

# 嗅觉与阿尔茨海默病相互关系的研究进展

杜苗苗 刘振坤 陈艳梅\*

(昆明理工大学医学院, 神经生理学实验室, 昆明 650500)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的神经退行性疾病,严重影响患者的认知能力和记忆力,其病理特征为细胞外淀粉样斑块沉积和细胞内神经纤维缠结。AD患者嗅觉减退,且嗅觉障碍出现时间早于认知障碍,嗅觉系统的初级神经元直接与外界环境接触,可能会将有害物质传递到大脑。暴露于金属物质后,啮齿类动物嗅觉减退、学习记忆损伤、tau蛋白磷酸化水平升高、脑组织中A $\beta$ 积累等,这与AD症状相似。嗅觉障碍与AD病理程度密切相关,AD患者嗅觉相关脑区在AD核心症状出现之前即发生嗅球萎缩、神经元丢失等病理改变,且嗅觉相关脑区的病理改变程度与AD病理程度呈正相关。进一步深入了解嗅觉损伤与AD发病之间的关系对AD发病机制研究及AD早期诊断有重要意义。

**关键词** 嗅觉损伤;阿尔茨海默病;A $\beta$ 淀粉样斑块;神经纤维缠结

## Research Progress on the Relationship between Olfaction and Alzheimer's Disease

DU Miaomiao, LIU Zhenkun, CHEN Yanmei\*

(Lab of Neurophysiology, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** AD (Alzheimer's disease) is a complex neurodegenerative disease, which seriously affects cognition and memory. The pathological characteristics of AD are extracellular amyloid plaque deposition and intracellular neurofibrillary tangles. Olfactory impairment occurs earlier than cognitive impairment in AD. The primary sensory neurons of the olfactory system are in direct contact with the external environment, which may transfer harmful substances to the brain. Rodents show olfactory dysfunction, learning and memory impairment, elevated tau protein phosphorylation level and A $\beta$  accumulation in the brain after mental expose, which are similar to AD characteristics. Olfactory dysfunction is closely related to the degree of AD pathology. Olfactory bulb atrophy, neuron loss and other pathological changes occur in olfactory-related brain areas before the occurrence of core symptoms of AD, and the degree of pathological changes in olfactory-related brain areas is positively related to the pathological degree of AD. Further understanding of the relationship between olfactory impairment and AD pathogenesis is of great significance for the study of the pathogenesis of AD and the early diagnosis of AD.

**Keywords** olfactory dysfunction; Alzheimer's disease; amyloid- $\beta$  plaques; neurofibrillary tangles

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,影响着全球约5 000多万人<sup>[1]</sup>,并严重影响人的认知能力。随着AD的发

展,AD患者的认知能力和记忆力会越来越差,最终会完全丧失记忆。AD的患病风险与年龄息息相关,老年人患病率高,随着人口老龄化的加剧,AD的患

收稿日期: 2022-02-24

接受日期: 2022-03-28

国家自然科学基金(批准号: 81560234)和云南省“万人计划”青年拔尖人才专项(批准号: YNWR-QNBJ-2018-026)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0871-65936881, E-mail: chym@kust.edu.cn

Received: February 24, 2022

Accepted: March 28, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81560234) and the Yunnan Province Ten Thousand Talents Plan Young Talents Project (Grant No.YNWR-QNBJ-2018-026)

\*Corresponding author. Tel: +86-871-65936881, E-mail: chym@kust.edu.cn

者数目很可能会继续增加。到目前为止,并没有治疗AD的有效方法,这大大增加了看护者的负担。

## 1 AD的发病机制学说

AD的病理学特征是神经细胞外 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积和细胞内tau神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。在AD的发病过程中,脑内首先会出现A $\beta$ 淀粉样斑块沉积,随后是tau蛋白磷酸化形成NFTs,该变化会影响神经元正常功能,导致神经元死亡,最终导致动物脑功能受损,以及认知能力下降<sup>[2]</sup>。关于AD的发生,目前主要有以下几种假说。

### 1.1 淀粉样级联假说(amyloid cascade hypothesis)

淀粉样级联假说最早于1991年被提出,研究发现AD患者中A $\beta$ 前体蛋白(A $\beta$  precursor protein, APP)的编码基因存在致病性突变,该突变会导致APP的蛋白水解过程紊乱和A $\beta$ 沉积。A $\beta$ 含有39~43个氨基酸残基,由APP水解产生。APP含有695个氨基酸残基,是细胞表面的糖基化受体,在中枢神经系统中大量存在,并高度集中在突触部位<sup>[2]</sup>。APP可以被 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶水解,主要存在两种水解途径:非淀粉样途径和淀粉样途径<sup>[3]</sup>。在非淀粉样途径中,APP被 $\alpha$ -和 $\gamma$ -分泌酶切割<sup>[4]</sup>,该途径不会导致大脑中A $\beta$ 沉积,因为它不产生不溶性A $\beta$ 。相反,在淀粉样途径中,APP先被 $\beta$ -分泌酶切割,然后被 $\gamma$ -分泌酶切割,在此过程中产生不溶性A $\beta$ <sup>[3]</sup>。淀粉样途径形成两种A $\beta$ 肽:A $\beta_{1-40}$ 和A $\beta_{1-42}$ ,它们的比率与AD相关,A $\beta_{1-42}$ /A $\beta_{1-40}$ 值增大可促进斑块形成,进一步导致神经毒性<sup>[5]</sup>。A $\beta$ 沉积与AD病理发展有关,AD患者体内高浓度的A $\beta$ 可导致神经元死亡,胆碱能和去甲肾上腺素能神经元对A $\beta$ 毒性高度敏感,这些神经元在临床前阶段减少,神经元减少的症状出现时间远远早于淀粉样蛋白斑块和认知缺陷。因此,淀粉样蛋白假说认为细胞外A $\beta$ 的沉积导致老年斑和脑血管淀粉样蛋白沉积<sup>[2]</sup>。

### 1.2 Tau传播假说(tau propagation hypothesis)

Tau蛋白由微管相关蛋白基因编码,主要在大脑神经元中表达,参与微管组装、神经元轴突稳定以及微管相关转运的调节<sup>[6]</sup>。Tau蛋白异常磷酸化后与微管结合力降低,并且异常磷酸化的tau形成反螺旋纤维,随后形成不溶性NFTs<sup>[7]</sup>。Tau传播假说于2009年被提出<sup>[8]</sup>,大量研究表明tau蛋白可以像朊

病毒一样,从一个细胞传递到另一个细胞,其机制可能是:高度磷酸化的tau不能正确地结合到微管上,它们从轴突重新定位到其他细胞结构,如树突和胞体,导致突触功能下降<sup>[9]</sup>。Tau蛋白主要在细胞体中被降解,在缺乏降解酶的轴突中积累,这种情况使得高度磷酸化的tau蛋白有可能渗入到轴突的终末分支和突触前末端。一旦到达那里,tau就可以通过突触间隙运输,从而实现跨突触传递<sup>[5]</sup>。A $\beta$ 沉积和tau蛋白稳态之间可能存在联系,A $\beta$ 沉积增多可加快tau病理发生。在AD的体内和体外模型中,A $\beta$ 均可促进tau蛋白磷酸化<sup>[10-11]</sup>。A $\beta$ 通过转录因子PAX6(paired box protein 6)调控tau磷酸化<sup>[12]</sup>。培养的皮层神经元经A $\beta$ 处理后,PAX6和*c-Myb*(myb proto-oncogene protein)的mRNA表达水平升高,PAX6转录调节与tau磷酸化相关的激酶,包括糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )<sup>[12]</sup>。GSK-3 $\beta$ 是一种脯氨酸介导的丝氨酸苏氨酸激酶,在tau磷酸化和NFTs中起作用。共表达A $\beta$ 和tau的果蝇中tau蛋白磷酸化水平升高,胞质内tau水平升高,与微管结合的tau水平降低,说明A $\beta$ 存在时胞质中未结合的tau水平更高<sup>[13-14]</sup>。这些结果说明,A $\beta$ 通过激活下游转录因子*c-Myb*和PAX6,上调GSK-3 $\beta$ 水平,最终导致tau的高度磷酸化<sup>[12]</sup>。

### 1.3 神经纤维缠结

血管假说认为AD是一种具有神经退行性后果的脑血管疾病,AD中出现的神经退行性改变发生在慢性脑灌注不足之后<sup>[15]</sup>。在AD风险人群中,由于高血压和动脉粥样硬化等血管危险因素,脑血流量(cerebral blood flow, CBF)不断下降,当血流量低于脑灌注阈值时,脑血流动力学出现恶化,神经元营养供需出现失调<sup>[16]</sup>。研究发现,从20岁到65岁,脑血流量会发生年龄相关的持续下降,与此同时如果血管危险因素导致脑血流量进一步下降,降到低于脑灌注阈值,就会引起大脑持续缺血缺氧,损害神经元,使得早期阶段的认知障碍出现<sup>[17]</sup>。慢性缺血缺氧状态也会诱导大脑中淀粉样蛋白A $\beta$ 的形成。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ )是一种转录调节因子,在缺氧过程中会出现适应性的过度表达。HIF-1 $\alpha$ 已被证明能激活 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶,最终增加大脑和脑血管中A $\beta$ 的生成量<sup>[18]</sup>。总之,血管假说认为AD主要是由与年龄相关的慢性脑灌注不足发展而来。老年人持续的、不充分的CBF达到临界

阈值后,脑细胞将无法应对不断减少的能量供应,而造成神经元能量危机,导致持续性神经元低代谢、氧化应激、神经退行性变化,最终导致AD样病理改变,以及动物认知能力下降<sup>[16]</sup>。

## 2 嗅觉损伤与AD的相关性

嗅觉在动物生存生活中至关重要<sup>[19]</sup>。人类嗅觉功能随年龄增长而逐渐下降<sup>[20]</sup>,55岁以上人群的嗅觉功能显著下降、嗅觉阈值升高<sup>[21]</sup>。嗅觉障碍被认为是AD的早期症状,其发生比AD的认知损伤及病理症状出现早十年或更长的时间。与对照组相比,假定或确诊AD的患者在气味检测阈值和气味识别方面存在明显缺陷<sup>[22]</sup>。在一项针对中度晚发性AD患者和年龄匹配的老年对照组的研究中发现,嗅觉受损程度越高,AD的相关症状或病理特征严重程度越高,即认知能力越低<sup>[23]</sup>。在一项针对218位被诊断为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)或AD的患者的嗅觉功能进行检测的研究中发现,其中78例患者嗅觉轻度受损,15例患者嗅觉丧失,213例患者有轻度嗅觉识别障碍<sup>[24]</sup>。伊朗的一项用嗅觉识别筛查MCI和AD的实验发现嗅觉功能与认知障碍相关<sup>[25]</sup>。嗅觉可能作为AD的生物标志,用于AD的早期诊断。许多神经退行性疾病和精神疾病如AD、帕金森及抑郁症患者均会出现嗅觉障碍。随着年龄的增长,人类的嗅觉、味觉、听觉、视觉等感觉能力都会出现下降,感觉障碍可能是大脑从生理状态转为病理状态的早期标志之一<sup>[26]</sup>。

### 2.1 嗅觉是唯一一种受体细胞与外界环境直接接触的感觉

嗅觉的产生依赖于空气中化学物质与气味受体(odorant receptors, ORs)的结合。在啮齿类动物中,化学感受器分布于嗅上皮和犁鼻器,其中嗅上皮主要感知挥发性气味和化合物,而犁鼻器主要感知关于物种、性别等的特异性信息<sup>[27]</sup>。嗅上皮由基底细胞、支持细胞以及嗅觉受体神经元(olfactory receptor neurons, ORNs)构成。ORNs是双极细胞,其胞体位于嗅上皮中部,这些双极细胞将单个树突延伸至嗅上皮表面,并携带大量长纤毛嵌入鼻黏液中与气味物质相结合,在胞体的另一端,轴突离开基底层到达嗅球。ORNs的纤毛上表达不同类型的ORs<sup>[28]</sup>,ORs是一类G蛋白偶联受体,也是迄今为止发现的脊椎动物基因组中数量最多的一类基因,平均占整个

物种所有基因的3.5%<sup>[29]</sup>。气味分子进入鼻腔与嗅上皮中ORNs纤毛上的ORs结合后,会触发由腺苷酸环化酶3型产生的第二信使环磷酸腺苷发生级联反应,最终将信号传递到嗅球<sup>[30]</sup>。

由上可知,嗅觉系统的初级神经元即鼻腔中的ORNs直接和外界环境相接触。外界的化学物质、有毒性的气味都可能对嗅觉产生影响。在足够剂量和较长时间毒气暴露后,有毒气体对黏膜的刺激性和腐蚀性可能引起鼻炎,并伴有黏膜炎症性肿胀,最终阻塞鼻呼吸,使得外界气味不能到达嗅区黏膜或者无法刺激嗅觉受体细胞发生反应,气味向嗅上皮的传输受阻,造成传导性嗅觉丧失<sup>[31]</sup>。嗅觉神经元障碍还会引起感音性嗅觉损伤,包括嗅上皮损伤、嗅觉纤维损伤和中枢神经损伤。嗅上皮中的ORNs直接暴露在外界环境中,嗅上皮可直接将信息传递到嗅球,因此吸入有害气体可能会损伤嗅上皮,产生嗅觉功能障碍并把有毒有害物质传递到大脑,引起其他脑区的损伤<sup>[32]</sup>。

研究表明,金属物质暴露与AD有关。在金属和化学工业中,大约30%的工人存在病理性嗅觉阈值升高,随着年龄的增长和接触有害物质时间的延长,病理性嗅觉丧失的几率可能会上升到50%左右。热、机械损伤、化学毒物等都可能都会导致嗅觉障碍,其中化学物质对嗅觉的影响与该化学物质的活跃程度、颗粒大小及接触时间有关。在动物模型中,金属暴露同样会导致嗅觉障碍。将氯化镉( $\text{CdCl}_2$ )灌注到小鼠鼻腔中,发现小鼠嗅上皮部分损伤、嗅觉辨别能力可逆性丧失,在嗅球中可以检测到特定的镉积累<sup>[33]</sup>。另一项研究表明,在小鼠鼻腔滴注 $\text{CdCl}_2$ 后,小鼠嗅觉丧失,气味引起的ORNs神经递质释放量依赖性地减少,在高剂量 $\text{CdCl}_2$ (20  $\mu\text{g}$ /每侧)作用下,嗅上皮的树突密度下降20%,小鼠嗅球中出现明显的镉积累,ORNs的轴突终末减少<sup>[34]</sup>。此外,镉暴露与 $\text{A}\beta$ 积累有关,镉通过嗅觉系统直接进入中枢神经系统,通过抑制海马和嗅球中的成年神经发生,造成持续的、不可逆的损伤。在 $\text{APP}$ /早老素-1(presenilin-1,  $\text{PSI}$ )双转基因小鼠饮用水中添加 $\text{CdCl}_2$ (2.5 mg Cd/kg)后,小鼠 $\text{A}\beta_{1-42}$ 的水平升高, $\alpha$ -分泌酶表达水平降低。 $\text{CdCl}_2$ 处理的小鼠学习和记忆能力均下降,大脑中出现老年斑沉积。其学习和记忆缺陷可能是由于 $\text{CdCl}_2$ 处理后 $\alpha$ -分泌酶的表达受到抑制,从而使得 $\beta$ -分泌酶对APP的加工增强,进而导致 $\text{A}\beta_{1-42}$ 的积累和老年斑



的沉积<sup>[35-36]</sup>。金属锰暴露同样会导致嗅觉缺陷,氯化锰( $MnCl_2$ )溶液滴鼻处理大鼠后,锰离子被嗅上皮吸收并转运到大脑中,在此过程中,锰在嗅球中积累, $MnCl_2$ 滴鼻后12周,在整个大脑和脊髓中都可以检测到锰<sup>[37]</sup>。用40  $\mu L$   $MnCl_2$ (0.2 mol/L)处理大鼠双侧鼻腔后,可观察到嗅球中锰的累积,并且 $MnCl_2$ 处理的大鼠在嗅觉辨别任务中表现下降。锰诱导的神经毒性包括氧化应激、线粒体功能障碍、自噬失调、细胞内有毒代谢物的积累和凋亡等,线粒体在衰老相关的神经退行性疾病(包括AD)中起着关键作用<sup>[38]</sup>。在AD的APP/PS1双转基因小鼠模型中,高水平的锰导致A $\beta$ 相关的认知障碍<sup>[39]</sup>,锰螯合剂降低了大脑中的锰浓度,并恢复了AD模型的认知功能,同时减少了AD模型中的A $\beta$ 水平。此外,锰暴露可导致tau过度磷酸化,诱使NFTs形成,并且锰与A $\beta$ 蛋白具有较强的亲和力,高水平的锰可加速A $\beta$ 在大脑中的积累,加速疾病的进展<sup>[19]</sup>。

## 2.2 嗅觉中枢与认知和情感中枢广泛重叠

在嗅觉处理过程中,嗅球对嗅觉受体细胞的信息做进一步处理后将信息传递到其他脑区,如嗅前核、经鼻皮质、内嗅皮层、犁状皮层、杏仁核、眶额皮层、海马、丘脑、下丘脑等,其中杏仁核、海马等脑区与情感和认知密切相关<sup>[40]</sup>。因此,嗅觉损伤将会对动物的认知和情绪造成一定影响。

我们前期的研究表明,硫酸锌滴鼻造成小鼠可逆性嗅觉损伤,大约一个月后,缺失的嗅觉能够自行恢复,但在Y迷宫和条件恐惧实验中发现小鼠的空间学习记忆和恐惧记忆均受到了损伤,海马突触可塑性下降<sup>[41]</sup>,这些改变与AD动物模型中出现的学习记忆损伤类似。嗅球切除(olfactory bulbectomy, OBX)是抑郁症或一些其他神经精神疾病的啮齿类动物模型之一<sup>[42]</sup>。小鼠及大鼠在嗅球切除后出现与AD相似的症状<sup>[43]</sup>,如空间记忆丧失、大脑A $\beta$ 水平升高、tau蛋白过度磷酸化、海马突触传递的长时程增强抑制、皮层和海马等学习记忆相关大脑结构神经元死亡,以及大脑中乙酰胆碱能和5-羟色胺能系统的缺乏<sup>[44]</sup>。嗅球切除后大鼠嗅觉丧失<sup>[45]</sup>,水迷宫空间学习记忆能力受损,海马和新皮质内源性可溶性A $\beta_{1-40}$ 水平显著升高,新皮质和海马线粒体氧化NADH的速率降低,表明OBX小鼠新皮质和海马的呼吸链电子传递活性显著降低。OBX小鼠呼吸链活动的极限阶段很可能是由复合物IV催化的,

已知其在所有实验性AD动物模型和AD患者中失活<sup>[46]</sup>。胆碱酯酶抑制剂能改善OBX大鼠的工作记忆损害,根据观察到的OBX小鼠的行为、线粒体和生化参数表明,嗅球切除模型是一种有效的散发性AD模型,且嗅觉系统的变化是AD的基础。同样地,用于治疗AD的药物能够逆转嗅球切除引起的认知功能下降,以及逆转部分记忆功能的损伤。因此,我们有理由认为可逆性嗅觉损伤也可能作为AD的动物模型,可逆性嗅觉损伤可能会影响海马和嗅球tau蛋白的磷酸化水平。

## 2.3 嗅觉系统较早出现与AD相关的病理改变

嗅觉系统中多个重要脑区包括嗅上皮、嗅球、初级嗅觉皮层和参与气味识别和记忆的高级区域(内嗅皮层和海马)均受到AD病理的影响,在这些脑区中淀粉样斑块和NFTs与非痴呆患者有差异,这一结果在过表达人类APP的hAPP<sup>sw</sup>小鼠模型中得以证实,在该模型中观察到嗅球中A $\beta$ 沉积早于其他脑区<sup>[47]</sup>。嗅觉系统中tau病理的严重程度与AD进展的神经病理学期相关,该分期始于与轻度认知障碍相关的阶段,通过对过表达人类APP基因的转基因小鼠进行研究发现,与年龄匹配的对照小鼠相比,这些小鼠出现年龄依赖性嗅觉功能障碍,如气味检测阈值和气味辨别能力降低<sup>[47]</sup>。此外,这些异常行为与NFTs和A $\beta$ 淀粉样蛋白的沉积有关,并且淀粉样蛋白首先出现在嗅球中,然后是沉积在嗅觉皮层和海马中,这些数据表明,嗅球和嗅觉皮层区的淀粉样蛋白沉积可能分别导致早期和晚期嗅觉丧失。

AD患者的嗅觉功能减退,初级嗅觉皮层包括梨状皮层、海马和脑岛等血氧信号改变,海马、嗅球等脑组织萎缩。功能磁共振成像发现,在接受嗅觉兴奋剂薰衣草油刺激时,健康受试者多个嗅觉相关脑区(包括梨状皮层、脑岛、眶额皮层和海马)被激活,但AD患者中几乎没有脑区被激活<sup>[48]</sup>。AD患者的海马、内嗅皮层、嗅球出现萎缩,与尸检脑组织研究结果一致,海马CA1区域神经元丢失68%,内嗅皮层第二层神经元丢失60%~90%,第四层神经元丢失40%~70%,且神经元丢失程度与病例严重程度相关<sup>[49]</sup>。事实上,在轻度AD患者中可以检测到神经元丢失,但在临床前病例或正常人中则无法检测到,随着病程的延长,海马体积和神经元数量显著减少,这表明海马萎缩是神经元丢失的结果<sup>[24,50]</sup>。在嗅球中总细胞和僧帽细胞数没有变化,但嗅球体积显著

变小, 嗅球中 tau 病理的发生与 AD 的严重程度呈正相关<sup>[24]</sup>, 嗅觉功能障碍可能作为评估 AD 发病和进展的生物标志物而具有潜在的应用价值, 总之, 嗅觉障碍与 AD 病理学紧密相关。

### 3 总结与展望

AD 是一种慢性的进行性的神经退行性疾病。在临床症状出现前, 患者大脑的结构改变可能已经持续了 5~10 年, 因此其在临床前是隐匿的, 确诊后其病理过程已经不可逆, 患者及其家人很难确定认知障碍发生的具体时间。虽然 AD 相关假说目前被广泛用于解释 AD 的发生并作为 AD 的临床诊断标准。基于 tau 蛋白假说采用 tau 抗体来阻止疾病的进展已经取得了一些成效, tau 抗体进入大脑后与胞内外病理性 tau 蛋白特异性结合, 促进它们的清除, 阻止病理的传播。然而, 与 tau 蛋白治疗相比, 接受抗 A $\beta$  免疫疗法的患者虽然脑内 A $\beta$  沉积物减少, 但认知能力并未得到缓解, 很多患者病情还可能继续恶化。此外, 目前仅有四种药物获得美国 FDA 的批准用于治疗 AD, 且这四种药物分别属于胆碱酯酶抑制剂或 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体阻断剂, 与 A $\beta$  及 tau 假说并没有直接联系。因此, AD 的发病机制还需进一步研究, 寻找新的可能的 AD 发病及进展机理是 AD 研究的重要方向。近年来, 关于嗅觉损伤与 AD 之间的关系研究越来越多, AD 的发生被认为与嗅觉功能失调密切相关<sup>[23,32,44,47]</sup>。嗅觉功能丧失与年龄相关, 并且 AD 早期就会出现嗅觉障碍, 可逆性嗅觉损伤后小鼠出现与 AD 类似的行为及病理改变, 提示嗅觉损伤与 AD 的发生和发展相关, 嗅觉损伤可能成为 AD 的早期诊断依据之一, 并且可能成为 AD 早期干预的靶点之一。

### 参考文献 (References)

- [1] POLANCO J C, LI C Z, BODEA L G, et al. Amyloid-beta and tau complexity-towards improved biomarkers and targeted therapies [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(1): 22-39.
- [2] HADRY J, ALLSOP D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12(1): 383-8.
- [3] GARCIA-GONZALEZ L, PAUMIER J M, LOUIS L, et al. Mt5-mmp controls app and beta-ctf/c99 metabolism through proteolytic-dependent and -independent mechanisms relevant for Alzheimer's disease [J]. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21727.
- [4] LLUFRIU-DABEN G, CARRETE A, CHIERTO E, et al. Targeting demyelination via alpha-secretases promoting sAPPalpha release to enhance remyelination in central nervous system [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt A): 11-24.
- [5] KAMETANI F, HASEGAWA M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 25.
- [6] AVALE M E, DAMIANICH A, SARTOR M, et al. Dysfunction of the microtubule associated protein tau in motor and cognitive impairments: a potential molecular therapy for tauopathies [J]. *Movement Disord*, 2018, 33: S116-S7.
- [7] LIN G P, ZHU F Y, KANAAN N M, et al. Clioquinol decreases levels of phosphorylated, truncated, and oligomerized tau protein [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12063.
- [8] FROST B, JACKS R L, DIAMOND M I. Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(19): 12845-52.
- [9] BRAAK H, DEL TREDICI K. Potential pathways of abnormal tau and alpha-synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(11): a023630.
- [10] BUSCIGLIO J, LORENZO A, YEH J, et al. Beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding [J]. *Neuron*, 1995, 14(4): 879-88.
- [11] FOLWELL J, COWAN C M, UBHI K K, et al. Abeta exacerbates the neuronal dysfunction caused by human tau expression in a drosophila model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Neurol*, 2010, 223(2): 401-9.
- [12] ZHANG Y, ZHANG Y, AMAN Y, et al. Amyloid-beta toxicity modulates tau phosphorylation through the pax6 signalling pathway [J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2759-70.
- [13] IJIMA K, GATT A, IJIMA-ANDO K. Tau ser262 phosphorylation is critical for a beta 42-induced tau toxicity in a transgenic drosophila model of Alzheimer's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(15): 2947-57.
- [14] ANDO K, MARUKO-OTAKE A, OHTAKE Y, et al. Stabilization of microtubule-unbound tau via tau phosphorylation at ser262/356 by Par-1/MARK contributes to augmentation of ad-related phosphorylation and abeta42-induced tau toxicity [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(3): e1005917.
- [15] DE LA TORRE J C, MUSSIVAN T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease [J]? *Neurol Res*, 1993, 15(3): 146-53.
- [16] KOBE T, BINETTE A P, VOGEL J W, et al. Vascular risk factors are associated with a decline in resting-state functional connectivity in cognitively unimpaired individuals at risk for Alzheimer's disease: vascular risk factors and functional connectivity changes [J]. *Neuroimage*, 2021, 231: 117832.
- [17] CHEN J J, ROSAS H D, SALAT D H. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy [J]. *Neuroimage*, 2011, 55(2): 468-78.
- [18] SALMINEN A, KAUPPINEN A, KAARNIRANTA K. Hypoxia/ischemia activate processing of amyloid precursor protein: impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2017, 140(4): 536-49.
- [19] BAKULSKI K M, SEO Y A, HICKMAN R C, et al. Heavy metals exposure and Alzheimer's disease and related dementias [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(4): 1-28.
- [20] BRAUN T, DOERR J M, PETERS L, et al. Age-related changes

- in oral sensitivity, taste and smell [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1533.
- [21] WANG J, SUN X, YANG Q X. Early aging effect on the function of the human central olfactory system [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(8): 1007-14.
- [22] SUNDERMANN E E, FIELDS A, SALONER R, et al. The utility of olfactory function in distinguishing early-stage Alzheimer's disease from hiv-associated neurocognitive disorders [J]. *AIDS*, 2021, 35(3): 429-37.
- [23] VELAYUDHAN L, PRITCHARD M, POWELL J F, et al. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease [J]. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(7): 1157-66.
- [24] KASHIBAYASHI T, TAKAHASHI R, FUJITA J, et al. Correlation between cerebral blood flow and olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(7): 1103-9.
- [25] ZENDEHBAD A S, NOROOZIAN M, SHAKIBA A, et al. Validation of iranian smell identification test for screening of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022, 29(1): 77-82.
- [26] BATHINI P, BRAI E, AUBER L A. Olfactory dysfunction in the pathophysiological continuum of dementia [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100956.
- [27] DIBATTISTA M, AL KOBORSSY D, GENOVESE F, et al. The functional relevance of olfactory marker protein in the vertebrate olfactory system: a never-ending story [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 383(1): 409-27.
- [28] UBEDA-BAON I, SAIZ-SANCHEZ D, FLORES-CUADRADO A, et al. The human olfactory system in two proteinopathies: Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 22.
- [29] BUCK L B. A novel multigene family may encode odorant receptors [J]. *Soc Gen Phy*, 1992, 47: 39-51.
- [30] DIBATTISTA M, PIFFERI S, BOCCACCIO A, et al. The long tale of the calcium activated  $Cl^-$  channels in olfactory transduction [J]. *Channels*, 2017, 11(5): 399-414.
- [31] MUTTRAY A, HAXEL B, MANN W, et al. Toxic anosmia and rhinitis due to occupational solvent exposure [J]. *HNO*, 2006, 54(11): 883-7.
- [32] CALDERON-GARCIDUENAS L, MUKHERJEE P S, KULESZA R J, et al. Mild cognitive impairment and dementia involving multiple cognitive domains in mexican urbanites [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(3): 1113-23.
- [33] BONDIER J R, MICHEL G, PROPPER A, et al. Harmful effects of cadmium on olfactory system in mice [J]. *Inhal Toxicol*, 2008, 20(13): 1169-77.
- [34] CZARNECKI L A, MOBERLY A H, RUBINSTEIN T, et al. *In vivo* visualization of olfactory pathophysiology induced by intranasal cadmium instillation in mice [J]. *Neurotoxicology*, 2011, 32(4): 441-9.
- [35] NOTARACHILLE G, ARNESANO F, CALO V, et al. Heavy metals toxicity: effect of cadmium ions on amyloid beta protein 1-42. Possible implications for Alzheimer's disease [J]. *Biometals*, 2014, 27(2): 371-88.
- [36] LI X, LÜ Y, YU S, et al. The effect of cadmium on abeta levels in app/ps1 transgenic mice [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(1): 125-30.
- [37] FOSTER M L, RAO D B, FRANCHER T, et al. Olfactory toxicity in rats following manganese chloride nasal instillation: a pilot study [J]. *Neurotoxicology*, 2018, 64: 284-90.
- [38] HERNANDEZ R B, CARRASCAL M, ABIAN J, et al. Manganese-induced neurotoxicity in cerebellar granule neurons due to perturbation of cell network pathways with potential implications for neurodegenerative disorders [J]. *Metallomics*, 2020, 12(11): 1656-78.
- [39] LIN G, LI X, CHENG X, et al. Manganese exposure aggravates beta-amyloid pathology by microglial activation [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 556008.
- [40] CERSOSIMO M G. Propagation of alpha-synuclein pathology from the olfactory bulb: possible role in the pathogenesis of dementia with lewy bodies [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(1): 233-43.
- [41] AN Y, GUAN X, NI Y, et al. Reversible olfactory dysfunction impaired learning and memory with impaired hippocampal synaptic plasticity and increased corticosterone release in mice [J]. *Neurochem Int*, 2020, 138: 104774.
- [42] POLTAVTSEVA R A, SAMOKHIN A N, BOBKOVA N V, et al. Effect of transplantation of neural stem and progenitor cells on memory in animals with Alzheimer's type neurodegeneration [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 168(4): 589-96.
- [43] COPPOLA D M, PARRISH WATERS R. The olfactory bulbectomy disease model: a re-evaluation [J]. *Physiol Behav*, 2021, 240: 113548.
- [44] HU J, WANG X, LIU D, et al. Olfactory deficits induce neurofilament hyperphosphorylation [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 506(2): 180-3.
- [45] RAJKUMAR R, DAWE G S. Obscure but not obsolete: perturbations of the frontal cortex in common between rodent olfactory bulbectomy model and major depression [J]. *J Chem Neuroanat*, 2018, 91: 63-100.
- [46] AVETISYAN A V, SAMOKHIN A N, ALEXANDROVA I Y, et al. Mitochondrial dysfunction in neocortex and hippocampus of olfactory bulbectomized mice, a model of Alzheimer's disease [J]. *Biochemistry*, 2016, 81(6): 615-23.
- [47] WESSON D W, LEVY E, NIXON R A, et al. Olfactory dysfunction correlates with amyloid-beta burden in an Alzheimer's disease mouse model [J]. 2010, 30(2): 505-14.
- [48] WANG J, ESLINGER P J, DOTY R L, et al. Olfactory deficit detected by fmri in early Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2010, 1357: 184-94.
- [49] GÓMEZ-ISLA T, PRICE J L, MCKEEL D W J, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 1996, 14(14): 4491-500.
- [50] KRIL J J, HODGES J, HALLIDAY G. Relationship between hippocampal volume and CA1 neuron loss in brains of humans with and without Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 361(1/3): 9-12.