

世界阿尔茨海默病发展现状

王荫华 纪勇

【关键词】 阿尔茨海默病； 生物学标记； 综述

【Key words】 Alzheimer disease; Biological markers; Review

Recent advances in Alzheimer's disease all over the world

WANG Yin-hua¹, JI Yong²

¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

²Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

阿尔茨海默病(AD)是一种神经变性病,以进行性记忆力减退和获得性知识丧失,直至日常生活活动能力完全丧失为特征,给社会和家庭带来沉重负担,成为严重的社会和医疗卫生问题。阿尔茨海默病是继心血管病、脑血管病和肿瘤之后,威胁老年人健康的重要疾病原因^[1]。

自 20 世纪初(1906 年)Alzheimer 医生首次报告 1 例 51 岁女性病例以来,阿尔茨海默病载入医学史册已近 110 年,该病的发现为人类了解痴呆开辟了崭新的天地^[2]。

根据国际阿尔茨海默病协会(ADI)2014 年公布的数据,目前全球约有 44.40×10^6 例痴呆患者,每年新增病例约 7.70×10^6 例,平均每 4 秒即新发 1 例(脑卒中为每 7 秒新发 1 例);全球痴呆病例数约 20 年增加 1 倍,至 2030 年将达到 7.56×10^6 例、2050 年高达 135×10^6 例^[3]。根据流行病学调查资料显示,截至 2013 年,全球约有 62% 的痴呆病例集中在发展中国家(低收入和中等收入国家),截至 2050 年,将有 71% 的患者集中在发展中国家,其中老龄化进展最迅速的是中国、印度,以及南亚、西太平洋地区^[3]。2010 年,ADI 报告全球每年用于痴呆的治疗和护理费用超过 604×10^9 美元,但迄今尚无有效治愈或控制病情进展的方法^[4]。

一、阿尔茨海默病国家战略计划

随着世界范围的迅速老龄化,21 世纪的重要社会经济学问题是如何应对阿尔茨海默病。尽管过去 30 年对阿尔茨海默病神经生物学及其他慢性神经变性病的研究取得了显著进展,但是对于不断增长的老年人群尚缺乏有效干预措施,神经变性病仍是广泛的公共卫生问题。

针对阿尔茨海默病患病率迅速增长这一严峻事实,ADI 和八国集团痴呆峰会(G8 Dementia Summit)号召全球制定“痴呆优先计划”,增加资金投入以研究病因、治疗、护理和预防^[5]。在世界卫生组织的 193 个国家中,仅 13 个国家和地区制定了“痴呆优先计划”^[5]。

2009 年,欧盟委员会通过一项针对神经变性病,特别是阿尔茨海默病重点预防、诊断、治疗和研究的综合规划决议^[6]。2010 年,欧盟委员会为加强阿尔茨海默病预防、诊断和治疗的联合合作、提高效率,制定了“神经变性病联合计划(JPND)”,共有 23 个欧盟成员国参加。2006–2010 年,澳大利亚卫生部开展一项针对痴呆的国家行动框架,包括 5 个关键的优先领域,即关心、支持、教育培训、信息、研究^[7]。早在 1974 年,美国即成立了美国国家老龄化研究所(NIA),并于 1984 年在一些著名大学建立了 29 个阿尔茨海默病中心。2011 年,美国总统 Obama 宣布首项针对阿尔茨海默病的法律,即国家阿尔茨海默病计划法案(NAPA)^[8]。我国虽无类似欧美国家的国家级计划,但 2002 年国家卫生部(现为国家卫生和计划生育委员会)、民政部、公安部和中国残

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.001

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科(王荫华);
300060 天津市环湖医院神经内科(纪勇)

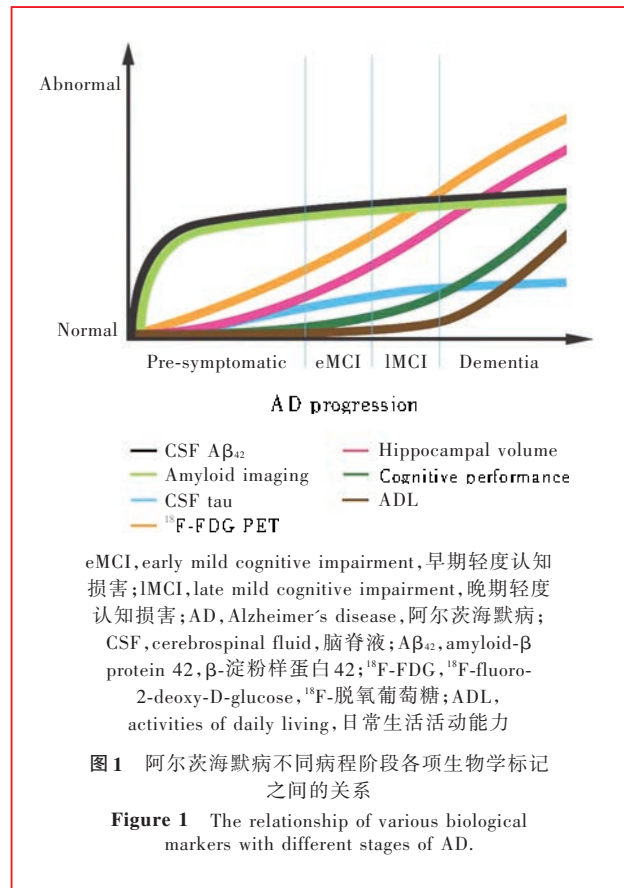
通讯作者:纪勇(Email:jiyongusa@126.com)

疾人联合会共同提出将痴呆作为重点的“10 年心理疾病预防计划”^[9]。

在该“计划”的推动下,全球加大了阿尔茨海默病研究的投入,迄今为止,阿尔茨海默病基因研究发现 β -淀粉样前体蛋白(*APP*)、早老素 1 和 2(*PS-1* 和 *PS-2*) 共 3 种致病基因^[2],同时证实载脂蛋白 *E ϵ 4* (*ApoE ϵ 4*) 等位基因为其重要遗传因素^[10]。2014 年, Cruchaga 等^[11]又发现磷脂酶 D3(*PLD3*) 基因可使晚发型阿尔茨海默病之发病风险增加 2 倍。晚近研究显示,老龄化可以在一定程度上被逆转。例如, Villeda 等^[12]的动物实验显示,老龄化阿尔茨海默病模型鼠神经突触密度减少、认知功能减退,但输注幼鼠血液后其神经突触密度明显增加、认知功能改善。目前,有关阿尔茨海默病危险因素的研究颇受关注,特别是可能引起快速认知功能下降[6 个月内简易智能状态检查量表(MMSE)评分减少 ≥ 3 分或 1 年内减少 ≥ 6 分]的影响因素,诸如年龄较轻的 *ApoE ϵ 4* 等位基因携带者或存在脑血管病危险因素者^[13]。已知 T_2WI 显示脑白质高信号是阿尔茨海默病的危险因素,但其机制尚未明确^[14]。Tosto 等^[14]认为,脑白质高信号和内嗅皮质(EC)体积缩小具有预测阿尔茨海默病快速认知功能下降的作用,是重要危险因素。

二、阿尔茨海默病诊断

美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)自 1984 年发布阿尔茨海默病诊断标准后的 30 年间,随着科学技术的进步,尤其是影像学技术的发展(以分子影像学^[15-17]为主),同时为满足临床早期治疗的需要,阿尔茨海默病诊断标准不断更新。过去数年间,国际工作组(IWG)和美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会(NIA-AA)不仅发布了阿尔茨海默病诊断标准,而且通过更准确地定义临床表型,将各种生物学标记与其他诊断方法相结合而全面覆盖疾病的不同阶段(从无症状至最重度痴呆)。上述诊断标准在临床实际应用中的意义,是允许在疾病前驱期即施以干预措施,有助于进行临床前期阿尔茨海默病的二级预防研究。通过对上述标准的研究和应用,最终制定出一项临床通用的标准,即 IWG 于 2014 年重新修订的阿尔茨海默病诊断标准(第 2 版),简称 IWG-2。新的诊断标准强调分子影像学、基因检测和脑脊液生物学标志物的重要性和必要性^[18],凡具有下列情况之一者即可明确诊断:



(1) 脑脊液 β -淀粉样蛋白 1~42($A\beta_{1-42}$)表达水平下降,以及总 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白表达水平升高。(2) PET 显示示踪剂滞留增加。(3) 存在常染色体显性突变(如 *APP*、*PS-1*、*PS-2* 基因突变,图 1)。

自 2004 年首次报道 PET 配体特异性结合脑组织病理性蛋白以来,迄今已有 10 年,该篇文献报道的示踪剂为 ^{11}C -匹兹堡复合物 B(^{11}C -PIB)^[16-17],可与淀粉样斑块的主要成分——纤维化聚集的 $A\beta$ 相结合,而 $A\beta$ 形成是阿尔茨海默病的始动事件^[19]。此后,有数种正电子放射性核素 ^{18}F 标记的示踪剂应用于临床。美国食品与药品管理局(FDA)分别于 2012、2013 和 2014 年批准 ^{18}F -Florbetapir (Amyvid, 美国礼来公司)、 ^{18}F -Flutemetamol (Vizamyl, 美国 GE 公司)以及 ^{18}F -Florbetaben (Neuraceq, 印度 Piramal 公司)注射剂应用于阿尔茨海默病的临床诊断。其中 ^{18}F -Flutemetamol 和 ^{18}F -Florbetaben 属同类化合物,均为 ^{18}F 标记的硫磺素 T 类似物,能够被阿尔茨海默病患者脑组织摄取、滞留,经 PET 显像可见淀粉样斑块。尽管上述示踪剂在临床应用中尚存在一些问题,但均经美国食品与药品管理局和欧洲药物管理局(EMA)审核批准。Okamura 等^[20]在 *Brain* 上首次

报告 tau 蛋白示踪剂 ^{18}F -THK5105 的研究结果, 该示踪剂滞留与阿尔茨海默病患者脑萎缩和痴呆程度相关。目前, 神经炎症斑 [NPs, 又称老年斑 (SPs)] 的分子影像学标记技术日臻成熟, 而 tau 蛋白的分子影像学标记技术尚处于开发试验阶段。

ApoE ϵ 4 等位基因是阿尔茨海默病的重要遗传因素, 有多位学者长期致力于寻找与阿尔茨海默病相关的可能遗传基因。一项新的研究显示, 编码髓样细胞触发性受体 2 (*TREM2*) 基因的变异型参与阿尔茨海默病的病理学过程; 同时在编码 *TREM2* 基因中发现一种少见的错义突变 (rs75932628-T) 取代原 R47H 位点, 后者即可显著增加晚发型阿尔茨海默病之发病风险^[21], 而且这种相关性在随后的多项独立研究中被证实^[22-23]。系统评价也证实 R47H 位点与阿尔茨海默病存在相关性, 但其分析结果显示错义突变位点对阿尔茨海默病的影响显著低于既往文献报道^[21, 24]。因此, 应进一步对 *TREM2* 基因调控 A β 重摄取和清除机制进行研究, 以明确该基因是否为有效治疗和预防阿尔茨海默病的相宜靶点。

嗅觉障碍在帕金森病中的研究较多, 但是否与阿尔茨海默病相关? 目前也已列入研究范畴。据新近文献报道, 嗅觉障碍可以作为认知功能减退和痴呆的早期生物学标记^[25]。该项研究纳入 1037 例来自美国纽约曼哈顿一个多民族社区认知功能正常的受试者, 采用美国宾夕法尼亚大学嗅觉识别测验 (UPSIT) 进行嗅觉测试, 其中 757 例受试者于 2 和 4 年后接受随访。其结果提示: UPSIT 基线评分越低、认知功能下降的可能性越大、进展为阿尔茨海默病的可能性越大。UPSIT 量表是一项信效度和敏感性均较高的嗅觉测试工具, 与选择联想测试法 (SRT) 的瞬时记忆不同, 可预测既往无认知损害患者的认知功能。进一步分析显示, UPSIT 基线评分越低, 进展为阿尔茨海默病的可能性越大。在纳入地域、认知功能和日常生活活动能力等共变量后, 二者仍呈显著相关。

三、阿尔茨海默病治疗

1. 抗阿尔茨海默病治疗 关于阿尔茨海默病的治疗研究, 不断有“坏”消息传来, 尤其是两项重要的临床试验结果更加重了悲观情绪^[26-27], 甚至怀疑阿尔茨海默病淀粉样蛋白级联假说的准确性, 抗 A β 治疗是否走错了方向^[28]。但仍有学者, 包括笔者依然相信抗 A β 治疗具有光明的前景。首先, 目前几乎所有引起家族性阿尔茨海默病的基因突变均支持

淀粉样蛋白级联假说, 而且对阿尔茨海默病转基因动物模型施行的抗 A β 治疗或抗体治疗有效; 抗 A β 治疗在阿尔茨海默病患者中未见显著疗效的原因, 一方面, 可能是由于损伤程度已近不可逆, 另一方面, 可能与治疗量不足、治疗时间较短或评价时间较短有关。Tau 蛋白作为促微管装配的微管相关蛋白 (MAP), 主要分布于神经元轴突, 是构成阿尔茨海默病特征性病理改变——神经原纤维缠结 (NFTs) 双螺旋细丝的主要成分, 该蛋白的出现晚于 A β 和老年斑。目前认为, 至阿尔茨海默病晚期, 任何治疗措施均效果欠佳, 因此若寄希望于 tau 蛋白治疗, 应早期诊断。

2. 干细胞治疗 干细胞类型包括胚胎干细胞 (ESCs)、诱导型多能干细胞 (iPSCs)、组织来源干细胞如骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 和脂肪间充质干细胞 (ADSCs)。干细胞衍生的神经元须具备能够整合到现有神经网络的潜力, 动物实验结果显示, 干细胞移植治疗可以增加脑组织乙酰胆碱水平, 从而提高认知功能和记忆力^[29], 与此同时, 干细胞尚具有分泌神经营养因子的功能, 以调节神经可塑性和神经发生^[30-31]。间充质干细胞 (MSCs) 为多能干/祖细胞, 主要来源于骨髓、脂肪和脐带。骨髓间充质干细胞可以增加脑组织中分泌胆碱酯酶的细胞数。动物实验显示, 其可通过激活内源性小胶质细胞以清除海马组织中的老年斑^[32-33], 经抗 A β 治疗后, 阿尔茨海默病模型小鼠细胞自噬能力增强, 从而促进 A β 清除, 增加神经元存活^[34]。

随着人类寿命的延长, 与增龄 (老龄化) 相关的疾病逐渐增加。神经变性改变能否可逆而“返老还童”或部分“还童”? 一项有趣的研究带来了希望, 老龄化阿尔茨海默病模型鼠经输注幼鼠血液后, 其学习能力显著增强、认知功能改善, 而且神经元突触数目明显增加^[12]。

依达拉奉是一种氧自由基清除剂, 为临床治疗急性缺血性卒中的常用药物。氧化应激也是阿尔茨海默病的重要发病机制, 尽管目前关于依达拉奉治疗痴呆, 特别是血管性痴呆 (VaD) 的研究较多, 但尚无对其药理学机制, 特别是作用于阿尔茨海默病特征性蛋白 A β 和 tau 蛋白的文献报道。第三军医大学大坪医院王延江领导的科研小组经与澳大利亚南澳大学长期合作, 对依达拉奉治疗痴呆的药理学作用机制研究终于取得了重大成果: 该药不仅能够拮抗氧化应激反应, 还可直接作用于 A β 的 β 折叠形

成位点,抑制 A β 沉积;长期注射或口服依达拉奉可有效清除阿尔茨海默病小鼠脑组织 A β 沉积,减轻氧化应激反应,抑制 A β 产生和 tau 蛋白磷酸化,从而显著改善阿尔茨海默病模型小鼠认知功能^[35]。该项研究表明,依达拉奉具有针对阿尔茨海默病多个病理环节的综合治疗作用。在当前新药研发相继失败的背景下,依达拉奉的上述药理学作用机制,使其有望成为有效的阿尔茨海默病预防与治疗药物。王延江科研小组目前已启动依达拉奉预防与治疗阿尔茨海默病的临床试验。

随着阿尔茨海默病研究的不断深入,新的诊断与治疗技术将不断被研制并尝试应用于临床,但其治愈和预防阿尔茨海默病仍需漫长道路。

参 考 文 献

- [1] Lendon CL, Ashall F, Goate AM. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics. *JAMA*, 1997, 277: 825-831.
- [2] Ji Y. A 200-year history of Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:156-160. [纪勇. 阿尔茨海默病 200 年. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:156-160.]
- [3] Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. 2013 [2015-04-13]. <http://www.alz.co.uk/research/statistics>
- [4] Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2014, 10:E47-92.
- [5] Alzheimer's Disease International. Alzheimer's Disease International to lead post-G8 global dementia task force. 2013 [2015-04-13]. <http://www.alz.co.uk/media/131213>
- [6] Commission of the European Communities. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council on a European initiative on Alzheimer's disease and other dementias. 2009 [2015 - 04 - 13]. http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/alzheimer_en.htm
- [7] Australian Health Ministers' Conference. National framework for action on dementia 2006-2010. 2006 [2015-04-13]. http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/grants/apply/strategic/dementia_attachmenta.pdf
- [8] U.S. Department of Health and Human Services. National plan to address Alzheimer's disease: 2013 update. 2013 [2015-04-13]. <http://aspe.hhs.gov/daltcp/napa/NatlPlan2013.pdf>
- [9] Ministry of Health; Ministry of Civil Affairs; Ministry of Public Security; China Disabled Person's Federation. Mental health work plan of China (2002-2010). *Shanghai Jing Shen Yi Xue*, 2003, 15:125-128. [卫生部, 民政部, 公安部, 中国残疾人联合会. 中国精神卫生工作规划(2002-2010 年). 上海精神医学, 2003, 15:125-128.]
- [10] Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90:1977-1981.
- [11] Cruchaga C, Karch CM, Jin SC, Benitez BA, Cai Y, Guerreiro R, Harari O, Norton J, Budde J, Bertelsen S, Jeng AT, Cooper B, Skorupa T, Carrell D, Levitch D, Hsu S, Choi J, Ryten M, Hardy J, Ryten M, Trabzuni D, Weale ME, Ramasamy A, Smith C, Sassi C, Bras J, Gibbs JR, Hernandez DG, Lupton MK, Powell J, Forabosco P, Ridge PG, Corcoran CD, Tschanz JT, Norton MC, Munger RG, Schmutz C, Leary M, Demirci FY, Bamne MN, Wang X, Lopez OL, Ganguli M, Medway C, Turton J, Lord J, Braae A, Barber I, Brown K, Passmore P, Craig D, Johnston J, McGuinness B, Todd S, Heun R, Kolsch H, Kehoe PG, Hooper NM, Vardy ER, Mann DM, Pickering-Brown S, Brown K, Kalsheker N, Lowe J, Morgan K, David Smith A, Wilcock G, Warden D, Holmes C, Pastor P, Lorenzo-Betancor O, Brkanac Z, Scott E, Topol E, Morgan K, Rogaeva E, Singleton AB, Hardy J, Kamboh MI, St George-Hyslop P, Cairns N, Morris JC, Kauwe JS, Goate AM. Rare coding variants in the phospholipase D3 gene confer risk for Alzheimer's disease. *Nature*, 2014, 505:550-554.
- [12] Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, Castellano JM, Mosher KI, Luo J, Smith LK, Bieri G, Lin K, Berdnik D, Wabl R, Udeochu J, Wheatley EG, Zou B, Simmons DA, Xie XS, Longo FM, Wyss-Coray T. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*, 2014, 20:659-663.
- [13] Sona A, Ellis KA, Ames D. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease: a literature review. *Int Rev Psychiatry*, 2013, 25:650-658.
- [14] Tosto G, Zimmerman ME, Carmichael OT, Brickman AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting aggressive decline in mild cognitive impairment: the importance of white matter hyperintensities. *JAMA Neurol*, 2014, 71:872-877.
- [15] Shi ZH, Cai L, Liu S, Wang Y, Liu SL, Ji Y. A 58-year-old female with blurred vision and apraxia. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:643-647. [石志鸿, 蔡莉, 刘帅, 王颖, 刘淑玲, 纪勇. 视物不清 失用. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:643-647.]
- [16] Shi ZH, Wang Y, Liu S, Liu SL, Zhou YY, Wang JH, Cai L, Gao S, Ji Y. ¹¹C-PIB PET and ¹⁸F-FDG PET in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:222-231. [石志鸿, 王颖, 刘帅, 刘淑玲, 周玉颖, 王金环, 蔡莉, 高硕, 纪勇. ¹¹C-PIB PET 和 ¹⁸F-FDG PET 显像诊断阿尔茨海默病与遗忘型轻度认知损害的临床价值. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:222-231.]
- [17] Ji Y, Shi ZH, Cai L, Liu S, Han T, Wang Y, Liu SL, Han JX, Zhou YY, Wang XP, Xing YH, Gao S. Characteristics of glucose metabolism and amyloid deposition by positron emission tomography images in Alzheimer's disease. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2013, 32:940-944. [纪勇, 石志鸿, 蔡莉, 刘帅, 韩彤, 王颖, 刘淑玲, 韩景献, 周玉颖, 王新平, 邢永红, 高硕. 阿尔茨海默病葡萄糖代谢与淀粉样蛋白正电子发射断层显像成像特点. 中华老年医学杂志, 2013, 32:940-944.]
- [18] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 2014, 13:614-629.
- [19] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Aussen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55:306-319.

- [20] Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejaska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ^{18}F -THK5105 PET. *Brain*, 2014, 137(Pt 6):1762-1771.
- [21] Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, Bjornsson S, Huttenlocher J, Levey AI, Lah JJ, Rujescu D, Hampel H, Giegling I, Andreassen OA, Engedal K, Ulstein I, Djurovic S, Ibrahim-Verbaas C, Hofman A, Ikram MA, van Duijn CM, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2013, 368:107-116.
- [22] Rosenthal SL, Bamne MN, Wang X, Berman S, Snitz BE, Klunk WE, Sweet RA, Demirci FY, Lopez OL, Kambh MI. More evidence for association of a rare TREM2 mutation (R47H) with Alzheimer's disease risk. *Neurobiol Aging*, 2015, 36:2443.
- [23] Korvatska O, Leverenz JB, Jayadev S, McMillan P, Kurtz I, Guo X, Rumbaugh M, Matsushita M, Girirajan S, Dorschner MO, Kiiainitsa K, Yu CE, Brkanac Z, Garden GA, Raskind WH, Bird TD. R47H variant of TREM2 associated with Alzheimer disease in a large late-onset family: clinical, genetic, and neuropathological study. *JAMA Neurol*, 2015. [Epub ahead of print]
- [24] Hooli BV, Parrado AR, Mullin K, Yip WK, Liu T, Roehr JT, Qiao D, Jessen F, Peters O, Becker T, Ramirez A, Lange C, Bertram L, Tanzi RE. The rare TREM2 R47H variant exerts only a modest effect on Alzheimer disease risk. *Neurology*, 2014, 83:1353-1358.
- [25] Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Doty RL, Stern Y, Zahodne LB, Louis ED, Mayeux R. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 2015, 84:182-189.
- [26] Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2014, 370:322-333.
- [27] Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2013, 369:341-350.
- [28] Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy: moving from amyloid- β to tau. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:677-686.
- [29] Park D, Yang YH, Bae DK, Lee SH, Yang G, Kyung J, Kim D, Choi EK, Lee SW, Kim GH, Hong JT, Choi KC, Lee HJ, Kim SU, Kim YB. Improvement of cognitive function and physical activity of aging mice by human neural stem cells over-expressing choline acetyltransferase. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:2639-2646.
- [30] Park D, Yang G, Bae DK, Lee SH, Yang YH, Kyung J, Kim D, Choi EK, Choi KC, Kim SU, Kang SK, Ra JC, Kim YB. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve cognitive function and physical activity in ageing mice. *J Neurosci Res*, 2013, 91:660-670.
- [31] Enciu AM, Nicolescu MI, Manole CG, Muresanu DF, Popescu LM, Popescu BO. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol*, 2011, 11:75.
- [32] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 2001, 7:211-228.
- [33] Salem AM, Ahmed HH, Atta HM, Ghazy MA, Aglan HA. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in management of Alzheimer's disease in female rats. *Cell Biol Int*, 2014, 38:1367-1383.
- [34] Shin JY, Park HJ, Kim HN, Oh SH, Bae JS, Ha HJ, Lee PH. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy*, 2014, 10:32-44.
- [35] Jiao SS, Yao XQ, Liu YH, Wang QH, Zeng F, Lu JJ, Liu J, Zhu C, Shen LL, Liu CH, Wang YR, Zeng GH, Parikh A, Chen J, Liang CR, Xiang Y, Bu XL, Deng J, Li J, Xu J, Zeng YQ, Xu X, Xu HW, Zhong JH, Zhou HD, Zhou XF, Wang YJ. Edaravone alleviates Alzheimer's disease-type pathologies and cognitive deficits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112:5225-5230.

(收稿日期:2015-06-26)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)

阿尔茨海默病联合登记组织

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)

阿尔茨海默病路易小体变异型

Lewy body variant of Alzheimer's disease(LBVAD)

 γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)

白塞病 Behcet's disease(BD)

白细胞介素-6 interleukin-6(IL-6)

半高全宽 full width half maximum(FWHM)

边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)

Creutzfeldt-Jakob病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)

Pick病 Pick's disease(PD)

波形蛋白 vimentin(Vim)

部分各向异性 fractional anisotropy(FA)

长程视频脑电图

long-term video electroencephalography(LT-VEEG)

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)

超敏C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)