

## 阿尔茨海默病疾病修饰药物研发述评

吕继辉

100095 北京老年医院老年认知障碍诊疗中心(精神心理二科)

通信作者: 吕继辉, Email: lvjihui@139.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.11.001

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经系统变性疾病之一,疾病负担沉重。目前AD发病机制未明,缺乏能够逆转或延缓疾病进展的疾病修饰药物。现阐述基于AD主要发病机制学说的疾病修饰药物研究,包括以A $\beta$ 、tau或其他生物标志物为靶点及老药新用的药物试验。其中,绝大部分药物试验终止于研发或临床试验进程的某一阶段,也有一些正在进行。AD发病机制研究与疾病修饰药物研发之间是互相促进和验证的关系,基础研究的突破有可能为药物研发带来新的希望,而某个方向药物试验的成败又是对其理论基础的检验。从探索AD致病机制,到研发疾病修饰药物,至广泛临床应用的道路仍然漫长。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 发病机理; 药物修饰治疗; 综述

**基金项目:** 首都卫生发展科研专项项目(首发2020-2-2191)

### Review on research of disease-modifying pharmacological therapy for Alzheimer disease Lyu Jihui

Center for Cognitive Disorders, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China

Corresponding author: Lyu Jihui, Email: lvjihui@139.com

**【Abstract】** Alzheimer disease (AD) is one of the most common neurodegenerative disease with a heavy disease burden. At present, the pathogenesis of AD is unknown. Therefore, there is a lack of disease modifying medicines that can reverse or delay the progress of AD. This paper describes the research on disease modifying pharmacological therapy based on the theory of main pathogenesis of AD. It includes the research using A $\beta$ , tau or other biomarkers as targets and new clinical trials of old medicines. Among them, most trials terminated at a certain stage of the drug research and development process or clinical trial process, and some are still ongoing. The relationship between AD pathogenesis research and disease modifying therapy is mutual promotion and verification. The breakthrough of basic research may bring new hope to drug research and development. At the same time, the success or failure of clinical trial in a certain direction is a test of its theoretical basis. There is still a long way to go from the research on the pathogenesis of AD to the development of disease modifying medicines, and then to their widely clinical use.

**【Key words】** Alzheimer disease; Pathogenesis; Disease-modifying pharmacological therapy; Review

**Fund program:** Capital Funds for Health Improvement and Research (2020-2-2191)

AD是发生于老年期和老年前期,以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经系统变性疾病,主要表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算能力损害、人格和行为改变等<sup>[1]</sup>。AD通常呈持续性、进行性发展,最终导致患者残疾乃至死亡。AD的发病机制尚不明确,因而缺乏特异性的预防和治疗措施。目前临床应用的主要是对症治疗药物,包括胆碱酯酶抑制剂(AchEI)和美金刚,以及控制精神行为症状的药物。AchEI包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏

等,通过减少突触间隙中乙酰胆碱的降解来促进神经传递。美金刚是一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor Anti-N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)离子通道拮抗剂,通过调节钙离子进入神经元和对抗谷氨酸诱导的兴奋毒性起到治疗作用。这些药物可以在一定程度上控制AD患者的症状,但不能影响AD的病理进程。

AD患病率随着年龄增长而升高,世界范围内人口老龄化加速导致AD患者数量增多。据估计美

国65岁以上的人群中AD患者数量为620万<sup>[2]</sup>,中国60岁以上的AD患者数量为983万<sup>[3]</sup>。AD对社会和家庭造成沉重的经济负担和照料负担,亟需能够有效抑制或逆转病理进程的疾病修饰治疗手段。近年有关AD生物标志物、发病机制、早期诊断等方面的深入研究取得一定进展,针对AD病理物质和神经损害的药物研发也从多个角度不断尝试。当药物能够延迟潜在的病理或病理生理学过程时,可认为具有疾病修饰作用<sup>[4-5]</sup>。现对基于AD主要发病机制的AD疾病修饰治疗药物研发作一阐述。

AD的典型病理学特征是 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )异常沉积形成的斑块和tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结,而且两者神经毒性的途径可能存在相互关联<sup>[6-7]</sup>。因此,A $\beta$ 和tau不仅是AD生物学标准ATN诊断框架和病情严重程度评价的重要指标,也是AD疾病修饰药物开发的主要靶点<sup>[8]</sup>。除了AD的核心病理特征A $\beta$ 、tau和小胶质细胞,血脑屏障、脑的胶质细胞和其他清除系统、外周免疫系统,胃肠道微生物等也可能参与疾病的发生发展<sup>[9]</sup>。所以,基于AD相关神经递质、神经丝蛋白、突触相关蛋白、肠道微生物、免疫指标、基因编辑等方面的生物标志物和干预手段研究正在从不同的角度和层面进行探索,任何基础研究的突破都可能为药物研发指引方向。

### 一、以A $\beta$ 为靶点的药物研发

A $\beta$ 是一种主要由42个(A $\beta_{42}$ )或40个氨基酸(A $\beta_{40}$ )组成的多肽,由位于神经细胞膜上的淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 $\beta$ 淀粉样前体蛋白裂解酶(beta-site APP cleaving enzyme, BACE, 简称 $\beta$ 分泌酶)和 $\gamma$ 分泌酶(一种以早老素-1为催化结构域的多结构域蛋白质)剪切生成。低浓度的A $\beta$ 对未分化、不成熟的神经元有营养作用,但高水平的A $\beta_{42}$ 易聚集沉积在神经细胞外,形成AD典型的特征性病理物质——老年斑。长久以来,A $\beta$ 在AD的发病机制中的作用已经被众多基因、生物标志物和病理研究所证实,以A $\beta$ 斑块为核心的淀粉样蛋白级联假说始终占主导地位。近年体内和体外研究均证实可溶性A $\beta$ 寡聚体是主要的神经毒性物质,它通过复杂的分子机制导致神经细胞凋亡<sup>[10]</sup>。在AD患者出现首发症状之前数年,大脑中已经出现A $\beta$ 病理性沉积,A $\beta$ 是AD疾病谱必要的诊断条件。

#### (一)抑制A $\beta$ 的产生

生理过程中大部分APP由 $\alpha$ 分泌酶和 $\gamma$ 分泌

酶剪切产生可溶性的P3片段,少部分APP经 $\beta$ 分泌酶和 $\gamma$ 分泌酶作用裂解为A $\beta$ ,两种途径处于动态平衡之中。因此 $\alpha$ 分泌酶活性增强剂、 $\beta$ 分泌酶抑制剂和 $\gamma$ 分泌酶活性调节剂一直是药物治疗研究靶点<sup>[11]</sup>。 $\alpha$ 分泌酶活性增强剂如植物提取物表没食子儿茶素-没食子酸酯、苔藓虫素等已经体外实验或动物实验证实可以激活 $\alpha$ 分泌酶,但提取困难等原因使其临床应用受限。毒蕈碱样乙酰胆碱受体激动剂能够刺激 $\alpha$ 分泌酶活性。2021年11月Cell杂志报道安全性较好的毒蕈碱M1受体激动剂HTL9936有可能成为AD的备选药物,有潜在开发价值<sup>[12]</sup>。

数个 $\beta$ 分泌酶和 $\gamma$ 分泌酶抑制剂曾进入II期和III期临床试验,但均因某些原因终止,尚无成药获批。 $\beta$ 分泌酶抑制剂有维罗司他(verubecestat)、拉贝司他(ianabecestat)和LY3202626。它们在健康受试者和前驱、轻中度AD患者的试验结果中表明显著降低了A $\beta$ 的生成;但在II或III期临床试验中,未能减缓认知能力下降,甚至部分AD受试者出现某些认知域功能恶化,加上体重减轻、头发变色、精神问题、肝功能损害等不良事件,最终宣告失败<sup>[13-14]</sup>。 $\gamma$ 分泌酶抑制剂Avagacestat和Semagacestat因为疗效问题和导致皮肤癌的不良作用而失败<sup>[13]</sup>。非甾体抗感染药R-氟比洛芬曾被发现可以作为 $\gamma$ 分泌酶调节剂减少A $\beta_{42}$ 的产生,但在III期试验阶段没有达到预期疗效被终止<sup>[13]</sup>。

#### (二)促进A $\beta$ 的清除

1. 被动免疫疗法:有研究尝试过多种针对A $\beta$ 某些抗原决定簇,并对A $\beta$ 单体或寡聚体具有特异性的A $\beta$ 单克隆抗体。其中Aducanumab能够在AD小鼠模型和前驱期或轻度AD患者中穿过血脑屏障,减轻A $\beta$ 负荷,减缓认知能力下降。此突破性进展是淀粉样级联假说的佐证,但因为该药物可以导致血管源性水肿,于2019年3月的III期临床试验结束时被判定无效。然而2019年10月在重新数据评估的基础上发现它与安慰剂相比虽有不良反应,但在更高剂量下能减少高达22%的认知功能下降,因此2021年获FDA批准用于轻度认知障碍和轻度AD患者的治疗<sup>[15]</sup>。虽然某些单抗因为血脑屏障通过率差、疗效不显著、脑水肿或微出血等不良事件而中止研究,目前仍有十多种A $\beta$ 单克隆抗体处于临床试验的不同阶段,等待结果揭晓。

2. 主动免疫疗法:主动免疫的原理是希望通过注射基于蛋白质、mRNA或DNA研发的疫苗来激活人的体液免疫,达到减少或抑制A $\beta$ 的目的。如针

对A $\beta_{42}$ 蛋白全长的疫苗(AN-1792)在受试者体内产生了强大的抗体滴度,有效地去除了大多数受试者大脑中的A $\beta$ 斑块,但未能预防痴呆的发生<sup>[16]</sup>。还有mRNA自我复制疫苗,有望通过降低A $\beta$ 、更具毒性的pE(3)A $\beta$ 和亲环素D来提高大脑ATP水平,从而在认知正常的老年人中预防突触低代谢,预防AD<sup>[17]</sup>。针对编码A $\beta$ 不同阶段的mRNA和DNA疫苗正在多种动物体内进行实验,目的是配制出适用于人类的安全有效的疫苗。

3.与A $\beta$ 相关的其他免疫疗法:除了A $\beta_{42}$ 和A $\beta_{40}$ ,被翻译后修饰而成的其他类型的A $\beta$ (主要是pEA $\beta$ )也与AD严重程度相关,因此可用作干预靶点。尽管在I期试验中出现了一些不良反应如微出血,pEA $\beta$ 抗体(LY3002813,即Donanemab)能够将脑A $\beta$ 负荷减少40%<sup>[18-19]</sup>。接下来针对257例前驱期AD患者的II期临床试验产生了令人鼓舞的结果,包括减少了A $\beta$ 和tau负荷,改善了认知能力,且没有其他明显的不良反应<sup>[20]</sup>,现阶段正在更多的受试者中利用公认度更高的认知评估工具进行验证。未经修饰的A $\beta$ 和pEA $\beta$ 的混合寡聚体细胞毒性最强,因此是有探索价值的治疗靶点。有学者开发了可以高度特异性结合pEA $\beta$ 的单克隆抗体(PBD-C06)和可以结合未经修饰的A $\beta$ 的高毒性杂聚体,并将其设计成具有最大限度降低血管源性水肿的特性以减少不良反应<sup>[21]</sup>。抗pEA $\beta$ 的免疫疗法是否比抗A $\beta$ 疗法更安全有效尚需验证。

另外,A $\beta$ 还能被以中性内肽酶(neprilysin, NEP)为代表的一类蛋白酶降解为小分子后从体内清除。NEP有可能成为AD治疗的潜在药物靶点,有研究发现丁苯酞可以促进AD大鼠模型海马组织的NEP的活性含量而加速A $\beta$ 的降解<sup>[22]</sup>。还有许多人工合成的或天然的小分子、肽和拟肽正在作为A $\beta$ 聚集、受体结合和毒性调节剂接受细胞学和动物学研究,甚至到达III期临床试验,但均未成功。尽管有许多失败,开发抗A $\beta$ 药物的努力并没有减少。例如Aducanumab的成功给其他A $\beta$ 单抗带来了曙光,接下来可能会有新的证据使更多的药物获批。

## 二、以tau蛋白为靶点的药物研发

虽然不如针对A $\beta$ 的药物研究成熟,作为与症状严重程度密切相关的AD病理改变,有些药物研发也围绕着tau蛋白展开。在AD和其他tau蛋白病患者的大脑中,聚集了具有 $\beta$ 片层结构的纤维状tau的细胞内包涵体。AD神经原纤维缠结的主要成分是由异常磷酸化的tau蛋白组成的成对的螺旋丝(PHF)和直丝(SF)。因此,tau与微管的分离以及tau

从无序状态到异常聚集状态的转变是tau相关疾病的启动环节。tau过度磷酸化使tau在体细胞线粒体中累积、自我聚集、聚合,引发轴突线粒体运输缺陷,最终导致神经元毒性<sup>[23]</sup>。使用人类样本进行的动物和病理学研究表明,tau寡聚体的形成导致神经元丢失。在tau病变的进展过程中,tau“种子”从细胞中释放出来并进入其他细胞,导致病理性tau聚集的繁殖。tau蛋白过度磷酸化导致AD患者大脑产生神经纤维缠结,参与了AD的发病机制,所以抑制tau蛋白过度磷酸化也可能是一种治疗策略。

有几种潜在的方法可以阻断tau介导的毒性:(1)直接抑制病理性tau聚集;(2)抑制病理性tau聚集之前发生的tau翻译后修饰;(3)抑制tau繁殖;(4)稳定微管<sup>[7]</sup>。基于tau研发的药物有翻译后修饰抑制剂或tau聚集抑制剂,以及减少tau表达的寡核苷酸、微管稳定剂和免疫疗法。如具有抑制tau蛋白聚集作用或潜能的物质(二氢甲磺酸亮甲基亚砷LMTM、姜黄素类似物、人参、金属镍、叶酸、亚甲蓝)、抑制tau磷酸化的tideglusib、微管稳定剂(epothilone D、曲烷衍生物TPI287)等<sup>[24-28]</sup>。这些小分子或单克隆抗体有的因为无效或不良反应中止于某试验阶段,有的尚在实验探索中。

免疫疗法同样用来进行基于tau的药物研发,针对tau的被动免疫疗法目的是开发能够清除细胞外错误折叠tau蛋白的抗体(BIIB092、C2N-8E12、BIIB076、JNJ-63733657、Lu AF87908等);针对tau蛋白的主动免疫疗法是由致病性tau片段组成的抗原决定簇研发疫苗(如AADvac1、ACI-35)<sup>[7]</sup>,还有tau片段和A $\beta$ 片段双重作用的疫苗<sup>[24]</sup>,均处于动物实验和不同的临床试验阶段。另外,Src家族激酶中的Fyn通过与tau结合并使其磷酸化促进A $\beta$ 诱导的兴奋毒性,而Fyn缺乏可以减少实验小鼠的tau神经纤维缠结和过度磷酸化<sup>[29]</sup>,提示抑制Fyn是治疗的潜在靶点。Saracatinib是Fyn的小分子抑制剂,曾通过Ib期试验证明对轻中AD患者是安全的且耐受性良好,并能渗透到中枢神经系统<sup>[30]</sup>。遗憾的是,II期试验表明该药物对AD患者没有积极的治疗效果而停止研究<sup>[31]</sup>。

## 三、以其他目标为靶点的药物研发

除A $\beta$ 和tau外的某些AD生物标志物也成为药物研发的靶标,包括针对APOE的 $\epsilon$ 4等位基因、谷氨酰胺环化酶、tau激酶GSK-3 $\beta$ 、NADPH氧化酶、A $\beta$ 受体信号传导通路的抑制剂仍处于试验阶段,离获批临床应用尚有距离<sup>[32]</sup>。

将现有的、经批准的药物用于AD治疗,即老药新用也是寻找AD药物的一个方向<sup>[33-34]</sup>。这些药物

已被批准用于癌症(如马西替尼和来那度胺)、心血管/高血压疾病(如氨氯地平、氯沙坦和替米沙坦)、神经精神疾病(如左乙拉西坦和米氮平)、糖尿病(如二甲双胍和苯福硫胺)和其他疾病,发现可能对AD有益。在扩大适应证之前,这些药需要重启临床试验,来验证对AD的疗效和疾病修饰作用。还有通过组合或重新设计针对多个靶点的药物,希望能够通过增加血脑屏障的通透性、作用相加来增加疗效和减少不良反应<sup>[32]</sup>。

#### 四、关于药物失败和思考

迄今为止,在400多个AD临床试验中,曾有30多个AD候选药物进入III期,但只有Aducanumab成功获批,故AD是药物研发成功率最低的疾病之一<sup>[32]</sup>。尽管如此,目前约涉及120种药物的140项AD治疗或预防试验正在进行,预计2025年前能看到新的结果<sup>[25]</sup>。药物研发失败和方向不明的根本原因是AD发病机制尚不清楚。

大多数药物以A $\beta$ 为靶标,但绝大部分都失败了,具体原因可能是多方面的。首先在AD发生机制方面,A $\beta$ 学说一直处于主导地位,但至今未能完全解释AD。2018年美国国立衰老研究所(National Institute on Aging, NIA)推荐的AD生物学诊断ATN框架,将A $\beta$ 作为AD疾病谱的首选必要条件。但2021年国际工作组建议要谨慎解读AD生物标志物阳性,原因是A $\beta$ 和tau病理并非AD所特有,即AD患者存在其他病理变化而其他疾病也可出现AD病理;A $\beta$ 等生物标志物对AD源性认知损伤预测准确度较低等<sup>[35]</sup>。A $\beta$ 学说与抗A $\beta$ 治疗互相佐证的关系仍存在不确定性,虽然有的抗A $\beta$ 疗法能够清除脑内A $\beta$ ,但无论A $\beta$ 斑块清除率如何,疾病仍继续进展<sup>[16]</sup>。Aducanumab的成功获批给这个方向的研究带来了曙光,A $\beta$ 仍然是药物研发最主要的靶标。

近年研究报道可溶性的A $\beta$ 寡聚体才是A $\beta$ 真正的致病形式,但以往的药物研发没有顾及这一点。目前Science上刊登了人脑中A $\beta_{42}$ 纤维的冷冻电镜(cryo-EM)结构,发现散发性AD患者与家族性AD患者大脑中的A $\beta_{42}$ 纤维丝是两种类型,而且大脑中的A $\beta_{42}$ 细丝的结构与体外组装的细丝不同<sup>[36]</sup>。这为A $\beta$ 药物研发提供了新的启示,也许药物设计需要考虑AD分型,针对不同的A $\beta_{42}$ 细丝,这与Frisoni等<sup>[37]</sup>发表在Nature子刊上的AD分类新观点一致,如将AD分为常染色显性AD、APOE  $\epsilon$  4相关的散发性AD与APOE  $\epsilon$  4无关的散发性AD。

试验纳入的AD患者处于较晚的病程阶段也是一个重要的原因,当致病物质积累过多以及神经元

死亡这些不可逆的病理损害太重时,药物干预较难发挥作用。AD早期症状隐匿,应用更敏感可行的生物学标志物和认知评价工具将促进药物试验关口前移。其他的药物失败的原因可能包括药物方面的问题,如药物本身缺乏疗效、试验剂量过低、出现不能耐受的毒副作用、血脑屏障透过率差等;也有试验方面的因素,如实验动物模型不能完全代表AD受试者(类似于家族性AD的转基因动物与占绝大多数的散发性AD患者的发病机制和病理物质并不完全相同)、错误地纳入了非AD受试者、疗效指标不敏感、药物持续时间不够、试验设计不合理、数据分析不完善等;还有可能药物其实具有保护作用,但未能抵抗疾病进展的速度。

截至目前,人类各系统、各器官的几乎所有变性疾病均难以找到确切致病原因,也缺乏可以逆转病情的药物。作为一种与增龄关系密切的神经变性疾病,AD的疾病修饰治疗药物研发也存在着巨大挑战。但AD的高患病率使它带来过度沉重的社会负担,AD疾病修饰药物研发仍有很大的价值,一旦产生突破将可能推动其他变性疾病的治疗进步。AD的致病原因可能是多方面的,可以尝试更早期干预、多种治疗措施耦合、药物治疗和非药物治疗联合、中西医结合等方法提高药物治疗效果。虽然AD至今病因不明,也没有广泛应用于临床的修饰治疗药物,但以往的尝试都从各自的角度和研究点揭示了越来越多的接近真相的事实,让我们对这个疾病的了解逐渐加深。药物研发依赖病因学的发展,伴随AD基础研究的进展,AD疾病修饰治疗将会找到更加清晰明确的方向。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写和修订为吕继辉

#### 参 考 文 献

- [1] 中国痴呆与认知障碍指南工作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J].中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004.
- [2] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(3): 327-406. DOI: 10.1002/alz.12328.
- [3] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [4] US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Alzheimer's Disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease[EB/OL]. (2013-02)[2022-03-06]. <https://www.fda.gov/media/110903/download>.
- [5] European Medicine Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease[EB/OL]. (2018-

- 02-22) [ 2022-03-06 ]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf).
- [ 6 ] Tolar M, Abushakra S, Sabbagh M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics: Reevaluating the amyloid cascade hypothesis[ J ]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(11): 1553-1560. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.09.075.
- [ 7 ] Soeda Y, Takashima A. New insights into drug discovery targeting Tau protein[ J ]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 590896. DOI: 10.3389/fnmol.2020.590896.
- [ 8 ] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[ J ]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [ 9 ] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[ J ]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [ 10 ] Walsh DM, Selkoe DJ. Amyloid  $\beta$ -protein and beyond: the path forward in Alzheimer's disease[ J ]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 61: 116-124. DOI: 10.1016/j.conb.2020.02.003.
- [ 11 ] Miranda A, Montiel E, Ulrich H, et al. Selective secretase targeting for Alzheimer's disease therapy[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(1): 1-17. DOI: 10.3233/JAD-201027.
- [ 12 ] Brown A, Bradley SJ, Marshall FH, et al. From structure to clinic: Design of a muscarinic M1 receptor agonist with potential to treatment of Alzheimer's disease[ J ]. *Cell*, 2021, 184(24): 5886-5901, e22. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.001.
- [ 13 ] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[ J ]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- [ 14 ] Sur C, Kost J, Scott D, et al. BACE inhibition causes rapid, regional, and non-progressive volume reduction in Alzheimer's disease brain[ J ]. *Brain*, 2020, 143(12): 3816-3826. DOI: 10.1093/brain/awaa332.
- [ 15 ] Lalli G, Schott JM, Hardy J, et al. Aducanumab: a new phase in therapeutic development for Alzheimer's disease[ J ]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(8): e14781. DOI: 10.15252/emmm.202114781.
- [ 16 ] Nicoll J, Buckland GR, Harrison CH, et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- $\beta$  immunization in Alzheimer's disease[ J ]. *Brain*, 2019, 142(7): 2113-2126. DOI: 10.1093/brain/awz142.
- [ 17 ] Fessel J. A vaccine to prevent initial loss of cognition and eventual Alzheimer's disease in elderly persons[ J ]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021, 7(1): e12126. DOI: 10.1002/trc2.12126.
- [ 18 ] Demattos RB, Lu J, Tang Y, et al. A plaque-specific antibody clears existing  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice[ J ]. *Neuron*, 2012, 76(5): 908-920. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.029.
- [ 19 ] Irizarry M, Sims J, Lowe S, et al. Safety, pharmacokinetics (pk), and florbetapir f-18 positron emission tomography (pet) after multiple dose administration of ly3002813, a  $\beta$ -amyloid plaque-specific antibody, in Alzheimer's disease (ad) [ J ]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(7): 352-353. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.06.665.
- [ 20 ] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease[ J ]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.
- [ 21 ] Hettmann T, Gillies SD, Kleinschmidt M, et al. Development of the clinical candidate PBD-C06, a humanized pGlu3-A  $\beta$ -specific antibody against Alzheimer's disease with reduced complement activation[ J ]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3294. DOI: 10.1038/s41598-020-60319-5.
- [ 22 ] 陈芸, 李海洋. 丁苯酞对 AD 大鼠模型海马 BACE 及 NEP 活性含量的影响[ J ]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(7): 844-845. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2011.07.041.
- [ 23 ] Lauretti E, Praticò D. Alzheimer's disease: phenotypic approaches using disease models and the targeting of tau protein[ J ]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(4): 319-330. DOI: 10.1080/14728222.2020.1737012.
- [ 24 ] Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[ J ]. *Lancet*, 2016, 388(10062): 2873-2884. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31275-2.
- [ 25 ] Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173554. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173554.
- [ 26 ] Lo Cascio F, Puangmalai N, Ellsworth A, et al. Toxic Tau oligomers modulated by novel curcumin derivatives[ J ]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19011. DOI: 10.1038/s41598-019-55419-w.
- [ 27 ] VandeVrede L, Boxer AL, Polydoro M. Targeting tau: clinical trials and novel therapeutic approaches[ J ]. *Neurosci Lett*, 2020, 731: 134919. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.134919.
- [ 28 ] Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4). DOI: 10.3390/ijms19041160.
- [ 29 ] Liu G, Fiock KL, Levites Y, et al. Fyn depletion ameliorates tau(P301L)-induced neuropathology[ J ]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 108. DOI: 10.1186/s40478-020-00979-6.
- [ 30 ] Nygaard HB, Wagner AF, Bowen GS, et al. A phase Ib multiple ascending dose study of the safety, tolerability, and central nervous system availability of AZD0530 (saracatinib) in Alzheimer's disease[ J ]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 35. DOI: 10.1186/s13195-015-0119-0.
- [ 31 ] van Dyck CH, Nygaard HB, Chen K, et al. Effect of AZD0530 on cerebral metabolic decline in Alzheimer disease: a randomized clinical trial[ J ]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(10): 1219-1229. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2050.
- [ 32 ] Tatulian SA. Challenges and hopes for Alzheimer's disease[ J ]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(4): 1027-1043. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.01.016.
- [ 33 ] Ihara M, Saito S. Drug repositioning for Alzheimer's disease: finding hidden clues in old drugs[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(4): 1013-1028. DOI: 10.3233/JAD-200049.
- [ 34 ] Bauzon J, Lee G, Cummings J. Repurposed agents in the Alzheimer's disease drug development pipeline[ J ]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 98. DOI: 10.1186/s13195-020-00662-x.
- [ 35 ] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group[ J ]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6): 484-496. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
- [ 36 ] Yang Y, Arseni D, Zhang W, et al. Cryo-EM structures of amyloid- $\beta$  42 filaments from human brains[ J ]. *Science*, 2022, 375(6577): 167-172. DOI: 10.1126/science.abm7285.
- [ 37 ] Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised[ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(1): 53-66. DOI: 10.1038/s41583-021-00533-w.

(收稿日期: 2022-03-06)

(本文编辑: 赵金鑫)