

间充质干细胞外泌体通过不同信号通路改善阿尔茨海默病的研究进展

焦庆欣¹, 刘卫平^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院神经外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月22日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是最普遍的痴呆类型, 是一种长期的退行性疾病。在病理学上, 它定义为括 β 淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)沉积形成的老年斑(Senile Plaques, SP)和过度磷酸化Tau蛋白导致的神经原纤维缠结(Neurofibrillary Tangle, NFT)。这会导致神经元死亡, 尤其是在海马体和皮层中。AD作为一种严重危害老年人健康的神经退行性疾病, 目前缺乏有效的根治手段。间充质干细胞外泌体(Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes, MSC-Exos)凭借其独特的生物学特性, 在AD治疗领域展现出巨大的治疗潜力。本文旨在阐述间充质干细胞外泌体调控的关键信号通路及其在AD中的作用, 为AD的治疗研究提供全面且深入的参考。

关键词

阿尔兹海默病, 间充质干细胞外泌体, 信号通路, 机制

Research Progress on the Improvement of Alzheimer's Disease by Mesenchymal Stem Cell Exosomes through Different Signaling Pathways

Qingxin Jiao¹, Weiping Liu^{2*}

¹Graduate Work Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 22nd, 2025

*通讯作者。

文章引用: 焦庆欣, 刘卫平. 间充质干细胞外泌体通过不同信号通路改善阿尔茨海默病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1330-1336. DOI: 10.12677/acm.2025.1551498

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most prevalent type of dementia, representing a long-term degenerative condition. Pathologically, it is characterized by the formation of senile plaques (SP) due to the deposition of amyloid- β ($A\beta$) and neurofibrillary tangles (NFT) caused by hyperphosphorylated tau protein. These pathological changes lead to neuronal death, particularly in the hippocampus and cortex. As a neurodegenerative disease that severely threatens the health of the elderly, AD currently lacks effective curative treatments. Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes (MSC-Exos) demonstrate significant therapeutic potential in the field of AD treatment due to their unique biological properties. This article aims to elucidate the key signaling pathways regulated by MSC-Exos and their role in AD, providing a comprehensive and in-depth reference for AD treatment research.

Keywords

Alzheimer's Disease, Mesenchymal Stem Cell Exosomes, Signaling Pathways, Mechanisms

Copyright © 2025 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)是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病,主要表现为记忆障碍、失语(语言功能受损)、失用(无法执行熟悉的动作)、失认(无法识别熟悉的人或物)、视空间技能损害(如难以判断距离和方向)、执行功能障碍(如计划和组织能力下降)以及人格和行为改变等全面性痴呆症状[1]。近些年研究进一步揭示了 AD 的多因素致病网络,核心假说仍围绕 $A\beta$ 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化,但新发现强调了神经炎症、血脑屏障功能障碍、氧化应激、突触功能障碍、遗传因素、线粒体代谢异常、自噬及脑肠轴微生物群异常的关键作用[2]。抗胆碱酯酶抑制剂和抗谷氨酰胺能药物是目前被批准使用的两类药物,主要包括多奈哌齐、美金刚、加兰他敏、卡巴拉汀,但药物治疗是基于症状的,而不是治愈性的,主要是限制认知症状和痴呆的行为和心理症状的进展[3]。目前,脂质体及外泌体治疗、基因编辑治疗、免疫疗法等仍在调查和研究中,因此,积极探索和开发有效的 AD 治疗方法已迫在眉睫[4]。

间充质干细胞(MSC)是目前研究较为广泛的干细胞, MSC 易于分离并且很容易在培养皿中生长,其分化潜力以及旁分泌作用使其成为组织修复的关键选择。MSC 衍生的外泌体(MSC-Exos)可以概括 MSC 的生物学潜力,间充质干细胞外泌体(Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes, MSC-Exos)作为一种无细胞治疗工具,凭借其纳米级尺寸、低免疫原性及高效生物活性分子递送能力,展现出比间充质干细胞更显著的神经保护潜力[5]。研究表明, MSC-Exos 可通过清除 $A\beta$ 沉积、抑制神经炎症、减轻氧化应激及促进神经再生等多重机制改善 AD 动物模型的认知功能[6]。

2. 外泌体调控的关键信号通路及其在 AD 中的作用

2.1. NF- κ B 炎症通路

在 AD 发病过程中,慢性炎症反应始终贯穿整个病程。NF- κ B 炎症通路是细胞响应外界刺激(如病原

体、细胞因子或氧化应激)的核心信号传导网络, NF- κ B 的激活在参与炎症反应的基因转录中至关重要, 其核心分子为核因子 κ B (NF- κ B) 转录因子家族(如 p50/p65 异二聚体)。静息状态下, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B 结合并滞留于胞质; 当细胞通过 Toll 样受体(TLR)、肿瘤坏死因子(TNF)受体或白细胞介素-1 (IL-1)受体等感知炎症信号后, I κ B 激酶(IKK)复合体被激活, 磷酸化 I κ B 并促使其泛素化降解, 释放 NF- κ B 进入细胞核, 启动促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)、趋化因子及抗凋亡蛋白的转录, 放大炎症反应[7]。中枢神经系统(CNS)中 NF- κ B 的激活触发多细胞反应和基因反式激活, 这与神经退行性疾病的发生和发展错综复杂。多种内外源性刺激源可通过触发 NF- κ B 信号通路的活化, 进而促进神经胶质网络中炎症介质的转录调控及活性氧簇的过量生成[8]。在 AD 中, A β 肽和 tau 聚集体的持续过度细胞外积累诱导神经元细胞内 Ca²⁺增加、NF- κ B 激活、ROS 释放、诱导一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮(NO)伴随小胶质细胞激活。神经胶质细胞和神经细胞都上调 NF- κ B 介导的兴奋性毒性谷氨酸、炎性细胞因子和促进神经元损伤的氧化应激合成。神经病理学研究表明, A β 聚集体可激活邻近星形胶质细胞内 NF- κ B 信号级联反应, 促进活性氧簇及炎症介质的过量生成。这种异常激活状态在胶质-神经元交互网络中形成自我维持的病理环路: 活化的小胶质细胞及邻近星形胶质细胞通过持续性分泌促炎因子, 进一步加剧神经元内环境稳态失衡, 最终引发突触传递异常、程序性细胞死亡及阿尔茨海默病病理特征的进行性恶化。实验证据显示, 该病理级联反应的强度与淀粉样斑块负荷呈显著正相关[9]。

miR-146a 是一种抗炎 microRNA, 通过抑制白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)来下调 NF- κ B 活性[10]。Nakano M 等人的研究揭示了骨髓来源的间充质干细胞外泌体(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Exosomes, BMSC-Exos)通过将 miR-146a 转移到星形胶质细胞中来改善 AD 模型中认知障碍。体外实验表明, BM-MSCs 分泌的外泌体 miR-146a 被星形胶质细胞吸收, 在星形胶质细胞中观察到 miR-146a 水平升高和 NF- κ B 水平降低[11]。因此, NF- κ B 炎症通路被认为是外泌体调节 AD 免疫失衡的重要炎症通路, 能够积极参与炎症反应并影响其结果, 为 AD 治疗开辟了新的思路。

2.2. 氧化应激通路

在 AD 患者的脑组织中, 由于线粒体功能障碍及脂质过氧化反应增强等原因, 抗氧化防御系统发生紊乱, 导致细胞内氧化应激水平升高。氧化应激通路是细胞在活性氧(ROS, 如超氧阴离子、过氧化氢)过量积累时触发的防御与损伤响应机制, Nrf2-ARE 通路是防御氧化应激的内在机制。Nrf2 是一种转录因子, 可诱导大量细胞保护和解毒基因, 在维持细胞氧化还原稳态和调节炎症反应中起关键作用。有许多证据强调了 Nrf2-ARE 通路在神经退行性疾病中的保护作用, 因为它可以减少氧化应激和神经炎症[12]。在 AD 大脑中观察到转录因子 Nrf2 (核因子 - 红细胞 2-p45 衍生因子 2)及其驱动基因(NQO1、HO-1 和 GCLC)的表达下降, 以及 Nrf2 相关通路的改变[13]。Keap1 是细胞内外源性物质和氧化应激的优秀氧化还原传感器。静息状态下, Keap1 结合 Nrf2 并促进其泛素化降解; 当 ROS 或亲电物质攻击 Keap1 时, Nrf2 释放并入核激活抗氧化反应元件(ARE), 驱动谷胱甘肽合成酶(如 GCLC)、超氧化物歧化酶(SOD)及解毒酶(如 HO-1、NQO1)的表达, 恢复氧化还原平衡[14]。

Han Wang 等人的研究表明, MSC-Exos 治疗改善了在细胞模型或 APP/PS1 转基因小鼠中观察到的海马神经元缺陷, 并且治疗机制与体外和体内的 Nrf2 防御系统相关, 表明 MSC-Exos 可以作为治疗 AD 的功能性纳米治疗剂[15]。

2.3. 神经营养因子通路

神经营养因子表达的改变, 特别是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的改

变与 AD 的发展有关[16]。BDNF 属于神经营养蛋白家族, 对中枢和周围神经系统的正常发育很重要, 在神经元的发育、生存和功能中起着重要作用[17]。它调节神经传递, 促进突触生长并调节突触可塑性 BDNF 在维持神经元稳态以及通过谷氨酸活性依赖性途径发育突触和增强其功能方面发挥着重要作用[18]。神经营养因子 BDNF 在中枢神经系统内呈现广泛分布特征, 其中前额叶皮质与海马区呈现显著表达优势。神经科学研究证实, 该神经营养因子通过调控突触效能和神经发生过程, 对高级认知功能的维持具有关键作用。值得注意的是, AD 患者海马区 BDNF 水平下降与记忆损害程度呈现显著相关性[19]。BDNF 表达降低与 A β 积累、tau 磷酸化、神经元凋亡和神经炎症有关[20], 这进一步支持 BDNF 作为 AD 诊断生物标志物和治疗靶点的潜力。

Dong Peng 等人[21]的研究表明, 载有 miR-206-3p 拮抗素(MSC-EVs-anta)的间充质干细胞衍生的工程细胞外囊泡, 通过鼻内给药递送可改善 AD 认知障碍。从机制上讲, MSC-EVs-anta 在 AD 小鼠中显著上调脑源性神经营养因子(BDNF), 并激活 BDNF/TrkB 信号通路。Sen Liu 等人[22]的研究阐明通过侧脑室注入 BMSC-Exos 处理模型小鼠海马中小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活受到抑制, 伴有 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、A β 1-42 和 p-Tau 的表达降低, 突触相关蛋白和 BDNF 的蛋白表达上调。还发现 BDNF 丰度与神经胶质细胞活化标志物和炎症细胞因子 A β 1-42 和 p-tau 的表达呈负相关。其机制可能参与神经胶质激活及其相关神经炎症和 BDNF 相关海马神经病理变化的调节。

2.4. 自噬通路

自噬(Autophagy)是细胞通过形成双层膜结构的自噬体包裹胞内受损组分(如异常蛋白、衰老细胞器或病原体), 并将其转运至溶酶体降解再利用的保守过程, 在能量应激、清除有害物质及维持细胞稳态中发挥核心作用; 其关键步骤由 ULK1 复合物启动, Beclin-1 调控自噬体形成, LC3 脂化参与膜延伸, 并受 mTOR (抑制)和 AMPK (激活)动态调控, 异常自噬与神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)、癌症(促存活或促死亡双重角色)及免疫紊乱密切相关[23]。由 A β 1-42 和 p-tau 引起的线粒体自噬缺陷是 AD 进展和记忆丧失的主要因素[24], 线粒体自噬缺陷和线粒体功能障碍阻碍了 ATP 的产生, 从而诱导 AMPK 激活(p-AMPK)。AMPK 激活通常会导致过度的线粒体裂变[25], 并在恶性循环中进一步减少 ATP 的产生。p-AMPK 的过度激活会诱导 tau 磷酸化, 这对 A β 1-42 寡聚体的突触毒性作用至关重要[26]。过度激活的 mTOR 是 AD 的可能原因, 受各种上游信号级联的调节, 如 GSK3、AMPK (PI3-K)/Akt 和 IGF-1。还观察到许多疾病, 如线粒体功能障碍、自身免疫和癌症, 都会影响这些通路, 导致 mTOR 不受控制地刺激并导致 tau 蛋白过度磷酸化。这种现象导致 NFT 和成对螺旋丝(PHF)的形成, 这是 AD 的典型症状。此外, 由于 mTOR 激活直接抑制自噬, 也会形成 A β 斑块, 诱导 tau 蛋白过度磷酸化和 mTOR 活性, 从而增强 AD 的进展[27]。

相关研究提供的证据表明, MSC-Exos 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路和相关信号通路调节自噬, 促进 A β 降解, 调节免疫力并导致记忆和神经功能障碍的改善。此外, MSC-Exos 调节 microRNA 以改善 AD 发病机制。在这种情况下, 揭示了外泌体与自噬通路之间存在密切联系并在 AD 病程进展中起到重要作用, MSC-Exos 可以被认为是治疗 AD 的潜在治疗选择[28]。

2.5. Wnt/ β -Catenin 信号通路

在多细胞生物中, Wnt 蛋白控制干细胞和祖细胞的更新和分化, 以调节胚胎发育、成体组织稳态和组织再生。由 β -catenin 在细胞内转导的经典 Wnt 信号转导缺陷与发育障碍、退行性疾病和癌症有关[29]。中枢神经系统内, Wnt/ β -catenin 信号通路不仅对神经细胞生存和神经形成过程具有关键调控作用, 还参与调控突触动态可塑性, 并维持血脑屏障的结构与功能完整性。该通路的功能活化可有效抑制 A β 的异

常沉积,并调控 tau 蛋白的磷酸化稳态。值得注意的是,在 AD 病理进程中,该信号系统的功能受到多因素介导的显著抑制。研究表明,其活性降低与淀粉样斑块形成、神经纤维缠结积累及神经炎症反应均存在显著相关性。因此,针对该通路的靶向调控可能为开发 AD 治疗策略提供新的方向,通过分子干预恢复其生理功能有望成为神经退行性疾病治疗领域的重要突破口。Wnt/ β -catenin 信号通路是调节细胞增殖、迁移和分化的重要通路,Wnt 蛋白是哺乳动物成体干细胞的关键驱动因素。研究表明,失调的 Wnt/ β -catenin 信号转导在 AD 的发病机制中起重要作用[30]。当 Wnt 与卷曲(Fz)和低密度脂蛋白相关蛋白(LRP)受体结合时,细胞质蛋白 Dishevelled (Dvl)被募集到膜上。Fz 激活 Dvl 导致糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)的抑制,GSK-3 是一种磷酸化 β -catenin 的激酶,标记其被蛋白酶体途径降解。Fz 对 GSK-3 的抑制导致 β -catenin 稳定,使蛋白质易位到细胞核,与 T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)转录因子家族结合,并调节 Wnt 靶基因的表达[31]。

目前的研究表明,BMSC-Exos 通过将 miR-29c-3p 携带到神经元中以靶向 BACE1 并激活 Wnt/ β -catenin 通路来改善 AD。BMSC-Exos 可被神经元细胞内化,然后释放其携带的 miR-29c-3p,上调神经元中 miR-29c-3p 的表达。miR-29c-3p 的上调抑制 BACE1,然后激活 Wnt/ β -catenin 通路,降低 A β 1-42 和炎症细胞因子(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)的水平,从而在 AD 的治疗中发挥治疗作用[32]。综上所述,Wnt/ β -catenin 信号通路在神经元分化、存活以及突触传递等功能中发挥关键作用。

3. 小结

外泌体作为细胞间信息传递的关键载体,通过调控多种信号通路在 AD 的病理进程和神经保护中扮演“双刃剑”角色。在 AD 中,外泌体可通过传递病理性分子(如 A β 、磷酸化 tau 蛋白、促炎因子)加剧神经退行性变;例如,小胶质细胞外泌体激活 NF- κ B 通路放大炎症反应,神经元外泌体通过内吞体-溶酶体通路扩散 A β 和 tau 病理,而 Wnt/ β -catenin 通路的抑制则促进 tau 过度磷酸化。相反,间充质干细胞或星形胶质细胞来源的外泌体可通过递送保护性分子(如 miR-146a、BDNF、抗氧化酶)激活 PI3K/Akt、Nrf2 等通路,增强自噬、抑制炎症并修复突触功能。此外,外泌体携带的 A β 42、pTau 及特定 miRNA(如 miR-132)可作为早期诊断标志物,而工程化外泌体靶向递送 siRNA 或神经营养因子为 AD 治疗提供了新方向。然而,外泌体的异质性、血脑屏障穿透效率及潜在毒性仍需进一步研究。未来需结合多组学分析和精准递送技术,解析特定细胞来源外泌体的信号调控网络,以开发基于通路干预的 AD 治疗策略。

参考文献

- [1] Testo, A.A., Roundy, G. and Dumas, J.A. (2024) Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. In: Kidd, E.J. and Newhouse, P.A., Eds., *Neurobiology of Alzheimer's Disease*, Springer, 181-195. https://doi.org/10.1007/7854_2024_527
- [2] Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J. and Chen, L. (2024) Recent Advances in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Clinical Trials and New Drug Development Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
- [3] Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., et al. (2022) Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
- [4] Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>
- [5] Zhang, Z.G., Buller, B. and Chopp, M. (2019) Exosomes—Beyond Stem Cells for Restorative Therapy in Stroke and Neurological Injury. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 193-203. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0126-4>
- [6] Lotfy, A., AboQuella, N.M. and Wang, H. (2023) Mesenchymal Stromal/Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes in Clinical Trials. *Stem Cell Research & Therapy*, **14**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>
- [7] Wan, F. and Lenardo, M.J. (2009) The Nuclear Signaling of NF- κ B: Current Knowledge, New Insights, and Future

- Perspectives. *Cell Research*, **20**, 24-33. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.137>
- [8] Camandola, S. and Mattson, M.P. (2007) NF- κ B as a Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **11**, 123-132. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.2.123>
 - [9] Srinivasan, M. and Lahiri, D.K. (2015) Significance of NF- κ B as a Pivotal Therapeutic Target in the Neurodegenerative Pathologies of Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **19**, 471-487. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.989834>
 - [10] Kubota, K., Nakano, M., Kobayashi, E., Mizue, Y., Chikenji, T., Otani, M., *et al.* (2018) An Enriched Environment Prevents Diabetes-Induced Cognitive Impairment in Rats by Enhancing Exosomal miR-146a Secretion from Endogenous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *PLOS ONE*, **13**, e0204252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204252>
 - [11] Nakano, M., Kubota, K., Kobayashi, E., Chikenji, T.S., Saito, Y., Konari, N., *et al.* (2020) Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Cognitive Impairment in an Alzheimer's Disease Model by Increasing the Expression of MicroRNA-146a in Hippocampus. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 10772. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67460-1>
 - [12] Buendia, I., Michalska, P., Navarro, E., Gameiro, I., Egea, J. and León, R. (2016) Nrf2-ARE Pathway: An Emerging Target against Oxidative Stress and Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **157**, 84-104. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.003>
 - [13] Osama, A., Zhang, J., Yao, J., Yao, X. and Fang, J. (2020) Nrf2: A Dark Horse in Alzheimer's Disease Treatment. *Ageing Research Reviews*, **64**, Article ID: 101206. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101206>
 - [14] Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A. and Dulak, J. (2016) Role of Nrf2/HO-1 System in Development, Oxidative Stress Response and Diseases: An Evolutionarily Conserved Mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 3221-3247. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2223-0>
 - [15] Wang, H., Liu, Y., Li, J., Wang, T., Hei, Y., Li, H., *et al.* (2021) Tail-Vein Injection of MSC-Derived Small Extracellular Vesicles Facilitates the Restoration of Hippocampal Neuronal Morphology and Function in APP / PS1 Mice. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00620-y>
 - [16] Ventriglia, M., Zanardini, R., Bonomini, C., Zanetti, O., Volpe, D., Pasqualetti, P., *et al.* (2013) Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Different Neurological Diseases. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 901082. <https://doi.org/10.1155/2013/901082>
 - [17] Binder, D.K. and Scharfman, H.E. (2004) Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors*, **22**, 123-131. <https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
 - [18] Lu, B., Nagappan, G., Guan, X., Nathan, P.J. and Wren, P. (2013) BDNF-Based Synaptic Repair as a Disease-Modifying Strategy for Neurodegenerative Diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**, 401-416. <https://doi.org/10.1038/nrn3505>
 - [19] Ng, T.K.S., Ho, C.S.H., Tam, W.W.S., Kua, E.H. and Ho, R.C. (2019) Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 257. <https://doi.org/10.3390/ijms20020257>
 - [20] Wang, Z., Xiang, J., Liu, X., Yu, S.P., Manfredsson, F.P., Sandoval, I.M., *et al.* (2019) Deficiency in BDNF/TrkB Neurotrophic Activity Stimulates δ -Secretase by Upregulating C/EBP β in Alzheimer's Disease. *Cell Reports*, **28**, 655-669.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.054>
 - [21] Peng, D., Liu, T., Lu, H., Zhang, L., Chen, H., Huang, Y., *et al.* (2024) Intranasal Delivery of Engineered Extracellular Vesicles Loaded with miR-206-3p Antagomir Ameliorates Alzheimer's Disease Phenotypes. *Theranostics*, **14**, 7623-7644. <https://doi.org/10.7150/thno.103596>
 - [22] Liu, S., Fan, M., Xu, J., Yang, L., Qi, C., Xia, Q., *et al.* (2022) Exosomes Derived from Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cells Alleviate Cognitive Decline in AD-Like Mice by Improving BDNF-Related Neuropathology. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02393-2>
 - [23] Cui, M., Yoshimori, T. and Nakamura, S. (2022) Autophagy System as a Potential Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases. *Neurochemistry International*, **155**, Article ID: 105308. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105308>
 - [24] Fang, E.F., Hou, Y., Palikaras, K., Adriaanse, B.A., Kerr, J.S., Yang, B., *et al.* (2019) Mitophagy Inhibits Amyloid- β and Tau Pathology and Reverses Cognitive Deficits in Models of Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, **22**, 401-412. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0332-9>
 - [25] Toyama, E.Q., Herzig, S., Courchet, J., Lewis, T.L., Losón, O.C., Hellberg, K., *et al.* (2016) AMP-Activated Protein Kinase Mediates Mitochondrial Fission in Response to Energy Stress. *Science*, **351**, 275-281. <https://doi.org/10.1126/science.aab4138>
 - [26] Mairet-Coello, G., Courchet, J., Pieraut, S., Courchet, V., Maximov, A. and Polleux, F. (2013) The CAMKK2-AMPK Kinase Pathway Mediates the Synaptotoxic Effects of A β Oligomers through Tau Phosphorylation. *Neuron*, **78**, 94-108. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.003>

- [27] Mueed, Z., Tandon, P., Maurya, S.K., Deval, R., Kamal, M.A. and Poddar, N.K. (2019) Tau and mTOR: The Hotspots for Multifarious Diseases in Alzheimer's Development. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article 1017. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01017>
- [28] Ebrahim, N., Al Saihati, H.A., Alali, Z., Aleniz, F.Q., Mahmoud, S.Y.M., Badr, O.A., *et al.* (2024) Exploring the Molecular Mechanisms of MSC-Derived Exosomes in Alzheimer's Disease: Autophagy, Insulin and the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **176**, Article ID: 116836. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116836>
- [29] Maurice, M.M. and Angers, S. (2025) Mechanistic Insights into Wnt- β -Catenin Pathway Activation and Signal Transduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **26**, 371-388. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00823-y>
- [30] Jia, L., Piña-Crespo, J. and Li, Y. (2019) Restoring Wnt/ β -Catenin Signaling Is a Promising Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease. *Molecular Brain*, **12**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0525-5>
- [31] Maguschak, K.A. and Ressler, K.J. (2012) A Role for Wnt/ β -Catenin Signaling in the Neural Mechanisms of Behavior. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **7**, 763-773. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9350-7>
- [32] Sha, S., Shen, X., Cao, Y. and Qu, L. (2021) Mesenchymal Stem Cells-Derived Extracellular Vesicles Ameliorate Alzheimer's Disease in Rat Models via the MicroRNA-29c-3p/BACE1 Axis and the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Aging*, **13**, 15285-15306. <https://doi.org/10.18632/aging.203088>