

综述

阿尔茨海默病中外泌体调控线粒体功能的研究进展

孙晨枫^{1,2}, 任彬彬^{2*}¹河南中医药大学康复医学院, 河南郑州 450046; ²河南中医药大学第一附属医院康复中心, 河南郑州 450000

[中图分类号] R749.16 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1244.2025.1225

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 孙晨枫,任彬彬.阿尔茨海默病中外泌体调控线粒体功能的研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1244.2025.1225.

[收稿日期] 2025-06-23

[录用日期] 2025-10-27

[上线日期] 2025-12-25

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是发病机制复杂的常见神经退行性疾病,尚缺少有效治疗手段。线粒体功能障碍在AD的发生与发展中起关键作用,包括能量代谢紊乱、活性氧过量生成、线粒体动力学异常和线粒体自噬受损等。外泌体作为细胞间信息交流的重要媒介,因其可携带微小RNA、蛋白质及线粒体成分等生物活性物质,被认为在神经退行性疾病中具有重要调控作用。本文综述外泌体在调控AD中线粒体功能方面的研究进展,探讨其在调节线粒体生物发生、动态平衡(包括线粒体融合与裂变)、自噬清除及相关信号通路的潜在作用机制,旨在为探索AD的干预新策略提供参考。

[关键词] 阿尔茨海默病; 外泌体; 线粒体功能; 线粒体自噬; 神经保护

Research progress on exosome-mediated regulation of mitochondrial function in Alzheimer's disease

Sun Chen-Feng^{1,2}, Ren Bin-Bin^{2*}¹School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China²Rehabilitation Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

*Corresponding author, E-mail: iibinbin@163.com

This work was supported by the Henan Provincial Project for Inheritance and Innovative Talents of Traditional Chinese Medicine (Zhongjing Project) (CZ0325-10), and Henan Provincial Top-Notch Innovative Talents Project (2022ZYBJ09)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease with a complex pathogenesis and no effective treatment to date. Mitochondrial dysfunction plays a key role in the development of AD, and is characterized by energy metabolic disorders, excessive reactive oxygen species (ROS) generation, abnormalities in mitochondrial dynamics, and impaired mitochondrial autophagy. Exosomes have been found to serve as key messengers of intercellular communication. As a carrier of bioactive substances such as microRNA, proteins, and mitochondrial components, they are considered to play an important regulatory role in neurodegenerative diseases. This review focuses on the latest research advances in exosome-mediated regulation of mitochondrial function in AD, and delves into the potential mechanisms of exosomes in regulating mitochondrial biogenesis, dynamic balance (including mitochondrial fusion and fission), autophagy-related pathways, and oxidative stress response. The aim is to provide a scientific basis for new therapeutic strategies for AD.

[Key words] Alzheimer's disease; exosomes; mitochondrial function; mitochondrial autophagy; neuroprotection

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病和痴呆病因,占老年痴呆的60%~80%;其病理特征是 β -淀粉样蛋白(amyloid-beta, A β)斑块沉积、神经原纤维缠结形成及大脑神经元和突触的严重丢失,导致认知能力进行性下降^[1]。

全球有超过5500万人可能患有AD,预计到2050年,AD的患病率将增加3倍^[2]。目前AD复杂的病理生理学机制尚未阐明,缺乏有效的预防或逆转疗法。线粒体对于维持细胞功能和存活至关重要,在神经元中更为突出^[3]。AD患者脑内的细胞外A β 过度沉积

[基金项目] 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)(CZ0325-10);河南省中医药拔尖人才培养项目(2022ZYBJ09)

[作者简介] 孙晨枫,硕士研究生,主要从事脑卒中和帕金森病康复方面的研究

[通信作者] 任彬彬, E-mail: iibinbin@163.com

会导致线粒体功能障碍,进而致活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,线粒体ATP的产生效率降低,引发能量供应不足,造成氧化损伤和突触功能缺陷,最终导致神经元丢失^[4]。基于此,针对线粒体功能障碍的干预已成为AD治疗探索的关键策略之一。外泌体是一种特定类型的细胞外囊泡,可由多种细胞分泌。较多证据表明,外泌体携带核酸[如微小RNA(miRNA)、mRNA等]、蛋白质、代谢物等生物活性分子,可直接作用于线粒体,影响其功能^[5]。源自多种细胞类型的外泌体可改善线粒体功能,并在AD的生理病理途径中发挥神经保护作用^[6];其背后的分子机制及潜在的治疗意义尚待进一步探究。本文综述外泌体在调控线粒体生物发生、融合与分裂及自噬等方面潜在生理机制的相关研究进展,探讨其在AD中发挥的神经保护作用,并从最新的动物实验和临床试验成果中汲取相关见解,以期推动其向临床应用转化。

1 线粒体与AD

1.1 线粒体功能障碍 线粒体作为细胞内关键的动态细胞器,可在能量产生、钙稳态调节及凋亡信号转导过程中发挥重要作用^[7]。脑神经元突触活动与可塑性的维持需要较高的能量支持,线粒体功能障碍会严重损害神经元的功能与活力,进而引发神经元的早期死亡及AD相关症状的出现。因此,线粒体异常成为AD病理学中可最早检测到的变化之一^[8]。代谢失调、氧化应激、钙稳态破坏及线粒体质量控制受损等多个相互关联的因素,均与AD中观察到的线粒体功能障碍有密切联系^[9]。研究显示,降低线粒体ROS水平可逆转A β 水平升高、细胞凋亡和线粒体分裂等AD特征性标志物的上调趋势;线粒体能量代谢受到抑制,会导致大脑皮层及海马区域的神经元丢失,同时伴有Tau蛋白过度磷酸化及聚集现象^[10-11]。随着年龄增长,线粒体自噬逐渐失调,溶酶体成熟和有缺陷线粒体的清除机制受损,致使线粒体质量控制失效,引发神经元内线粒体运输异常及突触功能障碍^[12]。线粒体功能障碍可加剧生物能量缺陷和氧化应激,导致细胞凋亡增加,这一过程与AD等神经退行性疾病紧密相关。这种能量代谢紊乱通过促进淀粉样蛋白前体肽异常加工,加剧A β 沉积,并激活糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)等激酶,导致Tau蛋白过度磷酸化^[13]。线粒体质量控制系统失效可进一步放大损伤:自噬溶酶体清除出现障碍,致使缺陷线粒体堆积;融合与分裂失衡,引发线粒体网络碎片化;而线粒体DNA突变积累则通过cGAS-STING通路激活神经炎症^[14]。在线粒体介导的凋亡途径中,B淋巴细胞

瘤-2(Bcl-2)调控的线粒体膜通透性发生改变,促使细胞色素c释放,激活胱天蛋白酶级联反应,最终导致神经元死亡^[15]。诸多研究提示,AD患者脑内的线粒体功能障碍与神经元丢失高度相关,其病理影响贯穿疾病全程,从早期的突触可塑性受损直至晚期的认知障碍;这也确立了线粒体作为AD治疗关键靶点的重要地位。

1.2 常见的线粒体给药方式 在AD的治疗研究中,线粒体靶向药物递送系统的开发为提升治疗效果带来了新的希望;以下是几种具有潜力的线粒体给药策略。(1)纳米粒子。纳米粒子经表面修饰线粒体靶向信号处理后,可穿越血脑屏障并特异性递送药物至线粒体,提高线粒体内的药物浓度,增强药物疗效。例如,Gao等^[16]的细胞实验显示,姜黄素被纳米粒子包裹后,在线粒体内摄取量显著增加。这种递送方式可减轻线粒体氧化应激及抑制体外和体内神经元死亡,缓解AD症状。(2)线粒体靶向肽。以Szeto-Schiller肽为例,其抗氧化特性源于二甲基酪氨酸残基。该肽段带有正电荷且具有疏水性,能够借助线粒体的负膜电位和疏水膜结构与线粒体相互作用并进入其内部,进而减轻线粒体的氧化损伤^[17]。(3)前药策略。前药在体内代谢后可转化为活性药物形式。构建线粒体靶向前药,利用线粒体内微环境(如线粒体内外膜上或基质中的酶和线粒体的低pH环境等)激活,可实现药物的靶向递送和富集。在AD治疗中,原肌球蛋白受体激酶B(TrkB)受体激动剂R13是一种靶向线粒体的7,8-二羟基黄酮的前药,可在线粒体内转化为活性形式。R13可通过调节磷酸化的腺苷酸活化蛋白激酶 α 亚基(AMP-activated protein kinase α subunit, p-AMPK α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)、核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)和线粒体转录因子A(transcription factor A, TFAM)的水平来增加线粒体生物发生,并显著降低AD模型小鼠Tau蛋白磷酸化和A β 水平^[18]。(4)基于载体的给药。脂质体是一种由磷脂双层膜构成的囊泡,可包裹亲水性或疏水性药物。例如,将带正电的多聚精氨酸短肽等线粒体靶向信号修饰于脂质体表面,能够特异性地与线粒体结合并释放药物^[19]。纳米胶囊Mito-Porter是一种基于脂质体的载体,其表面包被高密度的八精氨酸,可经胞饮作用进入细胞,随后与线粒体膜融合,释放药物至基质,进而改善细胞线粒体功能^[20]。此外,外泌体作为一种细胞分泌的纳米级膜囊泡,与细胞成分相似,能穿过血脑屏障,具有良好的生物相容性、低免疫原性和高稳定性,是线粒体靶向给药的

理想载体。外泌体表面的靶向分子能主动与线粒体相互作用,或利用线粒体生理特性被动进入,将药物精准递送至病变神经元线粒体。相比传统方式,外泌体给药优势显著,能跨越血脑屏障,生物相容性较好,有利于减少药物不良反应,还可携带多种药物实现协同治疗^[21],在AD治疗中前景广阔,有望成为安全有效的新型治疗手段。

2 外泌体在AD治疗中的作用与潜力

外泌体是一种细胞外囊泡,直径通常为40~100 nm,广泛存在于人体多种体液中,对细胞通信意义重大^[22]。外泌体能够转移线粒体DNA、蛋白质和代谢物等物质,通过这种方式改变受体细胞的线粒体功能,展现出改善神经退行性疾病中线粒体异常的潜力^[23]。此外,外泌体还能调节线粒体质量控制通路,包括线粒体自噬和生物发生等过程。在AD的病理学中存在明显的线粒体功能障碍,而外泌体作为一种治疗策略,不仅可用于改善线粒体功能障碍,还可作为AD的非侵入性诊断生物标志物^[24]。同时,外泌体具有高组织渗透性和血脑屏障渗透性、低免疫原性等优势,可作为药物递送系统,在穿过血脑屏障时引起免疫反应的风险较低,并且可通过表面修饰实现选择性靶向^[25]。在AD的治疗研究中,不同来源细胞的外泌体均展现出良好的效果。例如,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)衍生的外泌体能够增加 α -分泌酶的表达,降低 β -分泌酶的表达,从而抑制A β 的积累和小胶质细胞介导的神经炎症^[26];缺氧预处理的MSC来源外泌体可调节AD小鼠模型中抗炎和促炎细胞因子的平衡,缓解突触功能障碍^[27];向AD小鼠的侧脑室注射外泌体可提升脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达水平,有利于突触形成和神经发生^[28];姜黄素预处理的MSC外泌体可抑制Akt/GSK3 β 通路激活,防止Tau蛋白过度磷酸化,进而改善AD患者的认知功能^[29];特异性狂犬病毒糖蛋白修饰的MSC外泌体,通过静脉注射进入中枢神经系统,可减少A β 的积累,灭活星形胶质细胞,显著改善APP/PS1小鼠的认知功能^[30]。综上所述,外泌体在AD的治疗中具有广阔的应用前景。以下将具体介绍外泌体对线粒体生物发生、线粒体融合与分裂及线粒体自噬的调节作用的相关研究进展,并关注其在AD线粒体治疗中的潜力。

3 外泌体对AD中线粒体功能的调控作用

线粒体功能障碍导致能量产生减少和ROS增多,引发氧化应激和代谢失调,其特征包括葡萄糖摄取和三羧酸循环减少,氧化磷酸化受损,以及星形胶

质细胞和少突胶质细胞为神经元提供的能量支持减少。在此背景下,外泌体作为细胞间通信的重要介质,成为调节线粒体功能的关键因子,可为AD的发病机制和治疗提供新的研究方向。在AD中,外泌体不仅可调节线粒体自噬和生物发生等质量控制途径,还能通过改善线粒体功能减轻A β 积累和Tau蛋白过度磷酸化等病理特征。此外,外泌体可在神经细胞与胶质细胞之间的通信中发挥重要作用,有助于恢复受损的线粒体功能并改善神经元的能量代谢和存活。

3.1 线粒体生物发生 线粒体生物发生是指线粒体的生成过程,包括线粒体DNA的复制、转录、翻译及线粒体蛋白质的合成等。线粒体生物发生对于维持线粒体的功能和数量至关重要,在能量代谢、细胞信号转导、凋亡等诸多细胞生理活动中发挥核心作用^[31]。在AD中,线粒体功能障碍常导致能量代谢异常、ROS生成增多、钙稳态失衡等,进而引发神经元损伤和死亡^[32]。线粒体生物发生受损可能是导致线粒体功能障碍的重要因素之一,这一过程受到多种因素的调控,包括p-AMPK α 、PGC-1 α 、NRF1、TFAM等^[33]。在AD患者的脑组织和细胞模型中,线粒体生物发生相关因子(如PGC-1 α 、NRF1和TFAM等)的表达水平下降,这可能导致线粒体数量减少、功能受损,进一步加剧AD的病理进展^[34-35]。目前,研究人员正在探索不同细胞类型来源的外泌体如何通过转移这些关键调节因子来影响线粒体生物发生。例如,研究显示,脂肪来源的MSC外泌体可显著提升PGC-1 α 、NRF1和TFAM及与线粒体生物发生相关的蛋白质的表达水平,促进线粒体功能的恢复,具体表现为显著增加肝组织中ATP的含量,并改善肝细胞线粒体的超微结构^[36]。Chiang等^[37]在1-甲基-4-苯基吡啶鎓(MPP⁺)诱导的SH-SY5Y人神经母细胞瘤细胞模型中发现,人类神经干细胞外泌体能够调节线粒体生物发生的必需基因的表达;进一步分析表明,在白藜芦醇处理下,线粒体功能显著改善,其保护作用主要通过激活AMP活化蛋白激酶和核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路来实现,这不仅有助于促进线粒体健康,还能减少氧化应激。为了探究沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1)相关通路是否在神经干细胞衍生的外泌体对线粒体功能变化的调节中发挥作用, Li等^[38]在神经系统SIRT1条件性敲除的APP/PS1小鼠模型中发现,神经干细胞衍生的外泌体可激活SIRT1-PGC-1 α 信号通路,并促进NRF1和细胞呼吸链中的复合物IV的合成,进而改善线粒体生物发生。这一过程能够逆转AD中被破坏的线粒体生物发生相关因素的空间分布,并抑制星形胶质细胞的

活化,表明神经干细胞衍生的外泌体对于促进线粒体生物发生具有显著效果,有望成为AD的一种潜在治疗策略。综上所述,外泌体因能转移关键调节因子、影响线粒体生物发生而备受关注。脂肪来源MSC外泌体、人类神经干细胞外泌体等可改善线粒体功能、减轻氧化应激,其机制涉及激活AMPK/Nrf2和SIRT1- $\text{PGC-1}\alpha$ 信号通路。这些发现凸显外泌体在AD治疗中的潜力,为开发针对AD的新型治疗策略提供了重要方向。

3.2 线粒体融合 线粒体融合是线粒体通过膜融合形成更大网络结构的过程,对维持线粒体功能和细胞健康具有重要意义^[39]。线粒体融合不足会导致线粒体片段化,影响其在突触中的分布和数量,进而导致突触传递功能受损。此外,线粒体动力学的失衡还与微管不稳定性相关,可能导致轴突运输的抑制,进而加重AD中神经元的丢失^[40]。因此,通过调控线粒体融合相关机制,维持线粒体融合与分裂的平衡对延缓AD的发生发展至关重要。线粒体融合主要包括两个步骤:线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)融合和线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)融合。OMM融合主要由跨膜GTP酶家族的线粒体融合蛋白1和2(mitofusin 1, Mfn1; mitofusin 2, Mfn2)介导;而IMM融合由一种动力蛋白相关蛋白——视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)促进^[41]。因此,通过基因治疗或药物干预等调节线粒体融合相关蛋白的表达有助于恢复线粒体动力学的平衡,改善线粒体功能^[42]。例如,Wang等^[43]利用OPA1激活剂BGP-15、OPA1抑制剂myls22和OPA1过表达病毒来探究OPA1在AD中的作用,发现AD期间小胶质细胞中OPA1表达降低和线粒体形态缺陷,上调OPA1表达可促进小胶质细胞产生ATP和清除A β ,进而改善APP/PS1小鼠的认知功能。据报道,外泌体可通过影响线粒体融合相关蛋白的表达,调节线粒体融合机制;例如,人滋养层干细胞中分离的外泌体可上调大鼠心肌细胞及心力衰竭小鼠模型中Mfn2的表达,促进线粒体融合,从而减轻阿霉素诱导的心脏毒性,为心力衰竭的治疗提供潜在的新策略^[44]。此外,血浆中的外泌体还可通过递送特定的线粒体融合调节因子来调节线粒体融合。外泌体携带的miR-195是Mfn2基因的负调控因子,可靶向Mfn2基因;在AD小鼠模型中通过促进血浆中外泌体的释放及外泌体miR-195向海马神经元的传递,抑制Mfn2的表达,可影响线粒体融合动力学进而增强记忆,并缓解线粒体结构损伤和突触降解,有助于恢复线粒体的正常形态和功能,增强线粒体的氧化磷酸化能力,改善能量代谢,从而减轻神经元的损伤和死亡,这为

AD的治疗提供了新的策略和思路^[45-46]。这些发现凸显靶向线粒体融合蛋白在AD治疗中的突出潜力,提示外泌体有望成为此类干预措施的有效输送工具。但目前专注于通过工程化外泌体改善线粒体动力学以治疗AD的研究相对较少,外泌体在神经退行性疾病中的潜在应用价值尚待进一步探究。

3.3 线粒体裂变 线粒体裂变是线粒体从较大网络结构分裂为较小个体的过程,主要受动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)调控。Drp1可在线粒体外膜组装成螺旋状结构,通过GTP酶活性产生机械力,使线粒体缢裂为两个独立的线粒体^[47]。在AD患者大脑中Drp1表达水平升高,且A β 和Tau可与Drp1相互作用,导致线粒体过度裂变,使线粒体变小、数量增多,影响其正常功能,进而引发突触功能障碍、神经元损伤和认知能力下降^[48]。研究发现,一些治疗方法可通过抑制Drp1等裂变相关蛋白的活性,恢复线粒体的动力学平衡,改善线粒体功能,减少神经元死亡,从而对AD具有潜在的治疗效果^[49]。这些方法包括使用小分子抑制剂(如P110、线粒体分裂抑制剂1和2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌等)抑制Drp1的表达,它们通过减少线粒体裂变、改善线粒体功能、减轻氧化应激和减少蛋白聚集,展现出潜在的神经保护作用^[50]。外泌体是细胞间通信的运输载体,一些研究正在探索通过外泌体治疗来调节线粒体裂变;例如,巨噬细胞衍生的外泌体可携带P110肽抑制Drp1/Fis1相互作用,减少线粒体分裂,改善细胞呼吸功能,减少ROS的产生^[51-52]。此外,向小鼠注射骨髓MSC衍生的外泌体(携带Nrf2),可抑制细胞中的Drp1磷酸化;这可以防止过度的线粒体修饰和迁移,从而抑制线粒体分裂和功能障碍^[53]。这些研究进展凸显靶向线粒体裂变,尤其是通过外泌体介导的策略,在治疗AD中具有较大潜力。

3.4 线粒体自噬 线粒体自噬是一种细胞选择性清除受损或功能异常线粒体的生理过程;通过精准移除受损线粒体,可有效阻止线粒体DNA突变的积累、抑制ROS过度产生及防止线粒体功能的进一步恶化,进而维持线粒体的正常生理状态和细胞内环境的稳态^[54]。研究显示,在AD患者的脑组织及衍生细胞中,线粒体自噬障碍较为常见;多种与AD相关的病理因素,如Tau蛋白、A β 、载脂蛋白E4、早老素1突变体等,均会对功能失调的线粒体降解过程造成损害,进而引发线粒体自噬障碍^[55]。以Tau蛋白为例,其异常磷酸化会干扰线粒体的正常运输和功能,从而阻碍线粒体自噬的顺利进行;而A β 的异常积累则会导致线粒体受损,使线粒体内的氧化应激水平升高,进而影响线粒体自噬的正常过程^[56]。这些病理因素诱发的线粒体自噬障碍可进一步加剧

AD的病理进程,对神经细胞功能和存活产生严重的负面影响。研究显示,外泌体可通过多种方式调控线粒体自噬;例如,Zhang等^[57]报道,工程活化的中性粒细胞衍生外泌体可与神经元细胞膜融合,将携带的物质释放到细胞内部,进而影响细胞内的钙离子浓度、膜电位、ROS水平等生理参数,细胞内钙离子浓度的适度升高可激活钙依赖性的蛋白激酶(如钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β),进而激活AMPK信号通路,启动线粒体自噬;此外,工程活化的中性粒细胞衍生外泌体与细胞膜融合后释放的物质也可直接作用于线粒体,调节线粒体的通透性和功能,促进线粒体自噬,从而在AD中发挥神经保护作用。Li等^[58]发现,在利用A β 构建的AD细胞模型中,A β 1-42异常上调,导致神经元大量死亡,同时伴随线粒体功能失调和自噬机制受损;在此基础上,研究者进一步揭示了M2型小胶质细胞来源的外泌体(M2 microglia - derived exosomes, M2-EXOs)能够被APP/PS1转基因小鼠的HT-22细胞及微管相关蛋白2阳性神经元细胞有效内化,从而发挥其神经保护作用;数据显示,在AD细胞模型中,M2-EXOs的介入可显著提升细胞活力,修复线粒体膜电位的破坏,并以剂量依赖的方式显著减少线粒体及细胞内ROS的积累;更深入的分子机制研究显示,M2-EXOs的作用与PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径密切相关,M2-EXOs的孵育可逆转AD模型小鼠中自噬相关蛋白Beclin1、LC3II、PINK1和Parkin的表达水平。这一结果提示,M2-EXOs可优化调节PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,在AD的发病机制中发挥保护作用,为开发新的AD治疗策略提供了重要线索^[58]。此外,有报道指出,姜黄素可调节线粒体的生物能量学,增强线粒体的功能,并激活线粒体自噬途径中的关键蛋白(如Unc-51样激酶1等),促进受损线粒体的清除,维持线粒体的健康状态^[59]。Ding等^[60]发现,工程活化的中性粒细胞衍生外泌体可携带姜黄素,将姜黄素有效递送至目标细胞,增强其对线粒体自噬的调控作用;外泌体可保护姜黄素免受降解,并帮助其穿过血脑屏障,提高其在脑内的浓度和作用效果。这种组合策略有望为AD的治疗提供新的方法和途径。综上所述,线粒体自噬对维持细胞稳态至关重要,其障碍会加剧AD病情。工程活化的外泌体可通过与细胞膜融合,释放携带物质,或通过调控PINK1/Parkin等通路间接调节线粒体自噬;外泌体携带的姜黄素可增强线粒体功能,激活自噬途径关键蛋白,促进受损线粒体清除,为AD治疗提供新策略。

4 外泌体调控线粒体相关信号通路在AD中的治疗

作用

4.1 Nrf2 信号通路 Nrf2 信号通路在神经元抗氧化及防止AD细胞损伤方面可发挥关键作用。在正常生理状态下,Nrf2 主要被Kelch样ECH相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein1, Keap1)蛋白所负调控,并调节一系列细胞保护酶[如超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HO-1)等]的表达^[61]。多项报道指出,外泌体与Nrf2的相互作用可促进保护酶的产生并调节线粒体动力学,从而增强细胞的抗氧化能力和线粒体功能,并作为Nrf2激活剂的递送载体,通过直接转移Nrf2相关蛋白或mRNA及转运Keap1抑制剂来改变受体神经元中的Nrf2信号转导,进而增强线粒体抗氧化能力^[62-63]。Zhang等^[64]发现,星形胶质细胞衍生的外泌体(astrocyte-derived exosomes, ADEs)治疗可减轻创伤性脑损伤模型大鼠的神经行为缺陷、认知障碍和脑水肿,减少神经元丢失和萎缩,并通过提升海马神经元抗氧化酶(SOD、CAT)活性降低氧化应激及线粒体H₂O₂水平;机制上,ADEs通过激活海马Nrf2/HO-1信号通路缓解氧化应激,而在脑特异性Nrf2基因敲除小鼠中,其神经保护作用消失;这表明ADEs可通过激活Nrf2信号通路,遏制线粒体氧化应激和神经元凋亡来保护海马神经元。王涵等^[65]对APP/PS1小鼠的研究发现,脐血MSC外泌体可调节Nrf2/Keap1通路,缓解线粒体损伤,增加海马神经元数量,进而减轻小鼠脑内A β 负荷,发挥对海马神经元的保护作用。这表明,外泌体通过与Nrf2的相互作用,可为AD的治疗提供很有前景的新策略。

4.2 PINK1/Parkin 通路 PINK1/Parkin通路是调控线粒体自噬的关键通路,能够清除受损线粒体,减轻线粒体功能障碍。线粒体损伤时,其膜电位会发生改变,后者是触发线粒体自噬的关键信号。在这一过程中,PINK1和E3泛素连接酶Parkin等蛋白质发挥着至关重要的作用。当线粒体膜电位丧失,PINK1便稳定积累于线粒体外膜上,随后磷酸化并激活Parkin;激活后的Parkin对线粒体外膜蛋白进行泛素化修饰,从而将受损线粒体标记为自噬底物;泛素化的线粒体随后被自噬相关蛋白识别,并被包裹在具有双层膜结构的吞噬泡中,形成自噬体,最终完成对受损线粒体的降解清除^[66]。研究显示,外泌体可通过调控PINK1/Parkin通路,促进线粒体自噬,从而在AD中发挥神经保护作用;人神经干细胞来源外泌体(human neural stem cell-exosomes, hNSC-Exos)可激活PINK1/Parkin通路诱导线粒体自噬,进而改善线粒体功能、减少神经元凋亡,对氧化应激诱导的神经元损伤具有保护作用^[67]。另有研究显示,

M2型小胶质细胞来源的外泌体可被AD模型中的神经元细胞内化,进而部分恢复细胞活力,修复线粒体膜电位,减少ROS积累,并通过PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬发挥神经保护作用^[58]。综上,外泌体凭借其携带生物分子的能力,精准调控PINK1/Parkin通路,为AD治疗提供新思路 and 潜在干预靶点。

4.3 其他信号通路 缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是一种由 α 亚基(HIF-1 α)和 β 亚基(HIF-1 β)组成的异二聚体转录因子,在细胞适应缺氧环境过程中可发挥重要作用。在缺氧条件下,HIF-1依赖的代谢重编程会对葡萄糖代谢、线粒体功能、抗氧化能力及神经元存活产生影响^[68]。HIF-1在AD中的作用较为复杂,一方面,HIF-1 α 具有神经保护特性,可通过抵消A β 的有害作用及防止Tau蛋白过度磷酸化来发挥作用,这也为其成为AD治疗的潜在靶点提供了依据^[68];另一方面,HIF-1信号转导与外泌体介导的细胞通信之间的相互作用,也被视为推动神经退行性疾病进展的关键因素之一。经低氧

处理的脂肪来源干细胞外泌体能够将HIF-1及其他分子特异性地输送至大脑,并释放其携带的mRNA、蛋白质和miRNA等调节成分,进而控制HIF-1依赖的代谢途径,对能量代谢的稳定性和线粒体功能产生直接或间接的影响^[6,69]。然而,在AD领域,关于HIF-1与外泌体相互作用的研究目前还相对较少。这提示着未来在AD的研究中,进一步探索HIF-1与外泌体之间的联系及其在疾病进程中的作用具有重要意义。

总体而言,外泌体通过与线粒体相关信号通路的相互作用,为AD的治疗提供了较有前景的新策略。外泌体不仅能够递送关键的抗氧化信号分子,还能精准调控受体神经元中的抗氧化防御系统,从而减轻氧化应激损伤、改善线粒体功能,减少神经元凋亡。这种基于外泌体的治疗方式,凭借其独特的优势和机制,有望在未来成为神经退行性疾病治疗领域的重要突破点,为改善患者的预后带来新的希望;其调控机制如图1所示。

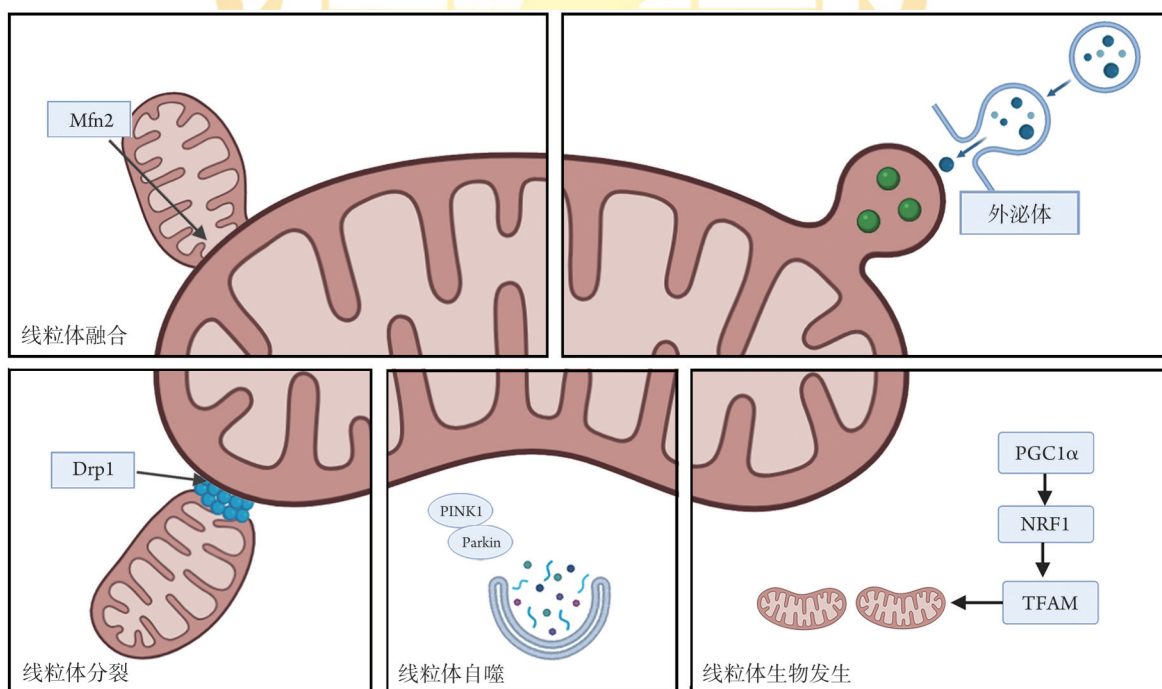


图1 外泌体调控阿尔茨海默病中线粒体功能的作用机制

Fig.1 The mechanism of exosome-regulated mitochondrial function in Alzheimer's disease

Mfn2. 线粒体融合蛋白2; Drp1. 动力相关蛋白1; PINK1. 同源性能磷酸化诱导激酶1; Parkin. 帕金森蛋白E3泛素连接酶; PGC1 α . 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α ; NRF1. 核呼吸因子1; TFAM. 线粒体转录因子A

5 总结与展望

AD作为发病机制复杂且尚未完全阐明的常见神经退行性疾病,给全球医疗体系及患者家庭带来沉重负担。近年来,线粒体功能障碍被广泛认为是AD病理过程中较早出现的核心变化之一,涵盖线粒体

能量代谢障碍、ROS过度生成、线粒体动态失衡、细胞凋亡易感性增强等多个方面;同时,外泌体作为介导细胞间交流的重要载体,其在神经系统中调控线粒体功能的能力逐渐受到关注。现有研究显示,不同细胞来源的外泌体在AD治疗中展现出各自的优势,其中MSC来源的外泌体(包括骨髓、脐带、脂

肪等来源)研究最为广泛,其通过递送 SIRT1、PGC-1 α 、NRF1 等关键因子,可促进线粒体生物发生,抑制 ROS 生成,改善能量代谢,并可通过表面修饰(如特异性狂犬病病毒糖蛋白)增强神经元靶向性,显著减少 A β 沉积与 Tau 磷酸化;小胶质细胞来源的外泌体,特别是 M2 表型,可通过激活 PINK1/Parkin 通路促进线粒体自噬,修复线粒体膜电位,减少 ROS 积累,并在病理微环境中发挥抗炎作用;神经干细胞来源的外泌体则通过激活 SIRT1-PGC1 α 信号通路,促进线粒体生物发生与呼吸链复合物合成,改善线粒体功能;此外,星形胶质细胞来源的外泌体可通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻氧化应激,保护神经元;随着工程化技术的进步,工程化外泌体(如中性粒细胞衍生外泌体负载姜黄素、特异性狂犬病病毒糖蛋白修饰的 MSC 外泌体等)在增强靶向性、稳定性和治疗效果方面展现出更大潜力,为精准调控线粒体功能提供了新工具。

MSC 来源的外泌体备受青睐,原因之一是这种外泌体能靶向线粒体功能障碍,携带多种线粒体保护因子,如 SIRT1、PGC-1 α 、NRF1,可促进线粒体生物发生、抑制 ROS 生成,还能改善能量代谢;其二,体积小(30~150nm),穿透血脑屏障能力强,能直接作用于神经元;其三,具备免疫调节与抗炎作用,通过调节小胶质细胞活化,减轻神经炎症,进而间接保护线粒体功能。在临床转化方面,骨髓(BMSC)、脂肪(ADSC)、脐带(HUCSC)等来源的 MSC 外泌体已在 AD 动物模型中验证效果,可显著减少 A β 沉积和 Tau 磷酸化,且工程化改造潜力大,如利用狂犬病毒糖蛋白修饰可靶向神经元,增强递送效率。未来需要结合工程化技术优化递送效率,并探索不同来源外泌体的协同机制,以推动 AD 线粒体靶向治疗的临床转化。不同来源外泌体用于 AD 的优势与局限性总结见表 1。

表 1 不同来源外泌体用于阿尔茨海默病治疗的优势与局限性
Tab.1 Advantages and disadvantages of exosomes in treatment of Alzheimer's disease

细胞来源	倾向性优势	局限性
间充质干细胞	研究最广泛;多重机制协同;易工程化;临床转化潜力大	不同组织来源的疗效需进一步对比
小胶质细胞	病理微环境响应性强;M2 型具明确保护作用	M1 型可能加重损伤;分离纯化难度高
神经干细胞	特异性促进神经再生;调控线粒体生物发生效果显著	来源有限;体内存活时间短
星形胶质细胞	天然存在于脑内;参与神经元-胶质细胞通信	功能复杂,可能介导炎症反应

尽管大量体外与动物模型研究揭示了外泌体调控线粒体功能的多样机制,但其在人体 AD 病理状态中的具体角色仍存在诸多未解之谜。外泌体来源细胞的多样性、作用机制的复杂性及跨血脑屏障的递送效率等问题,仍限制其在 AD 中的深入应用。未来研究可聚焦于:揭示不同来源外泌体在 AD 进程中的动态变化及其线粒体调控机制;开发具靶向性和可控性的工程化外泌体,以用于 AD 疾病干预;结合多组学与成像技术,实现对外泌体介导信号转导过程的可视化追踪与精确调控。通过整合基础研究与临床需求,有望将外泌体转化为调控线粒体功能、延缓 AD 进程的新治疗策略,为 AD 的干预探索新的突破口。

【参考文献】

[1] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. Int J Mol Sci, 24(7): 6518.

[2] Ji Q, Chen J, Li Y, et al. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2024, 39(7): 701-714.

[3] Han S, Zhang M, Jeong YY, et al. The role of mitophagy in the regulation of mitochondrial energetic status in neurons[J].

Autophagy, 2021, 17(12): 4182-4201.

[4] Tracy TE, Madero-Pérez J, Swaney DL, et al. Tau interactome maps synaptic and mitochondrial processes associated with neurodegeneration[J]. Cell, 2022, 185(4): 712-728.e14.

[5] Jiang XH, Li HF, Chen ML, et al. Treadmill exercise exerts a synergistic effect with bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on neuronal apoptosis and synaptic-axonal remodeling [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(6): 1293-1299.

[6] Jung YH, Jo HY, Kim DH, et al. Exosome-Mediated mitochondrial regulation: a promising therapeutic tool for Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 4903-4917.

[7] Glover HL, Schreiner A, Dewson G, et al. Mitochondria and cell death[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(9): 1434-1446.

[8] Reiss AB, Gulkarov S, Jacob B, et al. Mitochondria in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Life (Basel), 2024, 14(2): 196.

[9] Jayatunga DPW, Hone E, Bharadwaj P, et al. Targeting mitophagy in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 78(4): 1273-1297.

[10] Chen H, Li N, Liu N, et al. Photobiomodulation modulates mitochondrial energy metabolism and ameliorates neurological damage in an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 72.

[11] Han Y, Liu D, Cheng Y, et al. Maintenance of mitochondrial homeostasis for Alzheimer's disease: Strategies and challenges[J]. Redox Biol, 2023, 63: 102734.

[12] Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease

- [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 488.
- [13] Reutzel M, Grewal R, Joppe A, *et al.* Age-dependent alterations of cognition, mitochondrial function, and beta-amyloid deposition in a murine model of Alzheimer's disease-a longitudinal study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 875989.
- [14] Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, *et al.* Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation: intertwined roads to neurodegeneration[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8): 647.
- [15] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [16] Gao C, Wang Y, Sun J, *et al.* Neuronal mitochondria-targeted delivery of curcumin by biomimetic engineered nanosystems in Alzheimer's disease mice[J]. *Acta Biomater*, 2020, 108: 285-299.
- [17] Xu J, Du W, Zhao Y, *et al.* Mitochondria targeting drugs for neurodegenerative diseases-design, mechanism and application[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(6): 2778-2789.
- [18] Li T, Li X, Huang X, *et al.* Mitochondriomics reveals the underlying neuroprotective mechanism of TrkB receptor agonist R13 in the 5x FAD mice[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 204: 108899.
- [19] Vasileva L, Gaynanova G, Valeeva F, *et al.* Mitochondria-targeted delivery strategy of dual-loaded liposomes for Alzheimer's disease therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10494.
- [20] Hibino M, Filosi T, Carrion LL, *et al.* An effective approach to modulate mitochondrial function in murine primary macrophages by a mitochondria-targeted nanocapsule, MITO-Porter[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118019.
- [21] D'souza A, Burch A, Dave KM, *et al.* Microvesicles transfer mitochondria and increase mitochondrial function in brain endothelial cells[J]. *J Control Release*, 2021, 338: 505-526.
- [22] Chen YF, Luh F, Ho YS, *et al.* Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials[J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 67.
- [23] Li J, Wang T, Hou X, *et al.* Extracellular vesicles: opening up a new perspective for the diagnosis and treatment of mitochondrial dysfunction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 487.
- [24] Zong Y, Li H, Liao P, *et al.* Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 124.
- [25] Choi H, Choi K, Kim DH, *et al.* Strategies for targeted delivery of exosomes to the brain: advantages and challenges[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 672.
- [26] Yang L, Zhai Y, Hao Y, *et al.* The regulatory functionality of exosomes derived from humscs in 3d culture for Alzheimer's disease therapy[J]. *Small*, 2020, 16(3): e1906273.
- [27] Cui GH, Wu J, Mou FF, *et al.* Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 654-668.
- [28] Liu S, Fan M, Xu JX, *et al.* Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 35.
- [29] Wang H, Sui H, Zheng Y, *et al.* Curcumin-primed exosomes potently ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the Tau protein through the AKT/GSK-3 β pathway[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(15): 7481-7496.
- [30] Cui GH, Guo HD, Li H, *et al.* RVG-modified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Immun Ageing*, 2019, 16: 10.
- [31] Cardanho-Ramos C, Morais VA. Mitochondrial biogenesis in neurons: how and where[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13059.
- [32] Song Y, Zhu XY, Zhang XM, *et al.* Targeted mitochondrial epigenetics: A new direction in Alzheimer's disease treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9703.
- [33] Chen L, Qin Y, Liu B, *et al.* PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 871357.
- [34] Liu L, Li Y, Wang J, *et al.* Mitophagy receptor FUNDC1 is regulated by PGC-1 α /NRF1 to fine tune mitochondrial homeostasis[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(3): e50629.
- [35] Jamwal S, Blackburn JK, Elsworth JD. PPAR γ /PGC1 α signaling as a potential therapeutic target for mitochondrial biogenesis in neurodegenerative disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107705.
- [36] Zhang Q, Piao C, Ma H, *et al.* Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate liver ischaemia reperfusion injury subsequent to hepatectomy in rats by regulating mitochondrial dynamics and biogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(21): 10152-10163.
- [37] Chiang MC, Yang YP, Nicol CJB, *et al.* Resveratrol-enhanced human neural stem cell-derived exosomes mitigate MPP $^{+}$ -induced neurotoxicity through activation of AMPK and Nrf2 pathways and inhibition of the NLRP3 inflammasome in SH-SY5Y cells[J]. *Life (Basel)*, 2025, 15(2): 294.
- [38] Li B, Chen Y, Zhou Y, *et al.* Neural stem cell-derived exosomes promote mitochondrial biogenesis and restore abnormal protein distribution in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(7): 1593-1601.
- [39] Wang Y, Dai X, Li H, *et al.* The role of mitochondrial dynamics in disease[J]. *MedComm*, 2023, 4(6): e462.
- [40] Keskinöz EN, Celik M, Toklucu ES, *et al.* Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease: Insight from the 5xFAD mouse model[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(6): 7075-7092.
- [41] Dang X, Walton EK, Zablocka B, *et al.* Mitochondrial phenotypes in genetically diverse neurodegenerative diseases and their response to mitofusin activation[J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1053.
- [42] Sukhorukov VS, Baranich TI, Egorova AV, *et al.* Mitochondrial dynamics in brain cells during normal and pathological aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12855.
- [43] Wang Q, Dong M, Xia X, *et al.* OPA1 enhances microglial amyloid- β clearance and alleviates cognitive impairments in an Alzheimer's disease model[J]. *Aging Dis*, 2025. doi: 10.14336/AD.2025.0082.
- [44] Duan J, Liu X, Shen S, *et al.* Trophoblast stem-cell-derived exosomes alleviate cardiotoxicity of doxorubicin *via* improving Mfn2-mediated mitochondrial fusion[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2023, 23(1): 23-31.
- [45] Visconte C, Fenoglio C, Serpente M, *et al.* Altered extracellular vesicle miRNA profile in prodromal alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14749.
- [46] Krishna G, Santhoshkumar R, Sivakumar PT, *et al.* Pathological (dis)similarities in neuronal exosome-derived synaptic and

- organellar marker levels between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(s1): S387-S397.
- [47] Kamekar SC, Liu A, Higgs HN. Mitochondrial fission - changing perspectives for future progress[J]. *J Cell Sci*, 2025, 138(9): jcs263640.
- [48] Bera A, Lavanya G, Reshmi R, *et al.* Mechanistic and therapeutic role of Drp1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 56(9): 5516-5531.
- [49] Yang D, Ying J, Wang X, *et al.* Mitochondrial Dynamics: A key role in neurodegeneration and a potential target for neurodegenerative disease[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 654785.
- [50] Bhatti JS, Kaur S, Mishra J, *et al.* Targeting dynamin-related protein-1 as a potential therapeutic approach for mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166798.
- [51] Haileselassie B, Mukherjee R, Joshi AU, *et al.* Corrigendum to "Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy"[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 187: 120.
- [52] Liu W, Su C, Qi Y, *et al.* Brain-targeted heptapeptide-loaded exosomes attenuated ischemia-reperfusion injury by promoting the transfer of healthy mitochondria from astrocytes to neurons[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 242.
- [53] Lin Z, Xu G, Lu X, *et al.* Chondrocyte-targeted exosome-mediated delivery of Nrf2 alleviates cartilaginous endplate degeneration by modulating mitochondrial fission[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 281.
- [54] Lu Y, Li Z, Zhang S, *et al.* Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766.
- [55] Eysert F, Kinoshita PF, Lagarde J, *et al.* Mitochondrial alterations in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease (AD) patients correlate with AD-related clinical hallmarks[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1): 90.
- [56] Mary A, Eysert F, Checler F, *et al.* Mitophagy in Alzheimer's disease: molecular defects and therapeutic approaches[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 202-216.
- [57] Zhang L, Lin J, Xiang K, *et al.* Omnidirectional improvement of mitochondrial health in Alzheimer's disease by multi-targeting engineered activated neutrophil exosomes[J]. *J Control Release*, 2024, 376: 470-487.
- [58] Li N, Shu J, Yang X, *et al.* Exosomes derived from M2 microglia cells attenuates neuronal impairment and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease through the PINK1/parkin pathway[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 874102.
- [59] Pozdnyakov DI, Vichor AA. Regulation of mitophagy and mitochondrial biogenesis by monocarbonyl analogues of curcumin in the cerebral cortex of rats in experimental Alzheimer's disease[J]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*, 2024, 124(9): 109-114.
- [60] Ding YN, Li MQ, Song JY, *et al.* Engineered exosomes improve the effects of curcumin on protecting mitochondria of neurons in Alzheimer's disease[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101738.
- [61] Butterfield DA, Boyd-Kimball D, Reed TT. Cellular stress response (hormesis) in response to bioactive nutraceuticals with relevance to Alzheimer disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(7-9): 643-669.
- [62] Zhang H, Zhou LQ, Yang S, *et al.* The foam cell-derived exosomes exacerbate ischemic white matter injury via transmitting metabolic defects to microglia[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(8): 1636-1654. e10.
- [63] De Plano LM, Calabrese G, Rizzo MG, *et al.* The role of the transcription factor Nrf2 in Alzheimer's disease: therapeutic opportunities[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 549.
- [64] Zhang W, Hong J, Zhang H, *et al.* Astrocyte-derived exosomes protect hippocampal neurons after traumatic brain injury by suppressing mitochondrial oxidative stress and apoptosis[J]. *Aging*, 2021, 13(17): 21642-21658.
- [65] 王涵, 刘卫平, 龙乾发, 等. 脐血间充质干细胞外泌体对APP/PS1小鼠海马神经元的保护作用及其机制[J]. *临床神经外科杂志*, 2021, 18(3): 299-304.
- [66] Zhou TY, Ma RX, Li J, *et al.* Review of PINK1-Parkin-mediated mitochondrial autophagy in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 959: 176057.
- [67] Zhao M, Wang J, Zhu S, *et al.* Human neural stem cell-derived exosomes activate PINK1/Parkin pathway to protect against oxidative stress-induced neuronal injury in ischemic stroke[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 402.
- [68] March-Diaz R, Lara-Ureña N, Romero-Molina C, *et al.* Hypoxia compromises the mitochondrial metabolism of Alzheimer's disease microglia via HIF1[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(4): 385-399.
- [69] Liu H, Jin M, Ji M, *et al.* Hypoxic pretreatment of adipose-derived

(责任编辑: 蒋铭敏)