

DOI: 10.13376/j.cblls/2023061

文章编号: 1004-0374(2023)04-0519-10

氧化应激与阿尔茨海默病的病理关系及干预措施

王 准^{1,2}, 孙谕莹^{1,2}, 黄汉昌^{1,2*}

(1 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191;
2 北京联合大学功能因子与脑科学研究院, 北京 100023)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 其病因复杂。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是生理代谢的副产物, 机体中有多个 ROS 来源, 异常水平的 ROS 会破坏抗氧化系统并产生氧化应激现象。越来越多的证据表明, 氧化应激可能是认知老化和诱发 AD 的关键因素之一。本文综述了机体中氧化应激的来源, 并分析了氧化应激对自噬功能、 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β)、Tau 蛋白、突触功能障碍以及风险基因 *ApoE* ϵ 4 的影响, 探讨了针对氧化损伤的干预措施, 为 AD 的发病机制研究和潜在治疗策略提供参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 活性氧; 氧化应激; β -淀粉样蛋白; *ApoE* ϵ 4

中图分类号: R749.1 文献标志码: A

Pathological relationship between oxidative stress and Alzheimer's disease and intervention strategies

WANG Zhun^{1,2}, SUN Yu-Ying^{1,2}, HUANG Han-Chang^{1,2*}

(1 Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100191, China; 2 Research Institute of Functional Factors and Brain Science, Beijing Union University, Beijing 100023, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a kind of neurodegenerative disease with complex etiology. Reactive oxygen species (ROS) are the by-products of physiological metabolism. There are multiple sources of ROS in the body. Abnormal levels of ROS will damage the antioxidant system and lead to oxidative stress. Accumulating evidence suggests that oxidative stress may be one of the key factors in cognitive aging and AD development. This article reviews the origin of oxidative stress *in vivo*, analyzes the effects of oxidative stress on autophagy, amyloid- β (A β), Tau protein, synaptic dysfunction, and the risk gene *ApoE* ϵ 4, and further discusses the interventions against oxidative damage, so as to provide reference for the elucidation of the pathogenesis and potential treatment strategies of AD.

Key words: Alzheimer's disease; reactive oxygen species; oxidative stress; amyloid- β ; *ApoE* ϵ 4

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种发展缓慢的神经退行性疾病, 主要表现为记忆丧失、认知功能下降和行为异常等^[1]。AD 的病因与蛋白质发生错误折叠有关^[2], 其病理特征主要表现为细胞外 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 沉积形成的老年斑 (senile plaques, SPs) 和细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[3], 并伴随突触功能障碍和广泛的氧化应激 (oxidative stress, OS)^[4]。A β 是淀粉样前体蛋白 (amyloid

precursor protein, APP) 被 β -分泌酶 1 (β -amyloid precursor protein cleavage enzyme 1, BACE-1) 和 γ -分泌酶切割而产生的含 39~43 个氨基酸残基的小肽^[5], 人体中最常见的亚型是 A β ₁₋₄₀ 和 A β ₁₋₄₂^[6]。Tau 蛋白是一

收稿日期: 2022-10-17; 修回日期: 2022-12-28

基金项目: 北京联合大学科研项目 (JZ10202001, XP202008, ZK70202101)

*通信作者: E-mail: hanchang@buu.edu.cn

种微管结合蛋白, 当其被错误修饰时会导致 Tau 异常聚集为 NFTs。

脑容易受到氧化应激的影响。一方面, 脑的氧需求很高, 而抗氧化系统相对缺乏; 另一方面, 脑含有高水平的过渡金属和抗坏血酸, 它们具有强有力的促氧化作用^[7]。过强的氧化应激反应会导致神经细胞膜或细胞器膜上的脂质过氧化, 以及细胞内蛋白质修饰和 DNA 损伤。氧化应激反应会促进 A β 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化, 影响线粒体功能, 造成突触功能障碍甚至神经元死亡^[8-9]。另外, 氧化还原信号转导失调会影响自噬作用, 进而诱导神经疾病的发生。携带 APOE ϵ 4 的 AD 患者海马体中脂质过氧化增加, 表明 APOE ϵ 4 与氧化还原介导的脑损伤有关^[10]。本文综述了氧化应激对 AD 病理形成的影响, 为 AD 的预防和治疗提供策略。

1 AD脑内氧化应激的来源

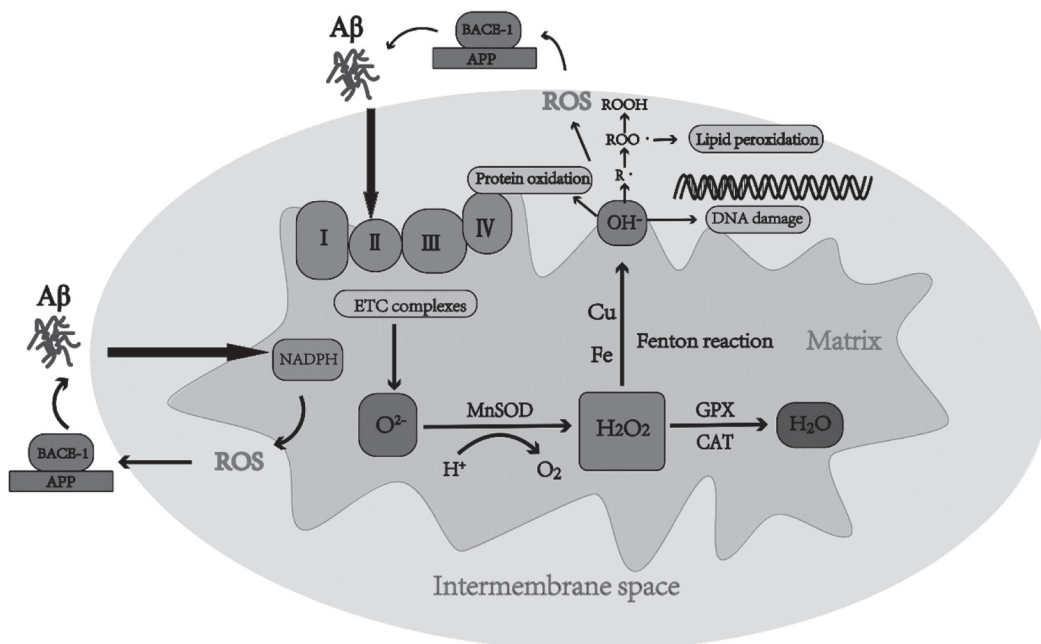
氧化应激是由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量累积以及抗氧化系统受损导致的氧化还原不平衡的状态^[11]。ROS 由氧 (O_2) 被部分还原产生的自由基和非自由基组成, 包括: 超氧自由基阴离子 ($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢 (H_2O_2)、羟基自由基 (OH^{\cdot}) 等。ROS 是不可避免的生理产物, 机体通过产生适量的

ROS 来诱导氧化还原信号, 从而调节生命所必需的多种细胞反应。在生理稳态条件下, ROS 维持在一个低水平状态, 由于它们具有信使功能, 完全抑制它们是有利的; 然而, 过量的 ROS 累积会损害细胞抗氧化防御系统, 导致氧化应激^[12]。

中枢神经系统中存在多种潜在的氧化应激来源。在 AD 研究中, A β 自身的氧化应激毒性、线粒体功能的改变以及金属离子毒性被广泛报道^[13-14]。A β 通过对脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤以及降低抗氧化酶活性等途径产生神经毒性。此外, 线粒体功能受损可能进一步放大 A β 神经毒性, 并促进细胞 ROS 的累积; 过渡金属沉积在 AD 大脑中, 进一步促进 A β 聚集, 加剧 AD 进程^[15]。因此, A β 聚集可能通过线粒体损伤或者金属离子稳态失衡从而诱导 ROS 过量产生。

1.1 A β 通过线粒体损伤引发氧化应激

线粒体是细胞内 ROS 的最大来源。A β 与线粒体蛋白、线粒体内膜和基质的相互作用损伤了氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 过程, 增加了 ROS 的产生^[16]。相关假设模型 (图 1) 表明, 突变体 APP 或 A β 可定位于大脑特定区域神经元的线粒体, 导致电子传递链 (electron transport chain, ETC) 酶复合体 I 和 III 的酶活性受损, 累积的电子



A β 进入线粒体后, 一方面损伤ETC中酶复合体 I 和 III 的活性, 导致电子累积并与 O_2 反应生成 $O_2^{\cdot-}$, $O_2^{\cdot-}$ 由 MnSOD 催化生成 H_2O_2 和 O_2 , H_2O_2 被 GPX 或 CAT 转化为 H_2O , 或者通过芬顿反应还原为 OH^{\cdot} ; 另一方面, A β 纤维还可以激活 NOX 导致线粒体 ROS 升高。过量的 ROS 会激活 BACE-1, 促进 APP 的裂解, 进而促进 A β 的生成, 进一步诱发线粒体氧化损伤。

图1 A β 通过线粒体诱发ROS的产生

与 O_2 反应从而产生 $O_2^{\cdot-}$ 。 $O_2^{\cdot-}$ 经线粒体基质中的锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 催化生成 H_2O_2 和 $O_2^{[17]}$, H_2O_2 又可以被谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 或过氧化氢酶 (CAT) 转化为 H_2O , 或在还原性过渡金属 (如铜和铁) 离子的催化下, 通过芬顿反应部分被还原为 $OH^{\cdot[18]}$ 。有研究发现, 在小胶质细胞中, $A\beta$ 纤维可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶 (NOX), 导致线粒体 ROS 升高^[19]。在老年人和 AD 患者脑组织中, 线粒体复合物 I 相关基因表达下调^[20], $A\beta$ 通过线粒体损伤引发氧化应激, 进而导致线粒体 DNA 损伤^[21]。此外, 线粒体内钙离子水平升高可诱导产生自由基, 导致神经元死亡^[22-23]。

长期暴露于 ROS 可导致蛋白质和 DNA 氧化损伤, 并促进线粒体膜脂质过氧化; 而急性暴露于 ROS 可使三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA cycle) 乌头酸酶和 ETC 的铁-硫中心失活, 抑制线粒体中 ATP 的产生^[24]。同时, ROS 的增加会激活 BACE-1, 增加 $A\beta$ 的生成, $A\beta$ 进一步诱发线粒体损伤而产生 ROS, 形成恶性循环 (图 1)。

1.2 $A\beta$ 通过金属稳态失衡引发氧化应激

微量金属离子的存在也是 ROS 产生的一个来源。金属离子 (如铜、铁和锌) 在不同大脑区域的错误沉积或分布会引起氧化应激, 金属离子的不平衡与 AD 进展密切相关^[25]。 $A\beta$ 的毒性是因为形成过量的 ROS 而引发的, 研究表明某些活性金属离子可加剧 $A\beta$ 的氧化损伤作用^[26]。此外, $A\beta$ 的过量产生与金属离子失衡从而激活 β - 或 γ - 分泌酶并抑制 α - 分泌酶有关^[1, 25]。因此, $A\beta$ 可能通过金属稳态失衡引发氧化应激, 进而促进 AD 病变进程。

$A\beta$ 对铜和铁有很高的亲和力。当铁离子被还原为亚铁离子时, 亚铁离子结合到 $A\beta$ 的 N- 末端区域进行修饰并产生 ROS^[27], ROS 的过量生成会导致神经细胞膜的脂质过氧化以及神经元损伤^[28]。去铁胺处理 APP/PS1 小鼠后, 神经元死亡程度减少^[29]。近期研究发现, 近红外荧光铜离子探针 (DDP-Cu) 测得的 AD 小鼠和果蝇大脑中的铜离子含量高于正常对照组, 铜离子升高引发 ROS 增加、 $A\beta$ 聚集并产生神经细胞毒性^[30]。 $A\beta$ 中的第 35 位蛋氨酸残基 (Met35) 巯基与铜络合可形成自由基阳离子 ($Met-S^{\cdot+}$), 其被认为在 $A\beta$ 的神经毒性中起作用, 可诱导产生更多的 ROS^[1]。金属- $A\beta$ 复合体引起的氧化应激可导致兴奋性毒性, 并促进膜去极化, 损害线粒体功能。低水平的锌离子能够抑制 $A\beta$ 诱导的毒性, 其可能通过阻断 $A\beta_{1-40}$ 形成膜钙通道孔来

发挥细胞保护作用^[31]。此外, 锌离子能够与铜离子 (部分与铁离子) 竞争性地结合 $A\beta$, 使铜离子无法进入 $A\beta$ 的结合位点, 阻止铜- $A\beta$ 诱导的 ROS 形成^[32]。

正常生理条件下, $A\beta$ 与铜、铁和锌的代谢之间保持着微妙的平衡, 但是受到氧化应激和亚硝化应激诱导的各种外源性和内源性因素的影响, 这种金属稳态平衡会被打破。螯合剂可以通过配位原子 (如氧、氮或硫) 与氧化还原金属结合, 阻止 ROS 的生成, 或可用于预防氧化应激。

2 氧化应激诱导 AD 的发生

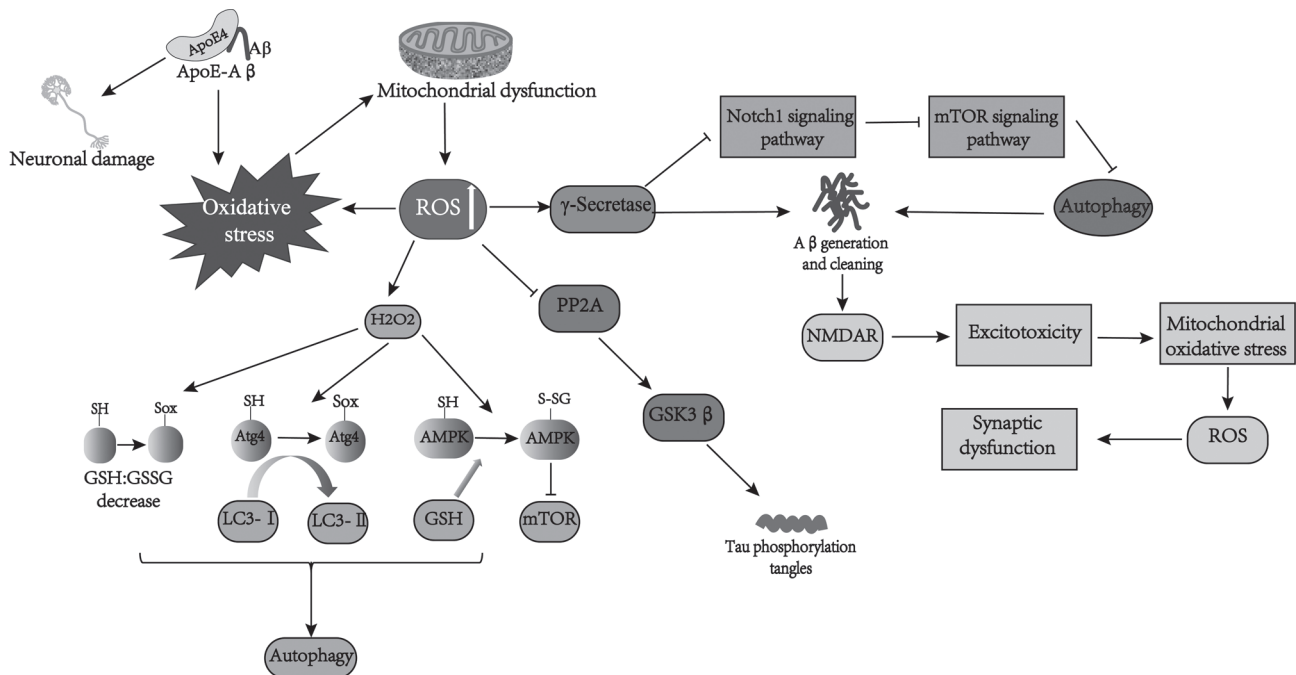
2.1 氧化应激与自噬

在氧化应激、缺氧和营养物 (如葡萄糖和氨基酸) 缺乏的条件下, 细胞会通过启动自噬 (autophagy) 去除受损神经元和异常蛋白聚集体, 以提高神经元的抗氧化防御能力^[33], 这有助于细胞存活和延缓 AD 进程。越来越多的证据表明, 氧化应激是这些刺激的汇聚点, ROS 是维持自噬的主要细胞内信号分子。ROS 累积导致细胞成分损伤从而启动自噬, 而自噬反过来又有助于减少氧化损伤。

作为信号分子, ROS 可以促进自噬和细胞程序性死亡^[34]。 H_2O_2 是线粒体在营养缺乏时产生的主要 ROS 分子, 比其他 ROS 分子更稳定, 更容易扩散到细胞质中, 在自噬信号通路的转导中起重要作用^[35-36], 其主要通过三种不同的机制调节自噬 (图 2)^[37]。为了应对营养缺乏, H_2O_2 将 Atg4 (autophagy related gene 4) 第 81 位半胱氨酸残基 (Cys81) 氧化, 诱导微管相关蛋白轻链 3B- I (light chain 3B - I, LC3B- I) 转化为促进自噬体形成的 LC3B- II^[38]; 另一方面, H_2O_2 通过促进 α - 亚基和 β - 亚基的反应性半胱氨酸的 S- 谷氨酰化 (与谷胱甘肽 GSH 的巯基形成混合二硫化物 GSSG), 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)^[39], 从而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的活性, 最终促进自噬^[40]; 此外, 在营养缺失的情况下, 细胞通过多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance protein 1, MRP1) 外排 GSH 以及 H_2O_2 的氧化作用, 降低 GSH/GSSG 比率, 促进巯基氧化, 从而改变硫醇氧化还原状态, 调节自噬过程^[41]。研究发现, 在没有任何自噬刺激的情况下, GSH 的氧化也能够诱导自噬, 表明了硫醇氧化还原稳态在自噬调控中的重要性^[41]。

2.2 氧化应激促进 AD 病理标志物的形成

$A\beta$ 级联假说和 Tau 蛋白学说是 AD 发病机制



ROS过量累积会引发氧化应激，并通过调节相关蛋白活性引发AD病理； H_2O_2 作为主要信号分子促进自噬；NMDA型谷氨酸受体(NMDAR)受到 $A\beta$ 过度刺激后，导致有害的信号通路上调，造成线粒体氧化损伤，产生过量的ROS，最终造成突触功能障碍；由于 $ApoE4$ 缺乏硫醇介导的抗氧化特性， $A\beta$ 通过氧化-抗氧化系统失衡触发神经元损伤和氧化应激，而慢性氧化应激损害线粒体功能，从而加剧氧化损伤并导致神经元功能障碍。

图2 氧化应激与AD病理关系机制图

的两种主要假说，其认为SPs和NFTs产生的神经毒性对AD的发展起主要推动作用，并且AD的神经病理学改变早在临床症状出现之前就已出现，因此常选用 $A\beta$ 沉积和病理性Tau作为AD的病理标志物^[42]。但研究发现，许多降低 $A\beta$ 水平的药物并没有改善AD症状，标志物的水平与AD严重程度并不完全相符^[43]。生物标志物可能与AD病理早期其他推动因素的作用有关，在转基因线虫模型中发现，氧化应激出现在淀粉样斑块出现之前^[44]， $A\beta$ 聚集可能是大脑氧化应激刺激的结果。此外，氧化应激与Tau病变之间也存在相关性^[45]。因此，AD早期的氧化应激对 $A\beta$ 和Tau可能具有极其重要的影响。

氧化应激通过调节Notch1信号通路影响 $A\beta$ ^[46]。Notch1信号通路参与记忆的形成和巩固，抑制Notch1通路会诱发神经元丢失、学习记忆能力下降等AD症状^[47]；此外研究发现，白藜芦醇通过激活Notch1信号转导诱导自噬，从而抑制细胞凋亡^[48]。Notch1信号通路的激活需要 γ -分泌酶来剪切Notch1，而 $A\beta$ 也需要BACE-1和 γ -分泌酶剪切APP才能生成，因此Notch1和APP存在底物竞争关系。当

发生氧化应激时，ROS可以上调 γ -分泌酶的表达，进而诱导BACE-1的活化^[49]，这使 γ -分泌酶偏向于对APP的剪切，导致Notch1通路无法被正常激活，其诱发的自噬作用减弱，最终产生过量的 $A\beta$ (图2)。 $A\beta$ 通过线粒体功能损伤和金属离子稳态失衡进一步诱发氧化应激，逐步形成恶性循环。此外，Notch1还可以调控PI3K/Akt/mTOR信号通路^[50]，从而导致神经元自噬异常，影响 $A\beta$ 的清除。

氧化应激与Tau蛋白异常密切相关^[51]，磷酸化Tau分子的聚集与蛋白质和脂肪酸的氧化有关。氧化应激诱导的蛋白质氧化损伤可通过半胱氨酸依赖性机制促使Tau蛋白自身聚集，导致NFTs的形成。脂质过氧化产物4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)能够诱导Tau蛋白的构象变化并形成沉淀。此外，ROS能抑制磷酸酶2A(phosphatase 2A, PP2A)的活性^[52]，从而促进糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的激活(参与Tau磷酸化的一种激酶)，因此GSK3 β 活性增加可能会导致Tau蛋白的过度磷酸化^[53]。

2.3 氧化应激诱导突触功能障碍

AD病理学研究表明，突触功能障碍和突触丢

失会导致 AD 患者认知缺陷, 其中突触丢失是 AD 发病机制中的早期事件^[54]。ROS 生成和氧化应激促进的突触功能改变与 AD 病理学相关, 氧化应激和突触功能障碍的关系对延缓和治疗 AD 至关重要。

海马区 CA1 神经元突触强度与年龄相关的氧化损伤有关^[55]。老年大鼠的海马切片比年轻大鼠具有更多的 H₂O₂^[56]。另外, 不同浓度的 ROS 对长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的作用不同: 低浓度 (1 μmol/L) 的 H₂O₂ 通过影响内部钙离子储存, 可将年轻大鼠海马中的 LTP 增强 2 倍, 而高浓度 (20 μmol/L 以上) 的 H₂O₂ 会通过钙调磷酸酶依赖机制损害突触传递和 LTP^[57]。这表明最高水平的突触强度需要特定水平的 ROS。

NMDA 型谷氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate type of glutamate receptor, NMDAR) 在学习和记忆形成中起重要作用, 对大脑发育和中枢神经系统的功能至关重要。通过培养海马神经元发现, Aβ 通过 NMDA 依赖的机制介导突触后神经元钙内流从而引发突触功能障碍, 并伴随大量 ROS 生成和氧化应激现象 (图 2)^[58]。研究表明, NMDAR 参与冈田酸 (okadaic acid, OKA) 诱导的大鼠脑内 Tau 磷酸化过程, NMDA 拮抗剂可以有效阻止 OKA 诱导的神经毒性^[59]。此外, 由氧化应激引发的脂质过氧化会导致质膜结构和流动性的改变, 影响树突棘的形成和功能以及受体的运输和定位^[60]。因此, NMDAR 的调节、ROS 的产生以及氧化应激导致的脂质过氧化对突触功能的影响可能加速 AD 的病理进展。

2.4 氧化应激与 ApoE4

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 存在三种亚型 (ApoE2、ApoE3、ApoE4), 由三种不同的等位基因 *ApoE* ε2、*ApoE* ε3 和 *ApoE* ε4 编码。由于 ApoE 异构体之间存在构象和结构差异, 三种异构体与 Aβ 及过度磷酸化的 Tau 蛋白之间作用不同, 从而产生不同的神经毒性。ApoE4 的存在似乎促进 AD 病理, 其通过损害线粒体功能并导致自由基累积, 进而引发氧化应激^[61]。近期研究发现, *ApoE* ε4 携带者的线粒体动力学调节因子 SIRT3 的水平降低, 进一步损害了线粒体的结构和功能, 从而诱发氧化应激和突触丢失^[62]。因此, ApoE4 可能通过氧化应激影响 AD 进展。

ApoE 的硫醇基团可以介导抗氧化作用。含硫醇化合物, 如半胱氨酸 (Cys) 和谷胱甘肽 (GSH), 是自由基清除剂, 其功能已被广泛研究^[63-64], 在 AD 患者中, 硫醇水平显著降低。ApoE2 和 ApoE3

分别含有 1 个和 2 个硫醇基团 (Cys), 而 ApoE4 在相应氨基酸残基位点则缺乏硫醇基团, 因此 ApoE4 是抗氧化能力最弱的 ApoE, 可能会导致细胞抗氧化能力降低, 从而导致生物大分子被氧化 (图 2) 并促进 Aβ 聚集。人类基因靶向替代小鼠基因的实验表明, *ApoE* ε4 小鼠大脑的氧化和亚硝化损伤表现均高于 *ApoE* ε2 和 *ApoE* ε3 小鼠^[65], 该现象支持了上述观点。此外, 有研究证明不同亚型的 ApoE 结合脂质过氧化产物 4-HNE 的能力不同, ApoE4 的结合能力最弱, 其无法完全抑制 4-HNE 的毒性^[66], 而 4-HNE 可氧化神经元蛋白质并最终导致细胞死亡, 这可能是 ApoE4 成为 AD 主要风险因素的一个重要机制^[67]。

3 氧化应激的干预措施

3.1 抗氧化剂

由于氧化应激在 AD 发病中起着至关重要的作用, 因此可以采用抗氧化剂延缓和治疗 AD。抗氧化剂系统可分为两类: 内源性系统和外源性系统。人体可以通过生物合成获得内源性抗氧化剂, 也可以通过饮食获得外源性抗氧化剂^[68]。

3.1.1 增强内源性抗氧化途径

大量研究表明, 加强内源性酶类和非酶类抗氧化剂的表达和活性以及提高氧化应激相关的信号通路活性, 可以减轻 Aβ 寡聚物诱导的氧化应激, 有利于 AD 的治疗。三种最常见的酶类抗氧化剂是过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX), CAT 和 SOD 过表达可保护二丁酰环腺苷 (dbcAMP) 诱导分化的 SH-SY5Y 细胞免受 Aβ 毒性, 神经元中 GPX 过表达同样增强了神经细胞对 Aβ 神经毒性的抵抗力^[69-70]。非酶类抗氧化剂包括: 谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷氧还蛋白 (glutaredoxin, GRX)、硫氧还蛋白 (thioredoxin)、硫辛酸 (lipoic acid)、辅酶 Q10 (coenzyme Q10)、胆红素 (bilirubin) 等, 通过提高还原型谷胱甘肽含量应对 AD 中 Aβ 诱导的氧化应激是使用非酶类抗氧化剂的一种策略^[71]。此外, 缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) 可以与 γ-分泌酶相互作用^[72], 进而干扰 Notch1 信号通路, 影响 Aβ 剪切; 增强 Nrf2 抗氧化通路的活性也可减轻可溶性 Aβ 寡聚体引起的氧化损伤^[73]。因此, Notch1 和 Nrf2 等信号通路可能是治疗 AD 的潜在靶点。

3.1.2 补充外源性抗氧化剂

通过饮食摄入外源性抗氧化剂有利于改善疾病

条件下抗氧化能力减弱和自由基过量增加引发的症状^[74]。许多研究报道了食物来源的抗氧化剂对治疗AD起重要作用,其可通过抗炎反应以及预防A β 聚集和Tau蛋白积累来延缓AD进展^[75]。膳食中的天然抗氧化剂主要包括维生素、多酚、生物碱和黄酮类等(表1)。

3.2 生活方式

3.2.1 长期运动

运动可通过提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平来改善学习和记忆^[96],同时还可提高心肌和骨骼肌中抗氧化酶的水平^[97]。运动对氧化损伤的改善效果与运动时长密切相关。虽然短期运动往往会增加ROS,但长期运动会增加SOD、GPX和CAT等内源性抗氧化酶

的活性,有助于减少ROS过度积累,降低整体氧化应激水平^[98]。在一项临床研究中发现,每周进行3次有氧运动,持续6个月,可显著降低老年人血液中的晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)水平^[99]。在目前可用的治疗方法中,长期体力活动在减少氧化应激上展现出极大潜力。

3.2.2 饮食模式

研究发现,饮食模式也会影响AD进展。西方饮食与AD风险增加有关,其饮食特点为肉类摄入量较高^[100]。与此相反,地中海饮食的特点是水果、蔬菜和鱼类占比较高,可提供必要的维生素、矿物质和多酚,有助于减少氧化应激和炎症,进而降低AD风险^[101]。此外,严格限制卡路里摄入量同时保证营养摄入的饮食能够起到延缓衰老、改善记忆力

表1 膳食中具有潜在AD治疗效果的天然抗氧化剂

抗氧化剂	功能	膳食来源	文献
维生素E (Vitamin E)	降低自由基介导的神经元毒性,保护机体免受氧化损伤,改善认知能力,具有抑制和延缓炎症引起的神经元死亡的潜力	菠菜、萝卜、芦笋、甜菜等	[76-77]
维生素C (Vitamin C)	又称L-抗坏血酸,具有清除细胞内外自由基的能力;能够抑制A β 纤维生成,减轻神经炎症,抑制铁、铜和锌的螯合	西红柿、柠檬、橙、菠菜等	[78-79] [78-79]
维生素D (Vitamin D)	抑制脂质过氧化,并增加抗氧化酶的活性;缺乏会导致炎症应激反应,通过促进A β 生成并提高Tau磷酸化加剧AD病理	蛋黄、金枪鱼、蘑菇、牛奶等	[80-81]
表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)	绿茶中最有效的抗氧化多酚,可直接与A β 相互作用并抑制聚集体的形成;可降低半胱天冬酶水平,抑制氧化应激,同时减少大鼠模型海马体中的脂质过氧化	绿茶、乌龙茶和红茶等	[82-83]
白藜芦醇 (Resveratrol)	多酚类化合物,具有清除自由基的能力;可以促进自噬功能,降解A β 聚集体;可以增加细胞内SOD、CAT等抗氧化酶水平,同时降低脂质过氧化	红葡萄、蓝莓、黑巧克力和花生酱等	[84-85]
姜黄素(Curcumin)	多酚类化合物,具有清除自由基的特性,有助于抑制脂质过氧化;可减少A β 斑块水平并减少氧化应激;可恢复脑组织中谷胱甘肽的水平,并减少AD模型小鼠中氧化蛋白的含量	生姜、咖喱等	[86-87]
羟基酪醇 (hydroxytyrosol)	多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化作用,可增强线粒体活性从而恢复AD细胞模型的能量缺陷;可干扰A β 和Tau聚集	橄榄油、橄榄果	[88-89]
咖啡因(Caffeine)	黄嘌呤生物碱化合物,能够抑制淀粉样变性和A β 积累;可增强神经元可塑性,改善学习和记忆能力	咖啡、巧克力、一些功能性饮料等	[90-91]
槲皮素(Quercetin)	黄酮类化合物,能够提高抗氧化酶活性;通过增强线粒体膜电位、ATP合成以及降低ROS水平减轻线粒体损伤;抑制A β 聚集和Tau磷酸化	山药、石榴、洋葱等	[92-93]
柚皮素(Naringenin)	二氢黄酮类化合物,通过上调自噬保持线粒体膜电位并抵抗ROS的产生,通过缓解脂质过氧化和细胞凋亡来减轻A β 诱导的学习和记忆障碍	番茄、葡萄柚、橙、橘等	[94-95]

并延缓 AD 进展的效果^[102]。对年龄相关疾病动物模型进行间歇性禁食, 可观察到 AD 病理特征得到改善; 机制研究发现, 这是通过激活适应性细胞应激信号通路、增强线粒体新陈代谢、促进 DNA 修复和自噬实现的^[103]。

4 结论

大脑易受到氧化损伤的影响, 中枢神经系统存在多种 ROS 来源, ROS 的累积会引发氧化应激, 而氧化应激会促进 A β 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化, 并造成突触丧失和神经元死亡。A β 的过量累积与氧化应激密切相关, 且 A β 作为 AD 的一种病理标志物受到广泛关注。A β 通过破坏线粒体氧化磷酸化和 ETC 传递以及影响金属稳态平衡, 加剧 ROS 的产生并诱发氧化应激。ROS 在自噬的激活过程中起着至关重要的作用, 其累积会诱导自噬, 以应对各种应激条件的刺激。AD 风险基因 *ApoE* ϵ 4 较弱的抗氧化性无法有效抑制氧化损伤, 进一步促进了 AD 病情的发展。然而, 破坏氧化还原平衡的潜在机制和氧化应激的实际来源目前仍未阐明。此外, 氧化应激会促进 A β 聚集以及 Tau 蛋白的磷酸化; 反之, A β 和 Tau 蛋白的异常积累也会引起氧化还原失衡。补充外源性抗氧化剂或提高内源性抗氧化能力对延缓 AD 的病理发展起着重要作用, 两种途径相结合可更有效地应对 AD。此外, 长期运动以及合理饮食能够有效减少 ROS 的累积并提高抗氧化能力, 通过干预生活方式来改善 AD 具有极大潜力, 对其具体干预机制的阐明将会是未来研究的重点。

[参 考 文 献]

- [1] Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, et al. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol*, 2019, 93: 2491-513
- [2] Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: a summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 27-68
- [3] Uddin MS, Rahman MM, Jakaria M, et al. Estrogen signaling in Alzheimer's disease: molecular insights and therapeutic targets for Alzheimer's dementia. *Mol Neurobiol*, 2020, 57: 2654-70
- [4] Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Dis Mon*, 2010, 56: 484-546
- [5] Nudelman KNH, McDonald BC, Lahiri DK, et al. Biological hallmarks of cancer in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 7173-87
- [6] Kakuda N, Yamaguchi H, Akazawa K, et al. γ -Secretase activity is associated with Braak senile plaque stages. *American J Pathol*, 2020, 190: 1323-31
- [7] Pratico D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: lights and shadows. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 70-8
- [8] Markesbery WR, Carney JM. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 1999, 9: 133-46
- [9] Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res*, 2017, 39: 73-82
- [10] Ramassamy C, Averill D, Beffert U, et al. Oxidative insults are associated with apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease brain. *Neurobiol Dis*, 2000, 7: 23-37
- [11] Chauhan V, Chauhan A. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Pathophysiology*, 2006, 13: 195-208
- [12] Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, 2006, 141: 312-22
- [13] Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, et al. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends Mol Med*, 2001, 7: 548-54
- [14] Clark TA, Lee HP, Rolston RK, et al. Oxidative stress and its implications for future treatments and management of Alzheimer disease. *Int J Biomed Sci*, 2010, 6: 225-7
- [15] Kabir MT, Uddin MS, Zaman S, et al. Molecular mechanisms of metal toxicity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 1-20
- [16] Pagani L, Eckert A. Amyloid- β interaction with mitochondria. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011: 925050
- [17] Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15: 1583-606
- [18] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, 2019, 24: 1583
- [19] Agrawal I, Jha S. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease: role of microglia. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 252
- [20] Daille D, Pasdois P, Sémont A, et al. An old medicine as a new drug to prevent mitochondrial complex I from producing oxygen radicals. *PLoS One*, 2019, 14: e0216385
- [21] Bennett JP. Medical hypothesis: neurodegenerative diseases arise from oxidative damage to electron tunneling proteins in mitochondria. *Med Hypotheses*, 2019, 127: 1-4
- [22] Jadia P, Kolmetzky DW, Tomar D, et al. Impaired mitochondrial calcium efflux contributes to disease progression in models of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2019, 10: 3885
- [23] Calvo-Rodriguez M, Hou SS, Snyder AC, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2020, 11: 2146
- [24] Reddy PH, Beal MF. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Brain Res Rev*, 2005, 49: 618-32
- [25] Wang L, Yin YL, Liu XZ, et al. Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

- Transl Neurodegener, 2020, 9: 10
- [26] Huang X, Cua Jungco MP, Atwood CS, et al. Cu(II) potentiation of Alzheimer A β neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction. *J Biol Chem*, 1999, 274: 37111-6
- [27] Warmlander S, Osterlund N, Wallin C, et al. Metal binding to the amyloid- β peptides in the presence of biomembranes: potential mechanisms of cell toxicity. *J Biol Inorg Chem*, 2019, 24: 1189-96
- [28] 黄健, 安红伟, 曹诗杰. 铁死亡与阿尔茨海默病的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2021, 37: 2088-93
- [29] Zhang Y, He ML. Deferoxamine enhances alternative activation of microglia and inhibits amyloid β deposits in APP/PS1 mice. *Brain Res*, 2017, 1677: 86-92
- [30] Zhou Z, Chen S, Huang Y, et al. Simultaneous visualization and quantification of copper (II) ions in Alzheimer's disease by a near-infrared fluorescence probe. *Biosens Bioelectron*, 2022, 198: 113858
- [31] Maret W. The redox biology of redox-inert zinc ions. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 311-26
- [32] Cua Jungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, et al. Evidence that the β -amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of A β by zinc. *J Biol Chem*, 2000, 275: 19439-42
- [33] Park H, Kang JH, Lee S. Autophagy in neurodegenerative diseases: a hunter for aggregates. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3369
- [34] Yun HR, Jo YH, Kim J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3289
- [35] Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. *Redox Biol*, 2017, 11: 613-9
- [36] Lennicke C, Rahn J, Lichtenfels R, et al. Hydrogen peroxide - production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Commun Signal*, 2015, 13: 39
- [37] Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*, 2015, 22: 377-88
- [38] Yun HR, Jo YH, Kim J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3289
- [39] Zmijewski JW, Banerjee S, Bae H, et al. Exposure to hydrogen peroxide induces oxidation and activation of AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2010, 285: 33154-64
- [40] Perluigi M, Domenico FD, Barone E, et al. mTOR in Alzheimer disease and its earlier stages: links to oxidative damage in the progression of this dementing disorder. *Free Radic Biol Med*, 2021, 169: 382-96
- [41] Desideri E, Filomeni G, Ciriolo MR. Glutathione participates in the modulation of starvation-induced autophagy in carcinoma cells. *Autophagy*, 2012, 8: 1769-81
- [42] Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, 2018, 14: 535-62
- [43] Castello MA, Jeppson JD, Soriano S. Moving beyond anti-amyloid therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *BMC Neurol*, 2014, 14: 169
- [44] Drake J, Link CD, Butterfield DA. Oxidative stress precedes fibrillar deposition of Alzheimer's disease amyloid β -peptide (1-42) in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model. *Neurobiol Aging*, 2003, 24: 415-20
- [45] Haque MM, Murale DP, Kim YK, et al. Crosstalk between oxidative stress and tauopathy. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1959
- [46] Chen FZ, Zhao Y, Chen HZ. MicroRNA-98 reduces amyloid β -protein production and improves oxidative stress and mitochondrial dysfunction through the Notch signaling pathway via HEY2 in Alzheimer's disease mice. *Int J Mol Med*, 2019, 43: 91-102
- [47] Marathe S, Alberi L. Notch in memories: points to remember. *Hippocampus*, 2015, 25: 1481-8
- [48] Zong DD, Liu XM, Li JH, et al. Resveratrol attenuates cigarette smoke induced endothelial apoptosis by activating Notch1 signaling mediated autophagy. *Respir Res*, 2021, 22: 22
- [49] Jo DG, Arumugam TV, Woo HN, et al. Evidence that γ -secretase mediates oxidative stress-induced β -secretase expression in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2010, 31: 917-25
- [50] Palomero T, Dominguez M, Ferrando AA. The role of the PTEN/AKT pathway in NOTCH1-induced leukemia. *Cell Cycle*, 2008, 7: 965-70
- [51] Sharma C, Kim SR. Linking oxidative stress and proteinopathy in Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 1231
- [52] Elgenaidi IS, Spiers JP. Regulation of the phosphoprotein phosphatase 2A system and its modulation during oxidative stress: a potential therapeutic target? *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 68-89
- [53] Toral-Rios D, Pichardo-Rojas PS, Alonso-Vanegas M, et al. GSK3 β and Tau protein in Alzheimer's disease and epilepsy. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 19
- [54] Kamat PK, Kalani A, Rai S, et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 648-61
- [55] Kamsler A, Segal M. Paradoxical actions of hydrogen peroxide on long-term potentiation in transgenic superoxide dismutase-1 mice. *J Neurosci*, 2003, 23: 10359-67
- [56] Serrano F, Klann E. Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. *Ageing Res Rev*, 2004, 3: 431-43
- [57] Kamsler A, Segal M. Hydrogen peroxide modulation of synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2003, 23: 269-76
- [58] De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, et al. A β oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *J Biol Chem*, 2007, 282: 11590-601
- [59] Kamat PK, Rai S, Swarnkar S, et al. Okadaic acid-induced Tau phosphorylation in rat brain: role of NMDA receptor.

- Neuroscience, 2013, 238: 97-113
- [60] Morris G, Walder K, Puri BK, et al. The deleterious effects of oxidative and nitrosative stress on palmitoylation, membrane lipid rafts and lipid-based cellular signalling: new drug targets in neuroimmune disorders. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 4638-58
- [61] Botchway BO, Okoye FC, Chen Y, et al. Alzheimer disease: recent updates on apolipoprotein E and gut microbiome mediation of oxidative stress, and prospective interventional agents. *Aging Dis*, 2022, 13: 87-102
- [62] Yin J, Reiman EM, Beach TG, et al. Effect of ApoE isoforms on mitochondria in Alzheimer disease. *Neurology*, 2020, 94: e2404-11
- [63] Baba SP, Bhatnagar A. Role of thiols in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol*, 2018, 7: 133-9
- [64] Ulrich K, Jakob U. The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic Biol Med*, 2019, 140: 14-27
- [65] Colton CA, Brown CM, Cook D, et al. APOE and the regulation of microglial nitric oxide production: a link between genetic risk and oxidative stress. *Neurobiol Aging*, 2002, 23: 777-85
- [66] Pedersen WA, Chan SL, Mattson MP. A mechanism for the neuroprotective effect of apolipoprotein E: isoform-specific modification by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *J Neurochem*, 2000, 74: 1426-33
- [67] Butterfield DA, Mattson MP. Apolipoprotein E and oxidative stress in brain with relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2020, 138: 104795
- [68] Pritam P, Deka R, Bhardwaj A, et al. Antioxidants in Alzheimer's disease: current therapeutic significance and future prospects. *Biology (Basel)*, 2022, 11: 212
- [69] Celsi F, Ferri A, Casciati A, et al. Overexpression of superoxide dismutase 1 protects against β -amyloid peptide toxicity: effect of estrogen and copper chelators. *Neurochem Int*, 2004, 44: 25-33
- [70] Chilumuri A, Odell M, Milton NG. The neuroprotective role of catalase overexpression in SH-SY5Y cells against β -amyloid and H_2O_2 toxicity. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: P361
- [71] Pocernich CB, Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822: 625-30
- [72] Villa JC, Chiu D, Brandes AH, et al. Nontranscriptional role of Hif-1 α in activation of γ -secretase and notch signaling in breast cancer. *Cell Rep*, 2014, 8: 1077-92
- [73] Katja K, White AR, Jari K, et al. Targeting glycogen synthase kinase-3 β for therapeutic benefit against oxidative stress in Alzheimer's disease: involvement of the Nrf2-ARE pathway. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011: 985085
- [74] Sinbad OO, Folorunsho AA, Olabisi OL, et al. Vitamins as antioxidants. *J Food Sci Nutr Res*, 2019, 2: 214-35
- [75] Firdaus Z, Singh TD. An insight in pathophysiological mechanism of Alzheimer's disease and its management using plant natural products. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21: 35-57
- [76] Casati M, Boccardi V, Ferri E, et al. Vitamin E and Alzheimer's disease: the mediating role of cellular aging. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32: 459-64
- [77] Power R, Nolan JM, Prado-Cabrero A, et al. Omega-3 fatty acid, carotenoid and vitamin E supplementation improves working memory in older adults: a randomised clinical trial. *Clin Nutr*, 2022, 41: 405-14
- [78] Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, et al. Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients*, 2017, 9: 670
- [79] Hamid M, Mansoor S, Amber S, et al. A quantitative meta-analysis of vitamin C in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 970263
- [80] Mehrabadi S, Sadr SS. Administration of Vitamin D₃ and E supplements reduces neuronal loss and oxidative stress in a model of rats with Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 2020, 42: 862-8
- [81] Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, et al. Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med*, 2020, 161: 139-49
- [82] Zhang S, Zhu Q, Chen JY, et al. The pharmacological activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on Alzheimer's disease animal model: a systematic review. *Phytomedicine*, 2020, 79: 153316
- [83] Goncalves PB, Soderro ACR, Cordeiro Y. Green tea Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) targeting protein misfolding in drug discovery for neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 2021, 11: 767
- [84] Grinan-Ferre C, Bellver-Sanchis A, Izquierdo V, et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: from antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Res Rev*, 2021, 67: 101271
- [85] Miguel CA, Noya-Riobo MV, Mazzone GL, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of resveratrol after experimental nervous system insults. Special focus on the molecular mechanisms involved. *Neurochem Int*, 2021, 150: 105188
- [86] Nishinaka T, Ichijo Y, Ito M, et al. Curcumin activates human glutathione S-transferase P1 expression through antioxidant response element. *Toxicol Lett*, 2007, 170: 238-47
- [87] Shabbir U, Rubab M, Tyagi A, et al. Curcumin and its derivatives as theranostic agents in Alzheimer's disease: the implication of nanotechnology. *Int J Mol Sci*, 2020, 22:196
- [88] Romero-Marquez JM, Navarro-Hortal MD, Jimenez-Trigo V, et al. An olive-derived extract 20% rich in hydroxytyrosol prevents β -amyloid aggregation and oxidative stress, two features of Alzheimer disease, via SKN-1/NRF2 and HSP-16.2 in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 629
- [89] Visioli F, Rodriguez-Perez M, Gomez-Torres O, et al. Hydroxytyrosol improves mitochondrial energetics of a cellular model of Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci*, 2022, 25: 990-1000
- [90] Londzin P, Zamora M, Kakol B, et al. Potential of

- Caffeine in Alzheimer's disease-a review of experimental studies. *Nutrients*, 2021, 13: 537
- [91] Stazi M, Lehmann S, Sakib MS, et al. Long-term caffeine treatment of Alzheimer mouse models ameliorates behavioural deficits and neuron loss and promotes cellular and molecular markers of neurogenesis. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 79: 55
- [92] Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and Alzheimer's disease: introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101095
- [93] Zhang XW, Chen JY, Ouyang D, et al. Quercetin in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review of preclinical studies. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 493
- [94] Ghofrani S, Joghataei MT, Mohseni S, et al. Naringenin improves learning and memory in an Alzheimer's disease rat model: insights into the underlying mechanisms. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 195-201
- [95] Ahsan AU, Sharma VL, Wani A, et al. Naringenin upregulates AMPK-mediated autophagy to rescue neuronal cells from β -amyloid₍₁₋₄₂₎ evoked neurotoxicity. *Mol Neurobiol*, 2020, 57: 3589-602
- [96] Berchtold NC, Kesslak JP, Cotman CW. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. *J Neurosci Res*, 2002, 68: 511-21
- [97] Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J Physiol*, 2016, 594: 5081-92
- [98] Radak Z, Zhao Z, Koltai E, et al. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 1208-46
- [99] Rytz CL, Pialoux V, Mura M, et al. Impact of aerobic exercise, sex, and metabolic syndrome on markers of oxidative stress: results from the brain in motion study. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128: 748-56
- [100] Studzinski CM, Li F, Bruce-Keller AJ, et al. Effects of short-term Western diet on cerebral oxidative stress and diabetes related factors in APP x PS1 knock-in mice. *J Neurochem*, 2009, 108: 860-6
- [101] Miranda A, Gomez-Gaete C, Mennickent S. Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease. *Rev Med Chil*, 2017, 145: 501-7
- [102] Van Cauwenberghe C, Vandendriessche C, Libert C, et al. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mamm Genome*, 2016, 27: 300-19
- [103] Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 2017, 39: 46-58