJ, Du T, et al. Restored degradation of the Alzheimer's amyloid-beta peptide by targeting amyloid formation[J]. *J Neurochem*, 2009, 108(5): 1198-1207.
- [26] Damante CA, Osz K, Nagy Z, et al. Metal loading capacity of Abeta N-terminus; a combined potentiometric and spectroscopic study of Zinc (II) complexes with Abeta(1-16), its short or mutated peptide fragments and its polyethylene glycolylated analogue [J]. *Inorg Chem*, 2009, 48(21): 10405-10415.
- [27] Boom A, Authelet M, Dedecker R, et al. Bimodal modulation of tau protein phosphorylation and conformation by extracellular Zn<sup>2+</sup> in human-tau transfected cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(6): 1058-1067.
- [28] Mo ZY, Zhu YZ, Zhu HL, et al. Low micromolar Zinc accelerates the fibrillization of human Tau via bridging of Cys-291 and Cys-322[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(50): 34648-34657.
- [29] Alzheimer, s association Calcium hypothesis workgroup[Z], 2017;1-6.
- [30] Stutzmann G. The pathogenesis of Alzheimers disease is it a lifelong "calciumopathy"? [J]. *Neuroscientist*, 2007, 13(5): 546-559.
- [31] Li TR, Wang XN, Sheng C, et al. Extracellular vesicles as an emerging tool for the early detection of Alzheimer's disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 184: 111175. DOI: 10.1016/j.mad.2019.111175.
- [32] Xiao T, Zhang W, Jiao B, et al. The role of exosomes in the pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6(1): 3.
- [33] Angelopoulou E, Paudel YN, Mohd FS, et al. Flotillin; a promising biomarker for alzheimer's disease;J[Z],2020;20.
- [34] Chen JJ, Zhao B, Zhao J, et al. Potential roles of exosomal MicroRNAs as diagnostic biomarkers and therapeutic application in alzheimer's disease[J]. *Neural Plast*, 2017: 7027380. DOI: 10.1155/2017/7027380.
- [35] Lee S, Mankhong S, Kang JH. Extracellular vesicle as a source of alzheimer's biomarkers; opportunities and challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1728.
- [36] 韩琳琳,郭斌. 外泌体在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(3): 336-339.
- [37] Sanderson, Ralph D, Bandari, et al. Vlodavsky[Z],2017.
- [38] Tamboli IY, Barth E, Christian L, et al. Statins promote the degradation of extracellular amyloid {beta}-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(48): 37405-37414.
- [39] Malm, T, Loppi, et al. Exosomes in alzheimer's disease,neurochemistry international(2016),doi:10[Z],2016.
- [40] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(11): 1584-1593.
- [41] Delpech JC, Herron S, Botros MB, et al. Neuroimmune crosstalk through extracellular vesicles in health and disease [J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(5): 361-372.