

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.034

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250205.1744.015\(2025-02-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250205.1744.015(2025-02-06))

阿尔茨海默病中缺氧相关机制的研究进展*

黎 静¹, 陈 曦², 乐卫东^{2△}

(1. 电子科技大学医学院, 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经病学研究所, 成都 610072)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的逐渐恶化的中枢神经系统退行性疾病,其主要特征是记忆丧失和认知功能的逐步下降,并且病情会随着时间的推移而加重。目前 AD 的发病机制尚不清楚,但已知的证据表明遗传、环境和生活方式等多种因素的综合作用将导致 AD 的发生、发展。而近年的研究显示,缺氧可能是诱发 AD 的一个重要危险因素。其中在低氧环境下大脑内的 β -淀粉样蛋白(A β)和 Tau 蛋白会出现异常积累,从而加速 AD 的病程进展。此外,缺氧还会促进炎症介质的释放,加剧大脑的炎症反应并损伤神经元。进一步缺氧还可能影响脑部的血流和营养物质供应,从而损害脑部的血管健康,加速神经退行性的过程。该文集集中讨论了 AD 中与缺氧相关的分子机制,旨在进一步加深人们对缺氧与 AD 之间关系的认知,而有助于制订新的疾病治疗策略。

[关键词] 阿尔茨海默病;缺氧; β -淀粉样蛋白;Tau 蛋白;缺氧诱导因子;神经炎症;线粒体功能障碍;氧化应激

[中图法分类号] R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1235-05

Research progress on mechanisms related to hypoxia in Alzheimer's disease*

LI Jing¹, CHEN Xi², LE Weidong^{2△}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China; 2. Institute of Neurology, Sichuan People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a common degenerative disease of the central nervous system that gradually worsens, characterized by memory loss and cognitive decline, and the condition worsens over time. The pathogenesis of AD is currently unclear, but known evidence suggests that a combination of genetic, environmental, and lifestyle factors can lead to the occurrence and development of AD. Recent studies have shown that hypoxia may be an important risk factor for inducing AD. Under low oxygen conditions, abnormal accumulation of β -amyloid (A β) and Tau proteins in the brain can accelerate the progression of AD. In addition, hypoxia can promote the release of inflammatory mediators, intensify the inflammatory response in the brain, and damage nerve cells. Further hypoxia may also affect the blood flow and nutrient supply to the brain, thereby damaging the vascular health of the brain and accelerating the process of neurodegeneration. This article focuses on the molecular mechanisms related to hypoxia in AD, aiming to further deepen people's understanding of the relationship between hypoxia and AD, and contribute to the development of new disease treatment strategies.

[Key words] Alzheimer's disease; hypoxia; β -amyloid protein; Tau protein; hypoxia inducible factor; neuroinflammation; mitochondrial dysfunction; oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)主要特征是记忆力逐渐减退、认知功能障碍和行为变化。随着人口老龄化的加剧,AD 的患病率和社会经济负担将不断上升。预计到 2050 年,全球发生 AD 的人数将达 1.52 亿^[1]。缺氧作为一种重要的环境病理因素,已被发现与多种疾病有关,包括心脑血管疾病、癌症、神经退行性疾病等^[2]。近年来,探索缺氧与 AD 之间的关联机制已成为众多研究者关注的热点问题。目前的证据表明脑缺氧与罹患 AD 的风险增加密切相关,因此缺氧被认为是介导 AD 病理发生的关键环境驱动因素。然而其背后所涉及的分子机制尚未明了,尤其是缺氧如何通过影响脑部的代谢、炎症和细

胞死亡过程来加速病症的发展。本综述旨在探讨缺氧环境如何通过不同的分子途径对 AD 发病机制产生的影响,从而为更全面地理解缺氧在 AD 进展中所扮演的角色提供理论基础,并期望为 AD 的预防和治疗提供新的见解和策略。

1 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 的作用

缺氧,即低氧状态,是指组织、器官或细胞未能获得充足的氧气以满足其代谢需求^[3]。HIF-1 是一种产生转录因子的异源二聚体蛋白质,由 β 亚基和 α 亚基组成。HIF-1 α 是细胞对缺氧反应的核心调节因子,通过调控血管生成、葡萄糖代谢、红细胞生成和细

胞凋亡相关的基因的表达,参与多种疾病的病理过程^[4]。AD 的主要病理特征表现为淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP) 衍生的 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积形成细胞外斑块和 Tau 蛋白的过度磷酸化聚集并形成的胞质内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT), 可导致神经元损伤和认知能力下降^[5]。A β 的产生来自 β 分泌酶-1 (β secretase-1, BACE1) 和 γ -分泌酶对 APP 的剪切。研究表明, 缺氧通过激活 HIF-1 α 增强 β 分泌酶和 γ 分泌酶活性, 通过促进 APP 淀粉样蛋白降解, 进而增加 A β 的生成^[6]。此外, 缺氧还可能会阻碍大脑中 A β 的清除机制并使其在细胞和血管中异常累积。在 HIF-1 基因敲除小鼠的海马体和皮层中, BACE1 蛋白水平明显降低; 而 HIF-1 α 过表达则会使 BACE1 的蛋白水平升高^[7]。此外, HIF-1 的下调还会缓解患者认知障碍^[8]。LEI 等^[8] 对大鼠中予以缺氧 (10% 的 O₂, 每天 6 h) 处理, 1 个月后通过莫里斯水迷宫测试了发现大鼠记忆力和学习能力下降。同时, 免疫组织化学和 Western blot 分析显示, 慢性缺氧可导致 Tau 蛋白多个位点 (Ser199、Ser262、Ser396 和 Ser404) 的过度磷酸化。而当对该模型进行 HIF-1 α 的下调干预时, 发现慢性缺氧所诱导的病理性 Tau 蛋白累积减少并且其认知功能障碍得到减轻。此外, 在反复轻度创伤性脑损伤小鼠模型中, HIF-1 α 表达的增加伴随着氧化应激的加剧和星形胶质细胞中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生, 同时也加剧了海马体和皮层神经元和星形胶质细胞中 Tau 蛋白的过度磷酸化^[9]。最近的研究表明, 缺氧通过提高 HIF-1 α 表达来诱导小胶质细胞的死亡^[10]。其分子调控途径可能是通过上调 HIF-1 α , 诱导小胶质细胞释放促炎细胞因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 从而导致小胶质细胞的死亡和炎症的发生^[11]。进一步的研究指出, 在不同缺氧条件下, HIF 在疾病中扮演着不同的角色。急性缺氧和间歇性缺氧在 HIF 的作用下对心血管和神经系统具有保护作用^[5,12]。多项研究也证实了其抑制氧化应激所导致的神经元细胞死亡, 以及 A β 累积所诱导的海马体神经元凋亡^[11]。然而慢性缺氧, 特别是反复暴露于低氧和复氧的慢性间歇性缺氧, 则会对神经元产生有害影响, 包括干扰细胞代谢和 ATP 的生成, 激活 HIF-1 α 、导致 Ca²⁺ 过量和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 并加剧神经炎症等^[13]。近期一项国内的研究发现, 高原低氧环境可进一步升高 HIF-1 水平, 增加罹患 AD 的风险^[14]。

在不同的缺氧条件下, HIF 对神经元有不同的保护和损伤效应。近年来的研究进一步揭示了 HIF 在缺氧状态下的关键作用。当细胞处于缺氧环境时, HIF 通过调控多种靶基因的表达, 介导细胞对低氧的适应性或病理性反应; 此外, HIF 在癌症、心血管疾病和慢性阻塞性肺疾病等多种疾病中也扮演了重要角色^[15-17]。HIF 的作用非常复杂, 其具体的作用机制尚未完全明确。因此, 需要更多研究来探讨 HIF、缺氧与 AD 三者的关系, 为开发精准治疗策略提供理论依据。

2 缺氧与神经炎症

已有证据表明, 炎症不仅可以促进 AD 发展还会加剧其进程。在缺氧条件下, 大多数临床和实验数据表明神经炎症具有双重作用。一方面, 促炎因子可以调节神经稳态和功能, 例如神经发生、髓鞘形成、维持血脑屏障通透性和突触可塑性; 另一方面, 它们也可以增强神经元兴奋性毒性和中枢神经系统炎症^[18]。因此, 适度的缺氧 (即预适应效应) 可对神经元产生保护作用。据随机对照试验数据显示, 间歇性缺氧预适应能够减轻急性缺氧损伤^[19]。然而, 过度的缺氧则可能诱发炎症导致中枢神经系统的组织损伤和神经功能缺损。如缺氧缺血可诱导谷氨酸兴奋性毒性并引发促炎级联反应。这一过程可能是由于神经胶质细胞谷氨酸转运蛋白功能失调而触发, 导致谷氨酸水平激增, 进而释放出大量的细胞因子, 如促炎因子 IL-6、TNF- α 、趋化因子配体 (chemokine ligand, CCL) 2、CCL12、ROS、NO 及各种蛋白水解酶, 造成神经元的损伤甚至死亡^[20]。研究表明, HIF-1 α 的升高通常先于神经炎症的发生。在缺氧应激期间, HIF-1 α 被上调并激活小胶质细胞, 导致释放潜在的神经毒性物质。此外, 炎症介质 TNF- α 能够诱导星形胶质细胞中 BACE1 的表达和 A β 的释放^[21]。核因子- κ B (NF- κ B) 在免疫细胞中介导炎症反应的功能已明确, 它也是另一种氧敏感转录因子。当 NF- κ B 被激活后, 它易位到细胞核中进行磷酸化, 结合靶基因并刺激转录^[22]。研究证明, 在缺氧的早期阶段, NF- κ B 通过 HIF-1 α 的激活而诱导反应性胶质增生和神经元死亡, 从而导致学习能力和记忆障碍^[23]。另外, 新生大鼠经缺氧处理后, 其小胶质细胞中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 通过 NF- κ B 信号通路可诱导 TNF- α 和 IL-1 β 的增加, 导致神经炎症并引发细胞死亡^[24]。在体外研究中, 缺氧条件下培养的星形胶质细胞上发现细胞黏附分子-1、IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的表达上调^[25]。而在另一项动物模型研究结果显示, 6 周和 24 周慢性间歇性缺氧的小鼠模型海马体背侧区的小胶质细胞密度增加, 且形态发生改变^[26]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLRP3) 促进 A β 的产生, 是 AD 发生神经炎症的关键驱动因素。缺氧损伤导致神经炎症和 NLRP3 炎症小体激活, 而 NLRP3 的敲除可改善缺氧诱导的神经炎症^[27]。另外, 失控的炎症反应破坏了小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元之间的免疫平衡, 导致这些细胞间的相互作用失调。这种失衡不仅影响突触可塑性, 还损害神经元的存活能力和认知功能的调节机制^[28]。

3 缺氧与线粒体功能障碍

缺氧环境下, 细胞内的氧气供应不足导致线粒体氧化磷酸化过程受阻, 进而减少 ATP 的生成。而线粒体功能的损伤则会进一步加剧细胞能量代谢的紊乱, 影响细胞的正常功能和存活。小胶质细胞对缺血缺氧尤其敏感, 一旦被激活, 它们会分泌促炎细胞因子。这些细胞因子水平的快速升高通过增加毒性 NO 水平, 诱导神经元细胞凋亡, 而这一过程又进一步触

发了氧化应激反应。随着 ROS 的增加,线粒体膜电位发生变化,导致线粒体功能受损。此外,HIF-1 α 被激活后会转移到细胞核与缺氧反应元件结合,进一步增加促凋亡蛋白的表达,诱导细胞凋亡^[29]。有研究表明,线粒体损伤导致 ROS 生成增加出现在 AD 早期阶段^[30]。SCHEFFLER 等^[31]发现,在 AD 新型线粒体同源小鼠模型中,A β 沉积与线粒体 DNA 损伤多态性密切相关,A β 水平降低后,小胶质细胞中 ATP 的产生、生物能量和线粒体功能会得到恢复,这表明 A β 在神经元中的积累是诱发线粒体功能障碍的原因之一。体内和体外研究还发现,早期 BACE1 的上调依赖于线粒体响应的 ROS 释放,而晚期 BACE1 的上调则依赖于 HIF-1 α 表达^[32]。在线粒体靶向分子过氧化氢酶抗氧化治疗中可以减少 BACE1 表达和 A β 水平,并且 BACE1 活性与散发性 AD 脑组织中的氧化标志物之间存在明显相关性,BACE1 活性的增加可能是 A β 积累和氧化应激的结果^[33]。ROS 水平的增加则刺激了晚期神经炎症反应和细胞因子的产生,并与神经炎症共同作用诱导 A β 的产生,这可能是 AD 可能的发病机制之一。在慢性缺氧暴露期间,谷氨酸再摄取的破坏将导致细胞外谷氨酸浓度的升高,进而促进 Ca²⁺ 和 Cl⁻ 进入神经元,激活腺苷 5'-磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK),进一步增加神经元 Ca²⁺ 的流入和线粒体功能障碍,最终导致突触毒性、神经元死亡和记忆丧失^[34]。

4 缺氧与自噬

自噬是一种细胞内底物运输和降解的保守分解代谢过程,对维持细胞稳态具有至关重要的作用,尤其在神经元的发育和突触功能的维持中,自噬起到了关键作用^[28]。自噬通过调节 A β 的生成、分泌和清除来影响其代谢。自噬-溶酶体途径的障碍是 AD 病理的一大特征^[35-36]。缺氧/缺血会触发内质网应激并破坏大脑中的自噬,激活 γ 分泌酶,导致 A β 的沉积^[37]。在缺氧条件下,HIF-1 α 稳定并积累,激活自噬相关基因的表达,这些基因通过抑制 B 细胞淋巴瘤因子-2(Bcl-2)、自噬基因-1(Beclin-1)的相互作用,促进自噬体的形成^[38]。此外,缺氧条件下,细胞的能量状态发生改变,AMPK 被激活,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,从而启动自噬,诱发小鼠线粒体功能异常和神经炎症^[39]。新的证据表明,有缺陷的线粒体自噬在 AD 的发生和发展中起着关键作用^[40]。线粒体自噬是一个高度保守的过程,通过自噬回收受损的线粒体,从而保持能量代谢的平衡。微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)和 p62 是自噬过程标志物,通常在溶酶体中都会被降解。与常氧条件下相比,缺氧条件下海马区的自噬相关蛋白 LC3-II 和 p62 的水平呈时间依赖性增加^[41]。研究结果还显示,与无认知障碍的受试者相比,轻度认知障碍和轻中度 AD 患者表现出较高的线粒体自噬相关基因的转录水平,如 p62、parkin 和 Beclin-1^[42]。然而,在一些 AD 患者中表现出线粒体自噬蛋白水平降低,包括 PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN in-

duced putative kinase 1, PINK1)、parkin、BCL2 相互作用 3 样蛋白/NIP3 样蛋白 X (BCL2-interacting protein 3/Nip3-like protein X, BNIP3L/NI X)^[38],这可能反映了疾病分期的差异。总体上,线粒体功能障碍发生在 AD 的早期阶段,此时氧化应激和 A β 毒性的共同作用加剧了受损线粒体和线粒体自噬的积累,导致神经元损伤和死亡的恶性循环^[38]。

5 缺氧与微 RNA (microRNA, miRNA/miR)

许多环境、生理和病理应激,如缺氧、激素变化和感染等,都会引发 miRNA 表达谱的变化。miRNA 的表达在转录和转录后水平上都受到精细调控。miRNA 参与了细胞增殖、凋亡、基因表达调控等多个过程,并在突触稳态和可塑性调节中发挥关键作用^[43]。miRNA 可以调控 β 分泌酶和 γ 分泌酶等与 APP 代谢相关酶蛋白的表达,同时 miRNA 的表达水平与 Tau 蛋白磷酸化水平密切相关。miRNA 还涉及其他与 AD 发病相关的机制,如氧化应激、线粒体自噬、神经炎症、突触可塑性及神经递质释放与清除异常^[44]。最近的一项研究交叉验证了 250 种与 AD 相关的 miRNA,突出了患者外周血中的 10 种 miRNA (miR-107、miR-26b、miR-30e、miR-34a、miR-485、miR-200c、miR-210、miR-146a、miR-34c 和 miR-125b)与 AD 高度相关,其中 miR-210 是最早被发现作为 HIF 直接转录靶标的缺氧敏感 miRNA 之一^[45]。在缺氧暴露时,miR-210 明显上调,并促进 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CCL1 和 CCL2 的表达,这些表达被证实与缺血性卒中小鼠模型中的促炎反应有关^[46]。此外,一些 miRNA 可以通过减少免疫细胞黏附和促炎细胞因子的表达来保护血脑屏障的完整性。例如,miR-126-3p 和 miR-126-5p 在缺血性卒中小鼠脑组织中过表达,能够下调促炎细胞因子和黏附分子,从而保持血脑屏障完整性并改善卒中结局^[47]。这些数据都表明了 miRNA 在影响 AD 发病和进程方面的重要性。

6 展 望

环境危险因素缺氧在 AD 发病机制中可能起着重要作用。大脑中的低氧环境可诱发 A β 清除障碍导致其异常积累,同时 Tau 蛋白的过度磷酸化、神经炎症、线粒体功能障碍和自噬异常等,最终引起认知功能下降和 AD 发生。目前,尚无有效治疗 AD 的方法。而基于缺氧与 AD 相关机制的研究,可能为疾病的预防和治疗提供新的途径。研究表明,持续正压通气治疗和高压氧治疗可以增加组织氧供应并改善大脑缺氧状况,从而有效改善或者延缓认知功能的下降^[48],但仍需要更多、更大规模的队列研究以进一步阐明改善氧供应与减轻认知障碍之间的关系。因此,深入探讨缺氧在 AD 中的作用机制,将有助于研究者们找到更有效预防和治疗 AD 的方法,为 AD 患者带来希望。

参考文献

- [1] NICHOLS E, STEINMETZ J D, VOLLSET S E, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in

- 2050;an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Public Health*, 2022,7(2):e105-125.
- [2] RABERIN A,BURTSCHER J,CONNES P,et al. Hypoxia and hemorheological properties in older individuals[J]. *Ageing Res Rev*,2022,79: 101650.
 - [3] LIU G,YANG C,WANG X,et al. Oxygen metabolism abnormality and Alzheimer's disease: An update[J]. *Redox Biol*,2023,68:102955.
 - [4] CHEN P S,CHIU W T,HSU P L,et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases[J]. *J Biomed Sci*,2020,27(1):63.
 - [5] ZHANG F,NIU L,LI S,et al. Pathological impacts of chronic hypoxia on Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*,2019,10(2):902-909.
 - [6] BABUSIKOVA E,DOBROTA D,TURNER A J,et al. Effect of global brain ischemia on amyloid precursor protein metabolism and expression of Amyloid-Degrading enzymes in rat cortex;role in pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biokh*,2021,86(6):680-692.
 - [7] ALEXANDER C,LI T,HATTORI Y,et al. Hypoxia Inducible factor-1 α binds and activates γ -secretase for A β production under hypoxia and cerebral hypoperfusion[J]. *Mol Psychiatry*,2022,27(10):4264-4273.
 - [8] LEI L,FENG J,WU G,et al. HIF-1 α causes LCMT1/PP2A deficiency and mediates tau hyperphosphorylation and cognitive dysfunction during chronic hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*,2022, 23(24):16140.
 - [9] SHIN N,KIM H G,SHIN H J,et al. Uncoupled endothelial nitric oxide synthase enhances p-tau in chronic traumatic encephalopathy mouse model[J]. *Antioxid Redox Signaling*,2019,30 (13):1601-1620.
 - [10] WANG X,MA J,FU Q,et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in autophagic cell death in microglial cells induced by hypoxia [J]. *Mol Med Rep*,2017,15(4):2097-2105.
 - [11] WANG Y Y,HUANG Z T,YUAN M H,et al. Role of hypoxia inducible factor-1 α in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheim Dis*,2021,80(3):949-961.
 - [12] LALL R,MOHAMMED R,OJHA U. What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease? [J]. *Neuropsych Dis Treat*,2019,15:1343-1354.
 - [13] YUAN M,FENG Y,ZHAO M,et al. Identification and verification of genes associated with hypoxia microenvironment in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*,2023,13:16252.
 - [14] 叶亚丽,郑莹莹,师强,等. 高原低氧环境与平原地区常住居民 HIF-1、VEGF 水平及与阿尔茨海默病易感性的相关性和交互作用[J]. *临床误诊误治*,2023,36(5):107-112.
 - [15] QANNITA R A,ALALAMI A I,HARB A A, et al. Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) in cancer:emerging therapeutic strategies and pathway regulation [J]. *Pharmaceuticals*,2024,17(2):195.
 - [16] RABERIN A,BURTSCHER J,BURTSCHER M,et al. Hypoxia and the aging cardiovascular system[J]. *Aging Dis*,2023,14(6):2051-2070.
 - [17] 李小娟,郭思佳,孙增涛,等. 基于 HIF-1 信号通路基因变化探讨 COPD 肺血管病变的发生机制 [J]. *中国老年学杂志*,2023,43(14):3431-3436.
 - [18] GONZALEZ CALDITO N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders [J]. *Front Immunol*,2023,14:1213448.
 - [19] WANG Y,ZHANG Q,MA Q,et al. Intermittent hypoxia preconditioning can attenuate acute hypoxic injury after a sustained normobaric hypoxic exposure;a randomized clinical trial [J]. *CNS Neurosci Ther*,2024,30(3):e14662.
 - [20] VAN DEN BROEK B,PINTELON I,HAMAD I,et al. Microglial derived extracellular vesicles activate autophagy and mediate multi-target signaling to maintain cellular homeostasis[J]. *J Extracell Vesicles*,2020,10(1):e12022.
 - [21] ZHAO J,O'CONNOR T,VASSAR R. The contribution of activated astrocytes to A β production;implications for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *J Neuroinflammation*,2011,8: 150.
 - [22] BLANCHETT S,BOAL-CARVALHO I,LAYZELL S,et al. NF- κ B and extrinsic cell death pathways-entwined do-or-die decisions for tcells[J]. *Trends Immunol*,2021,42(1):76-88.
 - [23] HALVARSSON C,RÖRBY E,ELIASSON P,et al. Putative role of nuclear factor-Kappa B but not hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-dependent regulation of oxidative stress in hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Antioxid Redox Signaling*,2019,31(3):211-226.
 - [24] LI X,HUANG L,LIU G,et al. Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF- κ B pathway in rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2020,249:112365.
 - [25] HAN Q,LIN Q,HUANG P,et al. Microglia-derived IL-1 β contributes to axon development disorders and synaptic deficit through p38-MAPK signal pathway in septic neonatal rats [J]. *J Neuroinflammation*,2017,14(1):52.
 - [26] SAPIN E,PEYRON C,ROCHE F,et al. Chronic

- intermittent hypoxia induces chronic low-grade neuroinflammation in the dorsal hippocampus of mice[J]. *Sleep*,2015,38(10):1537-1546.
- [27] ZHU X,LIU H,WANG D,et al. NLRP3 deficiency protects against hypobaric hypoxia induced neuroinflammation and cognitive dysfunction[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*,2023,255:114828.
- [28] SINGH D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*,2022,19(1):206.
- [29] RAI S N, SINGH C, SINGH A, et al. Mitochondrial dysfunction: a potential therapeutic target to treat Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*,2020,57(7):3075-3088.
- [30] HASSAN W,NOREEN H,REHMAN S,et al. Association of oxidative stress with neurological disorders[J]. *Curr Neuroparmacol*,2022,20(6):1046-1072.
- [31] SCHEFFLER K, KROHN M, DUNKELMANN T, et al. Mitochondrial DNA polymorphisms specifically modify cerebral β -amyloid proteostasis[J]. *Acta Neuropathol*,2012,124(2):199-208.
- [32] LI K Y,XIANG X J,SONG L,et al. Mitochondrial TXN2 attenuates amyloidogenesis via selective inhibition of BACE1 expression[J]. *J Neurochem*,2021,157(4):1351-1365.
- [33] MARENGO L, ARMBRUST F, SCHOENHERR C, et al. Meprin β knockout reduces brain A β levels and rescues learning and memory impairments in the APP/lon mouse model for Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*,2022,79(3):168.
- [34] HAMBALI A,KUMAR J,HASHIM N F M,et al. Hypoxia-Induced Neuroinflammation in Alzheimer's disease: potential neuroprotective effects of centella asiatica[J]. *Front Physiol*,2021,12:712317.
- [35] BENITO-CUESTA I, ORDÓÑEZ-GUTIÉRREZ L, WANDOSELL F. AMPK activation does not enhance autophagy in neurons in contrast to MTORC1 inhibition; different impact on β -amyloid clearance[J]. *Autophagy*,2021,17(3):656-671.
- [36] STAVOE A K H, HILL S E, HALL D H, et al. KIF1A/UNC-104 transports ATG-9 to regulate neurodevelopment and autophagy at synapses[J]. *Dev Cell*,2016,38(2):171-185.
- [37] CORREIA S C, RESENDE R, MOREIRA P I, et al. Alzheimer's disease-related misfolded proteins and dysfunctional organelles on autophagy menu[J]. *DNA Cell Biol*,2015,34(4):261-273.
- [38] FANG E F, HOU Y, PALIKARAS K, et al. Mi-topagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*,2019,22(3):401-412.
- [39] ZENG Q, SIU W, LI L, et al. Autophagy in Alzheimer's disease and promising modulatory effects of herbal medicine[J]. *Exp Gerontol*,2019,119:100-110.
- [40] ZENG K, YU X, MAHAMAN Y A R, et al. Defective mitophagy and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*,2022,11(1):32.
- [41] CHURILOVA A, ZACHEPILO T, BARANOVA K, et al. Differences in the autophagy response to hypoxia in the hippocampus and neocortex of rats[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(14):8002.
- [42] SORRENTINO V, ROMANI M, MOUCHIROUD L, et al. Enhancing mitochondrial proteostasis reduces amyloid- β proteotoxicity[J]. *Nature*,2017,552(7684):187-193.
- [43] WALGRAVE H, BALUSU S, SNOECK S, et al. Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. *Cell Stem Cell*,2021,28(10):1805-1821.
- [44] ZHAI W, ZHAO M, WEI C, et al. Biomarker profiling to determine clinical impact of microRNAs in cognitive disorders[J]. *Sci Rep*,2024,14(1):8270.
- [45] SWARBRICK S, WRAGG N, GHOSH S, et al. Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*,2019,56(9):6156-6167.
- [46] CHEN Y M, HE X Z, WANG S M, et al. δ -Opioid receptors, microRNAs, and neuroinflammation in cerebral ischemia/hypoxia[J]. *Front Immunol*,2020,11:421.
- [47] PAN J, QU M, LI Y, et al. MicroRNA-126-3p/-5p overexpression attenuates blood-brain barrier disruption in a mouse model of middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*,2020,51(2):619-627.
- [48] YANG C, LIU G, ZENG X, et al. Therapeutic effects of long-term HBOT on Alzheimer's disease neuropathologies and cognitive impairment in APP^{swE}/PS1^{dE9} mice[J]. *Redox Biol*,2024,70:103006.