



电子、语音版

·综述·

阿尔茨海默病药物治疗的研究进展

金洪^{1,2}, 彭永^{1,2}, 饶桂兰^{1,2}, 何顺清^{1,2}, 唐艳丹^{1,2}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学附属省直中医医院神经内科, 湖南 株洲 412000

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是65岁及以上老年人最常见的慢性神经退行性疾病,发病率随年龄增长而上升。AD患者主要表现为失语、失认等认知功能障碍及行为异常等精神症状,给患者家庭带来极大的心理和经济负担。AD累及多个系统,病因复杂,病理机制尚不完全明确,且目前尚无治疗AD的特效药,只能延缓其病情进展。通过检索国内外文献,可以发现AD的病理生理学基础主要是 β 淀粉样蛋白($A\beta$)异常沉积、tau蛋白的异常磷酸化、乙酰胆碱含量活性降低、谷氨酸毒性反应、自噬作用、炎症反应及一些血管性疾病等。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床的5种药物为他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏(乙酰胆碱酯酶抑制剂)、美金刚(N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂)。该文对这5种药物的作用机理、适应证、临床用药方式、不良反应进行了简要的描述。另外,该文重点介绍了一些进入临床试验的新药,这些药物针对的是 $A\beta$ 沉积过多和tau蛋白异常磷酸化这一病理变化,其主要机制是以减少 $A\beta$ 的生成、防止其沉积、加速清除及稳定微管、防止tau聚集和加速tau清除。但大多治疗药物研究试验并不理想,因临床不良反应过多或疗效不佳而终止试验,如LY2811376、verubecestat等;还有一些药物尚在二期或三期试验中,如azeliragon、gosuranemab等。该文旨在通过文献综述,梳理AD发生发展中可能的病理生理学机制,目前已有的临床治疗药物,正在研发药物所遇到的瓶颈,以及未来药物研发可能的作用靶点和治疗策略,以期今后AD的药物治疗提供新思路、新方法。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 87-92]

关键词: 阿尔茨海默病; 药物治疗; 研究进展

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.017

Research advances in pharmacotherapy for Alzheimer's disease

JIN Hong^{1,2}, PENG Yong^{1,2}, RAO Guilan^{1,2}, HE Shunqing^{1,2}, TANG Yandan^{1,2}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410208, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hunan Provincial Chinese Medical Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common chronic neurodegenerative disease in the elderly aged ≥ 65 years, and its incidence rate increases with age. The main manifestations of the patients with AD included cognitive impairment such as aphasia and agnosia and mental symptoms such as behavioral abnormalities. AD often involves multiple systems and has complex etiologies and unclear pathological mechanisms, and at present, there are still no specific drugs for the treatment of AD, which can only delay the progression of the disease. An analysis of related articles shows that the physiological and pathological bases of AD include various factors such as abnormal deposition of β -amyloid ($A\beta$), abnormal phosphorylation of tau protein, decreased content and activity of acetylcholine, glutamate toxicity, autophagy, inflammatory response, and some vascular diseases. Up to now, five drugs have been approved by the US Food and Drug Administra-

基金项目: 湖南省中医药管理局重点课题(201915); 湖南省自然科学基金(2018JJ6043); 湖南省卫计委课题(B20180815); 株洲市科技局课题(2021-009); 湖南中医药高等专科学校附属第一医院优秀科研创新团队(B2021-003)。

收稿日期: 2022-07-10; **修回日期:** 2022-12-21

作者简介: 金洪(1998—), 女, 在读硕士, 从事神经系统疾病研究, Email: 2522062347@qq.com。

通信作者: 彭永(1970—), 男, 硕士研究生导师, 副主任医师, 从事神经系统疾病研究, Email: 1779342446@qq.com。

tion for clinical application, among which tacrine, donepezil, rivastigmine, and galantamine are acetylcholinesterase inhibitors and memantine is an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, and this article briefly describes these five drugs in terms of mechanism of action, indication, method of administration, and adverse reactions. Moreover, this article focuses on some new drugs under clinical trials which target the pathological changes of excessive deposition of A β and abnormal phosphorylation of tau protein, and the main mechanism of such drugs is to reduce the production of A β , prevent the deposition of A β , accelerate the clearance of A β , stabilize microtubules, prevent tau aggregation, and accelerate the clearance of tau protein. However, most therapeutic drugs have failed to achieve a satisfactory effect in clinic trials, and clinical trials are terminated due to excessive adverse effects or poor efficacy, such as LY2811376 and verubecestat; some drugs are still being evaluated in phase II or III trials, such as azeliragon and gosuranemab. Through this literature review, this article aims to identify the possible pathophysiological mechanisms in the development and progression of AD, summarize currently available therapeutic drugs, describe the bottlenecks encountered in the development of drugs, and propose possible action targets and therapeutic strategies for drug research and development in the future, in order to provide new ideas and new methods for future pharmacotherapy for AD.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 87–92]

Keywords: Alzheimer's disease; pharmacotherapy; research advance

近年来人口老龄化不断发展,老年人的身体健康广受关注,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是65岁及以上老年人的第5大死因,随着年龄的增长其发病率不断增高。该病是一种起病隐匿,病因不明的慢性进展性疾病,以病程较长,患者失语、失认等认知能力低下和幻觉、妄想、行为异常等神经精神症状为主要特征,会使老年人的生活质量大大降低^[1]。截至2021年,我国的AD患者已经超过1 000万人,成为全球范围内AD患者数量最多的国家^[2]。

该病病因复杂、发病机制尚不明确,有 β 淀粉样蛋白(β amyloid protein, A β)异常沉积、tau蛋白的异常磷酸化、神经系统炎症等假说。目前,还没有药物能够阻断其病情进展,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了可用于临床治疗的药物有他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和美金刚等5种,但这些药物只能控制症状和延缓其发作,而不能治愈该病。

目前还有一些处于临床试验的药物,但是大多因疗效不佳或不良反应大而终止试验。本文综合了相关文献,从其生理病理学基础出发,对现有AD治疗药物及临床试验的药物进行综述,并对未来药物研发进行展望。

1 AD的生理病理学基础(图1)

1.1 A β 沉积

A β 是诊断AD的重要标志物。A β 斑块由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)通过 α 、 β 和 γ 分泌酶水解形成的多肽组成,APP一部分的 β 位点(BACE1)能产生C99,从而A β 被 γ 淀粉酶切割形成A β_{1-40} 及A β_{42} 。A β_{1-40} 及A β_{42} 具有神经毒性,会逐渐沉积在嗅皮质、海马体以及皮质的其他区域,形成老年斑,使突触功能出现障碍,进而造成神经元的死亡^[3]。

1.2 tau蛋白的异常磷酸化

tau蛋白是一种可溶性的微管相关蛋白,与其他微管蛋白相结合形成微管,参与协作多种细胞的功能。正常情况下,tau蛋白的磷酸化是防止神经细胞外部淀粉样蛋白沉积的保护机制。病理状态下,AD患者脑中的tau蛋白易发生异常磷酸化而聚集,其磷酸化的概率约为正常人的3倍。异常磷酸化的tau蛋白形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)沉积在细胞质中,不能行使形成横桥以维持微管稳定性、降低解离、诱导微管成束等正常的生物功能^[4],其与认知能力的衰退密切相关。tau蛋白磷酸化受蛋白激酶和磷酸酯酶的调控。有研究发现,A β 可影响糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthetase kinase-3 β , GSK-3 β)等蛋白激酶活性和蛋白磷酸酶(protein phosphatase, PP)系统稳定而诱发tau蛋白的沉积^[5-6]。Cho等^[7]对107名实验参与者进行tau正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)扫描研究发现,前驱性AD轻度的认知功能下降主要与内侧和颞下颞叶皮质的额外tau蛋白积累相关。

1.3 乙酰胆碱活性降低

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是一种与大脑学习、记忆等认知功能密切相关的神经递质,AD患者的病情严重程度与胆碱能缺损程度呈正相关。AD患者胆碱能缺陷,影响血脑屏障,导致神经元兴奋性降低,记忆、学习功能减弱。记忆基底神经节为大脑皮质胆碱能神经支配的主要来源,大量文献表明AD的早期阶段,患者记忆基底神经节的“大细胞神经元”显著损失,胆碱能记忆基底神经节神经元的神经纤维(Ch4)变性,而这种神经纤维变性的程度,与认知功能缺陷相关^[7]。有研究发现,与健康对照组Ch4中的500 000个神经元相比,AD患者中神经元的

数量减少到 100 000 个左右^[8]。

1.4 谷氨酸毒性反应

谷氨酸是存在于神经系统的一种兴奋性氨基酸,参与神经元中突触传递、结构分化、学习、记忆等功能。在神经元的突触后膜上有离子型受体(iGluRs)和代谢型受体(mGluRs)分布,AD 患者的位于大脑皮质的囊泡转运体 VGLUT1 及 VGLUT2 的表达水平下降,谷氨酸生成谷氨酰胺的过程受阻,使得谷氨酸在突触间过度堆积,从而作用于 NMDA 受体, Ca^{2+} 浓度增加,发生神经兴奋性毒性反应,并诱导神经元的凋亡^[9]。

1.5 自噬作用

自噬系统是由溶酶体所介导,阻止蛋白质的异常聚集、细胞老化,是机体清除有害物质的的重要途径^[10]。线粒体能为神经元的正常活动提供大量的 ATP,清除衰老受损的线粒体对于维持细胞稳态具有重要意义。目前,有研究表明,线粒体自噬功能的异常会导致 $\text{A}\beta_{42}$ 蛋白异常沉积,在 AD 病理性症状出现前已有线粒体氧化磷酸化的表现,与此同时, $\text{A}\beta_{42}$ 蛋白异常沉积对线粒体自噬具有毒性反应,通过抑制线粒体代谢过程中的关键酶,从而抑制其发挥正常功能^[11],两者形成恶性循环。

1.6 炎症反应

神经炎症反应在 AD 病情进展中起着至关重要的作用。急性炎症对脑损伤有着保护作用,小胶质细胞在免疫系统中相当于吞噬细胞,但当小胶质细胞的吞噬能力

达到最大时,小胶质细胞的持续激活导致其丧失了对 $\text{A}\beta$ 斑块的清除能力, $\text{A}\beta$ 斑块不断沉积,使得 AD 患者的学习、记忆功能发生障碍。有研究表明,肠道微生物紊乱也与 AD 的发生密切相关,肠道微生物紊乱导致脱氧胆酸增加,通过血脑屏障沉积在脑中,导致细胞凋亡、活性氧生成、炎症和神经退行性病变^[12]。

1.7 糖尿病与高胰岛素血症

一些血管型因素也会导致 AD 的发生,比如糖尿病、高血压等^[13]。大脑中的胰岛素及其受体含量非常丰富,正常情况下脑组织中的胰岛素能够加速神经细胞外部淀粉酶的清除,降低 AD 的发病率。AD 患者常伴有胰岛素调节障碍,易引起胰岛素抵抗,使得脑脊液中胰岛素含量降低,导致 $\text{A}\beta$ 的异常沉积,乃至神经元的死亡。也有研究表明, $\text{A}\beta$ 蛋白的沉积反过来降低脑中胰岛素受体,形成高胰岛素血症^[14],血液中的胰岛素能够抑制 GSK-3 β 活性,促使 tau 蛋白的苏氨酸、丝氨酸异常磷酸化,加速 AD 的进程^[15]。

1.8 高血压

高血压是老年人常见的一种疾病,可引起认知功能下降和神经系统功能障碍^[16]。血压升高影响血脑屏障的功能,以及细胞氧化和炎症因子发挥作用,使淀粉酶沉积。孟丽等^[17]通过对 786 例认知正常的老年人脑脊液进行研究发现,高血压患者的 tau 蛋白水平明显高于血压正常者,证明了高血压与 AD 的发病密切相关。

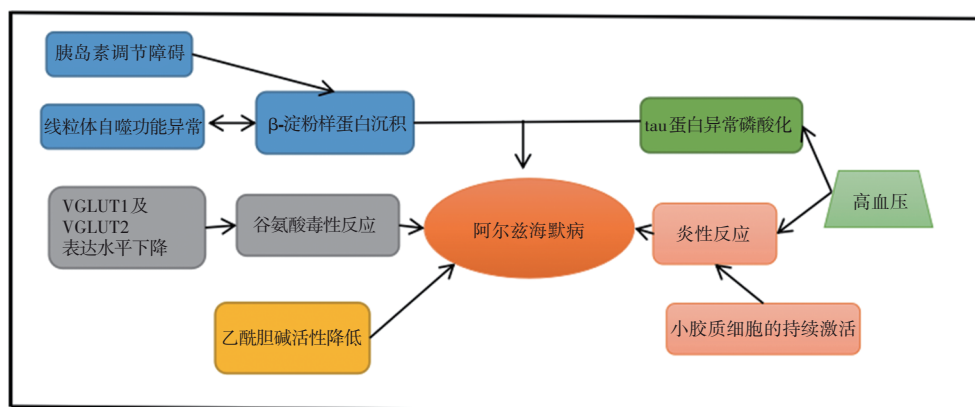


图1 AD的发病机制示意图

2 AD的药物治疗进展

2.1 FDA批准的药物

FDA 批准可用于治疗 AD 的药物一共有 5 种,分别是他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和美金刚,前 4 种皆为乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitor, AChEI),可通过抑制胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)的活性,进而减少 ACh 在突触间隙的降解,增加胆碱能效应,维持神经元的活性,提高记忆、学习等能力。美金刚为 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,能够降低兴

奋性氨基酸在突触间隙的神经毒性,减少神经元的凋亡。

2.1.1 他克林 他克林是 AChEI 的一代药物,其脂溶性高,易通过血脑屏障,通过抑制 AChE 对于 ACh 的降解,增加 ACh 在突触间隙的含量及激动 M 受体和 N 受体,来改善 AD 的症状。他克林口服过程中受食物影响较大,应饭后服,初始剂量为每次 10 mg, 4 次/d。主要用于治疗轻度和重度的认知障碍的患者,但因其对肝脏毒性较大,且不良反应较多而停止在临床上使用^[18]。

2.1.2 多奈哌齐 多奈哌齐是 AChEI 的二代药物,能够

可逆性地抑制 AChE 的活性,从而增加 ACh 的含量,维持神经元活性。其用量为每次 5 mg,1 次/d。不良反应为恶心、腹泻和失眠,能够治疗轻到重度的认知功能下降,且不良反应较少,现为治疗 AD 的一线药物。因 AD 是由多病因所诱发,故单一靶点的药物已不能满足治疗要求,故他克林及多奈哌齐与其他药物联合使用,以增加药物作用的靶点,降低不良反应,是当前研究的热点方向^[19]。

2.1.3 卡巴拉汀 卡巴拉汀是 AChEI 的二代药物,相较于周围组织系统,其对神经中枢的选择性更强。它能够与 AChE 结合,形成共价氨基甲酰-乙酰胆碱酯酶复合物而降低 AChE 的活性。卡巴拉汀最初采用口服方式,但胃肠道不良反应较大,后经皮贴片的出现,使给药更持续,疗效更加稳定,且不良反应小,而被广泛应用^[20]。

2.1.4 加兰他敏 加兰他敏为 AChEI 的二代药物。其抗 AChE 作用较弱,易通过血脑屏障,主要采用肌肉注射和皮下注射的方式给药。加兰他敏的优势是能够在 ACh 严重缺损的脑区,竞争性地结合 AChE,而不影响胆碱能

正常的脑区,适用于早期 AD 患者^[21]。常见不良反应有过敏反应、心律失常等。

2.1.5 美金刚 美金刚为谷氨酸受体拮抗剂,主要用于治疗中重度 AD 患者。它通过减少谷氨酸在突触间隙大量沉积所致的神经毒性,从而减少对神经系统的损害,还能减少 Ca²⁺内流,修复受损神经元,加速学习、记忆功能的恢复^[22]。

2.2 临床试验药物:靶向 Aβ 和 tau 的治疗药物

因 AD 患者主要的病理改变是 Aβ 沉积过多和 tau 的异常磷酸化,故使用抗 Aβ 治疗与 tau 特异性靶向治疗也是目前所研究的热点,其主要机制是从源头上减少 Aβ 的生成、防止其沉积、加速清除及稳定微管、防止聚集和加速清除。但治疗药物的研究结果并不理想,大多还在进行二期试验或因临床不良反应过多而终止试验,如 LY2811376、verubecestat 等^[23]。表 1 中显示了部分治疗 AD 的最新药物。

表 1 目前进行临床试验的靶向药物

药物靶点	药物名称	机制	出品公司	临床试验阶段
Aβ	LY2811376	BACE1 抑制剂	Eli Lilly	终止
	verubecestat	BACE1 抑制剂	Merck	终止
	lanabecestat	BACE1 抑制剂	Astra Zeneca & Eli Lilly	终止
	atabecestat	BACE1 抑制剂	Janssen	终止
	umibecestat	BACE1 抑制剂	Novartis, Amgen, and Banner	终止
	elenbecestat	BACE1 抑制剂	Eisai and Biogen	终止
	semagacestat	γ 分泌酶抑制剂	Eli Lilly	终止
	avagacestat	γ 分泌酶抑制剂	Bristol-Myers Squibb	终止
	azeliragon	RAGE 受体抑制剂	vTv Therapeutics	Phase III
tau 蛋白	LMTX	tau 蛋白聚集抑制剂	tauRx Therapeutics Ltd	Phase III
	gosuranemab	靶向片段式 tau 蛋白的细胞外 N 末端	Biogen	Phase II

2.2.1 BACE1 抑制剂(抗 Aβ) BACE1 抑制剂有 4 代药物,但临床试验皆以失败告终。以 OM99-2 为代表的一代药物,具有非常强的 BACE1 抑制作用,但临床试验中因其口服生物利用度较低,半衰期短及代谢不稳定,难以穿透血脑屏障而失败。第二代药物 LY2811376 是第一个在人类身上测试的非肽类 BACE1 抑制剂,但在临床试验中因对眼部毒性较大而退出。第三代药物 verubestat、lanabecestat 因没有任何改善认知功能或防止神经功能下降的作用,还伴有体重减轻,头发颜色变化和皮肤脱色等不良反应而终止试验。atabecestat 因肝毒性太大而终止试验。umibecestat、elenbecestat 可以被看作是第四代的药物,由于服用 umibecestat 参与者在神经心理状态认知测试(RBANS)中病情恶化,甚至表现出明显的脑萎缩、体重减轻,所以该试验被终止了。elenbecestat 试验过程中安全性、耐受性良好,但由于不利的风险大于效益而终止^[24]。

2.2.2 γ 分泌酶抑制剂(抗 Aβ) semagacestat 为非选择性二肽 γ 分泌酶抑制剂。在高剂量(每日 10 ~ 30 mg/kg)时,在细胞培养过程中可减少 Aβ 的形成,降低豚鼠血浆和大脑的 Aβ 水平,低剂量(每日 1 mg/kg)显示相反的效果,但在 3 期临床试验中因严重的胃肠道、感染和皮肤癌等不良反应而终止试验。avagacestat 作为一种非选择性 γ 分泌酶抑制剂,在一项针对轻至中度 AD 患者的 2 期临床研究中,因受试者出现脑微出血、糖尿病和皮肤癌而终止试验^[25]。

2.2.3 RAGE 受体抑制剂(抗 Aβ) 目前对于 APP 及 β、γ 分泌酶的复合物,尚缺乏有效治疗 AD 的新靶点。晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是一种 35 kDa 的 1 型膜蛋白,能促进氧化应激和神经毒性,调节 Aβ 淀粉样蛋白的沉积。azeliragon 是一种口服的 RAGE 小分子抑制剂,临床结果表明其能够减少 Aβ 斑块沉积,降低总 Aβ 浓度,增加血浆

A β 水平,RAGE抑制剂还可减少神经炎症,减缓认知能力下降,目前药物还在Ⅲ期临床试验中,是减缓AD发展的一种潜在药物^[26]。

2.2.4 靶向 tau 的药物 氯化甲硫(methyl sulfur chloride, MSC)是第一个被鉴定的 tau 聚集抑制剂(tau aggregation inhibitor, TAI),使用了淀粉样蛋白的替代方法。Crowe等^[27]通过研究发现,认为其具有潜在的广泛的药理学作用,如抑制微管组装等。LMTX是一种新型稳定的甲基硫代胺,其耐受性和吸收性较MSC高,正在进行Ⅲ期试验。gosuranemab靶向片段式tau蛋白的细胞外N末端^[28],其在Ⅰ期临床试验中显示出良好的疗效,正在进行Ⅱ期临床试验。

2.3 抗炎药物

在AD病程发展的过程中,有小胶质细胞激活和氧化应激反应所致的神经系统炎症,以及肠道菌群失调导致抗炎细菌含量降低、促炎细菌的含量升高。同时有研究表明,肠道菌群失调也会导致神经细胞外淀粉酶沉积和NFTs,使患者认知功能下降^[29]。在AD早期使用抗炎药物,能够保护神经元免受不可逆转的损害。相关研究表明,长期服用阿司匹林等非甾体类抗炎药可使AD的风险降低^[30]。吴奇等^[31]通过动物实验发现,应用阿司匹林灌胃的大鼠体内POT1明显增高,其机制可能是通过保护端粒酶的完整性来降低患AD的风险。

2.4 其他

因高血压和糖尿病与AD的发生发展密切相关,目前常用降糖药物有胰岛素、二甲双胍、磺脲类药物等,研究发现,低剂量的胰岛素可以提高记忆力,改善老年大鼠的认知功能障碍^[32]。相关研究表明将高血压患者血压降低到正常范围内最低值可降低AD发病风险^[33]。van Dalen等^[34]通过研究发现,服用血管紧张素Ⅱ刺激性兴奋药者比服用血管紧张素Ⅱ抑制剂者AD患病率更低。但通过降糖药物或降压药物改善AD症状及预防AD的具体机制有待进一步研究。

因AD的病因多样,影响机制复杂,现今很多临床试验采用多靶点,多方向联合用药,并且都取得了较好的疗效。梁燕等^[35]通过对照组使用常规治疗与多奈哌齐联合,研究组在对照组的基础上使用阿托伐他汀的研究表明,研究组患者认知功能改善及日常生活活动均强于对照组。袁丹等^[36]通过对100例AD患者进行临床试验发现,多奈哌齐合并盐酸美金刚的临床疗效明显优于单用多奈哌齐。黄攀等^[37]研究发现,使用尼麦角林与盐酸多奈哌齐联合用药可以提高疗效,且不会增加药物的不良反应。

3 未来畅想与展望

目前对于AD的发病机制和药物治疗的研究尚不成熟,临床使用药物也只能延缓疾病的进展,而不能治愈。

AD药物治疗研究进展不理想的原因可能有:①AD的病因复杂,药物多是针对单一靶点来研发,在临床试验中多种药物因疗效不佳,毒性明显或不良反应大而终止试验。②AD患者的受教育程度、临床诊疗技术参差不齐,不能早期发现及早期诊断AD,延误治疗时机。

目前,可采用的解决途径:①AD的病因不明,用单一靶点的药物已逐渐不能满足临床治疗的需要,多靶点、多方向药物联合应用可以增加疗效而不增加药物不良反应。②对老年群体及其子女多进行AD的相关知识科普,不断更新诊疗技术,可通过生物标志物来提高早期诊断的准确性,建立一套完整的神经影像诊断流程来科学、精确地诊断疾病。③在整个治疗过程中,不要忽视心理的治疗。AD的病程缓慢,对患者及其家人都是很大的心理和经济负担,通过音乐、心理等非药物疗法可延缓早期AD患者病情的进展^[38]。

总而言之,虽然目前对于AD药物治疗研究尚未取得突破性的进展,但在不久的将来必定会研发出疗效佳,不良反应小,且经济的新型药物。

参 考 文 献

- [1] Anon. 2022 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 700-789.
- [2] 王雪莹,李明,卢志明. 阿尔茨海默病生物标志物应用指南及研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(3): 262-269.
- [3] BASISTY N, HOLTZ A, SCHILLING B. Accumulation of "old proteins" and the critical need for MS-based protein turnover measurements in aging and longevity[J]. *Proteomics*, 2020, 20(5-6): e1800403.
- [4] 邓敏贞,钟晓琴,彭丽霖,等. 阿尔茨海默病的病理机制及中医药防治机制研究进展[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(4): 984-990.
- [5] HAMPEL H, MESULAM MM, CUELLO AC, et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical research[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2019, 6(1): 2-15.
- [6] JO T, NHO K, RISACHER SL, et al. Deep learning detection of informative features in tau PET for Alzheimer's disease classification[J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(Suppl 21): 496.
- [7] CHO H, CHOI JY, LEE HS, et al. Progressive tau accumulation in Alzheimer disease: 2-year follow-up study[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(11): 1611-1621.
- [8] BABIĆ LEKO M, HOF PR, ŠIMIĆ G. Alterations and interactions of subcortical modulatory systems in Alzheimer's disease [J]. *Prog Brain Res*, 2021, 261: 379-421.
- [9] TEIPEL SJ, FLATZ WH, HEINSEN H, et al. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 11): 2626-2644.
- [10] 韩富华,刘剑刚,孙林娟,等. 阿尔茨海默病中线粒体自噬与A β_{42} 蛋白相互影响的研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*,

- 2022, 30(4): 254-257.
- [11] LUO F, SANDHU AF, RUNGRATANAWANICH W, et al. Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7174.
- [12] NHO K, KUEIDER-PAISLEY A, MAHMOUDIANDENHKORDI S, et al. Altered bile acid profile in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: relationship to neuroimaging and CSF biomarkers[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(2): 232-244.
- [13] 邹前,侯凯,刁峻峰,等. 阿尔茨海默病发病机制假说和药物治疗研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2020, 41(5): 372-374.
- [14] ZHAO WQ, DE FELICE FG, FERNANDEZ S, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors [J]. *FASEB J*, 2008, 22(1): 246-260.
- [15] LESORT M, JOHNSON GV. Insulin-like growth factor-1 and insulin mediate transient site-selective increases in tau phosphorylation in primary cortical neurons[J]. *Neuroscience*, 2000, 99(2): 305-316.
- [16] 张竞予. 血管危险因素在阿尔茨海默病中的作用及其机制研究[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2021, 38(3): 263-264.
- [17] 孟丽,谭兰. 血压和阿尔茨海默病脑脊液生物标志物的相关性[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2022, 58(2): 225-228.
- [18] 李婉琳,宋勋,叶亮,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗方法研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(5): 581-589, 596.
- [19] MOREIRA NCDS, LIMA JEBDF, MARCHIORI MF, et al. Neuroprotective effects of cholinesterase inhibitors: current scenario in therapies for Alzheimer's disease and future perspectives[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2022, 6(1): 177-193.
- [20] SHIRAFUJI N, HAMANO T, YEN SH, et al. Homocysteine increases tau phosphorylation, truncation and oligomerization[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 891.
- [21] 彭昭,王红雁,杨玉敏,等. 阿尔茨海默病的药物治疗与临床药学监护[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(10): 1277-1280.
- [22] 乔宇. 美金刚联合多奈哌齐对阿尔茨海默病的疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(19): 181-183.
- [23] 王柯人,柳文敏,桑志培. 基于他克林和多奈哌齐的多靶向药物设计及其抗阿尔茨海默病活性研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(5): 352-359.
- [24] HRABINOVA M, PEJCHAL J, KUCERA T, et al. Is it the twilight of BACE1 inhibitors?[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(1): 61-77.
- [25] PINHEIRO L, FAUSTINO C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(5): 418-452.
- [26] BURSTEIN AH, SABBAGH M, ANDREWS R, et al. Development of azeliragon, an oral small molecule antagonist of the receptor for advanced glycation endproducts, for the potential slowing of loss of cognition in mild Alzheimer's disease[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2018, 5(2): 149-154.
- [27] CROWE A, HUANG WW, BALLATORE C, et al. Identification of aminothienopyridazine inhibitors of tau assembly by quantitative high-throughput screening[J]. *Biochemistry*, 2009, 48(32): 7732-7745.
- [28] VAZ M, SILVESTRE S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173554.
- [29] 郝丽梅,陶婷,周卫东. 肠道菌群调控防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(2): 147-151.
- [30] PARMAR HS, HOUDEK Z, PESTA M, et al. Protective effect of aspirin against oligomeric A β 42 induced mitochondrial alterations and neurotoxicity in differentiated EC P19 neuronal cells [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(8): 810-819.
- [31] 吴奇,韩东阳,李昕. 阿司匹林对AD大鼠端粒长度、端粒酶逆转录酶及端粒保护蛋白1基因表达的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(76): 28-30, 35.
- [32] 郭章玉. 经鼻吸入胰岛素对链脲佐菌素诱导的阿尔茨海默病大鼠模型的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2017.
- [33] 郑刚. 高血压与老年痴呆相关性的临床研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(1): 12-15.
- [34] VAN DALEN JW, MARCUM ZA, GRAY SL, et al. Association of angiotensin II-stimulating antihypertensive use and dementia risk: post Hoc analysis of the PreDIVA trial[J]. *Neurology*, 2021, 96(1): e67-e80.
- [35] 梁燕,武海博,顾亮亮,等. 阿托伐他汀联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病患者的有效性及安全性[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(1): 79-83.
- [36] 袁丹,王海鹏,王英鹏,等. 美金刚联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及神经递质的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(2): 71-75.
- [37] 黄攀,何晓英,徐敏. 尼麦角林联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的单中心临床研究[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 611-614.
- [38] 陈生弟,方嵘. 应重视早期阿尔茨海默病的非药物治疗[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21(11): 913-917.

责任编辑:龚学民