

从大脑可塑性论阿尔茨海默病预防的非药物干预措施研究

卢裕淑^{1*}, 殷婷婷¹, 车土玲¹, 蓝萍¹, 余春森¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2022年11月27日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月16日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是当今全球的十大死因之一, 并且没有治愈的方案, 一旦患病只能采取干预措施来延缓病程。故此, 积极采取AD的预防措施也是很有必要的。大脑可塑性主要是以海马体长期增强或衰退的形式来表现的。海马体的结构很容易受到神经可塑性的影响, 结构发生改变后, 大脑可能就表现出一些认知障碍的疾病。其中, 可塑性是发生在突触水平。AD的发病机制与大脑神经可塑性之间具有紧密的联系。而大脑神经的可塑性其实是可以人们的一些日常行为来实现的。例如, 音乐治疗、体育锻炼、冥想、社会交往等行为都可以在一定程度上对大脑神经进行重塑, 增加新的突触, 通过这些措施可以在一定程度上起到预防AD或是延缓AD发病的效果。因此本文将以AD的发病机理为基础, 从而探讨出有关AD的预防和非药物干预措施。

关键词

阿尔茨海默病, 大脑可塑性, 非药物干预

Research on Non-Drug Intervention Measures for Prevention of Alzheimer's Disease from Brain Plasticity

Yushu Lu^{1*}, Tingting Yin¹, Tuling Che¹, Ping Lan¹, Chunsen Yu¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Nov. 27th, 2022; accepted: Jan. 5th, 2023; published: Jan. 16th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 卢裕淑, 殷婷婷, 车土玲, 蓝萍, 余春森, 苏裕盛. 从大脑可塑性论阿尔茨海默病预防的非药物干预措施研究[J]. 生物医学, 2023, 13(1): 45-53. DOI: 10.12677/hjbm.2023.131005

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is one of the top ten causes of death in the world today, and there is no cure. In case of illness, intervention can only be taken to delay the course of the disease. Therefore, it is also necessary to actively take AD preventive measures. The plasticity of the brain is mainly manifested in the form of long-term enhancement or decline of the hippocampus. The structure of the hippocampus is easily affected by neuroplasticity. After the structure changes, the brain may show some cognitive disorders. Among them, plasticity occurs at the synaptic level. There is a close relationship between the pathogenesis of AD and the plasticity of the brain nerve. The plasticity of brain nerves can actually be achieved through some daily behaviors of people. For example, music therapy, physical exercise, meditation, social interaction and other behaviors can reshape the brain nerves to a certain extent and add new synapses. These measures can prevent AD or delay the onset of AD to a certain extent. Therefore, this article will be based on the pathogenesis of AD, so as to explore the prevention and non-drug intervention measures of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Brain Plasticity, Non-Drug Interventions

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的特征是渐进式记忆和神经元丧失,最终导致认知障碍,这不仅影响个人的生活能力,而且成为社会的一大问题。AD 是老年人失智症中最常见的一种。预计在未来30年,患有AD失智的人数将急剧增加,预计到2030年将达到7500万人,到2050年将达到1.315亿人[1]。到目前为止,还没有任何药物或者是治疗措施能够彻底地治愈AD。在近十几年,中国人口老龄化的速度不断加快,AD的发病率、发病率和死亡率也随之上升。目前AD已成为中国城乡居民的第五大死因,并加重了个人、家庭和社会的经济负担[2]。

大脑可塑性是人类中枢神经系统在发育和成年阶段适应环境变化的一种重要机制[3],并且还作为一种基本属性,赋予了大脑根据神经活动和需求的变化而修改其结构和功能的能力,以及获得作为学习和记忆或损伤后功能恢复的基础的新能力[4]。大脑可塑性主要是以海马体长期增强或衰退的形式来表现的,其中,可塑性是发生在突触水平。突触是神经元上一个特殊的结构,通过释放递质来传递信号,并完成电信号-化学信号-电信号之间的转变。其中,突触的可塑性表现在,现有的蛋白质被修饰,信号被发送回细胞核,特定的基因被表达,基因产物被运输回突触,在那里触发新蛋白质的局部合成,允许突触的重塑、添加和消除[5]。由此可以得到大脑可塑性与突触之间是存在紧密的联系,突触具有可塑性使得大脑具有可塑性的功能。在AD患者中,受影响的脑区突触的丧失与认知障碍最相关,并被认为是神经元丧失之前的早期病因[6]。

2. AD 的发病机制

AD是一种中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)的慢性退行性病变,多发生在老年前期和老年

期[7]。据指出, 据指出, AD 是一种复杂的异质性疾病, 其发病与多种因素有关, 包括 β 淀粉样蛋白的沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症因子、胆碱能神经元的损伤。

2.1. β 淀粉样蛋白的沉积

在目前, 用来解释 AD 发病机制的假说中, 在 1992 年首次提出的“淀粉样级联假说”仍占据主导地位。 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积是 AD 的初始病理事件, 导致老年斑(Senile Plaque, SP)的形成, 然后导致神经元的神经纤维缠结(Neurofibrillary Tangle, NFT)死亡, 最终导致失智[8]。淀粉样 β 肽是由广泛分布的跨膜淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)上的 β 分泌酶和 γ 分泌酶的连续酶促作用蛋白水解产生的 39~43 个氨基酸残基肽[9]。如果 A β 存在于低生理浓度时, 可能具有神经营养和信号功能[10]; 但是如果发生了 A β 的异常沉积, 大脑中会产生许多具有神经毒性的聚集体, 以此影响大脑的正常功能。由于大部分 A β 被释放到细胞外环境中, 因此有理由假设毒性开始于细胞外, 并进入细胞内, 从而破坏基本的细胞过程, 导致细胞死亡[11]。因此, AD 中的神经变性过程是 A β 肽产生和清除之间失衡的结果[9]。

2.2. Tau 蛋白过度磷酸化

Tau 是一种参与神经退行性疾病的微管蛋白, 在神经退行性疾病的发病机制中起着关键作用: 编码 Tau 的基因突变和形成 Tau 的 NFT 的高磷酸化聚集体有关, 这是 AD 的病理标志[12]。有研究表明, 有许多金属离子(例如钙离子 Ca^{2+})的积累可以促进 A β 和 NFT 的形成。在 AD 的发展和进展过程中, Ca^{2+} 通过转运蛋白依赖性机制从细胞外环境和细胞内环境中运输, 在神经元细胞的胞浆中浓度升高, 而神经元细胞中积累的 Ca^{2+} 通过诱导 A β 和 NFT 中过度磷酸化的 tau 的产生和沉积, 导致 AD 患者的认知障碍[13]。同时, Tau 蛋白的磷酸化还受到由一磷酸腺苷(Adenosine monophosphate, AMP)激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的影响。有研究者在小鼠的实验中发现了 AMPK 能够激活诱导多个位点 tau 蛋白磷酸化的增加, 而 AMPK 抑制则导致 tau 蛋白磷酸化的快速减少, 同时也进一步表明了, 缺乏一种催化 α 亚基的 AMPK 的小鼠显示出内源性 tau 磷酸化降低, 这些结果表明了 AMPK 在小鼠初级神经元和体内调节 tau 蛋白磷酸化[14]。由此也可得出 AMPK 与 Tau 蛋白磷酸化之间有联系, 能增加 Tau 蛋白的磷酸化。

2.3. 神经炎症因子

越来越多的证据表明, AD 患者的神经炎症和神经功能障碍之间存在联系。其中, 星形胶质细胞和小胶质细胞是主要的影响因素。

2.3.1. 星形胶质细胞

星形胶质细胞因为对维持大脑的稳定性具有重要的作用, 并且已在 AD 患者的大脑中观察到星形胶质细胞功能的变化, 因此在研究 AD 时常常将星形胶质细胞作为一个重要的研究对象之一。神经元 - 胶质相互作用积极控制突触可塑性和神经传递, “三方突触”的概念是指这种涉及突触前和突触后神经元以及星形胶质细胞的细胞网络; 星形胶质细胞释放的大量胶质递质控制不同大脑结构中的突触可塑性和海马, 并参与记忆和学习过程的调节[15]。所以, 星形胶质细胞功能的改变和传递的中断都可能 AD 的发生。

2.3.2. 小胶质细胞

小胶质细胞在 AD 的发病机制中具有双重的作用。一方面, 小胶质细胞通过释放炎症介质(如炎症细胞因子)增加 A β 的产生和积累; 另一方面, 小胶质细胞在产生抗 A β 抗体和刺激淀粉样斑块清除方面也发挥了有益作用[16]。正是小胶质细胞的双重作用之间的平衡决定了小胶质细胞在 AD 发病中的作用。在

静息状态下，它们进行神经发生、神经保护和突触修剪，这是补体依赖性的，但它们的持续过度激活导致小胶质细胞的 $A\beta$ 沉积清除无效，导致促炎状态[17]。

2.4. 胆碱能神经元损伤

胆碱能神经元在大脑中的分布是十分广泛的。胆碱能神经元在丘脑、纹状体、边缘系统和新皮质中的高密度表明胆碱能传递可能对记忆、学习、注意力和其他高级大脑功能至关重要，项研究表明，胆碱能系统在整个大脑稳态和可塑性中发挥了重要的作用[18]。因此，胆碱能系统在 AD 的研究中占据着核心地位。若是胆碱能系统受到破坏，那么，大脑的稳态和可塑性也会受到影响。在胆碱能系统中，最重要的酶就是胆碱乙酰转移酶(Choline Acetyltransferase, ChAT)。后来发现，AD 患者的大脑表现出 ChAT 活性的显著下降，这种下降与认知障碍相关[19]。并且，在胆碱能假说中已经观察到 AD 患者大脑中基底前脑胆碱能神经元的显著缺失。基底前脑胆碱能神经元是最容易发生神经纤维变性和 NFT 形成的细胞体之一[20]。基底前脑中的神经原纤维变性被认为是前脑胆碱能神经元功能障碍和死亡的主要原因，导致广泛的突触前胆碱能去神经支配[18]。NFT 最初是由 $A\beta$ 沉积所引起的，由此可以得知，胆碱神经的异常与 $A\beta$ 沉积存在着一定的关系。而胆碱神经的异常主要表现在 ChAT 活性的异常。

2.5. 氧化应激

氧化应激是指人体内的自由基产生的一种负面作用，氧化应激是体内促氧化剂和抗氧化剂之间不平衡的结果[21]，以氧化为主，并产生大量的中间氧化产物。自 1992 年以来，各种研究已经证实，AD 患者大脑中死亡的神经元存在高水平的氧化应激[22]。氧化应激是由多种机制引起的线粒体功能障碍。线粒体是活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的重要来源，研究表明，AD 患者中完整线粒体的数量减少，线粒体功能受损归因于特定电子传递链(Electron Transport Chain, ETC)酶的丧失或功能障碍[23]。这种特定电子传递酶即细胞色素氧化酶。细胞色素氧化酶的缺乏是 AD 患者 ROS 产生增加和能量储存减少的原因[24]。与此同时， $A\beta$ 能促进氧化应激[25]，并与线粒体中短链脱氢酶还原酶家族的成员—— $A\beta$ 结合醇脱氢酶结合，诱导神经元凋亡和 ROS 产生[26]。

3. 大脑可塑性与 AD 的关系

AD 是最常见和最具破坏性的神经退行性疾病，其特征是 β 淀粉样蛋白的聚集，并且伴随着学习和记忆的进行性丧失[27]。大脑可塑性是发生在突触水平。神经可塑性，也称为大脑可塑性，是一个伞形概念，指神经系统中神经通路和突触的改变[28]。这种可塑性会随着学习、记忆和行为的改变而改变，并受到病理和衰老条件的严重影响而导致认知退化[27]。认知储备(Cognitive Reserve, CR)是作为认知功能基础的大脑网络，是对注意力、记忆能力等的集中概括[29]。CR 这个概念是科学家们提出一种假设性结构，用来形容大脑有效性与可塑性的高低，则 AD 患者认知储备的退化即大脑有效性或是大脑可塑性降低了。已有研究发现，CR 较高的 AD 患者可以容忍更多的大脑病理改变，以优化认知表现，而 CR 较低的 AD 的患者容忍大脑病例改变的程度相对较低[28]。由于大脑可塑性的机制可能随着年龄的增长而变化，神经元可塑性的效率在整个年龄跨度中都会下降，并且可能或多或少地显著地取决于可变的“起点”和由遗传、生物和环境因素定义的不同“变化斜率”。此外，大脑的异常、过度、不足或不合时宜的可塑性可能是神经发育和神经退行性疾病(如 AD)的近端致病原因[28]。因此，实现高水平的 CR 是有好处的。CR 不是固定的，并且在整个生命周期内持续发展。可以通过健康的生活方式，改善健康状况，例如终身认知刺激、保持积极的生活或定期体育活动，对于失智症的预防方法应侧重于改善教育、改变生活方式[30]。

4. 如何增加大脑可塑性

在 AD 的发展过程中,有许多认知过程往往会受到影响或受损,轻度认知损伤(Mild Cognition Impairment, MCI)和主观认知下降被认为是 AD 的前驱阶段,据估计,在 6 年的时间内,从遗忘性 MCI 到 AD 的转化率高达 80% [31]。因此,尽早进行干预措施是很有必要的。AD 是一个全球性的健康问题,在目前的医疗水平上,虽然有药物治疗,但是也只起到缓解症状的作用。非药物干预在 AD 患者上起到了减轻患者的症状及其护理者的经济负担[32]。虽然 AD 患病在目前阶段无法被治愈,但是可以通过采取一些干预措施来预防 AD。当今社会 AD 人口的不断增长,以及对患者健康的严重危害,非药物治疗在预防和缓解 AD 症状方面发挥着越来越重要的作用[33],如音乐治疗、体育锻炼、冥想、社会交往等,从能增加大脑可塑性的方向出发,对 AD 患者进行非药物干预。

4.1. 音乐治疗

音乐治疗是为老年人提供了一种积极的老龄化方案,这项计划在失智症领域的有用性开始被科学界认可,因为研究报告了身体、认知和心理方面的益处[34]。最近的研究表明,音乐可以增强 AD 患者对相关语言信息的学习[35]。例如在一些病例报告显示,中度 AD 患者表现出广泛的认知功能障碍,但能够学习和演奏新颖的歌曲,或识别、再现和记忆熟悉的歌曲[35]。对这种现象的释是,AD 患者虽然发生部分脑萎缩,但是与音乐相关功能的部分依然保留着。对于音乐治疗来说,听觉系统是发挥最重要的功能,同时也是音乐治疗改变最多的系统之一。音乐治疗导致的功能和结构变化发生在听觉通路的各个阶段,从脑干到初级和周围听觉皮层,再到涉及高级听觉认知的区域[36]。有研究人员使用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)来检测 AD 患者用卡拉 OK 设备唱熟悉歌曲时大脑功能的变化,将 10 例 AD 患者每周一次接受歌唱训练,持续 6 个月(音乐治疗组)。每节课都由专业音乐家使用卡拉 OK 和独特的语音训练方法(YUBA 方法)进行。在干预期之前和之后,通过神经心理学电池对每位患者进行评估,并在患者使用卡拉 OK 设备唱熟悉的歌曲时进行 fMRI。fMRI 研究显示,在音乐疗法干预的前后减法分析中,右角回和左舌回的活动增加。结果表明,与对照组相比,在 6 个月的 AD 音乐训练后,完成日本乌鸦彩色渐进矩阵的时间减少了[33]。以上结果可表明,音乐治疗能够增加大脑可塑性,使用歌唱训练的音乐疗法干预可能通过提高认知处理的神经功效对失智患者有用[33]。

4.2. 冥想

正念冥想(mindfulness meditation)研究主要关注心理结果,如行为、认知和情绪功能[37]。正念被描述为一种以好奇、开放和接受的学习态度将注意力集中在每时每刻的体验上的做法。正念冥想作为各种医疗和精神疾病的补充治疗策略越来越受欢迎[38]。基于正念冥想的疗法越来越多地被用作精神疾病的干预措施。基于正念的减压(Mindfulness-based stress reduction, MBSR)有益于一般心理健康和疼痛管理,基于正念的认知疗法(mindfulness-based cognitive therapy, MBCT)被推荐作为单相抑郁的辅助治疗,而 MBSR 和 MBCT 对焦虑症状都有疗效[38]。证据表明,正念冥想会诱发状态和特质的变化:也就是说,它会暂时改变大脑的状况和相应的活动或连接模式(状态变化),并且在长时间的练习后也会改变人格特质[39]。正念练习可以增强注意力,前扣带皮层是与注意力相关的区域,其中对正念冥想的反应活动和/或结构的变化最一致地报告。正念冥想可以改善情绪调节并减轻压力。参与这些过程的额叶边缘网络显示出正念冥想的多种参与模式。大脑结构的许多变化都与正念冥想有关,正念冥想具有治疗临床疾病的潜力,并可能有助于培养健康的心态和增加幸福感[40]。由于冥想能给人带来许多好处,可以增强神经元回路和认知储备能力以此保持认知能力和预防失智。冥想可以被定义为一种心理训练,旨在提高个人的核心心理能力,有新的证据表明,正念冥想可能会导致参与注意力、情绪和自我意识调节的大脑区域的结构和功

能发生神经可塑性变化[40]。

4.3. 体育锻炼

大多数前瞻性研究已经证明, 缺乏体育锻炼是患 AD 最常见的可预防风险因素之一, 较高的体育锻炼水平与 AD 发病风险降低相关[41]。运动能调节 $A\beta$ 、神经炎症因子、神经营养素的合成和释放[42]。由上述的 AD 发病机制可得知, $A\beta$ 沉积导致神经元的 NFT 死亡, 是影响大脑认知功能的一个重要因素。体育锻炼能够通过减少 $A\beta$ 的沉积来预防或干预 AD 的发生。在转基因小鼠模型实验中, 已经表明体育锻炼能显著减少 $A\beta$ 的积累[43], 特别是对于自愿的体育锻炼, 其效果往往优于被迫的体育锻炼。

通过体育锻炼能够减少神经炎症因子, 以此能减缓认知能力的下降。因此, 低级别慢性炎症和神经炎症应被视为 AD 的潜在可改变危险因素, 可通过体育锻炼减轻[44]。例如, 体育锻炼介导小胶质细胞和星形胶质细胞/神经元之间的相互作用, 以增强神经可塑性。免疫球蛋白超家族受体, 最初在全基因组关联研究中被鉴定为与 AD 风险密切相关的基因[45]。TREM2 主要由中枢神经系统中的小胶质细胞表达, 能够维持大脑的认知功能。最近的一项研究报告称, 通过长期自愿跑步锻炼能抑制免疫球蛋白超家族受体的脱落和维持该种受体的蛋白水平; 同时在小鼠的实验中, 观察到, 体育锻炼能改善 AD 小鼠的小胶质细胞葡萄糖代谢和海马形态可塑性, 从而改善了小鼠的认知损伤[46]。因此, 通过体育锻炼可直接调节免疫球蛋白超家族受体水平, 从而增强大脑的可塑性。

脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)已被广泛研究。在动物中, 体育锻炼的作用已在参与脑可塑性的分子信号通路中得到证实, 并伴随周围神经轴突的 BDNF 增加[47], 正常情况下, 大脑合成约 75% 的 BDNF, 但在长时间运动期间, 这种合成增加了 2 至 3 倍[42]。因此, 若是 BDNF 降低了, 那么大脑的可塑性也会受到影响。有研究表明, AD 患者血浆中的 BDNF 水平低于正常人的水平。而且 BDNF 血清浓度较高的 AD 患者 1 年后认知能力下降较少; 这种影响在疾病的更严重阶段更为明显[48]。另一项研究证实, 注射 $A\beta$ 后, 促炎细胞因子增加, 抗炎细胞因子和 BDNF 蛋白水平以及基因表达降低[49]。众所周知, $A\beta$ 在大脑中的沉积是 AD 发病的重要原因之一, 因此 AD 会加重 BDNF 表达水平的降低。

4.4. 社会交往

社会孤立是与社会交往对立的, 缺乏与他人的互动。社会孤立被认为是精神和社会心理压力的主要来源, 会导致神经疾病的发病率增加[50]。社交退缩是 AD 患者最初的临床特征之一。有研究分析了社会孤立与患 AD 风险之间的相关性, 发现独居者患 AD 的风险高于非独居者[1]。社会交往通过增加 BDNF 的表达来挽救老年失智症患者的记忆缺陷, BDNF 对大脑功能有许多有益的作用。例如, 它增加突触可塑性, 增强神经发生和认知功能。相比之下, BDNF 及其受体原肌球蛋白相关激酶 B (Tropomyosin-related Kinase B, TrkB) 的减少会导致衰老过程中的认知能力下降[51]。并且, 临床医生和医疗报告经常建议人们, 如果一个人保持强大的社会联系, 就可以降低认知能力下降的风险, 延缓 AD 的发生[52]。

5. 小结

AD 对公共卫生和医疗保健系统的挑战越来越大, 对个人和社会都产生了巨大的影响。主要原因是目前还没有治疗措施, 只能通过积极地采取预防和干预措施, 特别是对于患有糖尿病、抑郁症、高血压的高危人群, 而那些饮食健康、经常锻炼和智力刺激的人患这种疾病的风险较低。大脑神经是具有可塑性的, 如果积极地预防, 通过音乐治疗、体育锻炼、冥想、社会交往等增强大脑的可塑性, 那么这就可以起到预防 AD 的效果; 但是如果不加以防, 大脑内很容易堆积过度磷酸化的 tau 蛋白和 $A\beta$ 组成的淀粉

样斑块,从而影响到大脑的功能,导致患有AD的风险增加。因此,未来加强宣传AD的相关知识是很有必要的,可以让人们尽早对疾病做出相关的预防措施。

基金项目

本文获2019年宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)、2021年福建省社科基金(FJ2021X023)及2022年宁德师范学院引进人才项目基金(2022Y24)支持。

参考文献

- [1] Hsiao, Y.-H., Chang, C.-H. and Gean, P.-W. (2018) Impact of Social Relationships on Alzheimer's Memory Impairment: Mechanistic Studies. *Journal of Biomedical Science*, **25**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0404-x>
- [2] Ren, R., Qi, J., Lin, S., et al. (2022) The China Alzheimer Report 2022. *General Psychiatry*, **35**, e100751. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100751>
- [3] Hummel, F.C. and Cohen, L.G. (2005) Drivers of Brain Plasticity. *Current Opinion in Neurology*, **18**, 667-674. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000189876.37475.42>
- [4] von Bernhardi, R., Eugenín-von Bernhardi, L. and Eugenín, J. (2017) What Is Neural Plasticity? In: von Bernhardi, R., Eugenín, J. and Muller, K., Eds., *The Plastic Brain. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1015, Springer, Cham, 1-15. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1
- [5] Bailey, C.H., Kandel, E.R. and Harris, K.M. (2015) Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **7**, Article ID: a21758. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021758>
- [6] Tönnies, E. and Trushina, E. (2017) Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **57**, 1105-1121. <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
- [7] Chen, Y.G. (2018) Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Chinese Medical Journal*, **131**, 1618-1624. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.235112>
- [8] Armstrong, R.A. (2011) The Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Reevaluation of the "Amyloid Cascade Hypothesis". *International Journal of Alzheimer's Disease*, **2011**, Article ID: 630865. <https://doi.org/10.4061/2011/630865>
- [9] Barage, S.H. and Sonawane, K.D. (2015) Amyloid Cascade Hypothesis: Pathogenesis and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *Neuropeptides*, **52**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.06.008>
- [10] Gralle, M. and Ferreira, S.T. (2007) Structure and Functions of the Human Amyloid Precursor Protein: The Whole Is More than the Sum of Its Parts. *Progress in Neurobiology*, **82**, 11-32. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.02.001>
- [11] Rivera, I., Capone, R., Cauvi, D.M., Arispe, N. and De Maio, A. (2018) Modulation of Alzheimer's Amyloid β Peptide Oligomerization and Toxicity by Extracellular Hsp70. *Cell Stress and Chaperones*, **23**, 269-279. <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0839-0>
- [12] Biundo, F., Del Prete, D., Zhang, H., Arancio, O. and D'Adamio, L. (2018) A Role for Tau in Learning, Memory and Synaptic Plasticity. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3184. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21596-3>
- [13] Guan, P.-P., Cao, L.-L. and Wang, P. (2021) Elevating the Levels of Calcium Ions Exacerbate Alzheimer's Disease via Inducing the Production and Aggregation of β -Amyloid Protein and Phosphorylated Tau. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5900. <https://doi.org/10.3390/ijms22115900>
- [14] Domise, M., Didier, S., Marinangeli, C., et al. (2016) AMP-Activated Protein Kinase Modulates Tau Phosphorylation and Tau Pathology *In Vivo*. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 26758. <https://doi.org/10.1038/srep26758>
- [15] González-Reyes, R.E., Nava-Mesa, M.O., Vargas-Sánchez, K., Ariza-Salamanca, D. and Mora-Muñoz, L. (2017) Involvement of Astrocytes in Alzheimer's Disease from a Neuroinflammatory and Oxidative Stress Perspective. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, Article 427. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00427>
- [16] Cai, Z., Hussain, M. D. and Yan, L.-J. (2014) Microglia, Neuroinflammation, and Beta-Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *International Journal of Neuroscience*, **124**, 307-321. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.833510>
- [17] Ahmad, M.H., Fatima, M. and Mondal, A.C. (2019) Influence of Microglia and Astrocyte Activation in the Neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's Disease: Rational Insights for the Therapeutic Approaches. *Journal of Clinical Neuroscience*, **59**, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.034>
- [18] Hampel, H., Mesulam, M.M., Cuello, A.C., et al. (2018) The Cholinergic System in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. *Brain*, **141**, 1917-1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>

- [19] Davies, P. and Maloney, A.J. (1976) Selective Loss of Central Cholinergic Neurons in Alzheimer's Disease. *Lancet*, **308**, 1403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
- [20] Mesulam, M.M. (2013) Cholinergic Circuitry of the Human Nucleus Basalis and Its Fate in Alzheimer's Disease. *Journal of Comparative Neurology*, **521**, 4124-4144. <https://doi.org/10.1002/cne.23415>
- [21] Cho, C.H., Kim, E.-A., Kim, J., et al. (2016) N-Adamantyl-4-Methylthiazol-2-Amine Suppresses Amyloid β -Induced Neuronal Oxidative Damage in Cortical Neurons. *Free Radical Research*, **50**, 678-690. <https://doi.org/10.3109/10715762.2016.1167277>
- [22] Veurink, G., Fuller, S.J., Atwood, C.S. and Martins, R.N. (2003) Review Genetics, Lifestyle and the Roles of Amyloid β and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Annals of Human Biology*, **30**, 639-667. <https://doi.org/10.1080/03014460310001620144>
- [23] Bai, R., Guo, J., Ye, X.Y., Xie, Y. and Xie, T. (2022) Oxidative Stress: The Core Pathogenesis and Mechanism of Alzheimer's Disease. *Ageing Research Reviews*, **77**, Article ID: 101619. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>
- [24] Mutisya, E.M., Bowling, A.C. and Beal, M.F. (1994) Cortical Cytochrome Oxidase Activity Is Reduced in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **63**, 2179-2184. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63062179.x>
- [25] Chen, Z. and Zhong, C. (2014) Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Neuroscience Bulletin*, **30**, 271-281. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
- [26] Takuma, K., Yao, J., Huang, J., et al. (2005) A β Enhances A β -Induced Cell Stress via Mitochondrial Dysfunction. *The FASEB Journal*, **19**, 1-25. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2582fje>
- [27] Merceron-Martinez, D., Ibaceta-González, C., Salazar, C., et al. (2021) Alzheimer's Disease, Neural Plasticity, and Functional Recovery. *Journal of Alzheimer's Disease*, **82**, S37-S50. <https://doi.org/10.3233/JAD-201178>
- [28] Pascual-Leone, A., Freitas, C., Oberman, L., et al. (2011) Characterizing Brain Cortical Plasticity and Network Dynamics Across the Age-Span in Health and Disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topography*, **24**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0196-8>
- [29] Babiloni, C., Ferri, R., Noce, G., et al. (2021) Abnormalities of Cortical Sources of Resting State Alpha Electroencephalographic Rhythms Are Related to Education Attainment in Cognitively Unimpaired Seniors and Patients with Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Cerebral Cortex*, **31**, 2220-2237. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa356>
- [30] Sobral, M., Pestana, M.H. and Paúl, C. (2015) Cognitive Reserve and the Severity of Alzheimer's Disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **73**, 480-486. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150044>
- [31] Russell-Williams, J., Jaroudi, W., Perich, T., et al. (2018) Mindfulness and Meditation: Treating Cognitive Impairment and Reducing Stress in Dementia. *Reviews in the Neurosciences*, **29**, 791-804. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0066>
- [32] Leggieri, M., Thaut, M. H., Fornazzari, L., et al. (2019) Music Intervention Approaches for Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 132. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00132>
- [33] Fang, R., Ye, S., Huangfu, J. and Calimag, D.P. (2017) Music Therapy Is a Potential Intervention for Cognition of Alzheimer's Disease: A Mini-Review. *Translational Neurodegeneration*, **6**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0073-9>
- [34] Gallego, M.G. and García, J.G. (2015) Musicoterapia en la Enfermedad de Alzheimer: Efectos Cognitivos, Psicológicos y Conductuales. *Neurología*, **32**, 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.003>
- [35] Simmons-Stern, N.R., Budson, A.E. and Ally, B.A. (2010) Music as a Memory Enhancer in Patients with Alzheimer's Disease. *Neuropsychologia*, **48**, 3164-3167. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.033>
- [36] Herholz, S.C. and Zatorre, R.J. (2012) Musical Training as a Framework for Brain Plasticity: Behavior, Function, and Structure. *Neuron*, **76**, 486-502. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.011>
- [37] Tang, Y.-Y. and Leve, L.D. (2016) A Translational Neuroscience Perspective on Mindfulness Meditation as a Prevention Strategy. *Translational Behavioral Medicine*, **6**, 63-72. <https://doi.org/10.1007/s13142-015-0360-x>
- [38] Simkin, D.R. and Black, N.B. (2014) Meditation and Mindfulness in Clinical Practice. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, **23**, 487-534. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.03.002>
- [39] Tang, Y.-Y., Hölzel, B. and Posner, M.I. (2016) Traits and States in Mindfulness Meditation. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**, 59. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.7>
- [40] Tang, Y.-Y., Hölzel, B. and Posner, M.I. (2015) The Neuroscience of Mindfulness Meditation. *Nature Reviews Neuroscience*, **16**, 213-225. <https://doi.org/10.1038/nrn3916>
- [41] Meng, Q., Lin, M.S. and Tzeng, I.S. (2020) Relationship between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 131. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00131>
- [42] De la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., et al. (2020) Physical Exercise in the Prevention and Treat-

- ment of Alzheimer's Disease. *Journal of Sport and Health Science*, **9**, 394-404.
<https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
- [43] Radak, Z., Hart, N., Sarga, L., Koltai, E., *et al.* (2010) Exercise Plays a Preventive Role against Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **20**, 777-783. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091531>
- [44] Ribarič, S. (2022) Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3245. <https://doi.org/10.3390/ijms23063245>
- [45] Jansen, I. E., Savage, J. E., Watanabe, K., *et al.* (2019) Genome-Wide Meta-Analysis Identifies New Loci and Functional Pathways Influencing Alzheimer's Disease Risk. *Nature Genetics*, **51**, 404-413.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0311-9>
- [46] Zhang, S., Zhu, L., Peng, Y., *et al.* (2022) Long-Term Running Exercise Improves Cognitive Function and Promotes Microglial Glucose Metabolism and Morphological Plasticity in the Hippocampus of APP/PS1 Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02401-5>
- [47] Devanne, H. and Allart, E. (2019) Boosting Brain Motor Plasticity with Physical Exercise. *Neurophysiologie Clinique*, **49**, 91-93. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.01.003>
- [48] Lima Giacobbo, B., Doorduyn, J., Klein, H.C., *et al.* (2019) Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, **56**, 3295-3312. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1283-6>
- [49] Chen, J.-H., Ke, K.-F., Lu, J.-H., Qiu, Y.-H. and Peng, Y.-P. (2015) Protection of TGF- β 1 against Neuroinflammation and Neurodegeneration in $A\beta_{1-42}$ -Induced Alzheimer's Disease Model Rats. *PLOS ONE*, **10**, e116549.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116549>
- [50] Friedler, B., Crapser, J. and McCullough, L. (2015) One Is the Deadliest Number: The Detrimental Effects of Social Isolation on Cerebrovascular Diseases and Cognition. *Acta Neuropathologica*, **129**, 493-509.
<https://doi.org/10.1007/s00401-014-1377-9>
- [51] Devi, L. and Ohno, M. (2015) TrkB Reduction Exacerbates Alzheimer's Disease-Like Signaling Aberrations and Memory Deficits without Affecting β -Amyloidosis in 5XFAD Mice. *Translational Psychiatry*, **5**, e562.
<https://doi.org/10.1038/tp.2015.55>
- [52] Stern, Y. (2006) Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **20**, S69-S74.
<https://doi.org/10.1097/00002093-200607001-00010>