

# 阿尔茨海默病的临床研究进展

李晓峰<sup>1</sup>, 司冰心<sup>2</sup>, 王广才<sup>1</sup>, 杜文津<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院京东医疗区光明桥门诊部保健科, 北京

<sup>2</sup>空军特色医学中心门诊部保健诊疗科, 北京

<sup>3</sup>空军特色医学中心干部病房神经内科, 北京

Email: lixiaofeng19982003@126.com, \*Duwenjin@126.com

收稿日期: 2020年9月28日; 录用日期: 2020年10月13日; 发布日期: 2020年10月20日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性, 不可逆转, 无法治愈的神经退行性疾病, 是痴呆最常见的一种。患者主要症状是认知功能持续降低, 功能性自立丧失, 行为改变, 需要人员护理。在我国, 由于患者和家属对本病认识的局限, 70%的患者确诊时已为重度, 错过了最佳干预和治疗时机, 到目前为止, 还没有一种能够预防或减缓疾病进展的药物。老年痴呆也被称为“无声威胁”, 正成为最昂贵的疾病之一, 本文对AD的临床研究进展作一综述。

## 关键词

阿尔茨海默病, 病因, 临床研究, 综述

# Clinical Research Progress of Alzheimer's Disease

Xiaofeng Li<sup>1</sup>, Bingxin Si<sup>2</sup>, Guangcai Wang<sup>1</sup>, Wenjin Du<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Guangming Bridge Clinic Jingdong Medical District PLA General Hospital, Beijing

<sup>2</sup>Department of Health Care, Air Force Medical Center, Beijing

<sup>3</sup>Department of Neurology, Cadre Ward, Air Force Medical Center, Beijing

Email: lixiaofeng19982003@126.com, \*Duwenjin@126.com

Received: Sep. 28<sup>th</sup>, 2020; accepted: Oct. 13<sup>th</sup>, 2020; published: Oct. 20<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Alzheimer's disease is a progressive, irreversible, incurable, neurodegenerative illness and the

\*通讯作者。

文章引用: 李晓峰, 司冰心, 王广才, 杜文津. 阿尔茨海默病的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2254-2259. DOI: 10.12677/acm.2020.1010341

most common of the dementing disorders. Slow decline caused by this disease, is characterized by cognitive deterioration, loss of functional independence, changes in behaviour, and expanding needs for care. In our country, due to the limitation of patients' and their families' understanding of the disease, 70% of the patients have been diagnosed as severe and missed the best opportunity for intervention and treatment. AD is becoming one of the most problematic and expensive illnesses for the civilization, also known as "silent threat". This paper has summarized these research achievements of AD.

## Keywords

Alzheimer Disease, Pathogenesis, Research Achievement, Review

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

AD 是痴呆中最常见的一种, 几乎占有所有痴呆病的 70%, 其患病率随着年龄的增长而增加, 在 AD 患者中, 65 岁以上人群占 10% 和 85 岁以上人群占 50% [1]。随着人口老龄化的到来, 到 2025 年, 预计我国 AD 的人群将达到 2 千万。在医疗保健类疾病中高发病率, 高死亡率, 高治疗和护理成本使 AD 超过心血管疾病甚至比肩癌症, 成为全社会关注的社会问题。到目前为止, 还没有治疗 AD 的特效药, 对 AD 患者来说无论是本人还是家里人都是痛苦的, 因为几乎没有哪种病像 AD 病人一样需要家属长期的照顾和情感参与, 所以 AD 成为以神经内科为主的多学科研究的热点。

## 2. 病因及发病机理

大多数 AD 病人没有明确的病因或致病因素, 发病机制尚未完全阐明, 脑病变主要见于内侧颞叶, 其次为海马及海马旁回, 杏仁核, 丘脑与后扣带回及梭状回也存在病变[2]。

### 2.1. 遗传基因

在 AD 的致病因素中, 家族患者有明确的遗传因素, 他们以常染色体显性突变方式传播疾病, 已经检测到多代称为家族性 AD。对其研究发现, 主要有以下方面: 早老素 1 (Presenilins1, PS-1) 和早老素 2 (Presenilins2, PS-2) 分别位于 14 号染色体即 14q24.3 和 14q42.13 上。PS-1 基因突变选择性的导致纤维原性较强, 易聚集的  $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -proteion, A $\beta$ ) A $\beta$ 42 产生过多, 导致 AD 的形成[3], PS-2 可通过对 C 末端肽水解酶的作用使淀粉样肽前体蛋白(APP)裂解, 促进 A $\beta$  生成增多[4]。淀粉样肽前体蛋白(APP), 位于 21 号染色体即 21q21.3 上, 在生理条件下编码 APP 可裂解为可溶性的  $\beta$ -淀粉样肽前体蛋白( $\beta$ -APP), 再进一步被  $\gamma$ -分解酶裂解。而当某些原因, 导致 APP 基因突变时  $\beta$ -APP 经胞质内溶酶体内的  $\beta$ -、 $\gamma$ -分泌酶作用裂解为 A $\beta$  [5], A $\beta$  的异常沉积, 引起神经元的毒性进而促进形成早老素(PS), 促进 AD 的发展。Tau 蛋白基因位于 17 号染色体即 17q21 上, 是一种微管蛋白, 对微管起促进和稳定作用, 主要分布在大脑的额叶, 颞叶海马及内嗅区, 在 AD 患者脑中主要为异常过度磷酸化的 Tau 蛋白, 聚集形成神经元纤维缠结(NFT), 使神经元的功能损失加剧, 引起痴呆。PS-1 基因异常最常见, 差不多报告了 200 多例, 而且这些突变在所有家族性 AD 病例中约占 50%。APP 基因异常较常见, 有超过 30 个突变的记录描述。PS-2 上的突变很罕见(20 个家族报道有 12 例) [6]。AD 百分之百将在这些受基因突变的人群中进展。AD

的常染色体显性遗传形式通常较早开始(在他们的 50 s~60 s),与散发病例相比进展迅速。对 AD 家族内部具有危险基因的人群对其基因改变,以减少患病风险。在 AD 患者,磷酸化的 Tau 蛋白是非 AD 患者的三倍,Aschenbrenner [7]认为 tau 的存在或积累是认知损害的预测因子,Hanseuw [8]研究发现 AD 患者的认知能力下降和神经退行性变主要是由 tau 的形成和扩散所驱动的。

## 2.2. 高风险基因

载脂蛋白(APOE)  $\epsilon 4$  基因决定个体患 AD 的风险,在大脑中, APOE 主要在星形胶质细胞中表达,在小胶质细胞中表达的程度较低[9] [10]。APOE $\epsilon 4$  基因位于 19 号染色体即 19q13.2 上,研究表明 APOE $\epsilon 4$  能够参与  $A\beta$  的合成,影响 PS 形成。临床、病理、流行病学、和全基因组测序研究中都证实了 APOE $\epsilon 4$  是目前唯一确定的引起迟发型 AD 的易感基因,携带 APOE $\epsilon 4$  基因可增加 8~10 倍患 AD 风险[11]。根据 AD 患者基因检测及病理切片分析指出, ApoE $\epsilon 4$  基因可引起 AD 患者认知功能降低,并形成神经原纤维缠结。

## 2.3. 其他易引起 AD 发病的相关因素

在最新的研究中发现,在 AD 的致病因素中,免疫炎症反应、疱疹病毒、脑肠轴也与 AD 的形成有关, $A\beta$  蛋白能激活小胶质细胞,星型胶质细胞,释放炎症介质,引发局部炎症反应,就目前研究发现十多种细胞因子如 IL-1、IL-8、TNF- $\alpha$  等参与 AD 的形成[12];单纯疱疹病毒(HSV-1)和人类疱疹病毒 6 型(HHV-6)可刺激 APP,使 APP 发生异常化,生成  $A\beta$  增多,引起 AD [13]。肠道菌群与中枢神经系统之间通过脑-肠轴相互影响,中枢神经系统通过影响营养有效性的饱足信号肽,影响肠道功能的内分泌物质和神经通路来控制肠道微生物组的组成,肠道菌群也可通过神经、内分泌、代谢和免疫影响中枢神经系统。肠道菌群失衡,导致外周血中的“苯丙氨酸”和“异亮氨酸”的两种代谢物质异常积累,它会诱导外周促炎性细胞( $Th1$ )的分化和增殖,并促进它们浸润入脑。而一旦这种细胞浸润入脑,就会和脑内原有的 M1 型小胶质细胞共同活化,从而导致与 AD 相关的神经炎症发生[14]。

## 3. 临床表现

AD 的主要表现是认知功能障碍,精神症状和行为障碍,独立生活功能逐渐丧失。认知功能障碍主要包括短期记忆、视空间和定向障碍,语言障碍,失认及意向性失用。精神和行为症状主要有抑郁,思维和行为改变,人格障碍,及异常饮食睡眠行为。

AD 根据认知能力和日常生活能力及身体机能逐渐减退的情况,可将疾病分为轻度(早期),中度和重度(晚期)阶段。

### 3.1. 早期阶段

在早期 AD 患者首发症状是近记忆障碍,都是来自遥远的记忆,早期常见的症状是语言障碍,运用语言能力下降,不能讲完整句子。视空间定向功能障碍同样发生在痴呆最初阶段,而执行功能障碍始于诊断 AD 阶段[15]。这些损伤随着病情的进展而恶化。在 AD 的早期阶段,患者可以自主地生活,参加工作。周围接触的人会发现患者语言和记忆力相关问题越来越多,走错地方,丢失物品,不能胜任计划或组织活动。在 AD 的初期,出现一些神经精神症状,如焦虑,冷漠,烦躁和抑郁。在这个阶段神经系统检查大多是正常的。

### 3.2. 中期阶段

中度的 AD 患者,长时期生活紊乱并且可以持续多年。患者有情景记忆障碍,但仍然能记得有关他

们生活的重要细节[16]。患者所有认知功能的方面都受到影响。AD 经常需要更多的照顾。一些人可能意识到对某些事件或关于自己个人经历的遗忘。患者想不起自己家的地址或电话号码，往往走错地方和记错日期。看护人在他们进行日常起居时必须帮助他们选择合适的衣服，洗澡或准备饭菜。在这个阶段 AD 各种神经精神症状和睡眠模式的变化都显示出来。

### 3.3. 重度(晚期)阶段

在晚期阶段，患者日常活动和个人起居都需要全面照顾。患者的所有技能都在不断恶化，大小便失禁，需要人喂饭，走路要人扶，甚至坐不稳，患者呈现缄默，肢体僵直。患者此时免疫系统全面恶化，免疫力下降，并发症出现，如：深静脉血栓、压疮、感染的风险，这些并发症也常常引起患者死亡[17]。病理反射如进食困难，鼻饲也都存在于疾病的晚期阶段。

### 3.4. 特异性表现

AD 还有一些特异型临床表现需要鉴别，如后部枕颞叶变异型 AD 患者早期会出现对目标，符号，单词，面孔等的视觉理解或识别障碍；少词变异型 AD 患者早期会出现进行性单词检索障碍和句子复述障碍；额部变异型患者早期会出现淡漠等进行性行为改变或执行功能障碍；还有 Down 综合征早期会出现行为改变和执行功能障碍，对这些患者在筛查时需结合一些辅助检查如颞中回萎缩，异常的脑脊液生物标记(脑脊液  $A\beta$  浓度降低，总 Tau 蛋白浓度增高)、PET 扫描结合 MRI、直系亲属中有常染色体 14 号或 21 号显性突变等情况进行确诊。

## 4. 治疗

从 AD 目前的治疗看，还没有一种药物能够预防或减缓疾病进展的速度。主要是受到中晚期临床试验的困扰。目前有四种 FDA 批准的药物用于治疗 AD 的认知和功能障碍的药。尽管如此，近年来在阐明潜在病理学的关键方面取得了重大进展，新的治疗策略仍在积极开发和测试中。

### 4.1. 胆碱酯酶抑制剂(*ChEIs*)

乙酰胆碱是中枢神经系统中重要的神经递质之一，通过对 AD 患者进行尸检及脑组织活检发现，乙酰胆碱递质减少，神经元功能异常。而 *ChEIs* 能阻断突触后膜上的胆碱酯酶水解乙酰胆碱递质，增加乙酰胆碱在中枢神经中的浓度。目前有三种 *ChEIs* 被批准用于轻度至中度 AD，多奈哌齐、利伐他明和加兰他明。它们的主要药代动力学特征不同，多奈哌齐的半衰期比其他两种药的长，每日服用一次，这些药物都能改善 AD 患者的认知能力，然而他们对 AD 整体治疗作用不大，并不能改变疾病的进展，Han [18] 等研究发现，对轻度认知障碍患者，在早期临床阶段应用 *ChEIs* 类药物治疗会加重认知障碍。

### 4.2. NMD 受体拮抗剂

NMD 受体是突触后膜上的离子通道蛋白，为特殊类型的谷氨酸类型递质神经受体。NMDA 受体可影响神经元回路的形成，支配学习和记忆等功能。研究发现[19]  $A\beta$  能够通过 NMDA 诱导过量的钙进入神经元，导致突触功能障碍，进而导致神经元重新进入分裂周期，这是 AD 神经元死亡的前期。而 NMDA 抑制剂能显著减少  $A\beta$  蛋白沉积，降低 tau 蛋白的过度磷酸化，通过减少小胶质细胞的过度激活来减少炎症因子，进而保护神经细胞。美金刚为 NMDA 受体拮抗药，Matsunaga [20] 等研究发现美金刚能显著改善 AD 患者的认知功能及神经精神症状，对中重度 AD 患者联合 *ChEIs* 类药物治疗优于单纯应用 *ChEIs* 类药物。然而 NMDA 受体拮抗药与 *ChEIs* 类药物一样，其作用范围很小，而且该药物对长期疾病进展没有效果。因此，不建议给轻度 AD 患者用这种药。

### 4.3. 针对 A $\beta$ 蛋白抑制作用的药

目前,公认的是 A $\beta$  蛋白的积聚触发了 AD 的发病机制,因此,降低 AD 脑实质 A $\beta$  沉积的浓度可能会减缓疾病的进展,由于没有完整的 AD 动物模型来明确检验 A $\beta$  假说的有效性,只能通过研发疫苗来进行主动和被动免疫策略,以及分泌酶抑制剂的已成为临床试验中主要的靶向抗体模式。进二十年来,各大医药企业都进行了免疫试剂的研发,大部分药物均在实验阶段未取得成功,主要因疗效不佳或认知功能恶化,还有药物不良反应严重而不得不停止[21]。Aducanumab,为美国百健公司研发的一款单抗体药物,该药物能够透过血脑屏障,能有效阻止 A $\beta$  的积聚,目前已完成了第二阶段的临床试验,最近在第三阶段试验中对 APOE4/4 的早期 AD 纯合子患者显示了适度但显著的疗效[22]。

### 4.4. 调节脑肠轴药物

由于肠道菌群与中枢神经系统之间可通过脑肠轴相互影响,与 AD 的发病相关。甘露特钠胶囊(GV-971)是以海洋褐藻提取物为原料制备获得的低分子酸性寡糖化物。通过重塑肠道菌群平衡,抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多,减少外周及中枢炎症,降低  $\beta$  淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化,从而改善认知功能障碍[14]。根据三期临床结果显示该药可改善轻度至中度阿尔茨海默症患者认知功能障碍,具有起效快、呈持续稳健改善的特点,安全性好。该药于 2019 年 11 月已获我国国家药品监督管理局批准,即将上市,为 AD 患者治疗带来新希望[23]。

### 4.5. 年轻血液

Katsimparidi [24]等在实验研究中发现,在老年小鼠中引入年轻血液可改善与年龄相关的认知障碍,注射人脐带血后也可达到这种效果。研究发现,幼年小鼠血清促进了人神经元和功能性突触数量的增加,突触对刺激的反应增强,NMDA 突触反应增强,老年小鼠血清或胎牛血清(FBS)均未见上述作用[24]。血浆交换目前尚在临床研究阶段,能起到去除旧血中有害血浆成分或刺激脑脊液产生抗体的作用,但不能提供治疗因子。

## 5. 研究发展

虽然到目前为止,还没有一种药物能够预防或减缓 AD 进展,但是相信随着神经影像技术,疾病动物模型,基因研究和生物标志物的技术持续改进,人们对 AD 病因机理的深入研究,新的治疗药物不断研发,在不久的将来,人们一定能够发现阻断 AD 疾病进展的药物。

## 参考文献

- [1] Zvěřová, M. (2019) Clinical Aspects of Alzheimer's Disease. *Clinical Biochemistry*, **72**, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015>
- [2] Butcher, H.K., Holkup, P.A. and Buckwalter, K.C. (2001) The Experience of Caring for a Family Member with Alzheimer's Disease. *Western Journal of Nursing Research*, **23**, 33-55. <https://doi.org/10.1177/019394590102300104>
- [3] Alzheimer's Association (2018) Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement*, **14**, 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- [4] Chhatwal, J.P., Schultz, A.P., Johnson, K.A., et al. (2018) Preferential Degradation of Cognitive Networks Differentiates Alzheimer's Disease from Ageing. *Brain*, **141**, 1486-1500. <https://doi.org/10.1093/brain/awy053>
- [5] O'Bryant, S.E., Mielke, M.M., Rissman, R.A., et al. (2017) Blood-Based Biomarkers in Alzheimer Disease: Current State of the Science and a Novel Collaborative Paradigm for Advancing from Discovery to Clinic. *Alzheimer's Dement*, **13**, 45-58. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.014>
- [6] Kumfor, F. and Piguet, O. (2013) Emotion Recognition in the Dementias: Brain Correlates and Patient Implications. *Neurodegenerative Disease Management*, **3**, 277-288. <https://doi.org/10.2217/nmt.13.16>

- [7] Aschenbrenner, A.J., Gordon, B.A., Benzinger, T.L.S., *et al.* (2018) Influence of Tau PET, Amyloid PET, and Hippocampal Volume on Cognition in Alzheimer Disease. *Neurology*, **91**, e859-e866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006075>
- [8] Hanseuw, B.J., Betensky, R.A., Jacobs, H.I.L., *et al.* (2019) Association of Amyloid and Tau with Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurology*, **76**, 915-924. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- [9] Bussy, A., Snider, B.J., Coble, D., *et al.* (2019) Dominantly Inherited Alzheimer Network (2019). Effect of Apolipoprotein E4 on Clinical, Neuroimaging, and Biomarker Measures in Noncarrier Participants in the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Neurobiology of Aging*, **75**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.011>
- [10] Bien-Ly, N., Gillespie, A.K., Walker, D., *et al.* (2012) Reducing Human Apolipoprotein E Levels Attenuates Age-Dependent Ab Accumulation in Mutant Human Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice. *Journal of Neuroscience*, **32**, 4803-4811. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0033-12.2012>
- [11] Jiang, Q., Lee, C.Y.D., Mandrekar, S., *et al.* (2008) ApoE Promotes the Proteolytic Degradation of Abeta. *Neuron*, **58**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.010>
- [12] Simonsen, A.H., Herukka, S.K., Andreasen, N., *et al.* (2017) Recommendations for CSF AD Biomarkers in the Diagnostic Evaluation of Dementia. *Alzheimer's Dement*, **13**, 274-284. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.008>
- [13] Carbone, I., Lazzarotto, T., Ianni, M., *et al.* (2014) Herpes Virus in Alzheimer's Disease: Relation to Progression of the Disease. *Neurobiology of Aging*, **35**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.024>
- [14] 魏佳慧, 赵峰, 董靖玮, 等. 肠道菌群与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2019, 9(5): 703-710.
- [15] Perry, R.J., Watson, P. and Hodges, J.R. (2000) The Nature and Staging of Attention Dysfunction in Early (Minimal and Mild) Alzheimer's Disease: Relationship to Episodic and Semantic Memory Impairment. *Neuropsychologia*, **38**, 252-271. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00079-2)
- [16] Wilkinson, D. and Andersen, H. (2007) Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **24**, 138-145. <https://doi.org/10.1159/000105162>
- [17] Wattmo, C., Wallin, A.K., Londos, E., *et al.* (2011) Predictors of Long-Term Cognitive Outcome in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **3**, 23. <https://doi.org/10.1186/alzrt85>
- [18] Han, J.Y., Besser, L.M., Xiong, C., *et al.* (2019) Cholinesterase Inhibitors May Not Benefit Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **33**, 87-94. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000291>
- [19] Chen, H.S., *et al.* (1992) Open-Channel Block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Responses by Memantine: Therapeutic Advantage against NMDA Receptor-Mediated Neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, **12**, 4427-4436. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-11-04427.1992>
- [20] Matsunaga, S., Kishi, T. and Iwata, N. (2015) Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS ONE*, **10**, e0123289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123289>
- [21] Paul, V.F., David, S., Elliott, D.B., *et al.* (2019) New Approaches for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **29**, 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.034>
- [22] Martin, T., Susan, A. and Marwan, S. (2019) The Path Forward in Alzheimer's Disease Therapeutics: Reevaluating the Amyloid Cascade Hypothesis. *Alzheimer's Dementia*, 1-8.
- [23] 周杰. 阿尔茨海默病新药: 中国原研另辟蹊径[J]. 新民周刊, 2019(43): 54-58.
- [24] Katsimpardi, L., Litterman, N.K., Schein, P.A., *et al.* (2014) Vascular and Neurogenic Rejuvenation of the Aging Mouse Brain by Young Systemic Factors. *Science*, **344**, 630-634. <https://doi.org/10.1126/science.1251141>