

· 综述 ·

阿兹海默症骨骼研究进展

张玲莉¹ 元宇¹ 雷乐^{2*}

1. 华南师范大学, 广东 广州 510631

2. 上海体育学院, 上海 200438

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1399-06

摘要: 阿兹海默症和骨质疏松症都是两种常见的多因素的进行性退行性疾病, 多发于 60 岁以上人群, 流行病学发现二者具有很高的共病率, 但目前对它们之间联系的机制知之甚少。近年来, 通过骨源性细胞和其分泌蛋白的作用, 证明骨骼与其他几个器官系统相互作用, 大脑似乎属于这个相互联系的网络。本文总结国内外大量文献, 发现阿兹海默症患者和动物模型的骨表型以骨密度下降、骨质疏松、骨折为主, 深入探讨阿兹海默症相关的骨骼信号转导, 以及骨骼来源的骨髓间充质干细胞、小胶质细胞、单核细胞、粒细胞集落刺激因子和骨骼相关维生素、micro-RNA 对阿兹海默症的影响。试图为阿兹海默症患者骨质疏松的预防和治疗提供新的理论依据, 为今后筛选基因辅助治疗阿兹海默症提供关键性靶点, 同时也开拓研究阿兹海默症的新思路。

关键词: 阿兹海默症; 骨质疏松症; 骨髓间充质干细胞; 神经小胶质细胞; micro-RNA

Progress in the research of the bone in Alzheimer's disease

ZHANG Lingli¹, YUAN Yu¹, LEI Le^{2*}

1. South China Normal University, Guangdong 510631, China

2. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

* Corresponding author: LEI Le, Email: leile56@126.com

Abstract: Alzheimer's disease and osteoporosis are multifactorial progressive degenerative disorders, mostly occurring in people over 60 years old. Epidemiology research shows that they have high comorbidity rate. However, the mechanism of the interaction between them is known little currently. Recently, it has been demonstrated that the bone interacts with several other organ systems through bone derived cells and their secretory protein. The brain seems to belong to this interconnected network. This paper summarizes a large number of national and international literatures, explores that bone phenotypes in patients with Alzheimer's disease or in animals of Alzheimer's disease model are bone loss, osteoporosis, and fractures, and explores Alzheimer's disease-related signal transduction in bone, as well as the effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, microglia, monocyte, granulocyte colony-stimulating factor, bone related vitamins, and micro-RNA on Alzheimer's disease. The paper tries to provide the new theoretical basis for the prevention and treatment of Alzheimer's patients with osteoporosis, to provide the key targets for the treatment of Alzheimer's disease, and to open a new idea of study of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, osteoporosis, bone marrow-derived mesenchymal stem cells, microglia, micro-RNA

阿兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病, 会导致记忆丧失、认知缺陷和行为变化等全面性痴呆表现。目前主要病理特点是 β 淀粉样蛋白斑块的积聚和过度磷酸化 Tau 蛋白神经原纤维缠结, 但病

因迄今未明。65 岁以前发病者, 称早老性痴呆; 65 岁以后发病者称老年性痴呆。大多数 AD 的发生都是零星起病或以非孟德尔的方式遗传, 和不到 1% 的病例是常染色体显性遗传。零星起病不会显示出家族聚集性, 具有复杂的遗传和环境的相互作用^[1]。

骨是人体的主要结构支架, 骨质疏松症是以骨量下降和骨组织微结构退变为特点的退行性疾病, 脆性增加^[2] 导致的骨折等并发症可致残、致

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81902298); 中国博士后科学基金 (2019T120739, 2019M662962)

* 通信作者: 雷乐, Email: leile56@126.com

死^[3]。骨密度(bone mineral density, BMD)降低及其临床后遗症骨质疏松症是AD患者常见的并发症^[4],出现在疾病早期,未见明显的认知功能下降^[5]。流行病学发现二者具有很高的共病率^[6],但目前对它们之间联系的机制知之甚少。近年来,通过对骨源性细胞和其分泌蛋白的研究,证明骨骼与其他几个器官系统相互作用^[7]。研究表明,大脑似乎属于这个相互联系的网络^[7]。

本文查阅国内外大量文献,总结AD患者和动物模型的骨表型,深入探讨AD相关的骨骼信号转导通路以及骨骼来源的细胞移植和骨骼相关维生素、micro-RNA对AD的影响,试图为AD患者骨质疏松的预防和治疗提供新的理论依据,为今后筛选基因辅助治疗AD提供关键性靶点,同时也开拓研究AD的新思路。

1 阿兹海默症患者的骨骼表型

1.1 骨密度下降

2005年报道,在社区的队列研究中纳入987名社区居民,检测了受试者的股骨颈、股骨大转子和桡骨轴的BMD并跟踪随访8年,发现女性的股骨颈BMD偏低,且与AD发病风险有正相关联系,但在男性结果中并无反映^[8]。性别和年龄是AD发病过程中纳入讨论的重要因素,如果不考虑性别,临床上AD患者的筛查、治疗以及照顾就会受到较大的阻碍^[9]。Rentz等^[10]发现中年女性的所有记忆测试均超过同龄男性,但绝经后女性的记忆略有下降。Loskutova等^[11]发现早期AD患者BMD降低,且与脑萎缩和记忆力下降有关,这表明中枢机制可能导致早期AD患者骨质流失。Loskutova等^[12]对71名早期AD老年患者和69名健康人进行了为期2年的观察性研究,检测受试者的BMD、身体成分、下丘脑体积、血清瘦素、生长激素和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平,初步得出AD患者骨质流失可能与下丘脑的神经退行性萎缩有关。血清素合成减少后hTau小鼠(AD模型的一种)骨骼中的Tau蛋白过度磷酸化,其脑中中色氨酸羟化酶蛋白总体减少,而中缝背核中色氨酸羟化酶阳性细胞减少70%。中缝背核是调节成年骨骼的关键结构,提示基于Tau蛋白的AD小鼠模型中,BMD降低比脑部磷酸化发生得更早^[5]。

1.2 骨质疏松

Zhou等^[13-14]用双能X线(dual-energy X-ray

absorptiometry, DXA)检测了946名60~75岁的中国男性和女性腰椎和髌部的BMD,且纵向持续追踪了5年,通过简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)和日常生活活动能力(assessment of the instrumental activities of daily living, ADL)量表的筛选和测评发现骨质疏松与认知功能衰退成正比,呈现出低BMD,总结出骨质疏松会增加AD起病的风险。Liu等^[15]随后将样本量扩大至1802名AD患者,实验方法一致,追踪观察了6年,得出相同的结论。

1.3 骨折

Liang等^[16]采用Meta分析对AD患者骨折风险进行量化,137986名受试者被纳入队列研究,经过分析发现AD是髌部骨折的一个危险因素。

AD骨骼表型研究多集中于临床研究,主要表现为BMD降低、骨质疏松和骨折风险性增加。上述研究仅从BMD等宏观指标观察性探讨了AD患者骨骼表型,较少涉及到动物和细胞基础实验,因此对于引起BMD降低的骨转换(包含破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成)目前也尚未可知。

2 阿兹海默症相关的骨骼信号转导

多条转导通路参与骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)分化的胞内信号调控,Wnt/ β -catenin信号通路、骨形态发生蛋白信号通路(bone morphogenetic protein signaling pathways, BMPs)等是BM-MSCs向成骨细胞分化的主要途径。

2.1 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt信号通路在脑、骨骼的结构和功能的正常发育和维持中起着至关重要的作用^[17]。Wnt蛋白配体与卷曲蛋白结合受体是激活Wnt信号通路的关键。经典Wnt/ β -catenin信号转导通路是骨骼发育和稳态所必需的通路,在成骨早期,Wnt/ β -catenin信号通路的上调可激活Runx相关转录因子2(runt-related transcription factor 2, Runx2)、锌指结构转录因子(osterix, OSX)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等基因和蛋白的表达,进而促进BM-MSCs向成骨分化^[18-19];在成骨晚期,Wnt/ β -catenin信号的下调又是成骨细胞终末分化和骨钙蛋白表达的关键^[20]。在大脑中,Wnt信号参与轴突引导、成神经细胞迁移和神经元增殖分化,其功能障碍会引发AD^[21]。Dengler-Criss等^[22]发现6到14

月龄雄性 hTau 小鼠(一种 AD 小鼠模型)较之于同窝对照和 C57BL/6 J 对照持续存在低 BMD,骨细胞基因表达显著下调,骨骼重塑受损。且在 hTau 小鼠大脑和神经中,Wnt/ β -catenin 信号通路明显受到抑制。表明 Wnt 信号功能失调可作为 AD 骨骼流失的一个潜在靶点。

Dickkopf1(Dkk1)是 Wnt 信号重要的抑制剂,与骨骼的稳态和骨质疏松密切相关^[17]。在转基因 AD 小鼠的大脑中发现 Dkk1 表达水平增加,提示 Dkk1 可能是骨质疏松症和 AD 共同的潜在危险因素^[23]。

2.2 BMP-Smad 信号通路

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种由多种细胞类型表达的糖磷蛋白,具有促黏附和趋化,类似细胞因子属性,它参与血管生成、细胞凋亡、炎症、氧化应激、髓鞘再生、伤口愈合、骨重建、细胞转移和肿瘤发生^[24]。OPN 是 BMPs 下游成骨细胞相关的 mRNA,能刺激成骨细胞增殖、钙化^[25],也是一种由髓细胞高表达的母细胞免疫调节促炎细胞因子,可调节免疫细胞的迁移、通讯和对脑损伤的反应,在各种神经炎症疾病中发挥重要作用^[26]。

Sun 等^[26]收集 35 例 AD 患者、31 例轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者和 20 例健康受试者的脑脊液和血浆样本,酶联免疫吸附实验分析受试者脑脊液和血浆样本中 OPN 蛋白的表达水平。临床跟踪 3 年后,发现 13 例 MCI 患者转换为 AD,18 例仍为 MCI 患者。AD 和 MCI 患者脑脊液中的 OPN 水平较之于健康受试者显著增加,同时新诊断 AD 患者脑脊液和血浆中 OPN 蛋白水平患者的平均年龄高于慢性患者;纵向实验中当 MCI 患者转换为 AD 后其脑脊液和血浆中 OPN 水平增加。Cheng 等^[27]招募了 98 名 AD 患者和 101 名健康老年人并收集了血浆样本,利用液相芯片技术检测 50 种血浆蛋白,发现 AD 患者血浆中的 OPN 蛋白水平显著高于健康老年人($P < 0.01$)。Wung 等^[24]检测 AD 患者病例样本,发现 59 岁到 93 岁 AD 患者海马中 OPN 表达量显著高于对照组。免疫细胞化学定位 OPN 在锥体神经元的细胞质中。大脑中的 OPN 水平和巨噬细胞浸润有着较强的相关性,主要反映在 OPN 和 A β 斑块之间有紧密的联系。抑制 OPN 的表达后影响 A β 纤维的吸收,表明 OPN 在调节巨噬细胞免疫和抵抗致病 A β 的能力方面有着至关重要的作用^[28]。

3 骨骼来源的细胞对阿兹海默症的影响

3.1 骨髓间充质干细胞

BM-MSCs 是一种具有多向分化能力的成体干细胞,位于骨髓腔内。在一定的微环境或培养条件下,BM-MSCs 可诱导分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、成肌细胞、神经细胞和血管内皮细胞等^[29]。而成骨细胞、骨细胞和破骨细胞的数量和协调活动决定了骨骼重塑和骨量的变化,因此 BMSCs 对骨骼发育和骨转换起着至关重要的作用。

成人 BM-MSCs 能够再生神经细胞,且神经干细胞/祖细胞是治疗中枢神经系统疾病如 AD、帕金森病和亨廷顿病的理想方式^[30]。BM-MSCs 系统移植对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠神经炎症具有免疫调节的作用。Naaldijk 等^[31]对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠进行尾静脉注射 MSCs,分析小胶质细胞组织学、淀粉样蛋白 pE3-A β 斑块数量、胶质和 pE3-A β 斑块大小分布;尾静脉注射 28 d 后小鼠大脑皮层的小胶质细胞数量和大小都减少,且 pE3-A β 斑块在海马中变小。这些研究结果支持 MSCs 移植可能通过免疫调节功能作用于小胶质细胞进而改善 AD 病理的假设。Salem 等^[32]给予 AD 大鼠单次静脉注射 BM-MSCs,观察其 4 个月后疗效,定位受伤的脑区,发现乙酰胆碱转移酶的阳性细胞数量和生存表达显著增加,同时 Seladin-1 和 Nestin 的表达水平也增强。组织病理学检查表明 BM-MSCs 可清除海马淀粉样斑块。在探究 AD 模型中 BM-MSCs 的作用时发现移植 BM-MSCs,增强 Seladin-1 和 Nestin 的表达水平可能通过激活 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路,提示 BM-MSCs 是一种治疗 AD 脑损伤的潜在方法^[33]。Bae 等^[34]研究表明 BM-MSCs 有助于减少 A β 斑块和改善突触传递,从而缓解 AD 前兆的小鼠模型。Lee 等^[35]通过 BM-MSCs 系统移植,发现可以减少 APP/PS1 转基因 AD 小鼠大脑淀粉样蛋白沉积,挽救记忆缺陷。

3.2 小胶质细胞

小胶质细胞可产生形变运动,具有较强的吞噬功能,属于单核吞噬细胞系统的细胞,也是中枢神经系统中神经胶质的干细胞,能分化为星形胶质细胞或少突胶质细胞。神经退行性疾病患者脑内存在大量激活的小胶质细胞,并伴随众多炎症因子的产生^[36]。大量证据表明激活的小胶质细胞是有害的神经元,它们会加重 Tau 蛋白的病理分泌炎症因子,可直接损伤神经元或者通过激活神经毒性星形胶质细胞^[37]。

小胶质细胞是大脑的免疫细胞,在大脑中的增殖和活化,集中在淀粉样斑块周围,是 AD 的一个突

出特征^[37]。而临床上公认这些淀粉样蛋白沉积是AD的主要特征。大多数AD风险基因的高表达和选择性表达都是通过大脑中的小胶质细胞^[37]。在AD转基因小鼠模型中,淀粉样斑块的核心内显示了大量浸润的高度分化和伸长的小胶质细胞^[38]。这些细胞大部分来自骨髓,在体内被淀粉样蛋白40/42亚型特异性吸引,这些新招募的细胞对大脑中的外源性和内源性 β 淀粉样蛋白也表现出特定的免疫反应^[38],并通过吞噬作用参与淀粉样蛋白的清除,从而能够阻止小鼠脑中淀粉样蛋白沉积形成或消除其存在^[39]。提示骨髓来源的小胶质细胞抑制淀粉样蛋白沉积和AD患者老年斑块的形成^[38]。此外,AD小鼠脑内小胶质细胞选择性激活与脑内MSCs移植后CCL5表达升高有关,可溶性CCL5可招募BM-MSCs中的小胶质细胞并激活^[40]。

3.3 单核细胞

单核细胞来源于骨髓中的造血干细胞,作为脾脏和骨髓中的单核细胞的前体细胞处于不同分化阶段和种类,并最终释放入血^[41]。骨髓来源的单核细胞可以减少AD小鼠A β 斑块,已有研究证明单核细胞较之于内源性脑中小胶质细胞具有较强的吞噬功能,由于单核细胞具有浸润损伤区的自然倾向,可作为AD细胞治疗的最佳选择^[42]。在AD转基因小鼠模型中,静脉移植骨髓单核细胞进入APP小鼠后发现其大脑中A β 沉积减少,提示移植骨髓单核细胞预防记忆损伤;即使在DAL小鼠出现认知损伤后进行移植,也能观察到这种效应^[43]。

3.4 粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)

G-CSF动员造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)或BM-MSCs参与提高AD小鼠认知功能,G-CSF治疗作用的关键中介因子是C-X-C趋化因子受体4型/基质细胞衍生因子1(CXCR4/SDF-1),其趋化后参与修复能力细胞的招募。需要指出的是,被动员的HSCs或BM-MSCs都可进入大脑内,但是只有BM-MSCs才可以补充神经谱系细胞,缓解AD小鼠大脑神经病变。提示动员的BM-MSCs通过CXCR4/SDF-1趋化性参与G-CSF治疗、补充神经谱系^[44]。

4 骨骼相关维生素、micro-RNA对阿兹海默症的影响

4.1 维生素K和D

Sato等^[45]在日本一家神经病学和神经精神病

学的医院中收治100例AD女性患者,对应匹配100名健康社区居民,发现AD女性患者体内营养维生素K₁缺乏,会降低骨钙素羧化,进而导致BMD的降低;而AD较严重患者的BMD较低,可能意味着此类患者普遍存在营养不良。阳光不足和营养不良、维生素D缺乏,是导致AD患者BMD下降的重要原因^[46]。低BMD使得AD患者髌部骨折的风险增加,可以通过补充维生素D提高^[46]。Sato等^[47]发现阳光照射对AD女性患者骨质疏松症和维生素D缺乏症的具有改善作用。

4.2 Micro-RNA

Micro-RNA失调是导致神经退行性变的主要原因之一。Gupta等^[48]讨论了miR-9、miR-107、miR-29、miR-34、miR-181、miR-106、miR-146a、miR-132、miR-124a、miR-153在各种神经退行性疾病的发病机制中作用,建议miRNAs作为检测和管理AD的一种更敏感的方法。将大脑和神经中重要的miRNAs和骨骼中重要的miRNAs做一个交叉,发现共同有变化的miRNAs是Let-7f-5p、miR-106b、miR-155、miR-29、miR-181c、miR-30(如图1所示)。

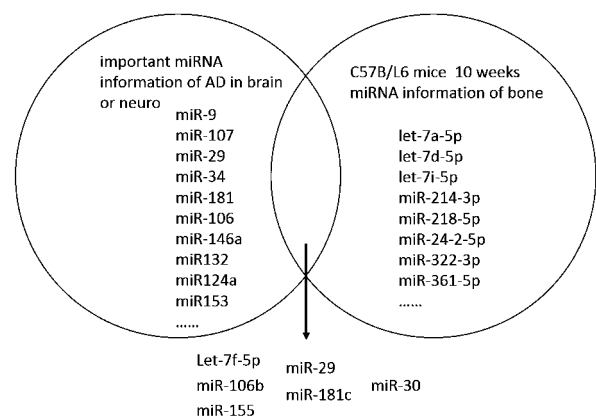


图1 大脑和骨骼交叉 miRNAs

Fig.1 Cross miRNAs between the brain and bone

miRNA修饰的MSCs移植是治疗神经退行性疾病的一种有前景的方法。Caspases-3是micro-RNA Let-7f-5p的靶基因,Han等^[49]研究发现,在AD模型中Let-7f-5p通过Caspase-3促进BM-MSCs存活,在BM-MSCs上调let-7f-5p,降低了caspase-3表达水平从而缓解A β 25-35介导的细胞凋亡;而减少let-7f-5p水平和增加caspase-3表达,MSCs则出现显著早期凋亡。

5 总结

临床认为和 $A\beta$ 关系密切的蛋白质以及 Tau 蛋白异常是引起 AD 病情发展的主因。由于机理不明,AD 还无法治愈,实验室中通过研究转基因小鼠产生高水平的人类淀粉样蛋白,在大脑中出现斑块,但小鼠并不会表现出人类的记忆衰退问题。很多能成功移除小鼠大脑中蛋白斑块的实验药物并不能减轻人类 AD 症状。目前实证上没有任何能有效预防 AD 的方式。

AD 和骨质疏松症都是两种常见的多因素的进行性退行性疾病,与 AD 相关的下丘脑结构改变会改变骨骼重塑的神经和神经体液调节系统,并导致 AD 早期骨量丢失,进一步探讨骨量丢失与 AD 的时间关系可能具有重要的诊断价值。

代谢组学、转录组、表观基因组学、高通量分析技术的分子表达谱有助于筛查和确定 AD 病因、发病机制和关键生物标志物。从临床上揭示 AD 与骨质疏松症的关系,对于了解 AD 的发病机制和制定治疗策略具有重要意义,GWAS 研究 AD 表明可从骨骼出发^[50]。同时进一步研究 AD 在骨量丢失中的作用及其调节机制也具有重要意义。

【参 考 文 献】

- [1] Lista S, O'Bryant SE, Blennow K, et al. Biomarkers in sporadic and familial Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 47(2):291-317.
- [2] 张玲莉,孙忠广,邹军. 运动预防骨质疏松的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(3):368-372.
- [3] Ebeling PR, Daly RM, Kerr DA, et al. Building healthy bones throughout life: an evidence-informed strategy to prevent osteoporosis in Australia [J]. Med J Aust, 2013, 199(7 Suppl):S1.
- [4] Guo X, Tang P, Liu P, et al. Dkk1: A promising molecule to connect Alzheimer's disease and osteoporosis [J]. Med Hypotheses, 2016, 88:30-32.
- [5] Dengler-Criss CM, Smith MA, Wilson GN. Early evidence of low bone density and decreased serotonergic synthesis in the dorsal raphe of a tauopathy model of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 55(4):1605-1619.
- [6] Cornelius C, Koverech G, Crupi R, et al. Osteoporosis and Alzheimer pathology: Role of cellular stress response and hormetic redox signaling in aging and bone remodeling[J]. Front Pharmacol, 2014, 5:120.
- [7] Yuan J, Meloni BP, Shi T, et al. The Potential Influence of Bone-Derived Modulators on the Progression of Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(1):59-70.
- [8] Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2005, 62(1):107-111.
- [9] Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(9):1171-1183.
- [10] Rentz DM, Weiss BK, Jacobs EG, et al. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging [J]. Menopause, 2017, 24(4):400-408.
- [11] Loskutova N, Honea RA, Vidoni ED, et al. Bone density and brain atrophy in early Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(4):777-785.
- [12] Loskutova N, Watts AS, Burns JM. The cause-effect relationship between bone loss and Alzheimer's disease using statistical modeling[J]. Med Hypotheses, 2019, 122:92-97.
- [13] Zhou R, Deng J, Zhang M, et al. Association between bone mineral density and the risk of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2011, 24(1):101-108.
- [13] Zhou R, Zhou H, Rui L, et al. Bone loss and osteoporosis are associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. Curr Alzheimer Res, 2014, 11(7):706-713.
- [15] Liu D, Zhou H, Tao Y, et al. Alzheimer's disease is associated with increased risk of osteoporosis: the Chongqing aging study [J]. Curr Alzheimer Res, 2016, 13(10):1165-1172.
- [16] Liang Y, Wang L. Alzheimer's disease is an important risk factor of fractures: a Meta-analysis of cohort studies [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(5):3230-3235.
- [17] Guo X, Tang P, Liu P, et al. Dkk1: A promising molecule to connect Alzheimer's disease and osteoporosis [J]. Med Hypotheses, 2016, 88:30-32.
- [18] Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling [J]. J Clin Invest, 2006, 116(5):1202-1209.
- [19] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. Nat Med, 2013, 19(2):179-192.
- [20] Zhang L, Tang Y, Zhu X, et al. Overexpression of miR-335-5p promotes bone formation and regeneration in mice [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(12):2466-2475.
- [21] Liu CC, Tsai CW, Deak F, et al. Deficiency in LRP6-mediated Wnt signaling contributes to synaptic abnormalities and amyloid pathology in Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2014, 84:63-77.
- [22] Dengler-Criss CM, Ball HC, Lin L, et al. Evidence of Wnt/ β -catenin alterations in brain and bone of a Tauopathy mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2018, 67:148-158.
- [23] Rosi MC, Luccarini I, Grossi C, et al. Increased Dickkopf-1 expression in transgenic mouse models of neurodegenerative disease[J]. J Neurochem, 2010, 112:1539-1551.
- [24] Wung JK, Perry G, Kowalski A, et al. Increased expression of the remodeling- and tumorigenic-associated factor osteopontin in pyramidal neurons of the Alzheimer's disease brain [J]. Curr Alzheimer Res, 2007, 4(1):67-72.

- [25] 茅文斌, 邵增务. 骨桥蛋白与骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(3): 204-207.
- [26] Sun Y, Yin XS, Guo H, et al. Elevated osteopontin levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:615745.
- [27] Cheng Z, Yin J, Yuan H, et al. Blood-Derived Plasma Protein Biomarkers for Alzheimer's disease in Han Chinese[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:414.
- [28] Rentsendorj A, Sheyn J, Fuchs DT, et al. A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid- β clearance in Alzheimer's models[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67:163-180.
- [29] Myers TJ, Granero-Molto F, Longobardi L, et al. Mesenchymal stem cells at the intersection of cell and gene therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(12):1663-1679.
- [30] Yang YJ, Li XL, Xue Y, et al. Bone marrow cells differentiation into organ cells using stem cell therapy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(13):2899-2907.
- [31] Naaldijk Y, Jäger C, Fabian C, et al. Effect of systemic transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on neuropathology markers in APP/PS1 Alzheimer mice [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2017, 43(4):299-314.
- [32] Salem AM, Ahmed HH, Atta HM, et al. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in management of Alzheimer's disease in female rats [J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(12):1367-1383.
- [33] Yu S, Hei Y, Liu W. Upregulation of seladin-1 and nestin expression in bone marrow mesenchymal stem cell transplantation via the ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways in an Alzheimer's disease model [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5):7443-7449.
- [34] Bae JS, Jin HK, Lee JK, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to the reduction of amyloid- β deposits and the improvement of synaptic transmission in a mouse model of pre-dementia Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(5):524-531.
- [35] Lee JK, Jin HK, Endo S, et al. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid-beta deposition and rescues memory deficits in Alzheimer's disease mice by modulation of immune responses[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(2):329-243.
- [36] 江善青, 段欢, 舒广文, 等. 竹节参多糖对 LPS/D-GalN 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *中药材*, 2019, 42(6):1409-1412.
- [37] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2):459-472.
- [38] Simard AR, Soulet D, Gowing G, et al. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2006, 49(4):489-502.
- [39] Simard AR, Rivest S. Neuroprotective properties of the innate immune system and bone marrow stem cells in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(4):327-335.
- [40] Lee JK, Schuchman EH, Jin HK, et al. Soluble CCL5 derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells and activated by amyloid β ameliorates Alzheimer's disease in mice by recruiting bone marrow-induced microglia immune responses[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(7):1544-1555.
- [41] Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites[J]. *Science*, 2009, 325:612-666.
- [42] Magga J, Savchenko E, Malm T, et al. Production of monocytic cells from bone marrow stem cells: therapeutic usage in Alzheimer's disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(5):1060-1073.
- [43] Kanamaru T, Kamimura N, Yokota T, et al. Intravenous transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells prevents memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2015, 1605:49-58.
- [44] Wu CC, Wang IF, Chiang PM, et al. G-CSF-mobilized bone marrow mesenchymal stem cells replenish neural lineages in Alzheimer's disease mice via CXCR4/SDF-1 chemotaxis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8):6198-6212.
- [45] Sato Y, Honda Y, Hayashida N, et al. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(3):576-581.
- [46] Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease[J]. *Bone*, 1998, 23(6):555-557.
- [47] Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(9):1745.
- [48] Gupta P, Bhattacharjee S, Sharma AR, et al. miRNAs in Alzheimer disease - a therapeutic perspective[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(11):1198-1206.
- [49] Han L, Zhou Y, Zhang R, et al. MicroRNA Let-7f-5p promotes bone marrow mesenchymal stem cells survival by targeting caspase-3 in Alzheimer disease model[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:333.
- [50] Medway C, Morgan K. Review: The genetics of Alzheimer's disease; putting flesh on the bones [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(2):97-105.

(收稿日期: 2019-12-22; 修回日期: 2020-01-07)