

阿尔茨海默病发病机制及治疗进展

贾建平 刘江红

【关键词】 阿尔茨海默病； 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.005

阿尔茨海默病(AD)是多发于老年人的神经系统变性疾病,临床上以进行性记忆、认知障碍及行为异常为特征,典型的病理学表现为淀粉样蛋白沉积、神经原纤维缠结(NFT)、神经元减少及轴索和突触异常、颗粒空泡变性等。随着社会人口老龄化逐步加剧,阿尔茨海默病发病率呈逐渐上升趋势,其医疗和护理给社会和家庭带来沉重的经济和心理负担^[1]。即使是调整了其他风险因子,阿尔茨海默病相关的相对死亡风险仍高于其他类型痴呆,尤其是75岁以下的人群^[2]。因此,对于阿尔茨海默病的研究具有重要临床意义。在本文中,主要概述阿尔茨海默病的发病机制及其治疗进展。

一、关于发病机制的研究进展

1. 遗传学因素 (1)载脂蛋白E基因:载脂蛋白E(ApoE)基因定位于19号染色体长臂即19q13.2。ApoE ϵ 4基因与早发性和晚发性阿尔茨海默病均显著相关。研究表明,ApoE ϵ 4基因参与调节 β -淀粉样蛋白(A β)的生成,并且影响星形胶质细胞和神经元对A β 的清除,从而影响淀粉样蛋白的形成和沉积。ApoE ϵ 4基因不能有效地维持tau蛋白与微管蛋白连接的稳定性和(或)不能抑制tau蛋白的自身聚集,从而导致双螺旋纤维(PHF)的形成。(2)早老素-1和早老素-2基因:早老素-1(PS-1)基因位于14号染色体,其蛋白质主要集中于海马、大脑皮质,是一种整合蛋白,对于神经元的发生和存活是必需的。早老素-2(PS-2)基因位于1号染色体,为膜蛋白,与早老素-1蛋白的同源性约为67%。PS基因突变可导致细胞骨架发生变化及细胞内钙信息紊乱,增加细胞对凋亡信号的敏感性,促进tau蛋白过度磷酸化及改变 β -淀粉样蛋白前体(APP)的剪切过程,加速神

经原纤维缠结及神经炎性斑块的形成。(3)APP基因:APP基因位于21号染色体,是最早发现的与阿尔茨海默病有关的突变基因,发病时呈常染色体显性遗传,与家族性早发性阿尔茨海默病密切相关。(4)tau蛋白基因:tau蛋白基因位于17号染色体即17q21,所表达的tau蛋白是一种能够与微管蛋白相结合,并对微管的形成起促进和稳定作用的微管相关蛋白。在阿尔茨海默病患者的脑组织中tau蛋白发生异常修饰,有过度糖基化、磷酸化和泛素化,其异常修饰的顺序有可能是先糖基化,再磷酸化,最后泛素化^[3]。(5) α ₂巨球蛋白基因: α ₂巨球蛋白(α ₂M)基因定位于12号染色体即12p12-13区域,其序列中的剪切受体缺失,可增加阿尔茨海默病发生的危险性。但单独的 α ₂M基因突变并不诱发阿尔茨海默病,而需通过与其他相关基因的变异,如ApoE ϵ 4等位基因而发生连锁反应,共同作用而完成。

2. A β 学说 A β 沉积可导致阿尔茨海默病的发病,减少A β 在脑组织中的沉积可延缓或减轻阿尔茨海默病的症状。A β 在脑组织内沉积的主要原因为:A β 合成代谢异常;A β 分解代谢水平降低;A β 转运失衡。(1)A β 合成代谢:主要涉及 α 、 β 、 γ 分泌酶。 α 分泌酶可阻止A β 的生成,而 β 和 γ 分泌酶则促进A β 的合成代谢。 β 分泌酶又称淀粉样蛋白前体 β 位点剪切酶-1(BACE-1),是A β 产生过程中十分关键的限速酶。因此,BACE-1基因是目前阿尔茨海默病研究的热点问题。糖代谢异常在阿尔茨海默病中的发病机制可以通过上调BACE-1这一途径实现。关于分泌酶的研究较多,在此不再赘述。(2)A β 分解代谢:关于A β 降解酶的研究也是近年研究的重点。主要涉及以下酶类。①中性内肽酶。属于含锌的金属蛋白酶家族,是位于轴突和突触膜上的II型跨膜糖蛋白,作用底物比较广泛,包括胰高血糖素、脑啡肽、内皮素、P物质、神经紧张素、缓激肽、胰岛素 β 链

及 A β 等。中性内肽酶 (NEP) 是体内降解 A β 的主要酶。脑内的中性内肽酶主要在黑质纹状体通路表达, 海马和大脑皮质也有表达; 其在脑组织内的表达水平较低, 而在肾脏表达水平最高。其催化部位主要位于细胞外, 为细胞外降解 A β 的主要酶, 降解不溶性 A β , 而不作用于可溶性 A β , 这一点与胰岛素降解酶恰恰相反。有研究表明, 中性内肽酶较易受金属介导的氧化损伤, 从而增加对蛋白水解酶的易感性; 而中性内肽酶较之其他 A β 降解酶更具抗氧化损伤能力^[4]。② 胰岛素降解酶。胰岛素降解酶 (IDE) 是相对分子质量为 110×10^3 的金属蛋白酶类, 除了胰岛素外, A β 也为其底物。主要存在于神经元细胞膜上, 参与降解细胞内的可溶性 A β 单体, 使降解产物丧失聚集和沉积的能力。胰岛素降解酶主要识别具有 β 片层 (β -sheet) 空间结构的蛋白质 (肽类), 不仅能降解内源性 A β 肽和人工合成的 A β 片段, 尚可降解释放 A β 后的 APP 胞内段。胰岛素降解酶是一具有变构效应的酶, 一些小的肽类物质能够选择性地提高其活性, 如只增加 A β 的降解, 则对胰岛素无作用。因此, 利用一些小分子肽段的类似物作为 A β 降解酶的激活物来增加 A β 的降解, 可为治疗和干预阿尔茨海默病提供一条新的思路。胰岛素抵抗及过表达的胰岛素与 A β 竞争结合胰岛素降解酶使其活性下降, 从而抑制脑组织中 A β 的降解和清除, 促进阿尔茨海默病发病。脑组织异常代谢产生的过多的 A β 主要沉积于海马区域, 在阿尔茨海默病患者海马区可以观察到胰岛素降解酶的表达, 其 mRNA 表达水平明显低于对照组^[5]; 而且对阿尔茨海默病大鼠的观察还发现, A β 聚集引起的神经炎症可促使胰岛素降解酶表达水平上调^[6]。③ 纤维蛋白溶解酶。纤维蛋白溶解酶 (plasmin) 介导的酶降解过程除了在纤溶、细胞迁徙等一系列病理生理过程中发挥重要作用外, 还对 A β 的清除有一定意义。A β_{1-40} 能够激活组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 和尿激酶型纤溶酶原激活物 (uPA), 后者再诱发纤维蛋白溶解酶介导 A β_{1-40} 的酶降解过程。阿尔茨海默病是一种复杂的神经退行性病变, 在其发病机制中血管因素占重要地位, 有学者认为纤维蛋白原在阿尔茨海默病的进展中起重要作用^[7]。阿尔茨海默病与血管因素相关, 而且在血管病中起重要作用的纤维蛋白原在阿尔茨海默病的病理损伤中同样参与了疾病的发病过程。鉴于此, 今后对阿尔茨海默病与

血管病之间的相关性也应着重从发病机制方面进行研究, 并与临床研究相结合。(3) A β 转运失衡: 可溶性 A β 通过血-脑屏障是由受体介导的跨膜转运完成的, 低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP) 则介导可溶性 A β 复合物由大脑转运至外周血; 高级糖基化终末产物受体 (RAGE) 介导 A β 由外周血转运至大脑。A β 聚集后可以斑块的形式在脑实质中沉积, 并且可形成淀粉样血管病^[8]。① 低密度脂蛋白受体相关蛋白。最先在脑组织中发现低密度脂蛋白受体相关蛋白是作为内吞受体, 主要参与脂蛋白代谢和细胞内信号转导, 主要来源于神经元。随着年龄增长, 低密度脂蛋白受体相关蛋白的表达水平亦呈进行性下降, 阿尔茨海默病患者尤其明显。它既可介导脑组织中 A β 经细胞内吞作用清除, 也可介导脑组织 A β 经血-脑屏障的转运而清除, 即将脑组织中的 A β 转运至外周血。低密度脂蛋白受体相关蛋白为一多功能的信号蛋白和清道夫受体, 可结合多种配体, 包括 ApoE、 α_2 M 和 APP。ApoE、 α_2 M 和 LRP 基因与晚发性阿尔茨海默病相关。② 高级糖基化终末产物受体。高级糖基化终末产物 (AGEs) 是在还原糖与蛋白质、脂质、核酸等非酶类物质反应过程的晚期形成的。业已证实, 它在动脉粥样硬化、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、阿尔茨海默病等退行性病变的发生过程中起重要作用。高级糖基化终末产物受体是一种多功能的细胞表面受体, 不仅可以结合、摄取高级糖基化终末产物, 而且还能与 A β 结合。高级糖基化终末产物与其位于神经细胞表面的受体相结合, 继而与神经胶质细胞作用, 在病灶区促进 APP 和 A β 等物质的表达, 并促使细胞因子大量表达, 从而引起神经胶质增生、突触可塑性降低、树突分支减少、神经元变性死亡。大量研究证明, 高级糖基化终末产物受体与阿尔茨海默病相关。高级糖基化终末产物受体还能将血浆中游离循环的 A β 通过血-脑屏障转运至脑组织, A β 过度表达而使脑组织中的 A β 寡聚体聚集; 阿尔茨海默病患者大脑中 A β 表达水平的升高可刺激非可溶性及可溶性高级糖基化终末产物受体的表达, 而前者与 A β 相互作用则可激活核因子- κ B (NF- κ B) 转录进而导致慢性神经炎症反应。

3. 中枢胆碱能损伤 胆碱能神经递质是脑组织中的重要化学物质, 发生阿尔茨海默病时基底前脑区的胆碱能神经元减少, 导致乙酰胆碱 (ACh) 合成、

储存和释放减少,进而引起以记忆和识别功能障碍为主要症状的一系列临床表现。与此同时,阿尔茨海默病患者脑脊液和脑组织中的胆碱乙酰转移酶(ChAT)、乙酰胆碱酯酶(AChE)和乙酰胆碱功能均有不同程度的损害。组织形态学观察也证实,阿尔茨海默病患者脑组织中胆碱能神经元缺失和变性,进而提出了阿尔茨海默病的胆碱能神经损伤学说。在阿尔茨海默病的发病机制中,此学说已经尸体解剖资料证实是目前较为公认的阿尔茨海默病的发病机制。但该学说并不具有特异性,其他类型痴呆也可见胆碱能神经受损的现象。

4. 兴奋性氨基酸毒性学说 兴奋性氨基酸,尤其是谷氨酸(Glu)的兴奋性神经毒性作用越来越受到关注。谷氨酸及谷氨酸受体参与了神经元的兴奋性突触传递,调节多种形式的学习和记忆过程等。谷氨酸是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质,生理数量的谷氨酸受体活性是维持正常大脑活动所必须的物质。在阿尔茨海默病和其他神经退行性改变的疾病中,可以观察到谷氨酸的兴奋性反应是通过过量地激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,从而使细胞内钙离子增加,导致神经元死亡。谷氨酸参与阿尔茨海默病发病的机制可能为谷氨酸的快速兴奋作用引起神经元细胞膜去极化,氯离子、钠离子及水内流,导致细胞渗透性溶解;因去极化激活膜电位依赖式谷氨酸受体(GluR),使钙离子大量内流,细胞内钙超载,激活磷酸肌醇环路,破坏神经元超微结构,使其发生变性死亡。

5. 炎症与免疫机制 脑组织 A β 沉积诱导的炎症反应可能是阿尔茨海默病的发病机制之一。A β 能够与神经胶质细胞受体相结合,激活脑组织中的小胶质细胞和星形胶质细胞,使这两种细胞围绕在神经炎性斑块的周围。活化的小胶质细胞在阿尔茨海默病患者脑组织内产生大量炎症因子,如 IL-1、IL-6 等,诱发中枢神经炎症反应或直接损伤神经元,并产生补体成分,导致中枢神经系统自身免疫性反应,加重神经变性和神经元损伤。

6. 自由基与氧化应激学说 在脑组织老化过程中,神经元细胞膜上的不饱和脂肪酸被氧化而产生大量氧自由基,目前认为氧自由基损伤是引起阿尔茨海默病患者脑损伤的重要机制之一。阿尔茨海默病患者脑组织中氧自由基水平升高,包括超氧化物阴离子自由基、过氧化氢、脂质过氧化物和自由

氧基等表达水平升高,活性氧可增加 A β 的毒性和聚集,而 A β 也使氧自由基生成增加。这些氧自由基能够损伤细胞膜、细胞器,诱导神经元发生凋亡,导致其功能破坏,从而促使阿尔茨海默病发病。但是阿尔茨海默病患者脑组织中氧自由基水平升高是阿尔茨海默病的病因还是阿尔茨海默病所导致的结果,目前尚存争议,有待进一步研究的证实。氧自由基可以促进 A β 转向 β 折叠的构象,从而相互聚集形成纤维;阿尔茨海默病的致病基因蛋白 APP、ApoE 或 PS 在调节神经元凋亡或结合转运金属方面均与氧化应激作用有关:A β 可通过诱导产生氧自由基而使神经细胞膜系统的脂质和蛋白被氧化修饰,使活性氧增加,还可以通过激活小胶质细胞而加剧氧化应激反应,A β 是氧化应激反应与阿尔茨海默病神经元死亡之间的耦联分子;氧自由基也可促进 APP 裂解,增加 A β 生成,二者具有相互促进的效应。

7. 钙稳态失调 过高的钙水平可使钙蛋白酶(calpain)激活而引起细胞超微结构的破坏,促进 tau 蛋白过度磷酸化,导致细胞进一步受损,促进阿尔茨海默病的发生与发展。

8. 胰岛素相关糖代谢异常 胰岛素/胰岛素受体信号级联系统正常运行是维持脑组织血运和能量代谢正常进行的关键因素,A β 和 tau 蛋白代谢也是胰岛素/胰岛素受体信号级联系统调控的两个相互关联的过程,中枢神经退行性变伴随的该信号系统功能失调可导致中枢神经 A β 的聚集和 tau 蛋白发生异常磷酸化。与同龄健康人群相比,阿尔茨海默病患者的海马组织中胰岛素受体表达水平下降,重度阿尔茨海默病患者脑组织中的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)mRNA 表达水平显著降低,而在疾病的早期,其血清中 IGF-1 水平升高,表明该因子在阿尔茨海默病的发病机制中发挥重要作用^[9]。中枢神经系统神经元胰岛素抵抗可导致糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性增加,而后者为 tau 蛋白异常磷酸化的关键酶,其活性增强可导致 tau 蛋白发生过度磷酸化。

9. 脂质代谢异常 近年来,许多流行病学资料提示,胆固醇水平可能是晚发性阿尔茨海默病的一项独立危险因素。应用他汀类药物可增加 α 分泌酶的作用,减弱 β 和 γ 分泌酶的作用,使脑组织中的 A β 减少。羟甲基戊二酰辅酶 A 抑制剂也可以降低脑及脑脊液中的 A β 生成^[10]。

二、药物治疗

1. 针对“ $A\beta$ 学说”的药物 (1) 抑制 $A\beta$ 形成和沉积的药物: $A\beta$ 形成过程中的分泌酶是治疗阿尔茨海默病的重要切入点。可以通过增强 α 分泌酶活性, 而减少 $A\beta$ 的产生。M₁ 胆碱受体激动剂可增加 α 分泌酶裂解 APP, 并同时降低糖原合成酶激酶-3 β 活性, 进而减少 tau 蛋白的产生^[11]。另外, 研制 β 和 γ 分泌酶抑制剂亦可减少 $A\beta$ 的产生。目前已经筛选获得多种 γ 分泌酶抑制剂, LY450139 是一种非选择性的 γ 分泌酶抑制剂, 其临床试验结果显示可降低受试者血浆 $A\beta$ 含量, 且无明显不良反应, 虽然治疗组患者脑脊液中的 $A\beta$ 浓度降低, 但与安慰剂组之间差异无统计学意义^[12]。在另一项单一剂量临床试验中, γ 分泌酶抑制剂 140 mg 组患者呈剂量依赖性血浆 $A\beta$ 反应, 但服药后 4 h 患者脑脊液中的 $A\beta$ 浓度并未出现反应性降低^[13]。目前, 此药还在进行 II b 期临床试验。随后开发的选择性针对降低 APP 降解的 γ 分泌酶抑制剂, 与传统的 γ 分泌酶抑制剂的不同在于其作用靶点为 γ 分泌酶选择性与 APP 结合的结合位点, 而并非 γ 分泌酶的活性位点^[14]。针对 β 分泌酶的动物实验研究表明, 敲除 β 分泌酶基因可以减轻动物记忆功能减退的程度^[15], 但是由于 β 分泌酶结构上的原因, 其抑制剂的设计比 γ 分泌酶抑制剂更为困难。 β 分泌酶作为药物治疗的靶点, 在抑制 β 分泌酶的同时还有可能减轻阿尔茨海默病病理过程中的其他下游不良反应。动物实验结果发现, 神经调节蛋白-1 也是 β 分泌酶的底物, 对年轻小鼠的轴索髓鞘形成有作用, 但对老年小鼠并无相似的作用^[16, 17]。基于 β 分泌酶免疫的阿尔茨海默病小鼠可以减少 $A\beta$ 且能提高认知功能的研究显示, β 分泌酶基因敲除的阿尔茨海默病转基因小鼠其脑组织中老年斑明显减少^[18]。(2) 抗 $A\beta$ 聚集治疗: 氨基多糖 (GAG) 与可溶性 $A\beta$ 结合后能够促进神经原纤维缠结形成和淀粉样斑块沉积。3-氨基-1-丙磺酸可以竞争 $A\beta$ 的氨基多糖结合位点, 抑制 $A\beta$ 与氨基葡聚糖的相互作用而防止聚集物形成, 可以预防并阻止淀粉样蛋白在脑组织中的形成和沉积, 并能够与可溶性 $A\beta$ 结合, 与此同时, 还可以抑制淀粉样蛋白引起的炎性反应。

2. tau 蛋白相关治疗 tau 蛋白磷酸化程度是体内多种特异性蛋白激酶如钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II)、糖原合成酶激酶-3 β 、细胞周期蛋白

依赖性激酶 5 (Cdk5) 等引起的磷酸化和蛋白磷酸酶 (PP) 所致脱磷酸化等两种作用之间相互平衡的结果。在病理条件下这一平衡被打破, tau 蛋白被高度磷酸化, 积聚形成双螺旋纤维。抑制 tau 蛋白异常磷酸化的药物实验表明, 糖原合成酶激酶-3 β 可促进 tau 蛋白过度磷酸化, 与阿尔茨海默病患者记忆和其他认知功能减退明显相关。信号转导的变化与阿尔茨海默病病情进展显著相关, 在阿尔茨海默病患者的脑组织中也存在磷酸激酶和蛋白磷酸酶表达异常。蛋白磷酸酶 1 (PP1) 是富含神经丝氨酸/苏氨酸的特异性磷酸酶, 在体内外均可特异性地被 $A\beta$ 所抑制, $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{25-35}$ 能以微摩尔浓度抑制蛋白磷酸酶 1。 $A\beta$ 聚集可加强对蛋白磷酸酶 1 的抑制作用, 因此蛋白磷酸酶 1 的活性和表达水平可作为诊断和治疗阿尔茨海默病的候选生物学标志^[19]。蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 是脑组织中的主要磷酸酶, 具有 70% 的 tau 蛋白磷酸酶活性。在原代神经元培养中, Meske 等^[20]发现胰岛素可调节蛋白磷酸酶 2A 和糖原合成酶激酶-3 β 之间的平衡, 维持二者活性呈同步改变, 从而使 PP2A/GSK-3 β 依赖位点的 tau 蛋白磷酸化趋于稳定。提示: 蛋白磷酸酶 2A 对神经变性疾病具有保护作用, 此与阿尔茨海默病患者脑组织中蛋白磷酸酶 2A 活性降低是一致的。因此, tau 蛋白磷酸酶抑制剂是此类药物的研究热点, 已有实验室在计算机的辅助下设计出高选择性抑制糖原合成酶激酶-3 β 的化合物^[21]。

3. 针对“胆碱能学说”的药物 海马和大脑皮质胆碱能神经元变性死亡, 导致突触间隙神经递质乙酰胆碱含量减少, 这是造成阿尔茨海默病患者记忆和认知障碍的主要原因。因此, 增加脑组织中的乙酰胆碱水平是治疗阿尔茨海默病的重要途径之一。胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 可通过减少乙酰胆碱的水解而增加大脑皮质和海马乙酰胆碱的含量, 从而改善认知功能。目前临床常用的药物主要有多奈哌齐、加兰他敏、石杉碱甲等。胆碱酯酶抑制剂增加乙酰胆碱含量的作用除可改善阿尔茨海默病患者的认知功能外, 还可于阻止 $A\beta$ 沉积的过程中减轻或延缓阿尔茨海默病的病理改变。除了胆碱酯酶外, 胆碱脂酶系统还包括丁酰胆碱酯酶 (BuChE), 后者在神经元和神经胶质细胞, 以及阿尔茨海默病患者的老年斑和神经原纤维缠结中均有表达。胆碱酯酶抑制剂和丁酰胆碱酯酶的代表药

物是卡巴拉汀,目前对于胆碱酯酶抑制剂的疗效尚有争议,仍需来自大样本随机双盲对照临床试验证据的支持。

4. NMDA 受体阻断剂 NMDA 受体(NMDAR)是中枢神经系统重要的兴奋性神经递质受体,参与突触传递、控制突触钙离子通道,在学习、记忆和突触可塑性方面发挥重要作用。NMDA 受体激活后引起的兴奋性毒性是阿尔茨海默病的重要发病机制之一,在阿尔茨海默病的病理过程中 NMDA 被过度激活而产生兴奋性毒性,导致神经细胞内钙超载和神经细胞死亡。NMDA 受体阻断剂可以阻止过量的兴奋性神经递质谷氨酸传递而达到保护神经元的作用。美金刚(memantine)为中度亲和性、非竞争性 NMDA 受体阻断剂,具有阻断谷氨酸盐的作用,抑制谷氨酸的病理性激活,使神经元免遭受过量兴奋性氨基酸造成的毒性作用而维持谷氨酸的正常生理功能。美金刚能够改善中至重度痴呆患者的认知功能,并延迟其日常生活活动能力的退化;不仅对改善阿尔茨海默病患者认知功能有效,而且对血管性痴呆也有特殊治疗作用。美金刚还可以抑制兴奋性氨基酸的神经毒性且干扰学习、记忆所需要的短暂性谷氨酸生理性释放,临床研究结果显示,单独应用胆碱酯酶抑制剂仅对部分患者有效;而美金刚不仅对既往曾经服用过胆碱酯酶抑制剂的患者疗效显著,而且还能够降低胆碱酯酶抑制剂的不良反应,因此联合应用疗效最佳。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准该药用于治疗晚期重症阿尔茨海默病患者,我国部分医院也已开始临床应用。另有文献报道,美金刚对阿尔茨海默病患者的行为及精神异常也有改善作用,但 2008 年 Maidment 等^[22]的研究表明其效果不甚明显。

5. 免疫治疗 免疫干预是治疗阿尔茨海默病的重要方向之一。对各种阿尔茨海默病动物模型的研究显示,经免疫对抗 A β 后,模型动物的认知功能均有所改善,人体研究也正在进行之中^[23],这也是今后药物治疗的研究方向。(1)主动免疫:应用 A β 多肽疫苗刺激机体产生相应抗体,启动吞噬细胞清除抗原-抗体复合物,从而达到清除 A β 斑块之目的。采用 A β_{1-42} 疫苗主动免疫转基因小鼠模型,发现可以减少 A β 在脑组织中的沉积,模型鼠认知功能明显改善,且可减少 A β 导致的病变。一项 II 期临床试验结果显示,约 20%经 A β_{1-42} 疫苗主动免疫的阿尔茨

海默病患者可产生抗体,这部分患者脑组织某些区域中 A β 沉积明显减少,认知功能及脑脊液异常得到显著改善。然而,由于约有 6%的受试者并发脑膜脑炎,该项试验被迫终止^[24]。随后的研究发现,这种并发症可能被辅助性 T 淋巴细胞(Th1)免疫反应调节,因此如何克服这种免疫反应而保留其抗 A β 作用,将成为阿尔茨海默病药物治疗亟需解决的问题。动物实验证实,缺乏 T 淋巴细胞抗原决定簇的 A β 疫苗或基因疫苗可有效地避免中枢神经系统炎性反应^[25]。(2)被动免疫:应用 A β 抗体治疗阿尔茨海默病也已取得了成功,并具有较好的应用前景。直接给阿尔茨海默病患者注射 A β 抗体,可避免老年人因免疫功能降低而影响治疗效果,同时不引起 T 淋巴细胞介导的免疫反应,其可控制性良好。临床前期试验已经取得阳性结果,经多克隆抗 A β 抗体治疗 6 个月,患者认知功能即可有显著改善。进一步探讨单克隆抗体穿透血-脑屏障的能力、体内代谢动力学等问题,将是这一领域的研究热点,可为其应用研究奠定基础。但只有在有效控制严重不良反应后,A β 的免疫治疗才可能作为改变阿尔茨海默病程的疗法用于临床。

6. 针对胰岛素及糖代谢相关的药物 晚近纵向研究表明,葡萄糖不耐受或胰岛素分泌缺陷是发展为痴呆或阿尔茨海默病的高风险因素^[26]。在健康人群中经鼻予以胰岛素可以提高记忆和认知能力,尤其以女性受试者疗效显著,且不影响外周血糖水平^[27]。近期研究显示,阿尔茨海默病患者经鼻予以胰岛素亦可提高记忆力,认为应用胰岛素治疗阿尔茨海默病可行^[28]。然而,也有研究表明,采用 IGF-1 长期治疗 Tg2576 小鼠并未显著改变 tau 蛋白的磷酸化水平^[29],其原因可能与长期 IGF-1 治疗使其受体信号表达水平下调有关。但是 IR/IGF-1R 信号级联反应不同组成部分的改变究竟是阿尔茨海默病的病因还是结果,至今仍不清楚^[30]。目前,阐明胰岛素和胰岛素样生长因子治疗阿尔茨海默病的临床效果及药理学机制尚处于实验室研究阶段,因此,提出以激素作为潜在的阿尔茨海默病治疗的观点尚为时过早。针对前文中提到的阿尔茨海默病的可能发病机制,对其治疗策略还包括防止钙超载、抗氧自由基等,但仍需大量的基础与临床研究证据的支持;另外,某些抗精神病药物及抗抑郁药物也可改善部分阿尔茨海默病患者的精神症状及

行为异常,临床也有应用。

总之,阿尔茨海默病的发病机制至今尚未完全阐明,故治疗也仅以对症治疗为主,在这一领域尚有许多问题亟待解决。

参 考 文 献

- [1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006, 368:387-403.
- [2] Treiber KA, Lyketsos CG, Corcoran C, et al. Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int Psychogeriatr*, 2008, 20:538-553.
- [3] Mayeux R, Lee JH, Romas SN, et al. Chromosome-12 mapping of late-onset Alzheimer disease among Caribbean Hispanics. *Am J Hum Genet*, 2002, 70:237-243.
- [4] Fisk L, Nalivaeva NN, Boyle JP, et al. Effects of hypoxia and oxidative stress on expression of neprilysin in human neuroblastoma cells and rat cortical neurones and astrocytes. *Neurochem Res*, 2007, 32:1741-1748.
- [5] Zhao Z, Xiang Z, Haroutunian V, et al. Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:824-830.
- [6] Vepsäläinen S, Hiltunen M, Helisalmi S, et al. Increased expression of Abeta degrading enzyme IDE in the cortex of transgenic mice with Alzheimer's disease-like neuropathology. *Neurosci Lett*, 2008, 438:216-220.
- [7] Cortes-Canteli M, Strickland S. Fibrinogen, a possible key player in Alzheimer's disease. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 Suppl 1:146-150.
- [8] Thal DR, Griffin WS, Braak H. Parenchymal and vascular Abeta-deposition and its effects on the degeneration of neurons and cognition in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*, 2008, 12:1848-1862.
- [9] Vardy ER, Rice PJ, Bowie PC, et al. Increased circulating insulin-like growth factor-1 in late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2007, 12:285-290.
- [10] Høglund K, Thelen KM, Syversen S, et al. The effect of simvastatin treatment on the amyloid precursor protein and brain cholesterol metabolism in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(5/6):256-265.
- [11] Caccamo A, Oddo S, Billings LM, et al. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. *Neuron*, 2006, 49:671-682.
- [12] Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology*, 2006, 66:602-604.
- [13] Siemers ER, Dean RA, Friedrich S, et al. Safety, tolerability, and effects on plasma and cerebrospinal fluid amyloid-beta after inhibition of gamma-secretase. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30: 317-325.
- [14] Wolfe MS. The gamma-secretase complex: membrane-embedded proteolytic ensemble. *Biochemistry*, 2006, 45:7931-7939.
- [15] Ohno M, Chang L, Tseng W, et al. Temporal memory deficits in Alzheimer's mouse models: rescue by genetic deletion of BACE1. *Eur J Neurosci*, 2006, 23:251-260.
- [16] Hu X, Hicks CW, He W, et al. Bace1 modulates myelination in the central and peripheral nervous system. *Nat Neurosci*, 2006, 9:1520-1525.
- [17] Sankaranarayanan S, Price EA, Wu G, et al. In vivo beta-secretase 1 inhibition leads to brain Abeta lowering and increased alpha-secretase processing of amyloid precursor protein without effect on neuregulin-1. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324:957-969.
- [18] McConlogue L, Buttini M, Anderson JP, et al. Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP transgenic mice. *J Biol Chem*, 2007, 282:26326-26334.
- [19] Vintém AP, Henriques AG, da Cruz E Silva OA, et al. PPI inhibition by Abeta peptide as a potential pathological mechanism in Alzheimer's disease. *Neurotoxicol Teratol*, 2009, 31:85-88.
- [20] Meske V, Albert F, Ohm TG. Coupling of mammalian target of rapamycin with phosphoinositide 3-kinase signaling pathway regulates protein phosphatase 2A- and glycogen synthase kinase-3-dependent phosphorylation of Tau. *J Biol Chem*, 2008, 283: 100-109.
- [21] Dessalew N, Patel DS, Bharatam PV. 3D-QSAR and molecular docking studies on pyrazolopyrimidine derivatives as glycogen synthase kinase-3beta inhibitors. *J Mol Graph Model*, 2007, 25: 885-895.
- [22] Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2008, 42:32-38.
- [23] Nitsch RM, Hock C. Targeting beta-amyloid pathology in Alzheimer's disease with Abeta immunotherapy. *Neurotherapeutics*, 2008, 5:415-420.
- [24] Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6:404-416.
- [25] Maier M, Seabrook TJ, Lemere CA. Developing novel immunogens for an effective, safe Alzheimer's disease vaccine. *Neurodegener Dis*, 2005, 2:267-272.
- [26] Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008, 71:1065-1071.
- [27] Benedict C, Kern W, Schultes B, et al. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:1339-1344.
- [28] Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology*, 2008, 70:440-448.
- [29] Lanz TA, Salatto CT, Semproni AR, et al. Peripheral elevation of IGF-1 fails to alter Abeta clearance in multiple in vivo models. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75:1093-1103.
- [30] Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. *Current Alzheimer Res*, 2009, 6:213-223.

(收稿日期:2010-01-11)