

线粒体功能障碍在阿尔茨海默症中的研究进展

张仁娟 周远忠 申旭波

遵义医科大学公共卫生学院, 贵州 遵义 563099

通信作者: 申旭波

【摘要】 线粒体是具有双层膜结构的细胞器, 主要负责产生能量, 维持细胞正常的能量代谢水平, 是细胞发生有氧呼吸的重要组成部分。线粒体功能障碍将导致神经细胞发生代谢异常, 诱发细胞凋亡和 Ca^{2+} 失衡等。大脑对线粒体功能的丧失十分敏感, 这一现象在阿尔茨海默症(AD)中极其常见。本文对线粒体功能障碍与阿尔茨海默症发病的关系进行阐述。

【关键词】 线粒体; 功能障碍; 阿尔茨海默症; 神经退行性疾病; 发病机制

【中图分类号】 R749.16 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 04-0518-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81660552)

Research progress of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease

ZHANG Renjuan, ZHOU Yuanzhong, SHEN Xubo

School of Public Health, Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China

Corresponding author: SHEN Xubo

【Abstract】 Mitochondria is an organelle with double membrane structure, which is mainly responsible for generating energy and maintaining the normal energy metabolism level of cells, and is an important part of aerobic respiration of cells. Mitochondrial dysfunction will lead to metabolic abnormalities in nerve cells, and induce cell apoptosis and calcium imbalance. The brain is very sensitive to the loss of mitochondrial function, which is extremely common in Alzheimer's disease. This review will discuss the relationship between mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease.

【Key words】 Mitochondria; dysfunction; Alzheimer's disease; Neurodegenerative disease; Pathogenesis

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是以记忆力缺失、出现认知功能障碍为特征的一种不可逆的神经退行性疾病, 其发病率随年龄增加而升高^[1-2], 在 60 岁以上的人群中最为常见。AD 患者还可出现抑郁, 睡眠障碍, 焦虑等症状, 这些症状严重影响 AD 患者的生活质量, 增加家人和全社会的负担据。《健康中国行动(2019-2030)》报告表明, 目前我国 AD 患病人数已接近 900 万, 预计到 2050 年患病人数将接近 40 00 万。随着全球老年人口的逐年增加, AD 病

人的生活质量和对全社会的影响等问题逐渐受到关注^[3]。目前 AD 并不能彻底治愈, 主要是由于其发病因素较多, 最主要的发病因素是 AD 患者脑内容易出现以 β -淀粉样蛋白(amyloid- β protein, A β) 沉淀造成的老年斑(senile plaque, SP)、Tau 蛋白异常凝集造成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)、脑内突触数量减少、神经元的大量丢失和凋亡, 一旦发病, AD 患者脑组织将出现不可逆性病变。神经细胞对能量的需求高于其他细胞^[4], 脑内神经细胞的能量

DOI: 10.12083/SYSJ.212003

收稿日期 2021-12-22 本文编辑 张喜民

本文引用信息: 张仁娟, 周远忠, 申旭波. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默症中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4): 518-522. DOI: 10.12083/SYSJ.212003

Reference information: ZHANG Renjuan, ZHOU Yuanzhong, SHEN Xubo. Research progress of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 518-522.

DOI: 10.12083/SYSJ.212003

代谢异常对 AD 发病至关重要,而线粒体则是其能量代谢的主要场所,线粒体功能障碍不仅与神经细胞出现能量代谢异常有关,还与活性氧(Reactive oxygen species, ROS)稳态异常、Ca²⁺失衡、细胞凋亡异常、线粒体形态学、动力学、线粒体 DNA 改变、自噬等过程紧密相关。因此,阐明线粒体功能障碍与 AD 发病的相关性,可为 AD 的防治提供一定的理论依据和思路。

1 能量代谢异常与 AD

1.1 糖代谢障碍与 AD 线粒体可为细胞提供能量,能量需求与线粒体数量成正比,表现形式为三磷酸腺苷(ATP)^[6]。神经细胞主要以葡萄糖有氧氧化的方式来满足大脑的正常运行,正常糖代谢将为大脑的正常运转提供营养支持,长时间的糖代谢障碍将会影响大脑正常运行^[7]。EBANKS 等^[8]在 AD 患者的学习记忆区发现突触损伤,线粒体出现功能障碍等表现,由此提出“线粒体级联假说”。相关研究^[9]显示,在 AD 患者出现明显的临床症状前已经出现了糖代谢障碍,也有研究^[10]发现 AD 患者血清胰岛素抵抗指数显著高于对照组,胰岛素抵抗可破坏胰岛素信号传导,胰岛素信号传导是调节糖代谢的关键因素,因此 AD 患者胰岛素信号传导途径的丧失有可能成为其潜在的发病机制。同时细胞因子信号传导抑制因子 3(SOCS3)对胰岛素信号传导可起到负调节的作用,研究^[11-12]发现在 AD 患者脑内 SOCS3 mRNA 表达增加,阻碍胰岛素信号转导,干扰细胞糖代谢。由此可见,进一步研究 SOCS3 对胰岛素信号传导的影响有可能成为调控 AD 患者糖代谢障碍的重要方向。

1.2 脂代谢障碍与 AD 近年来相关研究显示,足量的 ω -3 脂肪酸具有保护神经元的作用,但饮食中摄入过量的饱和脂肪酸可引起认知能力降低,增加患 AD 的风险^[13-14]。脂代谢障碍可能引起脑内 A β 蓄积,从而诱发 AD。同时,脂代谢过程中胆固醇异常也与 AD 的发生有关^[15],摄入过量的饱和脂肪酸将引起血清中胆固醇含量增加,胆固醇含量的升高可诱导细胞发生线粒体介导的细胞凋亡通路^[16],增加 AD 的患病风险^[17]。程旭等^[18]还发现脂肪细胞因子(CTRP4)在脑神经元中高度表达,CTRP4 缺失将导致小鼠学习记忆能力降低,并且还会影响神经元形态和功能。

1.3 氨基酸代谢障碍与 AD AD 患者不仅会出现糖代谢障碍和脂代谢障碍,还会出现氨基酸代谢障碍^[19-21]。氨基酸参与多种细胞的代谢和信号转导通路,因此氨基酸代谢在 AD 脑内的作用不可忽视。

IBÁÑEZ 等^[22]通过对 AD 患者和对照组脑脊液进行代谢组学检测,发现精氨酸、缬氨酸等出现异常。LIU 等^[23]采用液相色谱/质谱法检测分析 AD 患者和对照组的血浆,发现 AD 患者的色氨酸和苯丙氨酸水平与对照组存在显著差异。刘秀勤等^[24]采用代谢组学分析 AD 患者和对照组尿液中氨基酸水平,发现 AD 患者的苏氨酸、丝氨酸、缬氨酸和赖氨酸水平与对照组存在显著差异。AD 模型小鼠脑脊液中谷氨酸的代谢产物 γ -氨基丁酸升高,也提示 AD 发病过程中出现氨基酸代谢障碍^[25]。在氨基酸代谢过程中,产生的含氮废弃物在长时间未被彻底清除的情况下也可能对神经细胞造成不利影响^[26]。

2 线粒体形态学与 AD

AD 患者脑内出现的磷酸化的 Tau 蛋白可造成线粒体延长^[27],而可溶性 Tau 蛋白的增加可影响线粒体在脑内的分布,但是线粒体的形态并没有出现明显改变。相关研究^[28-29]发现早期 AD 病人脑内线粒体膜结构、呼吸链有关酶及线粒体数量出现异常。慢性镉暴露可造成小鼠脑皮质区线粒体嵴断裂、溶解、线粒体膜出现部分破裂^[30],而皮质区对记忆和认知十分重要^[31],提示慢性镉暴露可能通过损伤线粒体造成记忆力下降和认知改变,引发 AD。SORRENTINO 等^[32]发现,修复线粒体不仅可减少脑内老年斑蓄积,还可改变大脑功能,由此可见线粒体形态改变可能与 AD 的发病有关。

3 线粒体动力学与 AD

线粒体动力学是线粒体通过持续的分裂和融合的方式来维持线粒体稳态的表现。徐琳琳等^[33]发现,与对照组相比,3 月龄 AD 小鼠脑组织出现线粒体融合蛋白 MFN2 和 OPA1 表达增加,线粒体分裂蛋白 DRP1 表达增加,提示 AD 发病中已经出现了线粒体动力学失衡。李鑫洁等^[34]发现,与对照组相比,锁阳醋酸乙酯提取物可下调 AD 模型小鼠海马组织中线粒体融合蛋白 OPA1 和 MFN1,上调线粒体分裂蛋白 DRP1,提示锁阳醋酸乙酯提取物可能通过纠正线粒体动力学来改善 AD。线粒体出现分裂,融合异常还可引起 ROS 产生增多,能力代谢紊乱,进而促使脑神经元死亡,最终引发 AD^[35]。

4 ROS 与 AD

正常生理状态下,脑内产生的 ROS 与体内抗氧化能力处于稳定平衡状态。神经细胞的动力来源主

要由线粒体提供。当线粒体出现功能障碍时可引起 ROS 产生增加^[36-37]。过量的 ROS 或局部产生的 ROS 不仅可引起氧化应激,还会激活 NLRP3 炎性小体^[38-39],进而诱发神经细胞的氧化损伤和炎性损伤。研究显示丧失 NLRP3 后不仅可降低 Tau 蛋白产生的病理改变,同时还可改善认知能力^[40]。另一方面,过量 ROS 还可损伤线粒体膜结构,引起线粒体细胞色素 c 释放而造成细胞凋亡的发生。由此可见,减少 ROS 的产生对保护脑细胞和维持细胞内环境的稳定性具有十分关键的作用。

5 Ca²⁺失衡与 AD

Ca²⁺是机体细胞活动的第二信使。Ca²⁺的稳定对体内钙信号的产生、转导以及维持神经细胞的正常生理功能具有十分关键的作用^[41]。线粒体是产生 ATP 和储存 Ca²⁺的关键性细胞器^[42]。神经元细胞内 Ca²⁺增加可改变胞内线粒体的通透性,降低线粒体膜电位,造成神经元损伤^[43-44]。线粒体 ATP 减少可抑制 Na⁺-Ca²⁺ 的交换,造成胞内 Ca²⁺ 超载^[45]。Ca²⁺ 长时间超载可触发脑内凋亡相关蛋白的表达^[46],促使细胞发生过度凋亡,损伤脑细胞^[47]。脑细胞损伤可造成记忆障碍,引发 AD。

6 细胞凋亡异常与 AD

细胞凋亡是由基因调控细胞发生的程序性死亡,其发生可稳定机体内环境,促进生物进化等作用。神经细胞异常凋亡是 AD 发病的关键机制之一。细胞发生凋亡的信号通路包括线粒体通路,内质网通路和死亡受体通路^[48]。线粒体通路的发生主要与 Bcl-2 家族蛋白对线粒体外膜通透性的调控有关,而且促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 在线粒体介导的凋亡通路中几乎是必须存在的。神经元发生线粒体介导的细胞凋亡主要取决于 Bax 的表达和激活,缺乏 Bax 可在一定程度上预防神经元的非正常性死亡^[49]。王瑞婷等^[50]采用不同剂量的 Aβ₂₅₋₃₅ 与 PC12 细胞共培养 48 h,细胞 Bcl-2 蛋白表达呈剂量依赖性下降,Bax 和 caspase-3 表达增加,促使脑细胞发生凋亡,由此可见减少线粒体介导的细胞凋亡的发生可能成为防治 AD 的重要手段之一。

7 线粒体自噬障碍与 AD

线粒体自噬是细胞清除出现损伤的线粒体的方式,其功能受损将导致异常线粒体蓄积^[51-52]。ESHRAHGI 等^[53]发现线粒体自噬功能受损在 AD 的

临床表现之前就已经出现在 AD 患者脑内,而这一现象的出现可能与线粒体功能障碍和能量代谢异常有关^[54]。线粒体自噬障碍将导致脑内 Tau 蛋白蓄积^[55-56],从而诱发 AD。小胶质细胞是脑内具有吞噬功能的神经胶质细胞之一,小胶质细胞在 AD 发病过程中可通过线粒体自噬的方式来减少神经炎症对中枢神经系统的损害^[57],因此通过修复线粒体自噬功能有可能成为减少 AD 发病的干预措施之一^[58]。

8 线粒体 DNA 改变与 AD

线粒体是细胞发挥功能的主要动力来源,是细胞完成氧化磷酸化,合成 ATP 的主要加工场所。随着 DNA 甲基化酶、5-甲基胞嘧啶和 5-羟甲基胞嘧啶的出现,表观遗传学的作用在线粒体中逐渐受到重视,线粒体 DNA 与核内遗传物质 DNA 在不同组织和细胞的遗传密码上存在显著的差异性,线粒体 DNA 的表观遗传多与 DNA 发生甲基化,miRNA 调控和蛋白异构有关^[59-61]。目前研究主要集中于线粒体 DNA 甲基化致 AD 的致病机制上面^[62-64],且多集中于线粒体 D 环区,徐营营等^[65]通过透射电镜,焦磷酸盐测序等方法观察到实验组 APP/PS1 小鼠海马 CA1 区出现线粒体肿胀,结构不完整,嵴断裂等损伤和退化表现,D 环区 12S rRNA 基因,Cyt b 基因和 COX II 基因甲基化明显增强,姜红燕等^[66]对 4 个早发家族性 AD 患者家系样本中的线粒体 DNA 进行全序列测序,发现变异的线粒体 DNA 可能存在致病性,影响线粒体功能,引发 AD,但二者之间的因果关系还有待研究。

9 总结

线粒体功能障碍主要影响能量代谢,线粒体形态学、动力学改变,引起 Ca²⁺、ROS 水平异常,出现线粒体细胞凋亡、自噬障碍、DNA 改变等过程,最终诱发 AD。线粒体是机体中十分关键的细胞器,对细胞的存活、繁殖等过程十分重要。阐明线粒体功能障碍在 AD 发病进展和调节机制的作用,这些研究将在一定程度上为改善 AD 患者线粒体功能方面提供一定的理论依据,对采取相应的措施逆转或减缓 AD 的发病进程起到一定的作用。

10 参考文献

- [1] LIU X, HOU D, LIN F, et al. The role of neurovascular unit damage in the occurrence and development of Alzheimer's disease [J]. Rev Neurosci, 2019, 30(5): 477-484. DOI: 10.1515/revneuro-2018-0056.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016:

- a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- [3] No authors listed. 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327–406. DOI: 10.1002/alz.12328.
- [4] HAN S, ZHANG M, JEONG Y, et al. The role of mitophagy in the regulation of mitochondrial energetic status in neurons[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4182–4201. DOI: 10.1080/15548627.2021.1907167
- [5] VENDITTI P, DI MEO S. The Role of Reactive Oxygen Species in the Life Cycle of the Mitochondrion[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2173. DOI: 10.3390/ijms21062173.
- [6] CADONIC C, SABBIR M G, ALBENSI B C. Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(9): 6078–6090. DOI: 10.1007/s12035-015-9515-5.
- [7] BUTTERFIELD D, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148–160. DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6.
- [8] EBANKS B, INGRAM T L, CHAKRABARTI L. ATP synthase and Alzheimer's disease: putting a spin on the mitochondrial hypothesis[J]. *Aging*, 2020, 12(16): 16647–16662. DOI: 10.18632/aging.103867.
- [9] No authors listed. 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3): 391–460. DOI: 10.1002/alz.12068.
- [10] 伏彩霞, 尚天明, 马宝山. 阿尔茨海默病患者炎症因子、氧化应激与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(7): 939–942. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.201.
- [11] WALKER D G, WHETZEL A M, LUE L F. Expression of suppressor of cytokine signaling genes in human elderly and Alzheimer's disease brains and human microglia[J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 121–137. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.052.
- [12] CAO L, WANG Z, WAN W. Suppressor of Cytokine Signaling 3: Emerging Role Linking Central Insulin Resistance and Alzheimer's Disease[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 417. DOI: 10.3389/fnins.2018.00417.
- [13] ALSUMARI S R, ALNOURI D M, EL-SAYED MMA, et al. The sociodemographic characteristics and dietary and blood plasma fatty acid profiles of elderly Saudi women with Alzheimer disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 1–9. DOI: 10.1186/s12944-019-1029-0.
- [14] MORRIS M C, TANGNEY C C, WANG Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9): 1007–1014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.009.
- [15] WANG C, SHOU Y, PAN J, et al. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/A β metabolism[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(7): 453–463. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1416942.
- [16] 张仁文. 胆固醇诱导 HepG2 细胞凋亡的研究[J]. *广东化工*, 2020, 47(17): 52–53.
- [17] 石素琴, 石琼. 阿尔茨海默症的危险因素概述[J]. *环境卫生学杂志*, 2019, 9(1): 85–91. DOI: 10.13421/j.cnki.hjwszxx.2019.01.016.
- [18] 程旭. 脂肪细胞因子 CTRP4 与阿尔茨海默病相关性研究[D]. 大连医科大学, 2020.
- [19] 袁树华, 崔传举, 李艾帆. 阿尔茨海默病与脑白质疏松血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(1): 56–59. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.011.
- [20] WANG Q, ZHAO J, CHANG H, et al. Homocysteine and Folic Acid: Risk Factors for Alzheimer's Disease—An Updated Meta-Analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 665114. DOI: 10.3389/fnagi.2021.665114.
- [21] SONG J, YANG X, ZHANG M, et al. Glutamate Metabolism in Mitochondria is Closely Related to Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(2): 557–578. DOI: 10.3233/JAD-210595.
- [22] IBÁÑEZ C, SIMÓ C, MARTÍN-ÁLVAREZ P J, et al. Toward a predictive model of Alzheimer's disease progression using capillary electrophoresis-mass spectrometry metabolomics[J]. *Anal Chem*, 2012, 84(20): 8532–8540. DOI: 10.1021/ac301243k.
- [23] LIU Y, LI N, ZHOU L, et al. Plasma metabolic profiling of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using liquid chromatography/mass spectrometry[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2014, 14(2): 113–120. DOI: 10.2174/1871524915666141216161246.
- [24] 刘秀勤, 张燕, 王新红, 等. 阿尔茨海默病患者尿液中 17 种游离氨基酸的分析[J]. *卫生研究*, 2012, 41(1): 113–116. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2012.01.027.
- [25] JO S, YARISHKIN O, HWANG Y, et al. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2014, 20(8): 886–896. DOI: 10.1038/nm.3639.
- [26] GRIFFIN J W, BRADSHAW P C. Amino Acid Catabolism in Alzheimer's Disease Brain: Friend or Foe? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5472792. DOI: 10.1155/2017/5472792.
- [27] 李夏春. Tau 蛋白对阿尔茨海默病线粒体形态分布及功能的影响机制的研究进展[J]. *华西医学*, 2014, 29(8): 583–1585. DOI: 10.7507/1002-0179.20140484.
- [28] 安超群, 杨友涵, 魏珍, 等. 线粒体结构和功能改变对阿尔茨海默病发生的影响[J]. *生命科学*, 2021, 33(2): 154–165. DOI: 10.13376/j.cbls/2021018.
- [29] WANG X, SU B, FUJIOKA H, ET A L. Dynamin-Like Protein 1 Reduction Underlies Mitochondrial Morphology and Distribution Abnormalities in Fibroblasts from Sporadic Alzheimer's Disease Patients [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(2): 470–482. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071208.
- [30] 王莉, 闻双全, 贺双江, 等. 慢性镉暴露对小鼠大脑皮质的毒性损伤作用[J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53(2): 50–55.
- [31] JOBSON D D, HASE Y, CLARKSON A N, et al. The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(3): fcab125. DOI: 10.1093/brain-comms/fcab125.
- [32] SORRENTINO V, ROMANI M, MOUCHIROUD L, et al. Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid- β proteotoxicity [J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 187–193. DOI: 10.1038/nature25143.
- [33] 徐琳琳. 阿尔茨海默病模型 APP^{sw}/PS1^{de9} 双转基因小鼠中线粒体动力学的动态变化[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [34] 李鑫洁, 程丹, 李玲玲, 等. 基于线粒体动力学失衡调控研究锁阳醋酸乙酯提取物对阿尔茨海默症小鼠行为学的改善作用[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 451–456. DOI: CNKI: SUN: YWPI.0.2020-03-014.
- [35] ALEXIOU A, NIZAMI B, KHAN F I, et al. Mitochondrial Dynamics and Proteins Related to Neurodegenerative Diseases[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 19(9): 850–857. DOI: 10.2174/1389203718666170810150151.
- [36] 王家怡, 聂政. 在神经退行性疾病中 Nrf2 对线粒体功能的调节[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7): 1557–1560. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.07.059.
- [37] DRÖGE W, SCHIPPER H M. Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline[J]. *Aging Cell*, 2007, 6(3): 361–370. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2007.00294.x.
- [38] DUNN J D, ALVAREZ L A, ZHANG X, et al. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis[J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 472–485. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.005.
- [39] BRUGGEN R V, KÖKER M Y, JANSEN M, et al. Human NL-

- RP3 inflammasome activation is Nox1-4 independent[J]. Blood, 2010, 115(26):5398-5400. DOI:10.1182/blood-2009-1050803.
- [40] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology [J]. Nature, 2019, 575 (7784): 669-673. DOI:10.1038/s41586-019-1769-z.
- [41] MCDAID J, MUSTALY-KALIMI S, STUTZMANN G E. Ca(2+) Dyshomeostasis Disrupts Neuronal and Synaptic Function in Alzheimer's Disease [J]. Cells, 2020, 9 (12): 2655. DOI: 10.3390/cells9122655.
- [42] TAKEUCHI A, KIM B, MATSUOKA S. The destiny of Ca²⁺ released by mitochondria [J]. J Physiol Sci, 2015, 65 (1): 11-24. DOI:10.1007/s12576-014-0326-7.
- [43] PAB T, WIESNER R J, PLA-MARTÍN D. Selective Neuron Vulnerability in Common and Rare Diseases-Mitochondria in the Focus [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 676187. DOI: 10.3389/fmolb.2021.676187.
- [44] CALVO-RODRIGUEZ M, HOU S S, SNYDER A C, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Nature communications, 2020, 11 (1): 2146. DOI: 10.1038/s41467-020-16074-2.
- [45] JIAO L, YUYAN C, YAN L. The research advances in the mechanism of manganese-induced neurotoxicity [J]. Toxin Rev, 2019, 38(1):54-60. DOI:10.1080/15569543.2018.1486859.
- [46] 曾娅莉, 黄文芳, 卢贤瑜. 细胞凋亡时线粒体钙离子信号调节因素研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(6):543-545. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2006.06.025.
- [47] 邵丹丹. 氟暴露下小鼠脑海马钙稳态变化分子机制的研究[D]. 金华: 浙江师范大学, 2020.
- [48] MA Z J, LU L, YANG J J, et al. Lariciresinol induces apoptosis in HepG2 cells via mitochondrial-mediated apoptosis pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 821: 1-10. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.12.027.
- [49] FRICKER M, TOLKOVSKY A M, BORUTAITE V, et al. Neuronal Cell Death [J]. Physiol Rev, 2018, 98 (2): 813. DOI: 10.1152/physrev.00011.2017.
- [50] 王瑞婷, 王爱霞, 狄婷婷, 等. β 淀粉样蛋白(25~35)对PC12细胞凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4179-4183. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.17.005.
- [51] PAN X J, MISRANI A, TABASSUM S, et al. Mitophagy pathways and Alzheimer's disease: From pathogenesis to treatment [J]. Mitochondrion, 2021, 59: 37-47. DOI: 10.1016/j.mito.2021.04.007.
- [52] 周彦均, 黄南渠, 巴智胜, 等. 自噬在阿尔兹海默病发病机制中的作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22 (12): 1388-1392. DOI:10.12083/SYSJ.2019.12.196.
- [53] ESHRAGHI M, ADLIMOCHADDAM A, MAHMOODZADEH A, et al. Alzheimer's Disease Pathogenesis: Role of Autophagy and Mitophagy Focusing in Microglia [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7):3330. DOI:10.3390/ijms22073330.
- [54] CHAKRAVORTY A, JETTO C T, MANJITHAYA R. Dysfunctional Mitochondria and Mitophagy as Drivers of Alzheimer's Disease Pathogenesis [J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 311. DOI:10.3389/fnagi.2019.00311.
- [55] CUMMINS N, TWEEDIE A, ZURYN S, et al. Disease-associated tau impairs mitophagy by inhibiting Parkin translocation to mitochondria [J]. EMBO J, 2019, 38(3):e99360. DOI:10.15252/embj.201899360.
- [56] XIE C, AMAN Y, ADRIAANSE B A, et al. Culprit or Bystander: Defective Mitophagy in Alzheimer's Disease [J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 391. DOI: 10.3389/fcell.2019.00391.
- [57] LAUTRUP S, LOU G, AMAN Y, et al. Microglial mitophagy mitigates neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. Neurochem Int, 2019, 129: 104469. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104469.
- [58] 潘一格. 自噬与神经退行性疾病[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(8):917-921. DOI:10.12083/SYSJ.2019.08.116.
- [59] 柳莹, 高丽, 冯俊荣. 线粒体表观遗传学研究进展[J]. 生物技术通报, 2018, 34 (1): 60-66. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2017-0649.
- [60] 高剑基, 张文娟, 杨杏芬. 线粒体DNA表观遗传学研究新进展[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(3):248-252.
- [61] 海露露, 李莺歌, 王来, 等. 线粒体表观遗传调控与阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33 (10): 1912-1916. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2017.10.030.
- [62] NIKOLAC PERKOVIC M, VIDETIC PASKA A, KONJEVOD M, et al. Epigenetics of Alzheimer's Disease [J]. Biomolecules, 2021, 11(2):195. DOI: 10.3390/biom11020195.
- [63] XU Y, XU L, HAN M, et al. Altered mitochondrial DNA methylation and mitochondrial DNA copy number in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. Biochem Bioph Res Co, 2019, 520 (1): 41-46. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.094.
- [64] XU Y, CHENG L, SUN J, et al. Hypermethylation of Mitochondrial Cytochrome b and Cytochrome c Oxidase II Genes with Decreased Mitochondrial DNA Copy Numbers in the APP/PS1 Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. Neurochem Res, 2021, 46 (3): 564-572. DOI: 10.1007/s11064-020-03192-y.
- [65] 徐营营. 线粒体DNA甲基化与阿尔兹海默病的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [66] 姜红燕, 沈宗霖, 毕蕊, 等. 早发家族性阿尔兹海默病患者线粒体基因组变异分析[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54 (5): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.cn113661-20210209-00076.