文章编号:1000-5404(2014)21-2153-05

专家述评

阿尔茨海默病的防治研究进展



王延江,卜先乐 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科)

[关键词] 阿尔茨海默病;淀粉样β肽类;治疗;展望
[中图法分类号] R745.7 [文献标志码] A

Advances in prevention and treatment of Alzheimer's disease

Wang Yanjiang, Pu Xianle (Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in individuals over the age of 65. According to the amyloid-beta (Aβ) cascade hypothesis, Aβ plays a vital role in the development of AD and becomes a major therapeutic target. Tau-targeting therapy, mitochondria-targeting therapy and stem cell transplantation are also known intervention strategies. Because multifactors are involved in the disease pathogenesis and the pathogenesis varies at different stages of the disease, we proposed that different targets should be targeted at different stages of the disease for an effective disease-modifying treatment.

[**Key words**] Alzheimer's disease; amyloid beta-peptides; therapy; perspectives

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81471296). Corresponding author: Wang Yanjiang, E-mail: yanjiang_wang@tmmu.edu.cn

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是以进行性记忆和认知功能障碍为主要临床表现的神经系统退行性疾病。全球已有AD患者近3 500万,我国约有600万,已成为威胁老年人生命健康的主要疾病。目前临床上采用胆碱酯酶抑制剂、乙酰胆碱受体激动剂、谷氨酸受体拮抗剂和脑代谢激活剂等来治疗AD,但本质上是对症治疗,不能有效预防或延缓疾病进展。现将AD治疗领域的研究现状和进展进行综述,并对如何有效防治AD作一展望。

1 AD的研究历史

1906年,德国医师Alois Alzheimer首次报道1例因痴呆死亡的女性,尸检发现其大脑皮质存在大量的老年斑和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。1984年,澳大利亚神经病理学家Colin Masters和德国化学家Konrad Beyreuther首先从老年斑中分离和鉴定出β-淀粉样蛋白(amyloid-beta peptide,Aβ)。1989年Colin Masters课题组克隆出Aβ前体蛋白(APP)基因,20世纪90年代初期相继发现导致家族型AD患者Aβ代谢异常的APP、PS1、PS2基因突变。AD致病基因的发现,为AD的防治提供了明确靶点,从而开启了AD防治研究的新时代。

最初,研究者试图通过抑制β、γ分泌酶剪切APP而减少Aβ生成来治疗该病。1999年,研究者发现以Aβ作为疫苗可清除APPSwe转基因小鼠脑内沉积的Aβ[1]。该方法是AD治疗上的一个突破,开辟了免疫治疗的新领域。迄今为止,由于各种原因,上述AD疗法的临床试验均宣告失败。这些临床试验的失败表明,AD发生以后,病情已处于不可逆状态,因此早期诊断和早期干预才是可能出路。为此,2011年美国国家衰老研究所(national institute of aging)和阿尔茨海默病学会(Alzheimer's association)修订了1984年版AD的诊断标准,把AD划分为无症状的临床前期、轻度认知功能障碍期和痴呆期[2],目的在于实现早期诊断和早期干预。近年来AD诊断生物标志物的研究成为一个热点问题,为开展AD的早期诊断和预防提供了可能。

2 AD的发病机制

AD的病因复杂,总体上是环境因素、生活习惯和遗传等多因素综合作用的结果。AD的学说众多,包括Aβ级联反应学说、Tau蛋白过度磷酸化学说、神经炎症学说、氧化应激学说和能量代谢障碍学说等。其

[基金项目] 国家自然科学基金(81471296)
[通信作者] 王延江,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华医学会神经病学分会第六届青年委员会副主任委员,全军神经病学分会专业委员会青年委员会副主任委员,中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组委员,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍相关疾病委员等职务。承担国家及省部级课题10项,参编专著3部,发表SCI论文50余篇,主要从事阿尔茨海默病防治方面的研究。E-mail:yanjiang_wang@tmmu.edu.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140919.1110.002.html(2014-09-19)

中最受认可的是Aβ级联反应学说[3]，Aβ在脑内过度产生和沉积，引起神经元突触功能障碍、tau蛋白过度磷酸化和神经元死亡，最终导致认知减退。

由于近年来一系列以Aβ为靶点的临床试验均以失败告终，且学者们发现脑内Aβ水平与AD疾病严重程度并无明显相关性。而一种细胞微管成分的Tau蛋白磷酸化水平与AD严重程度显著相关。因此，出现了Aβ和Tau蛋白两者中，谁是AD核心致病物质的争论。研究表明，尽管在老化过程中，Tau蛋白磷酸化水平增加，但是在AD发生过程中，Tau蛋白过度磷酸化处于Aβ的下游。类似于卒中发生过程中，高血压病和脑动脉硬化的关系。因此，当前AD的防治主要靶点仍然是Aβ。

3 以Aβ为治疗靶点的研究现状

3.1 β分泌酶（beta-site APP cleaving enzyme，BACE）抑制剂

Aβ前体蛋白APP先后经β、γ分泌酶剪切产生Aβ，理论上抑制这两种酶活性就可以减少Aβ产生，达到预防和治疗疾病的目的。BACE具有多种底物和生物学活性，与轴突导向和髓鞘形成有关，过度抑制其活性会引起较大的副作用[4]。2013年，BACE-1抑制剂LY2886721由于明显的肝毒性而终止于Ⅱ期临床试验。MK-8931是默克公司研发的新型BACE抑制剂。临床试验表明，服用该药7 d即可使脑脊液中Aβ水平降低75%以上，且未察觉肝损伤作用[5]。这种兼具安全性和高效性的新型BACE抑制剂已进入Ⅲ期临床阶段，其结果备受期待。

3.2 γ分泌酶抑制剂

除了剪切APP，γ分泌酶还负责裂解跨膜蛋白Notch。Notch信号通路与胚胎发育和细胞间相互接触有关。过度抑制γ分泌酶虽减少Aβ产生，但也抑制Notch的剪切，会导致严重的毒副作用。γ分泌酶抑制剂tarenflurbil、avagacestat和semagacestat的临床试验结果表明，这些药物不但未能改善患者认知功能，有些还加剧认知功能损伤，增加出现不良事件的风险[6]。鉴于此，研究人员从1 350多种分子中筛选出新一代γ分泌酶调节剂，其抑制Aβ生成能力显著高于avagacestat，且不影响γ分泌酶作用于Notch信号通路等其他关键功能[7]。

但是，由于β和γ分泌酶具有多种生理功能，通过抑制其活性来减少Aβ产生的防治策略，会带来诸多副作用，并不是AD防治的理想策略。

3.3 免疫治疗

以Aβ为靶点的免疫治疗曾被认为是防治AD最有希望的方法，主要包括主动免疫（通过接种Aβ疫苗来产生抗Aβ抗体）和被动免疫（直接输注抗Aβ抗体）多种机制参与免疫治疗对脑内Aβ的清除[8]。2002年，Aβ疫苗AN1792的临床试验启动半年后由于6%患者产生自身免疫性脑膜脑炎而终止。对受试者随访6年后发现，接种此Aβ疫苗可清除脑内Aβ，但未能阻止或延缓AD患者的认知减退速度[9]。为了有效地刺激体液免疫反应产生抗Aβ抗体，同时避免激活T细胞介导自身免疫应答而导致神经炎性反应，研究人员于2013年制备出Aβ-DNA疫苗，它由Aβ的N端碱基序列（B细胞表位）和病毒表位碱基序列组成[10]。该疫苗已在恒河猴身上达到预期效果，为其进入临床试验奠定了良好基础。

采用被动免疫治疗策略，通过直接输注抗Aβ抗体，可以避免Aβ疫苗接种诱发的自身免疫反应，同时具有更好的可控性。被动免疫治疗在动物上取得良好的效果。2012年辉瑞公司开展的peno抗体Ⅱ期临床试验，因未取得明显的效果而终止进一步的研究。2014年抗Aβ抗体bapineuromab和solanezumab的Ⅲ期临床试验结果表明，脑内只有很少一部分Aβ得到清除，整体上未能阻止或延缓AD病情进展，同时引起血管源性脑水肿和微血管出血等不良反应[11-12]。

因此，当前免疫治疗方法仍存在很多问题。例如，针对Aβ氨基端的抗体可能会促进Aβ产生，Aβ-抗体复合物会诱发脑内炎症反应和血管壁破坏，以及清除Aβ斑块时增加神经毒性的“扬灰效应”[13]等。另外，抗体Aβ表位的选择也对安全性和治疗效率具有重要的影响。

上述免疫治疗临床试验失败的教训为AD防治策略的调整提供了重要的依据。当前认为，AD进入痴呆期后便不可逆转。因此对AD的防治应该早期干预。为此，数项探索抗Aβ单克隆抗体预防AD的研究计划陆续启动[14]。计划进行5年的AD预防研究计划（Alzheimer's prevention initiative，API）纳入了一个早老素1（PSEN1）基因突变家族中300名年龄>30岁且认知功能正常的受试者，其中200名基因突变携带者被随机分配接受抗Aβ单克隆抗体Crenezumab或安慰剂。DIAN-TU（the DIAN-trials unit）是一项为期4年的多中心国际化研究，纳入的受试者携带PSEN1、PSEN2以及APP 3种基因突变之一，研究者将通过该人群检测两种针对不同聚集状态Aβ的单克隆抗体药物Gantenerumab以及Solanezumab的疗效。A4（anti-amyloid treatment in asymptomatic Alzheimer's）研究是针对脑部影像学显示有Aβ沉积但不携带常染色体显性突变基因的AD高危风险人群，该研究将纳入1 000名65~85岁的老年人，探讨Solanezumab是否可以预防AD的发生。

3.4 静脉注射免疫球蛋白治疗

静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）是一种特殊的免疫疗法，可抑制Aβ聚集、降解Aβ，促进脑内Aβ流向血液。IVIG的Ⅱ期临床试验显示其具有较好的安全性和有效性[15]。2013年

AD年会公布的阿尔茨海默病免疫球蛋白治疗合作研究(gamma globulin Alzheimer's partnership, GAP)Ⅲ期临床试验结果表明,IVIG未能在轻至中度AD患者中显示出明显的临床疗效。但亚组数据分析发现,中度AD患者和ApoEε4基因携带者可能从IVIG中受益,值得进一步研究[16]。

IVIG对AD的治疗作用机制尚不完全清楚,除了其中含有的天然抗Aβ抗体对Aβ的清除作用外,IVIG具有的抗自然免疫和抗炎症作用,也可能参与了对AD的防治作用。

3.5 抑制Aβ聚集

单体Aβ由最初低毒的无规则卷曲形式形成β折叠结构,逐渐聚集成神经毒性强的寡聚体、纤维或者斑块,是导致AD发病的重要过程。通过抑制毒性最强的Aβ寡聚体形成,阻断Aβ与细胞膜结合,从而拮抗Aβ神经毒性,是防治AD的另一重要策略。同时,通过抑制Aβ的聚合和促进Aβ聚合物的解聚,可抑制脑内Aβ的沉积,促进Aβ沉积的清除。研究者发现,天然多酚类化合物除了具有抗炎、抗氧化应激等传统作用外,还能拮抗Aβ神经毒性。儿茶素(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)、姜黄素(curcumin)、白藜芦醇(resveratrol)和银杏叶提取物(ginkgo biloba)等天然多酚类化合物,不仅可通过阻止Aβ单体形成β折叠结构以及螯合铜、锌等金属离子,抑制Aβ寡聚体形成,还可促进Aβ纤维或寡聚体解聚为无毒聚合物[17]。动物实验已经表明,这些化合物可显著抑制AD样病理改变,改善认知功能。但认知功能正常的老人连续5年服用标准剂量的银杏叶提取物,未能降低AD的罹患风险及认知减退速度[18]。由于该人群的痴呆发病率明显低于预期值,所以统计结果缺乏强度。

4 以tau为治疗靶点研究现状

Aβ和tau在AD发病过程中所起作用如同扳机和子弹[19]。前者在早期诱发疾病,而后者则是造成神经元损伤和痴呆的直接原因。因此,以tau为治疗靶点的研究逐渐增多[20]。动物实验表明,抑制tau蛋白过度磷酸化、阻止tau蛋白聚集或促进tau蛋白清除可减轻神经元损伤,改善认知功能。

多种酶参与tau蛋白磷酸化,糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)是当前抑制tau蛋白过度磷酸化的主要作用靶点。动物实验表明,GSK-3抑制剂锂盐可减轻tau蛋白过度磷酸化并延缓疾病进展。临床试验显示,服用微量锂盐可改善AD患者认知评分(mini-mental state examination, MMSE),缓解认知减退速度[21]。除了锂盐,许多小分子GSK-3抑制剂如indirubin-3'-monoxime、MMBO、AR-A014418、L803-mts等,也在临床前研究中显示出改善认知的作用[22]。但是,除了tau蛋白,GSK-3还要磷酸化其他底物。因此,筛选出不影响其他底物磷酸化的高选择性GSK-3抑制剂,是提高抑制tau磷酸化安全性的重要前提。

近年来研究发现,tau蛋白与Aβ类似,也可相互聚集形成神经毒性较强的寡聚体、纤维和NFTs。阻止tau蛋白聚集可减少毒性产物形成,减轻神经元损伤。亚甲蓝(methylene blue, MB)是较早进入临床试验的一类tau蛋白聚合抑制剂,其初期临床试验显示出改善认知的作用,Ⅲ期临床试验仍在进行中。BMS-241027、Pyridazines、BLV-0703和ReMIND NV等化合物是新发现的tau蛋白聚合抑制剂,尚未进入临床试验[20]。

以tau为靶点的主动免疫和被动免疫治疗在近些年取得较大进展。动物实验发现,包含其磷酸化位点的tau蛋白片段可作为免疫刺激剂刺激机体产生抗磷酸化tau蛋白的抗体,使中枢中的NFTs减少约40%,且未观察到副反应[23]。Tau蛋白的被动免疫研究逐渐阐明其有效作用靶点及治疗机制。2013年的一项研究发现,向已形成tau病理改变的P301L小鼠侧脑室注射可阻断tau蛋白聚集的抗tau抗体,能显著降低脑内过度磷酸化的tau蛋白和不溶性tau蛋白聚合物,抑制小胶质过度活化,改善认知功能[24]。这项研究说明胞外tau蛋白在AD发病过程中起到重要作用。因此,通过降低胞外tau蛋白水平而阻断其在细胞间传播是AD的一个治疗策略。最新研究发现,静脉或脑室注射针对tau寡聚体的单抗TOMA(tau oligomer-specific monoclonal antibody)尽管对P301L小鼠脑中NFTs没有影响,但可显著降低tau寡聚体水平并改善认知[25]。因此,tau寡聚体也是重要的治疗靶点。以上研究虽在实验室取得成功,但其安全性和有效性仍需通过临床试验进一步验证。

5 其他预防和治疗策略

5.1 干细胞治疗

成人脑中多能神经干细胞的发现表明,神经再生可发生于人的整个生命中。这为通过移植神经干细胞(neural stem cells, NSCs)治疗AD提供了理论基础。由于AD的病理改变广泛存在于患者脑皮质中,所以,移植的神经干细胞只有广泛迁移到各部位,分化为各类神经细胞并建立神经网络才能发挥功能。由于大脑结构非常复杂,移植的干细胞难以恢复AD脑内的正常神经结构。从这一角度讲,干细胞对AD的防治前景并不看好。

动物实验研究发现,移植神经干细胞可通过增加神经营养因子、调节神经炎症、增强轴突转运能力、促进神经发生等机制调节突触可塑性,保护神经元,改善认知能力[26]。另外,移植间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可促进海马神经发生和分化[27],以及通过增强细胞自噬促进Aβ清除[28]。越来越多的动物实验显示出干细胞治疗AD的多功能性,但其临床应

用仍面临巨大挑战,如伦理问题、安全性、移植方法等。

5.2 以线粒体为靶点的防治策略

线粒体功能障碍是导致AD的另一重要原因。比格列酮除了是胰岛素增敏剂外,还能显著改善线粒体功能。TOMMORROW研究是一项以线粒体为靶点的临床Ⅲ期AD预防性研究,将纳入全球50多家临床试验中心的6 000例65~80岁认知功能正常的受试者[14]。该研究将通过评估APOE4基因和线粒体外膜转位酶40(TOMM40)基因预测轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment,MCI)患者在5年内转化为AD的风险。此外,该研究还将评估小剂量比格列酮对延缓MCI患者认知减退的疗效。这也是首个观察线粒体活动对AD影响的临床研究。

6 展望

6.1 Aβ的清除治疗策略

研究表明,在患者被诊断为痴呆甚至是MCI之前的10~20年,其脑内Aβ已开始沉积并引起相关病理损伤[29]。因此,在MCI阶段,甚至在临床前阶段,应积极清除Aβ防治AD。免疫治疗的屡屡失败使我们对Aβ清除及其不良反应相关机制的认识更加深入,如何设计出既能大量清除脑内可溶性Aβ和不溶性斑块,同时不产生交叉免疫反应、"扬灰效应"等副反应的特异性抗Aβ抗体,是未来亟需解决的问题[30]。

当前的免疫治疗依赖于抗体进入中枢发挥清除脑内Aβ的效应,易引起血管源性水肿、神经炎症等诸多副反应。通过清除外周血Aβ而破坏外周血和中枢Aβ在血脑屏障两侧的平衡,促进中枢Aβ流向外周血,间接清除脑内Aβ,则能避免当前免疫疗法的副反应,是一种更加安全高效的Aβ清除策略,称为"外周清除"[30]。小鼠实验发现,增加肝脏低密度脂蛋白相关受体蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP)和脑啡肽酶(neprilysin,NEP)的表达而加强外周Aβ的清除力度,可显著降低脑内Aβ水平[31]。然而又有研究显示,静脉注射半衰期长达10 d的重组NEP或者外周重复注射NEP未能减轻动物脑内Aβ水平[32-33]。因此,有关外周清除的机制及如何建立起有效的外周清除途径仍需继续深入研究。

6.2 抑制Aβ产生

总的来说,临床试验已失败的β、γ分泌酶抑制剂或者缺乏选择性,影响其正常生理功能;或者穿透血脑屏障的能力低,很难到达作用靶点;或者毒副作用太大。所以,简单地抑制这两种酶活性很难达到预防和治疗疾病的目的。设计合成相对分子质量小、血脑屏障通透性强,且与BACE1亲和性高的底物非常必要,它可竞争性抑制BACE剪切APP而不影响该酶的其他功能。同样,设计合成高选择性、不影响Notch信号的γ分泌酶调节剂才具有临床应用前景。

6.3 拮抗Aβ神经毒性

研究表明,Aβ的第25~35位氨基酸(AA25~35)是Aβ聚合能力和神经毒性很强的区域,与AD的发生密切相关。设计针对AA25~35的抗体,可抑制Aβ单体聚合并阻断其神经毒性,具有疾病预防作用。另外,以Aβ的受体作为靶点,筛选药物阻断Aβ的毒性作用,也是一个有前景的方向。神经营养因子受体p75NTR是Aβ的受体,介导其神经毒性作用。我们发现,p75NTR代谢释放的胞外段(extracellular domain of p75NTR, p75NTR-ECD)恰好结合于Aβ的AA25~35,可抑制Aβ聚集及解聚Aβ纤维,促进脑内沉积的Aβ的清除,并拮抗其神经毒性。另外,多酚类化合物的某些特殊基团也具有拮抗Aβ神经毒性作用,但它们中多数难以穿过血脑屏障进入中枢。未来可根据这些化合物发挥治疗作用的共同化学基团,设计出相对分子质量较小、易穿过血脑屏障、具有拮抗Aβ神经毒性的化合物,有望用于防治AD。

6.4 AD的分期防治策略

当前AD治疗临床试验不断失败,使我们反思当前的治疗靶点和防治策略。不可否认,Aβ在AD的发病中起关键的作用。但是,Aβ级联假说并不能完全解释AD。该病的病因复杂,多种因素参与发病过程。最新研究发现,可增强神经元抵抗Aβ神经毒性、氧化应激等损伤作用的阻遏元件1沉默转录因子(repressor element 1 silencing transcription factor,REST)在AD患者脑中降低[34]。因此,AD发生、发展过程中,各种复杂损伤因素的共同作用导致神经元死亡和疾病的进展。所以,仅仅以Aβ为靶点防治AD还远远不够。在该病的治疗过程中,除了针对Aβ,还应对导致神经元损伤的tau蛋白磷酸化、氧化应激、神经炎症等加以综合控制。

而且,越来越多的证据表明,从临床前AD到MCI再到痴呆,在该病的不同阶段,其发病机制不同[35]。因此,我们提出了AD的分期防治策略。在临床前阶段,抑制Aβ产生;在MCI阶段,清除Aβ,保护神经元和突触功能,并减轻tau蛋白过度磷酸化;在痴呆阶段,除了要解决Aβ沉积、突触功能障碍、tau蛋白过度磷酸化、氧化应激和神经炎症等问题外,还应提供神经保护和认知训练。根据AD不同阶段存在的病理生理异常进行综合干预,是今后AD防治的一个方向。

综上所述,AD发病机制复杂,Aβ被认为是AD的核心致病物质,在疾病早期Aβ激活继发的病理过程,如tau蛋白过度磷酸化、炎症反应、氧化应激等多个病理过程,这些继发的病理过程一方面相互促进,另一方面形成自身恶性循环。当前在针对AD不同病理过程的单一靶点进行AD防治的药物研究取得进展,但在Ⅲ期临床试验中均未获得成功。除了需要提高药物的安全性外,对AD不同阶段存在的多个病理过程进行综合干预,是未来AD防治研究的重要方向。

参考文献：

[1] Schenk D, Barbour R, Dunn W, *et al*. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [J]. Nature, 1999, 400(6740): 173 - 177.

[2] Jack C R Jr, Albert M S, Knopman D S, *et al*. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 257 - 262.

[3] Ittner L M, Gotz J. Amyloid-beta and tau——a toxic pas de deux in Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(2): 65 - 72.

[4] Vassar R, Kuhn P H, Haass C, *et al*. Function, therapeutic potential and cell biology of BACE proteases: current status and future prospects [J]. J Neurochem, 2014, 130(1):4 - 28.

[5] Forman M, Kleijn H, Dockendorf M, *et al*. The novel BACE inhibitor MK-8931 dramatically lowers CSF beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(4): 139.

[6] Doody R S, Raman R, Farlow M, *et al*. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2013, 369(4): 341 - 350.

[7] Nolan C, Atchison K, Pustilnik L, *et al*. Clinical gamma-secretase inhibitors (GSIs) alter beta-amyloid 40/42 ratio in brain and show CSF beta-amyloid rebound *in vivo*[J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(4): 806 - 807.

[8] Wang Y J, Zhou H D, Zhou X F. Clearance of amyloid-beta in Alzheimer's disease: progress, problems and perspectives[J]. Drug Discov Today, 2006, 11(19/20): 931 - 938.

[9] Holmes C, Boche D, Wilkinson D, *et al*. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial[J]. Lancet, 2008, 372(9634): 216 - 223.

[10] Evans C F, Davtyan H, Petrushina I, *et al*. Epitope-based DNA vaccine for Alzheimer's disease: translational study in macaques[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(3): 284 - 295.

[11] Salloway S, Sperling R, Fox N C, *et al*. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 322 - 333.

[12] Doody R S, Thomas R G, Farlow M, *et al*. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 311 - 321.

[13] Liu Y H, Giunta B, Zhou H D, *et al*. Immunotherapy for Alzheimer disease: the challenge of adverse effects[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(8): 465 - 469.

[14] Friedrich M J. Researchers test strategies to prevent Alzheimer disease [J]. JAMA, 2014, 311(16): 1596 - 1598.

[15] Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, *et al*. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(3): 233 - 243.

[16] Relkin N. Results of the GAP 160701 study: A phase 3 clinical trial of intravenous immunoglobulin for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(4): 530.

[17] Stefani M, Rigacci S. Protein folding and aggregation into amyloid: the interference by natural phenolic compounds[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 12411 - 12457.

[18] Vellas B, Coley N, Ousset P J, *et al*. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(10): 851 - 859.

[19] Bloom G S. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 505 - 508.

[20] Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy——moving from amyloid-beta to tau[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(12): 677 - 686.

[21] Nunes M A, Viel T A, Buck H S. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2013, 10(1): 104 - 107.

[22] King M K, Pardo M, Cheng Y, *et al*. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors: Rescuers of cognitive impairments[J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(1): 1 - 12.

[23] Boimel M, Grigoriadis N, Lourbopoulos A, *et al*. Efficacy and safety of immunization with phosphorylated tau against neurofibrillary tangles in mice[J]. Exp Neurol, 2010, 224(2): 472 - 485.

[24] Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, *et al*. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding *in vitro* markedly decrease pathology and improve cognition *in vivo*[J]. Neuron, 2013, 80(2): 402 - 414.

[25] Castillo-Carranza D L, Sengupta U, Guerrero-Munoz M J, *et al*. Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles[J]. J Neurosci, 2014, 34(12): 4260 - 4272.

[26] Chen W W, Blurton-Jones M. Concise review: Can stem cells be used to treat or model Alzheimer's disease? [J]. Stem Cells, 2012, 30(12): 2612 - 2618.

[27] Oh S H, Kim H N, Park H J, *et al*. Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and neuronal differentiation by enhancing the Wnt signaling pathway in Alzheimer's disease model[J]. Cell Transplant, 2014, [Epub ahead of print].

[28] Shin J Y, Park H J, Kim H N, *et al*. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase beta-amyloid clearance in Alzheimer disease models[J]. Autophagy, 2014, 10(1): 32 - 44.

[29] Villemagne V L, Burnham S, Bourgeat P, *et al*. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(4): 357 - 367.

[30] Wang Y J. Alzheimer disease: Lessons from immunotherapy for Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(4): 188 - 189.

[31] Sehgal N, Gupta A, Valli R K, *et al*. Withania somnifera reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(9): 3510 - 3515.

[32] Henderson S J, Andersson C, Narwal R, *et al*. Sustained peripheral depletion of amyloid-beta with a novel form of neprilysin does not affect central levels of amyloid-beta[J]. Brain, 2014, 137(Pt 2): 553 - 564.

[33] Walker J R, Pacoma R, Watson J, *et al*. Enhanced proteolytic clearance of plasma Abeta by peripherally administered neprilysin does not result in reduced levels of brain Abeta in mice[J]. J Neurosci, 2013, 33(6): 2457 - 2464.

[34] Lu T, Aron L, Zullo J, *et al*. REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease[J]. Nature, 2014, 507(7493): 448 - 454.

[35] Jack C R Jr, Holtzman D M. Biomarker modeling of Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2013, 80(6): 1347 - 1358.

（收稿：2014-06-10；修回：2014-07-10）

（编辑 王小寒）