

线粒体功能障碍对认知的影响

涂静怡 王世成 申长庆 李浪 彭思祺 雷锐玲 邱小燕*

(西南大学动物科学技术学院, 重庆 400715)

摘要 认知是指信息获取、存储、检索和处理的所有活动过程,也是个体在复杂多变的环境中,能正确建立事物之间的联系并做出相应反应的能力。对动物认知行为的研究可为人的认知障碍性疾病的药物研发奠定基础,近年来研究表明,家畜认知对繁殖性能、生产性能和后代存活率也有着非常重要的影响,因此有必要去探明认知的调控机制。近年来,线粒体功能与认知的相关性成为国内外的研究热点,因此该文从线粒体氧化应激、钙紊乱、通透性转变、生物合成、DNA突变、裂变融合、自噬缺陷和线粒体在神经元中的运输过程等方面较为全面地总结了近年来线粒体功能障碍对认知影响的研究进展,为认知功能的神经调控的全面深入研究奠定了基础,也为从线粒体角度去进行认知障碍药物的研发提供了重要的理论依据。

关键词 认知; 线粒体; 调控机制

Effects of Mitochondrial Dysfunction on Cognitive Function

TU Jingyi, WANG Shicheng, SHEN Changqing, LI Lang, PENG Siqi, LEI Ruiling, QIU Xiaoyan*

(College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract Cognition refers to the ability of individuals to correctly establish connections between things and make a response in a complex and changing environment. Research on mice cognitive functions makes a foundation for the development of medicine of human cognitive impairments, and recent studies show that the cognitive function of livestock has a great influence on their reproduction, production and their offspring survival, therefore, it is necessary to investigate its regulation mechanisms. In recent years, the correlation between mitochondria and cognitive function has become a hot topic at home and abroad. This paper summarizes the influences of the mitochondrial dysfunctions on cognition from oxidative stress, calcium disorder, permeability transformation, biosynthesis, DNA mutation, fission and fusion, autophagy defects and mitochondrial transport in neurons, laying the foundation for comprehensively understanding of neural regulation mechanism of cognitive functions and providing an important theoretical basis for the development of drugs for cognitive disorders from the perspective of mitochondria.

Keywords cognition; mitochondria; regulatory mechanism

认知是指信息的获取、存储、检索和处理的所有活动过程^[1]。对于动物而言,动物认知是指动物在复杂多变的环境中,正确地建立事物之间的联

系并做出相应反应的能力^[1-2]。研究发现,动物也存在认知障碍,即动物在复杂多变的环境中,无法正确地建立事物之间的联系和做出相应的反应。衰

收稿日期: 2023-11-29

接受日期: 2024-01-26

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32072778)和贵州省科技计划项目(批准号: 黔科合支撑(2022)重点027)资助的课题

*通信作者。Tel: 15730094083, E-mail: qjxiaoyan168@163.com

Received: November 29, 2023

Accepted: January 26, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32072778) and the Science and Technology Planning Project of Guizhou Province (Grant No.Qiankehe Support (2022) Key 027)

*Corresponding author. Tel: +86-15730094083, E-mail: qjxiaoyan168@163.com

老犬(≥ 8 岁)群体中患有认知障碍综合症的概率为14.2%~22.5%^[3]; 约28%的11~14岁猫存在认知障碍相关行为, 在15岁以上的猫中认知障碍的比例增加到了50%^[4]; 我们前期研究发现在自然放牧羊群中, 有15%~25%个体具有认知障碍^[2,5]。对动物认知的研究为人的认知障碍性疾病的药物研发奠定基础。我们前期研究表明, 认知障碍羊的同期发情率、怀双胎比率、胚胎发育率、后代存活率以及日增重等都明显低于认知正常羊^[6], 因此有必要去探明认知的调控机制。认知的影响因素和调控较为复杂, 研究表明海马神经元与认知密切相关^[7], 而线粒体对神经元功能的正常发挥具有重要作用。近年来, 线粒体与认知的相关性成为国内外的研究热点, 因此本文较为全面地总结了近年来线粒体功能障碍对认知的影响研究进展, 为认知功能的神经调控的全面深入研究奠定了基础, 也为从线粒体角度去进行认知障碍药物的研发提供了重要的理论依据。

1 线粒体与神经元功能及认知的相关性

研究表明, 大脑中的海马体神经元功能受到损害会影响个体的认知能力, 个体出现认知障碍时, 海马体区域会呈现不同的状态^[8]。在对小鼠认知的研究中发现, 海马体新生神经元的激活和兴奋性的提高对小鼠认知功能的改善具有重要作用^[9], 说明海马神经元与认知密切相关, 认知能力的下降与海马体神经元损伤有关。

线粒体是能量代谢的主要场所^[10], 神经元是高度极化的细胞, 其大量的能量需求主要由线粒体满足^[11], 因此正常的线粒体功能对于内源性神经保护和修护至关重要。研究表明, 线粒体出现功能障碍会导致过量自由基的产生和钙离子浓度平衡的失调等, 导致海马神经元功能障碍^[12-13], 从而导致认知障碍。因此线粒体对正常的认知具有重要作用。一项针对线粒体疾病患者的研究表明, 所研究的线粒体病患者中61%的患者表现出不同程度的认知缺陷, 72%的患者发现具有一般性认知障碍, 36%的人表现为智力的中度至重度恶化, 78%的中枢神经系统受损的病人有语言、记忆或感知方面的认知障碍^[14]。研究表明海马神经元中线粒体功能障碍是导致认知障碍的重要原因^[15]。研究发现使用促红细胞生成素可以增强海马线粒体的相关功能, 增强小鼠的认知能力^[16], 说明线粒体与认知具有密不可

分的关系。

2 线粒体功能障碍对认知的影响

线粒体对认知的影响和调控极其复杂, 研究表明线粒体氧化应激、钙紊乱、通透性转变、生物合成、DNA突变、裂变融合、自噬缺陷及线粒体在神经元中的运输过程均有可能影响认知功能(图1)。

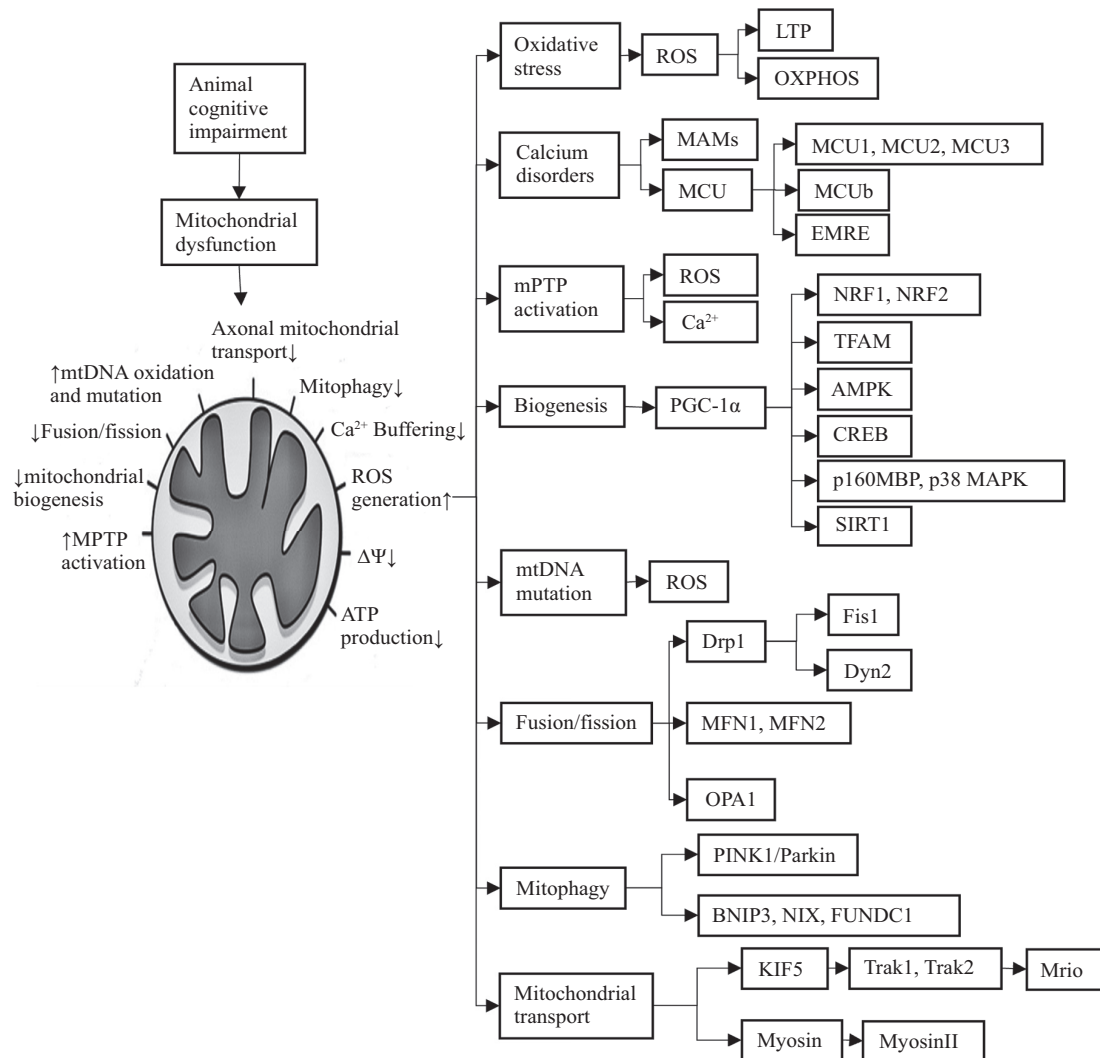
2.1 线粒体氧化应激与认知

研究表明, 认知障碍疾病中神经元线粒体ATP的减少与ROS过量有关, 因此过量的ROS及其处理异常是导致认知障碍的主要原因^[17]。

长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触可塑性的一种形式, 在学习和记忆方面具有重要作用, 而ROS对于海马LTP具有至关重要的作用, 是参与突触可塑性和记忆形成的重要信号分子^[18]。研究表明, ROS对于LTP也具有抑制作用, 使用高浓度(0.5~1 mmol/L)或较低浓度(20~29 $\mu\text{mol/L}$) H_2O_2 孵育海马切片时, 突触传递和海马LTP受损, 但是使用更低浓度(1 $\mu\text{mol/L}$)的 H_2O_2 时LTP又有所增强^[18]。这说明ROS对于LTP的作用取决于ROS的类型和浓度, 这一发现对于通过LTP来调控认知具有重要作用。

氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)是线粒体产生ATP的重要形式, 线粒体中OXPHOS功能障碍可能与mtDNA突变、线粒体动力学(融合和裂变)缺陷和辅助因子生物合成缺陷有关^[18]。研究表明, OXPHOS功能障碍构成认知障碍中特征性的线粒体缺陷, 会导致ATP产生量减少和ROS产生量增加, 最终引起细胞死亡^[19], 因此通过调控线粒体OXPHOS过程来改善认知障碍成为一个新的潜在治疗方法。

YOSHIDA等^[20]通过使用转基因小鼠阿尔茨海默病模型, 证实了线粒体氧化损伤和认知障碍之间的明确联系, 线粒体氧化产生的ROS可能损害脑细胞导致认知障碍的产生。ZHU等^[21]用当归提取物蒿本内酯处理衰老模型SAMP8小鼠, 发现蒿本内酯能够降低氧化应激水平, 缓解线粒体损伤和功能障碍, 提高小鼠的学习和记忆能力。研究表明, 淫羊藿的主要成分淫羊藿苷能够降低线粒体氧化应激水平, 减少ROS的产生, 防止认知缺陷以及对抗铝诱导的空间学习和记忆缺陷^[22]。姜黄素能够稳定增强血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达, 降低氧化应激水平, 稳定线粒体的结构并促进其功能的正



ROS: 活性氧; LTP: 长时程增强; OXPHOS: 氧化磷酸化; MAMs: 线粒体相关内质网膜; MCU: 线粒体 Ca^{2+} 通道; EMRE: MCU 调节因子; mPTP: 线粒体通透性转换孔; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α ; NRFs: 核呼吸因子; TFAM: 线粒体转录因子 A; AMPK: AMP 依赖的蛋白激酶; p160MBP: Myb 结合蛋白 p160; SIRT1: 沉默信息调节因子 1; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; mtDNA: 线粒体 DNA; Fis1: 裂变蛋白 1; Drp1: 动力相关蛋白 1; OPA1: 视神经萎缩 1 型; MFNs: 线粒体融合蛋白; Dyn2: 动力蛋白 2; PINK1: PTEN 诱导的蛋白激酶 1; BNIP3: Bcl-2/E1B-19 kDa 相互作用蛋白 3; FUNDC1: 线粒体外膜蛋白; KIF5: 驱动蛋白 5; Trak1: 运输驱动蛋白 1; Trak2: 运输驱动蛋白 2; Mrio: 线粒体外膜受体。

ROS: reactive oxygen species; LTP: long-term potentiation; OXPHOS: oxidative phosphorylation; MAMs: mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes; MCU: mitochondrial calcium uniporter; EMRE: mitochondrial calcium uniporter regulator; mPTP: mitochondrial permeability transition pore; PGC-1 α : peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α ; NRFs: nuclear respiratory factors; TFAM: mitochondrial transcription factor A; AMPK: adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase; p160MBP: p160 Myb binding protein; SIRT1: Sirtuin (silent mating type information regulation 2, *S. cerevisiae*, homolog) 1; CREB: cyclic AMP response element binding protein; mtDNA: mitochondrial DNA; Fis1: mitochondrial fission protein 1; Drp1: dynamin-related protein 1; OPA1: optic atrophy 1; MFNs: mitochondrial fusion protein; Dyn2: dynamin 2; PINK1: phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced putative kinase 1; BNIP3: Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3; FUNDC1: FUN14 domain containing 1; KIF5: kinesin-5; Trak1: trafficking kinesin-binding protein 1; Trak2: trafficking kinesin-binding protein 2; Mrio: mitochondrial Rho GTPase.

图1 认知障碍与线粒体功能障碍

Fig.1 Cognitive impairment and mitochondrial dysfunction

常发挥, 以此增强认知能力^[23]。

2.2 线粒体钙紊乱与认知

Ca^{2+} 对线粒体功能的正常发挥具有重要作

用。线粒体相关内质网膜 (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs) 对于 Ca^{2+} 的转移具有重要作用^[24]。在神经元细胞中也存在

ER(endoplasmic reticulum)-线粒体接触, 这些细胞需要来自于外环境的 Ca^{2+} 以控制其功能, 这表明MAMs对于调节神经元线粒体功能而改善认知障碍具有重要作用^[25]。研究表明, MAMs功能障碍会导致AD(Alzheimer's disease)患者的线粒体功能受损, 因此, AD的产生与MAMs功能异常具有重要联系^[26]。MCU(mitochondrial calcium uniporter)是线粒体摄入 Ca^{2+} 的重要转运蛋白, 其调节主要依靠线粒体 Ca^{2+} 摄取蛋白(MICU1、MICU2、MICU3)、MCU调节亚单位b(mitochondrial calcium uniporter dominant-negative β -subunit, MCUB)、必需MCU调节因子EMRE(mitochondrial calcium uniporter regulator)和线粒体 Ca^{2+} 单排出调节剂1(mitochondrial calcium uniporter regulator 1, MCUR1)^[27]。MCU的主要作用是维持线粒体内外 Ca^{2+} 的动态平衡而影响线粒体能量代谢及其下游凋亡信号通路^[28]。MCU的活动增强会增加线粒体 Ca^{2+} 水平导致线粒体内ROS水平升高和线粒体膜去极化使得线粒体mPTP(mitochondrial permeability transition pore)打开, 释放细胞色素C到细胞质中引起细胞凋亡^[29]。研究发现, 下调MCU相关通路中基因的表达能够抑制永久性大脑中动脉闭塞大鼠的神经元凋亡以保护大脑^[30]; 而脑皮层中MCU过表达也会引起线粒体 Ca^{2+} 超负荷使得体外和体内神经元细胞死亡^[31]。因此, 调节与线粒体 Ca^{2+} 稳态相关的蛋白或信号通路可能会成为治疗认知障碍的重要策略。

研究表明, 调节MCU的表达是调节线粒体钙稳态的重要途径, MCU的缺失会导致线粒体中的 Ca^{2+} 大量积累, 导致小鼠和人类的神经元缺陷和运动障碍^[32]。同时, NIKSERESHT等^[33]研究表明, 使用MCU抑制剂RU360可以减少过量的 Ca^{2+} 摄取, 维持线粒体 Ca^{2+} 平衡, 这对于与认知相关的神经元功能至关重要。研究发现, 体内 $\text{A}\beta$ 沉积可以通过MCU复合物引起线粒体 Ca^{2+} 超载, 导致神经元死亡, 该研究揭开了AD发病机制中 Ca^{2+} 稳态失衡和线粒体功能障碍假说之间的病理生理关联, 同时也发现了抑制MCU复合物可以作为认知障碍疾病治疗的新手段^[34]。

2.3 线粒体通透性转变与认知

线粒体内膜电位下降、ATP过度消耗、氧化应激和钙紊乱等都会刺激线粒体通透性转换孔mPTP的开放, 而其中最主要的因素是氧化应激和钙紊乱, mPTP的开放由 Ca^{2+} 触发并由ROS增强^[35]。在线粒体

中ROS能够触发mPTP的开放并进一步刺激ROS的形成, 这种ROS释放和形成的循环被称为“ROS诱导ROS释放”(ROS-induced ROS release, RIRR)^[36]。ROS诱导mPTP的开放, 而mPTP开放之后又反过来通过线粒体膜电位的改变和电子传递链增加ROS的产生量^[36]。这种正反馈机制最终导致ROS的大量累积, 从而引发更多的线粒体功能障碍。

研究表明通过药物干扰mPTP的功能, 不仅可以改善衰老和AD中的线粒体损伤, 还会对受损的神经元可塑性产生有益作用^[37], 这说明抑制mPTP具有神经保护作用。调节分子CypD(Cyclophilin D)是mPTP的蛋白质调节剂, 是mPTP形成的关键成分^[44]。研究发现, CypD缺陷的小鼠在线粒体的功能和学习记忆等方面得到改善, 并且小鼠CypD的消融可以减轻 $\text{A}\beta$ 沉积所致的小鼠线粒体功能障碍和认知行为障碍^[38]。

Bcl-2家族在线粒体凋亡途径中起着关键作用, 毛蕊花糖苷能够通过降低Bax/Bcl-2值来调节mPTP的开放和CytC的释放, 抑制线粒体功能障碍, 并发挥神经元保护作用^[39]。研究表明环孢素A(mPTP开放的特异性抑制剂)能够下调认知障碍模型小鼠中CypD的表达, 抑制mPTP的开放, 从而改善线粒体功能障碍并提高小鼠的认知能力^[40]。

因此, 通过关键调节因子抑制mPTP的过度开放可能会成为改善因线粒体功能障碍而导致的认知障碍的一个重要方法。

2.4 线粒体生物合成与认知

参与调控线粒体生物合成的信号途径有许多, 研究发现其中最主要的方式是通过PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α)来完成相关的激活或调控任务^[41]。

研究表明小鼠在寒冷环境中产热组织(即棕色脂肪和骨骼肌)中的PGC-1 α mRNA的表达量会增加, 诱导关键线粒体酶的表达而增加mtRNA含量^[41], 因此PGC-1 α 在线粒体合成中具有关键的调控作用, 除此之外, 研究表明许多重要的转录因子也参与调节线粒体的生物合成, 其中最主要的是: 核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRFs)包括NRF1和NRF2, 以及线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)。NRF1、NRF2是线粒体生物合成中使关键的线粒体酶活性增高的重要调节因子, 它能与TFAM相互作用而触发线粒体的转录和复制^[38]。

PGC-1 α 是一种共转录调节因子,主要通过转录因子(包括NRF1、NRF2等)形成异构体复合物,再反过来调节核编码线粒体基因的表达,促进线粒体的生物合成^[42]。

AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]是线粒体生物合成的关键调节因子,能够直接磷酸化PGC-1 α ,然后磷酸化的PGC-1 α 可以调节线粒体相关基因^[42]。研究发现用 β -胍基丙酸(β -Guanidinopropionic acid, β -GPA)喂养的小鼠NRF1活性、细胞色素c含量和肌肉线粒体密度均增加,这表示AMPK活化会激活NRF1促进线粒体生物合成和呼吸蛋白的表达^[43]。PGC-1 α 的转录调控很大程度上受环磷腺苷效应元件结合蛋白(cyclic AMP response element binding protein, CREB)的调控,研究证明CREB通过核受体共激活剂PGC-1诱导糖异生程序的表达^[41],因此PGC-1 α 可能也受到CREB的调控,而CREB需要通过依赖于cAMP的蛋白激酶A(cAMP dependent protein kinase A, PKA)进行磷酸化激活^[42],表明cAMP/PKA/CREB途径对于诱导PGC-1 α 的表达和线粒体的生物合成具有重要调控作用,因此调节AMP/ATP水平可能会对认知障碍具有一定的改善作用。

研究显示AD患者的PGC-1 α 、NRF1、NRF2、TFAM表达水平显著降低,对PGC-1 α 进行过表达可以增加线粒体的数量,但是PGC-1 α 的敲低可能会加剧线粒体生物合成障碍和线粒体的功能受损^[44],说明与线粒体功能有关的认知障碍可能是由线粒体生物合成减少引起的,特别是与PGC-1 α 相关的调节因子对认知障碍有很大的影响。

2.5 线粒体DNA突变与认知

研究表明,mtDNA变会导致各种神经系统疾病,mtDNA突变是与线粒体损伤有关疾病的主要特征。研究表明在PD(Parkinson's disease)患者的黑质神经元中存在高水平的mtDNA突变^[45-46],在AD中也同样发现因为mtDNA高水平突变导致细胞色素C氧化酶(cytochrome C oxidase, COX)活性缺乏,使得海马神经元和脉络膜上皮细胞在AD患者中更频繁地表现出线粒体酶缺乏症^[47]。由氧化应激诱导的mtDNA的异常改变还会刺激ROS的产生,这可能导致PD和AD患者中线粒体的氧化应激水平以恶性螺旋的方式增加^[47]。研究发现,PD患者中线粒体功能紊乱与线粒体复合物I(mitochondrial complex I, MCI)密切

相关,患者mtDNA完整性的丧失与MCI的丧失存在一定的相关性^[48]。研究表明小鼠中脑多巴胺能神经元mtDNA突变,造成线粒体生物合成异常及呼吸链缺陷,并伴有多巴胺能神经元的丧失,导致小鼠的运动功能受损^[49]。

因此,对mtDNA的突变进行维护和修复可以成为治疗与神经有关的认知障碍的重要方法。

2.6 线粒体裂变融合与认知

线粒体裂变与融合对线粒体的数量、功能、分布和运输至关重要。神经元功能的正常发挥(例如神经递质的成功释放)与线粒体的作用密切相关,因此线粒体动力学对神经元有着更为关键的作用^[50]。

研究发现,线粒体裂变和融合由动力相关蛋白1(dynamamin-related protein 1, Drp1)、线粒体融合蛋白(mitochondrial fusion proteins, MFNs)、视神经萎缩1型(optic atrophy 1, OPA1)调节^[51]。裂变蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fsi1)可以通过其C-端区域锚定在线粒体外膜来辅助线粒体Drp1和Dyn2(dynamamin 2)对线粒体裂变进行调控;抑制Fsi1的表达也会影响线粒体裂变,但是Fsi1的过表达会加速裂变而使线粒体片段化^[51]。在对秀丽隐杆线虫进行的研究中也得到了相似的研究结果,Drp1的过度表达导致线粒体碎片化和有缺陷的线粒体在神经元中过度产生;Drp1功能缺陷会促进线粒体融合,阻断线粒体在神经元中的运输^[52]。因此,Fsi1对于Drp1的功能发挥至关重要。在AD中研究发现, β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)和磷酸化tau蛋白与Drp1相互作用导致AD神经元线粒体动力学异常和突触变性,最终导致AD患者的记忆丧失和认知障碍^[51]。

研究表明,线粒体融合蛋白-视神经萎缩1型(optic atrophy type 1, OPA1)参与线粒体内膜嵴的形成使融合的机制更为复杂,研究显示,在AD中,MFN1/2、OPA1的水平显著降低,导致线粒体呈现异常的分布形式,使得线粒体密度在M17细胞的外围或原代神经元的发生过程中降低^[53]。Drp1和MFN2不仅对于线粒体的裂变和融合有影响,对于细胞的存活也具有重要作用。研究发现,Drp1的抑制会显著增加神经元和非神经元细胞中的线粒体长度,但细胞死亡仅仅发生在皮质神经元中^[51-52]。然而,在MFN2的作用下,线粒体裂变和细胞死亡大范围发生。研究证明,神经元中的Drp1和MFN2不仅能够调节线粒体的裂变和融合,还能够调控细胞的存

活^[51]。

研究表明, 增加线粒体裂变和融合相关蛋白 MFN2、OPA1、Drp1 的表达水平, 可恢复线粒体生物合成、裂变和融合, 改善 SAMP8 小鼠的学习记忆缺陷^[50]。蒿本内酯治疗可以降低 SAMP8 小鼠和 APP/PS1 小鼠大脑中 Drp1 的水平并增加 MFN1 和 MFN2 的水平, 从而调控线粒体动力学, 预防认知障碍^[21,54]。

因此, 调控线粒体的裂变和融合是改善神经元细胞中线粒体功能治疗认知障碍的新策略, 尤其是对 Drp1 和 MFNs 的调控。

2.7 线粒体自噬与认知

研究表明, 线粒体自噬与认知障碍疾病有密切的关系, PINK1/Parkin 的减少是 AD 中线粒体自噬缺陷的重要原因, 这影响了线粒体有关通路并增加了功能障碍性线粒体的数量, 同时也会导致线粒体转运动功能障碍、tau 蛋白过度磷酸化和突触功能障碍^[55]。在 AD 中, A β 沉积和磷酸化的 tau 蛋白水平增加可诱导 ROS 的产生, 导致线粒体过度碎片化并促进线粒体自噬缺陷, 研究发现 Drp1 可以与 A β 相互作用造成线粒体片段化、自噬缺陷和突触损伤^[56]。

线粒体自噬有两条途径: PINK1/Parkin 途径和受体介导途径^[57]。线粒体受损会使内膜持续去极化, 促使位于线粒体外膜的 MFN2 被 PINK1 [phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced putative kinase 1] 磷酸化, 促使 Parkin 进入线粒体外膜, Parkin 能够泛素化线粒体外膜蛋白, 激活泛素-蛋白酶体系统使其降解外膜蛋白从而促使受损线粒体被分离膜吞没形成自噬体^[57]。另一种线粒体自噬途径是由 Bcl-2/E1B-19 kDa 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)、NIX 和 FUNDC1 介导的线粒体清除^[57]。BNIP3 是一种非典型的促凋亡 BH3 蛋白, 有研究表明 BNIP3 会导致线粒体蛋白酶活性增加, 这表明 BNIP3 可能会促进线粒体中蛋白质的降解来激活线粒体自噬。LC3 是一种自噬标志物, NIX 又称 BNIP3L, 含有一个氨基末端 LC3 相互作用区 (LC3-interacting region, LIR), 可以与分离膜上的 LC3 结合, 使 NIX 能够作为选择性线粒体自噬受体来介导线粒体自噬^[42]。NIX 也可能通过诱导膜电位降低激活 PINK1/Parkin 来介导线粒体自噬; NIX 可以调控 Parkin 的功能, Parkin 也可以对 NIX 进行调控, 即 Parkin 可以泛素化 NIX, 促进其被自噬受体识别, 从而导致线

粒体清除^[57]。FUNDC1 是一种线粒体外膜蛋白, 能够通过 Drp1 和 OPA1 调节线粒体的裂变和融合, 也能够缺氧的条件下诱导线粒体自噬^[58]。

魏思灿等^[59]发现槲皮素可上调脑缺血再灌注损伤大鼠 PINK1 和 Parkin 蛋白表达, 促进线粒体自噬, 维持海马神经元内线粒体正常形态。雷帕霉素可以通过 PI3K/AKT/mTOR 途径上调线粒体自噬相关蛋白的表达, 减轻神经元损伤和线粒体功能障碍, 并改善血管性痴呆大鼠的认知障碍^[60]。过表达 PINK1 还可以抑制线粒体 CytC 的释放并阻止神经元细胞的凋亡^[61]; 过表达 parkin 减少了 β 淀粉样蛋白的积累和受损线粒体的数量, 同时恢复了神经递质合成^[62]。

因此, 通过相关途径恢复线粒体的自噬机制可以有效地改善认知障碍, 线粒体自噬是一种潜在的治疗方案。

2.8 线粒体的运输与认知

线粒体在神经元中的分布也与神经元的功能有关, 它多分布于胞体, 一般需要从胞体运输到对能量需求较多的地方发挥功能; 轴突末端的突触能够通过传递神经冲动来发挥神经系统的功能, 该过程对能量的需求较多, 因此线粒体在突触中的数量对其功能的发挥具有关键作用^[63]。线粒体与远端突触之间的运输依靠微管或微丝进行, 且需要依赖基于微管或微丝的马达蛋白的参与, 马达蛋白利用 ATP 水解所产生的能量驱动自身沿微管或微丝运动。

KIF5 是驱动线粒体在微管中运输的主要运动蛋白, KIF5 的 N-端是具有 ATP 酶活性的运动结构域, 而 C-端是绑定其货物的尾结构域, 其能够附着在线粒体上完成运输过程^[64]。目前在哺乳动物中发现了 Trak1 和 Trak2 蛋白, 在海马神经元中过表达 Trak2 增强了轴突线粒体的运动, 而抑制 Trak1 导致了沿轴突的线粒体运输减少^[65]。相关研究证明这两种蛋白具有 KIF5 结合位点, 可以通过介导 KIF5 的作用来调节线粒体的运输过程, 马达蛋白 KIF5 不能直接连上线粒体, 需要一些中间蛋白来进行连接, 例如线粒体外膜受体 Mrio。Mrio 是一种 Rho-GTP 酶, 已经证明 Mrio 基因突变会损害线粒体的转运, 使远端突触末端的线粒体耗尽^[64]。在哺乳动物中 Mrio 有两个亚型, 即 Mrio1 和 Mrio2; 这两种亚型形成的复合物能够调节海马神经元中线粒体运输, Mrio 的表达水平升高会促进更多的 Trak 参与到线粒体的运输中, 从而促进线粒体的运输^[66]。在线粒体由神经元胞体向轴

突的转运过程中,线粒体的运输需要微丝蛋白及肌球蛋白(Myosin)的共同参与,研究表明线粒体在微丝中的运输主要依靠Myosin II, Myosin II的轻链结合线粒体,重链的马达结构域与微丝结合,从而将线粒体运输到突触小体^[67]。在线粒体的运输中,线粒体的形态结构发生变化(变短),使其更能容易通过口径较小的运输管道而运输到突触中去^[68],其中的复杂机制及其与认知的确切关系需要进一步研究验证,但是通过我们前期观察到的在认知障碍羊的神经突触前膜中线粒体的数量明显少于认知正常羊的现象,可以推测,线粒体的形态变化以及其向突触前膜的运输对于认知功能的调控至关重要。

线粒体在轴突中的转运是维持神经元功能的关键过程,对与认知相关的疾病起重要作用。对AD小鼠的研究发现,在A β 沉积和tau蛋白聚集的早期就已经存在轴突肿胀,轴突肿胀导致大量的与线粒体运输相关蛋白的异常积累,从而损害线粒体在轴突中的运输^[69],这可能是AD早期的病理表现。使用A β 处理的小鼠的线粒体在海马神经元中的运输效率明显降低,突触前蛋白数量也减少,这显示A β 可能通过影响线粒体的运输来造成AD的发生^[69]。因此AD中A β 沉积和tau聚集与线粒体运输具有复杂的关系且需要进一步研究。

2.9 线粒体与认知的量效关系

研究表明,线粒体与认知存在一定的量效关系^[70],少量的线粒体DNA突变可能不会引起临床症状,随着突变线粒体比例增高,患者出现临床表现且严重程度可能和突变比例呈正相关,但相关研究比较少。目前,研究发现通过注入正常的线粒体可以改善受损线粒体的功能,但认知障碍的恢复程度可能与注入的线粒体剂量或数量有关。ZHAO等^[70]分离年轻小鼠(2个月)的肝线粒体,通过静脉将其注射到老年小鼠(18个月)中,每只小鼠注射 10^7 个线粒体,结果表明老年小鼠体内ATP含量增加,ROS水平降低,认知和运动功能也有所改善。将从人类间充质干细胞中分离的线粒体以每只小鼠170 μ g的剂量通过鼻腔给药的方式注入认知障碍模型小鼠体内,发现线粒体缺陷和突触损伤均被修复,小鼠的神经元功能和认知能力均提高^[71]。因此,进一步探讨线粒体与认知间的量效关系,将有助于我们更准确地调控线粒体,进而提高个体认知能力。

2.10 线粒体与其他认知异常表现

AD是一个典型的神经退行性疾病,认知记忆障

碍是其临床表现的特征之一,但认知障碍还包含了个体对来自环境信息的获取、存储、检索和处理过程中某些环节的异常,线粒体的功能异常对这些环节的异常也存在一定的影响。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的特征是认知能力下降,这属于AD发病前的一个过渡阶段,在MCI患者中也会观察到一些与线粒体动力学失调相关的神经病理学变化^[72]。抑制线粒体融合蛋白MFN2的表达,能够改善异常线粒体的形态和改变异常线粒体的分布,从而改善线粒体的功能,这可能成为改善MCI的一个新的治疗方法^[73]。

糖尿病相关认知障碍(diabetes-associated cognitive impairment, DACI)是糖尿病患者神经系统并发症的一部分,DACI是由影响神经元的分子异常,以及支持神经胶质细胞的微血管、大血管功能异常所引起的^[74]。此外,研究表明线粒体功能异常是脑血管病变、胰岛素抵抗、氧化应激、tau高磷酸化及A β 聚集的主要原因,而这些过程也参与DACI过程,因此线粒体缺陷是DACI的一个重要原因。研究发现,通过体内移植血小板衍生线粒体能够恢复线粒体功能和缓解糖尿病模型小鼠海马体中的神经元凋亡,从而改善DACI^[75]。在接受化疗的癌症患者中,大约有75%的患者的记忆力、注意力、处理信息的速度、执行能力和视觉空间能力异常,这种认识缺陷被称为化疗引起的认知缺陷^[71]。ALEXANDER等^[71]发现通过鼻腔给药的方式注入从人类间充质干细胞中分离的线粒体,可以逆转这种化疗引起的认知缺陷。由此可见,除了AD认知障碍外,还有许多其他疾病相关认知紊乱的发生与线粒体的功能密切相关。

3 问题与展望

认知障碍的发病机制非常复杂,还需要更深入的研究来探索线粒体功能与认知障碍之间复杂的内部反应机制和相互间的复杂联系,进而找寻到治疗认知障碍的更有效方法。

有关线粒体对动物认知的影响,还有许多有待更深入的研究:(1)氧化应激和钙紊乱是造成线粒体功能障碍的最主要的两个因素,因此探究两者之间的更为复杂的互作是调节线粒体功能的关键,两者的关系仍有待进一步研究;(2)导致mtDNA突变的因素除了ROS之外还有许多,例如紫外线、电离辐射、

化学物质等, 因此探究它们之间的相互联系将有利于进一步提高mtDNA的转录和翻译效率; (3) 线粒体动力学的相关研究存在一定的局限性, 深入研究线粒体裂变、融合和自噬过程对于维持线粒体的功能正常至关重要; (4) 线粒体的形态变化对其在神经元轴突中的运输起到一定作用, 但相关的研究还比较匮乏, 因此需要进一步研究; (5) 从动物AD模型中得到的结果能否用于人类AD的治疗还有待进一步验证。

参考文献 (References)

- [1] REGOLIN L, VALLORTIGARA G. Rethinking cognition: from animal to minimal [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 564: 1-3.
- [2] 邱小燕, 陈伊珂, 肖雄, 等. 白绒山羊和美利奴羊对颜色和左右空间的认知能力的差异性研究[J]. *畜牧兽医学报*(QIU X Y, CHEN Y K, XIAO X, et al. The difference between white cashmere goats and merino sheep in cognitive abilities for visual and spatial discriminations [J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2018, 49(11): 2384-93.
- [3] CHAPAGAIN D, RANGE F, HUBER L, et al. Cognitive aging in dogs [J]. *Gerontology*, 2018, 64(2): 165-71.
- [4] SORDO L, GUNN-MOORE D A. Cognitive dysfunction in cats: update on neuropathological and behavioural changes plus clinical management [J]. *Vet Rec*, 2021, 188(1): e3.
- [5] QIU X, LEDGER J, ZHENG C, et al. Associations between temperament and gene polymorphisms in the brain dopaminergic system and the adrenal gland of sheep [J]. *Physiol Behav*, 2016, 153: 19-27.
- [6] QIU X Y, XIAO X, LI N, et al. Association of steroid 17-alpha-hydroxylase/17, 20 lyase (CYP17) single nucleotide polymorphism (SNP) 628 and dopamine receptor D2 (DRD2) SNP939 genotypes with sheep reproductive performance [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31: 743-50.
- [7] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging [J]. *Neuron*, 2015, 86(4): 883-901.
- [8] BAE J S, HAN M, SHIN H S, et al. Lycopersicon esculentum extract enhances cognitive function and hippocampal neurogenesis in aged mice [J]. *Nutrients*, 2016, 8(11): 679.
- [9] WANG H, LI Q, TANG H, et al. The activated newborn neurons participate in enriched environment induced improvement of locomotor function in APP/PS1 mice [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7): e01316.
- [10] KOCH R E, JOSEFSON C C, HILL G E. Mitochondrial function, ornamentation, and immunocompetence [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2017, 92(3): 1459-74.
- [11] ROSSI M J, PEKKURNAZ G. Powerhouse of the mind: mitochondrial plasticity at the synapse [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 57: 149-55.
- [12] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363-83.
- [13] FAN P, XIE X H, CHEN C H, et al. Molecular regulation mechanisms and interactions between reactive oxygen species and mitophagy [J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(1): 10-22.
- [14] FINSTERER J. Mitochondrial disorders, cognitive impairment and dementia [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 283(1): 143-48.
- [15] CHIU G S, MAJ M A, RIZVI S, et al. Pifithrin- μ prevents cisplatin-induced chemobrain by preserving neuronal mitochondrial function [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(3): 742-52.
- [16] JACOBS R A, ABOOUF M A, KOESTER-HEGMANN C, et al. Erythropoietin promotes hippocampal mitochondrial function and enhances cognition in mice [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 938.
- [17] TOBORE T O. On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(8): 1527-40.
- [18] DOUIEV L, SOIFERMAN D, ALBAN C, et al. The effects of ascorbate, N-acetylcysteine, and resveratrol on fibroblasts from patients with mitochondrial disorders [J]. *J Clin Med*, 2016, 6(1): 1.
- [19] GAUBA E, CHEN H, GUO L, et al. Cyclophilin d deficiency attenuates mitochondrial F1Fo atp synthase dysfunction via OSCP in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 121: 138-47.
- [20] YOSHIDA N, KATO Y, TAKATSU H, et al. Relationship between cognitive dysfunction and age related variability in oxidative markers in isolated mitochondria of Alzheimer's disease transgenic mouse brains [J]. *Biomedicines*, 2022, 10, 281.
- [21] ZHU W L, ZHENG J Y, CAI W W, et al. Ligustilide improves aging-induced memory deficit by regulating mitochondrial related inflammation in SAMP8 mice [J]. *Aging*, 2020, 12(4): 3175-89.
- [22] JIN J, WANG H, HUA X, et al. An outline for the pharmacological effect of icariin in the nervous system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842: 20-32.
- [23] ZIA A, FARKHONDEH T, POURBAGHER-SHAHRI A M, et al. The role of curcumin in aging and senescence: molecular mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111119.
- [24] BARAZZUOL L, GIAMOGANTE F, CALÌ T. Mitochondria associated membranes (MAMs): architecture and physiopathological role [J]. *Cell Calcium*, 2021, 94: 102343.
- [25] WU Y, WHITEUS C, XU C S, et al. Contacts between the endoplasmic reticulum and other membranes in neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(24): E4859-E67.
- [26] AREA-GOMEZ E, DE GROOF A, BONILLA E, et al. A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 335.
- [27] WATANABE A, MAEDA K, NARA A, et al. Quantitative analysis of mitochondrial calcium uniporter (MCU) and essential MCU regulator (EMRE) in mitochondria from mouse tissues and HeLa cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(4): 811-26.
- [28] BONDARENKO A I, PARICHATIKANOND W, MADREITER C T, et al. UCP2 modulates single-channel properties of a MCU-dependent Ca^{2+} inward current in mitochondria [J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(12): 2509-18.
- [29] TANWAR J, SINGH J B, MOTIANI R K. Molecular machinery regulating mitochondrial calcium levels: the nuts and bolts of mitochondrial calcium dynamics [J]. *Mitochondrion*, 2021, 57: 9-22.

- [30] ZHANG W, WEN J, JIANG Y, et al. L-borneol ameliorates cerebral ischaemia by downregulating the mitochondrial calcium uniporter-induced apoptosis cascade in pMCAO rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(2): 272-80.
- [31] GRANATIERO V, PACIFICI M, RAFFAELLO A, et al. Overexpression of mitochondrial calcium uniporter causes neuronal death [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1681254.
- [32] VENUGOPAL A, IYER M, BALASUBRAMANIAN V, et al. Mitochondrial calcium uniporter as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020, 32(2): 65-71.
- [33] NIKSERESHT Z, AHANGAR N, BADRIKOOHI M, et al. Synergistic enhancing-memory effect of D-serine and RU360, a mitochondrial calcium uniporter blocker in rat model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 409: 113307.
- [34] CALVO-RODRIGUEZ M, HOU S S, SNYDER A C, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2146.
- [35] WU N, ZHANG X, GUAN Y, et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(1): 123-30.
- [36] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-50.
- [37] STOCKBURGER C, ECKERT S, ECKERT G P, et al. Mitochondrial function, dynamics, and permeability transition: a complex love triangle as a possible target for the treatment of brain aging and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(s1): S455-67.
- [38] KENT A C, EL BARADIE K B Y, HAMRICK M W. Targeting the mitochondrial permeability transition pore to prevent age-associated cell damage and neurodegeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6626484.
- [39] WANG H, XU Y, YAN J, et al. Acteoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against β -amyloid-induced cell injury [J]. *Brain Res*, 2009, 1283: 139-47.
- [40] XIA Y, XU H, JIA C, et al. Tanshinone IIA attenuates sevoflurane neurotoxicity in neonatal mice [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(4): 1244-52.
- [41] JOHRI A, CHANDRA A, FLINT BEAL M. PGC-1 α , mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 37-46.
- [42] SHARMA A, BEHL T, SHARMA L, et al. Mitochondrial dysfunction in Huntington's disease: pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(14): 1637-67.
- [43] PARK D R, KIM J S, KIM C K. The effect of SIRT1 protein knock down on PGC-1 α acetylation during skeletal muscle contraction [J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(1): 1-7.
- [44] SHENG B, WANG X, SU B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(3): 419-29.
- [45] ISLAM M T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(1): 73-82.
- [46] LIAO S, CHEN L, SONG Z, et al. The fate of damaged mitochondrial DNA in the cell [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(5): 119233.
- [47] YAN M H, WANG X, ZHU X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 90-101.
- [48] PATRICIA G R, ENRICO A, KRISTEN A S, et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive Parkinsonism [J]. *Nature*, 2021, 599: 650-6.
- [49] SUBRAMANIAM S R, CHESSELET M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 106-107: 17-32.
- [50] LIAN W W, ZHOU W, ZHANG B Y, et al. DL0410 ameliorates cognitive disorder in SAMP8 mice by promoting mitochondrial dynamics and the NMDAR-CREB-BDNF pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(7): 1055-68.
- [51] KANDIMALLA R, REDDY P H. Multiple faces of dynamin-related protein 1 and its role in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(4): 814-28.
- [52] LEE J E, WESTRATE L M, WU H, et al. Multiple dynamin family members collaborate to drive mitochondrial division [J]. *Nature*, 2016, 540(7631): 139-43.
- [53] GAO S, HU J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(1): 62-74.
- [54] XU Y J, MEI Y, QU Z L, et al. Ligustilide ameliorates memory deficiency in APP/PS1 transgenic mice via restoring mitochondrial dysfunction [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4606752.
- [55] REDDY P H, OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 488.
- [56] PRADEEPKIRAN J A, REDDY P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101191.
- [57] KERR J S, ADRIAANSE B A, GREIG N H, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(3): 151-66.
- [58] CHEN M, CHEN Z, WANG Y, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 689-702.
- [59] 魏思灿, 林天来, 黄玲, 等. 槲皮素通过PINK1/parkin通路激活线粒体自噬减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志* (WEI S C, LIN T L, HUANG L, et al. Quercetin activates mitochondrial autophagy via PINK1/parkin pathway to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Chin Journal Physiol*, 2020, 36(12): 2251-7.
- [60] ZHENG G, WANG L, LI X, et al. Rapamycin alleviates cognitive impairment in murine vascular dementia: the enhancement of mitophagy by PI3K/AKT/mTOR axis [J]. *Tissue Cell*, 2021, 69: 101481.
- [61] TASSONE A, MERINGOLO M, PONTERIO G, et al. Mitochondrial bioenergy in neurodegenerative disease: Huntington and Parkinson [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7221.
- [62] IONESCU-TUCKER A, COTMAN C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 107: 86-95.
- [63] TODOROVA V, BLOKLAND A. Mitochondria and synaptic plasticity in the mature and aging nervous system [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2017, 15(1): 166-73.

- [64] MISHRA P, CHAN D C. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics [J]. *J Cell Biol*, 2016, 212(4): 379-87.
- [65] CAI Q, TAMMINENI P. Alterations in mitochondrial quality control in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 24.
- [66] CHEN Y, SHENG Z H. Kinesin-1-syntaphilin coupling mediates activity-dependent regulation of axonal mitochondrial transport [J]. *J Cell Biol*, 2013, 202(2): 351-64.
- [67] BERGER S L, LEO-MACIAS A, YUEN S, et al. Localized myosin II activity regulates assembly and plasticity of the axon initial segment [J]. *Neuron*, 2018, 97(3): 555-70, e6.
- [68] OETTINGHAUS B, SCHULZ J M, RESTELLI L M, et al. Synaptic dysfunction, memory deficits and hippocampal atrophy due to ablation of mitochondrial fission in adult forebrain neurons [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(1): 18-28.
- [69] WANG Z X, TAN L, YU J T. Axonal transport defects in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 1309-21.
- [70] ZHAO Z, YU Z, HOU Y, et al. Improvement of cognitive and motor performance with mitotherapy in aged mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5): 849-58.
- [71] ALEXANDER J F, SEUA A V, ARROYO L D, et al. Nasal administration of mitochondria reverses chemotherapy-induced cognitive deficits [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3109-30.
- [72] SILVA D F, SELFRIDGE J E, LU J, et al. Bioenergetic flux, mitochondrial mass and mitochondrial morphology dynamics in AD and MCI cybrid cell lines [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(19): 3931-46.
- [73] GAN X, WU L, HUANG S, et al. Oxidative stress-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase contributes to mild cognitive impairment-related mitochondrial dysfunction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 75: 230-40.
- [74] AMIN SHAIMAA N. Platelets: the peripheral donor of mitochondria for diabetes-induced cognitive impairment [J]. *Clin Sci*, 2021, 135(4): 593-5.
- [75] MA H, JIANG T, TANG W, et al. Transplantation of platelet-derived mitochondria alleviates cognitive impairment and mitochondrial dysfunction in db/db mice [J]. *Clin Sci*, 2020, 134(16): 2161-75.