# 基于 Aβ 学说的抗阿尔茨海默病药物研究进展

劳可静[1,2]，陈嘉乐[1,2]，黄梦宇[1,2]，孙 娅[1,2]，苟兴春[1,2]，郭 娜[*1,2]，刘振彬[3]
（1. 西安医学院 陕西省脑疾病防治重点实验室，陕西 西安 710021；2. 西安医学院 基础与转化医学研究所，陕西 西安 710021；3. 陕西科技大学 食品与生物工程学院，陕西 西安 710021）

**摘要**：阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种进行性神经退行性疾病，其广泛流行已经成为不容回避的社会公共健康问题，因此开发安全有效的抗 AD 药物迫在眉睫。目前基于“淀粉样蛋白（Aβ）学说”开发的药物占主流地位，作者从减少 Aβ 产生、增加 Aβ 清除、抑制 Aβ 与神经元结合和抑制 Aβ 聚集等 4 个方面简要综述了目前进入临床的基于 Aβ 学说开发的抗 AD 药物的研究进展，为进一步研发抗 AD 药物提供理论依据。

**关键词**：阿尔茨海默病；淀粉样蛋白；免疫疗法；BACE1 抑制剂；Aβ 受体
**中图分类号**：TQ 46　**文章编号**：1673-1689(2023)08-0001-10　**DOI**：10.3969/j.issn. 1673-1689.2023.08.001

## Development of Anti-Alzheimer's Disease Drugs Based on Aβ Hypothesis

*LAO Kejing*[1,2]，*CHEN Jiale*[1,2]，*HUANG Mengyu*[1,2]，*SUN Ya*[1,2]，*GOU Xingchun*[1,2]，*GUO Na*[*1,2]，*LIU Zhenbin*[3]
(1. Shaanxi Key Laboratory of Brain Disorders, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2. Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 3. School of Food and Biological Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

**Abstract**: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease, which is considered as one of the most intractable medical problems with heavy social and economic burden. Currently, the therapeutic strategies development based on Aβ hypothesis is a research hotspot. The research progress on therapeutic strategies developed based on the mechanism of reducing Aβ synthesis, increasing Aβ degradation, blocking the interaction of Aβ and neurons, and inhibiting Aβ aggregation are reviewed to provide basis for the further development of anti-AD drugs.

**Keywords:** Alzheimer's disease, amyloid-β protein, immunotherapy, BACE1 inhibitors, Aβ receptors

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种进行性的神经退行性疾病，临床表现主要有记忆、智力减退以及认知障碍，且随着病程的发展最终会导致死亡[1]。目前全球 AD 患者数量众多，阿尔茨海默病已被认为是影响人类尤其是 65 岁以上人群健康的关键因素之一[2]。截至 2018 年，全世界共

**收稿日期**：2021-05-26
**基金项目**：国家自然科学基金项目（21544011）；教育部留学回国人员科研启动基金项目（20121707）；陕西省自然科学基础研究计划项目（2022JM-463）；陕西省教育厅专项科研计划项目（22JS039）；西安市未央区科技计划项目（202220）；西安医学院大学生创新创业训练项目（121520059）。
**作者简介**：劳可静（1989—），女，博士，副教授，主要从事药物化学研究。E-mail：laokejing@126.com
*** 通信作者**：郭 娜（1982—），女，博士，教授，硕士研究生导师，主要从事神经药理学研究。E-mail：278710090@qq.com

有约 5 000 万痴呆患者,到 2050 年这一数量预计将突破 1.5 亿[1]。

目前临床上使用的抗 AD 药物仅有 2 类。一类为增强胆碱能系统功能的胆碱酯酶抑制剂,包括它克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、利凡思的明、加兰他敏,见图 1。它克林是第一个上市的抗 AD 药物,然而上市后不久就因为肝毒性下架。另一类是减弱谷氨酸兴奋毒性的 N-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,如美金刚。然而这些药物只能暂时缓解患者的症状,并不能阻止或延缓病情的恶化。

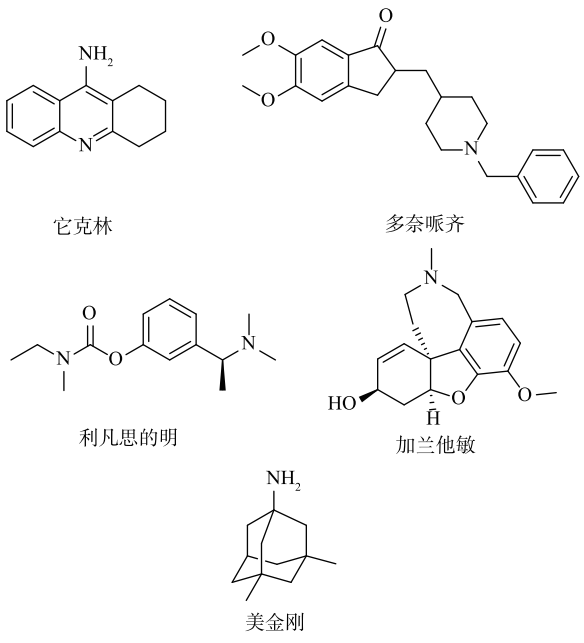



**图 1　目前临床上使用的抗 AD 药物**

**Fig. 1　Anti-AD drugs currently in clinical use**

AD 患者大脑中的主要病理学变化包括由淀粉样蛋白(amyloid β-protein,Aβ)聚集形成的淀粉样沉积(senile plaques,SPs)、由过度磷酸化的 Tau 蛋白聚集形成的神经纤维缠结(neuro fibrillary tangles,NFTs)和神经元丢失。此外,基因突变、小胶质细胞激活以及自由基损伤等多种因素均可诱发AD。目前关于 AD 发病机制的假说主要有:Aβ 淀粉样蛋白级联假说、Tau 蛋白假说以及血管源性假说[3]。

尽管 AD 发病机制错综复杂,"Aβ 学说"占据主流地位。"Aβ 学说"认为 Aβ 是 AD 病程发展的驱动因素,指出 Aβ 产生和清除平衡的失调导致了 AD 的发生。Aβ 是一种由 39~43 个氨基酸形成的多肽,由一种集中在神经元的突触部位膜内在蛋白淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein,APP)水解形成。APP 是一种集中在神经元突触的膜内蛋白质,其主要降解途径包括淀粉样途径和非淀粉样途径[4]。其中,非淀粉样蛋白途径(non-amyloidogenic pathway)不产生完整的 Aβ,是 APP 代谢的主要途径[5]。此途径中 APP 经 α-分泌酶水解生成可溶性的 APP-α(soluble ectodomain of APP-α,sAPPα)和 C 端片段 α(C-terminal fragment-α,CTF-α)。淀粉样蛋白途径(amyloidogenic pathway)则是 APP 代谢的次要途径,产物为具有毒性的 Aβ[6]。其中,APP 先由 β-分泌酶剪切生成可溶性的 APP-β(soluble ectodomain of APP-β)和 C 端片段 β(C-terminal fragment-β,CTF-β)。之后,CTF-β 经过 γ 分泌酶切割生成不同长度的 Aβ 片段。此途径生成的 Aβ 主要有 Aβ40 和 Aβ42,分别由 40 和 42 个氨基酸构成,共存于 SPs 中。与 Aβ40 相比,Aβ42 的自聚能力更强,更易发生淀粉样聚集[7],最终形成二聚体、寡聚体、纤维和斑块等聚集程度不同的产物,且依赖分子间的疏水作用和静电作用形成的二聚体是寡聚化的关键起点[8]。研究表明,相比于纤维和斑块形式,寡聚体 Aβ 的神经毒性最大,其可导致线粒体钙超载、线粒体膜去极化等线粒体功能障碍。

大量研究表明,Aβ 寡聚体在体内和体外都可以对神经细胞产生毒性作用。Aβ 寡聚体可产生神经毒性作用,并会抑制兴奋性神经递质释放,导致突触障碍,进而导致脑内神经元 Tau 蛋白过度磷酸化[9-10]。脑内 Aβ 积聚可导致氧自由基代谢紊乱,加剧 Aβ 累积,造成脑组织不可逆的损伤[11]。另一方面,Aβ 寡聚体可以激活中枢神经系统中主要的免疫细胞小胶质细胞和星型胶质细胞,活化后可释放多种促炎症细胞因子,引起炎症反应,促进异常氧化应激反应,使神经细胞变性、坏死[12]。

AD 患者的病程发展状况与 Aβ 的积累程度密切相关,在 AD 患者出现认知障碍前数十年,Aβ 就已开始积累[13],因此 Aβ 是 AD 治疗的重要靶点。作者从减少 Aβ 产生、增加 Aβ 清除、抑制 Aβ 与神经元结合和抑制 Aβ 聚集 4 个方面简要综述目前进入临床的基于 Aβ 学说开发的抗 AD 药物研究进展,见图 2。

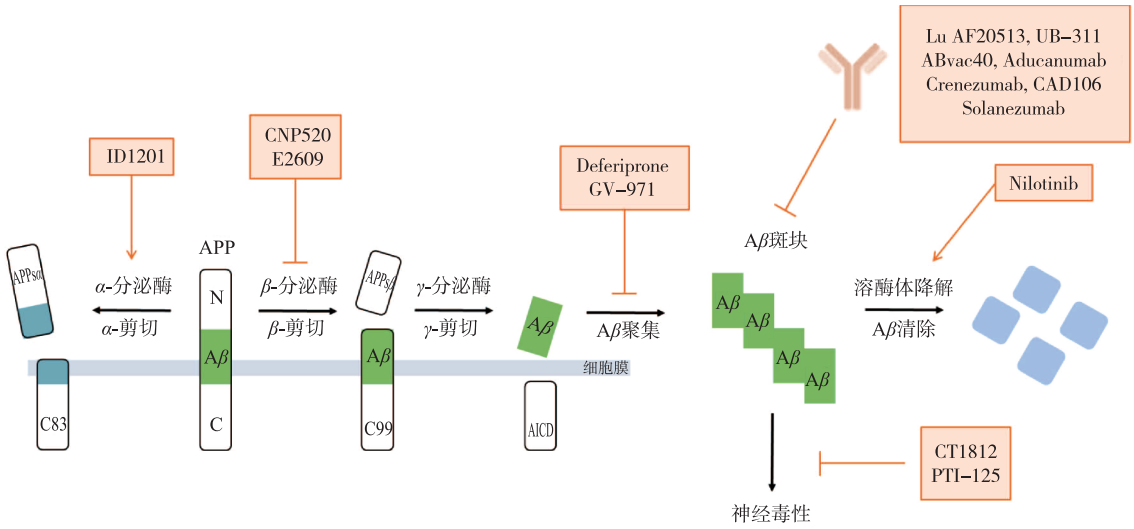



图 2 Aβ 代谢通路及基于 Aβ 学说的主要药物靶点

Fig. 2 Aβ Metabolic pathway and major drug targets based on Aβ theory

## 1 减少 Aβ 产生

### 1.1 抑制 β-分泌酶的产生

β-位点 APP 水解酶-1 (β-site APP-cleaving enzyme,BACE-1) 是催化 APP 水解生成 Aβ 的第一个关键步骤[14],因此抑制 BACE-1 是治疗 AD 的重要途径之一(见表 1)。

表 1 基于减少 Aβ 产生策略开发的抗 AD 药物

Table 1 Anti-AD drugs based on reducing Aβ generation strategy

| 名称 | 靶点 | 临床状态 | 公司 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| CNP520 | BACE1 | 暂停 | Novartis Pharma AG,瑞士 | [16-17] |
| E2609 | BACE1 | Ⅲ期 终止 | Eisai Ltd,日本 | [18-19] |
| ID1201 | α-分泌酶 | Ⅲ期 | IlDong Pharmaceutical Co Ltd,韩国 | [23] |
| Posiphen | APP 5'-UTR | Ⅱ期 | Annovis Bio Inc,美国 | [25-26] |

CNP520(见图 3)是一种 BACE-1 抑制剂,能够减少积聚的 Aβ 产生[15],可降低大鼠和狗的脑和脑脊液 Aβ,以及 APP 转基因小鼠的 Aβ 斑块沉积。CNP520 具有良好的血脑屏障通透性,外周副作用少,没有出现相关的视网膜退化、肝毒性或心血管毒性[16]。CNP520 与血浆蛋白结合率较高,所以血浆中游离的药物浓度较低。CNP520 能以剂量依赖的方式抑制 Aβ 的非淀粉样蛋白途径,降低可溶性 APP-β,增加可溶性 APP-α。CNP520 用药后脑脊液中的 Aβ 浓度显著降低,且具有剂量依赖性[17],但在临床试验中发现该药可加速认知功能某些指标恶化,该药物的临床研究已终止。

E2609(见图 3)是双环氨基二氢噻嗪取代的化合物,该药对 BACE1 具有良好的选择性和强大的 BACE1 抑制活性,可以显著降低大鼠脑脊液和血浆中 Aβ 含量水平[18]。E2609 血浆半衰期为 12~16 h,在多次口服递增剂量研究中,最大安全剂量可达 400 mg,此剂量可使患者脑脊液 Aβ 水平下降 85%。此外,脑脊液中可溶性 APPβ 浓度降低,而可溶性 APPα 浓度升高[19]。在临床试验中,E2609 的实验对象表现出良好的耐受性,然而 2020 年 9 月,日本卫材和美国 Biogen 公司共同宣布因结果的风险收益比不佳终止其Ⅲ期临床试验。

### 1.2 促进 α-分泌酶的生成

在非淀粉样蛋白形成途径中,APP 经 α-分泌酶切割,生成具有神经保护功能的 sAPPα。因此,提高 α-分泌酶可促进 APP 非淀粉样途径的水解,从而减少 Aβ 的生成[20]。

ID1201(见图 3)为川楝子果实乙醇提取物中的活性成分,通过 PI3K/Akt 信号通路激活 α-分泌酶,升高可溶性 APP,降低 APPβ 和 Aβ 水平。在 FAD 小鼠中可降低可溶性 Aβ 和淀粉样斑块水平[19,21-22]。在

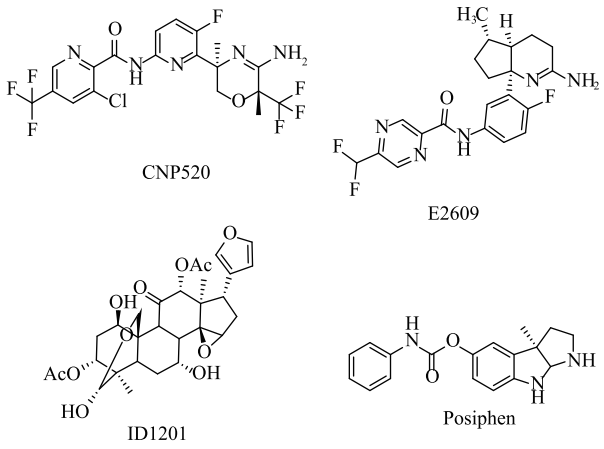



图 3　基于减少 Aβ 产生策略开发的抗 AD 药物结构

**Fig. 3　Structure of anti-AD drug based on the reduction of Aβ generation strategy**

动物试验中,ID1201 可显著提高 FAD 小鼠在水迷宫中的位置和空间能力[23]。ID1201 目前正在进行Ⅲ期临床试验。

### 1.3　抑制 APP 表达

研究发现在家族性阿尔茨海默病和唐氏综合征患者中,APP 基因高表达[24]。Posiphen(图 3)是 APP 的 5′-非翻译区 (5′-Untranslated Region,5′-UTR)定向翻译阻滞剂,可通过抑制 APP 的合成来降低 APP 水平,从而减少 Aβ 生成的可能性[25-26]。该药物在脑中的浓度高于其在血浆中的浓度,其主要代谢产物 (+)-N1,N8-bisnorPosiphen 和 (+)-N1-norPosiphen 以及(-)-phenserine 对乙酰胆碱酯酶有抑制作用, 对胆碱能神经功能低下造成的 AD 症状也有一定缓解作用[27]。

## 2　增加 Aβ 清除

### 2.1　免疫疗法

免疫疗法可分为主动免疫疗法和被动免疫疗法[28]。主动免疫是患者接种 Aβ 疫苗,体内产生 Aβ 抗体, 进而清除脑内沉积的 Aβ 斑块。在 2000 年,Chenk 等首次使用 Aβ42 和佐剂 QS-21 制成的疫苗 AN1792,尽管试验因发生严重不良反应(无菌性脑膜炎)而终止[29],但由于 AN1792 减少了患者脑内 Aβ 沉积,人们对开发出安全有效的 Aβ 疫苗仍抱有希望。

Lu AF20513 由来自破伤风常规疫苗(TT)的 2 个外来 T 细胞表位(P2、P30)与 Aβ42 的 3 个 B 细胞表位连接而成。在 AD 小鼠模型中,LuAF20513 可诱导强烈的 T 细胞反应并产生 Aβ 抗体, 从而减少了 Tg2576 小鼠大脑中可溶性与不可溶性的 β 的积累,且不会诱导小胶质细胞活化、星形胶质细胞增多或引发脑淀粉样血管病。在轻度 AD 患者中,特别是在老年人体内存在记忆性 T 辅助细胞的情况下,可以很好诱导有效的抗 Aβ 抗体应答, 预防自身病理反应性 T 细胞反应[27]。

UB-311 由 2 个合成的 Aβ1-14 靶向肽构成。在转基因小鼠 hAPP751 中可诱导产生大量位点特异性 Aβ1-10 抗体,从而降低 Aβ42 寡聚体、原纤维和斑块负荷的水平。在 AD 患者中,UB-311 可能改善早期阿尔茨海默病患者的认知。患者注射 UB-311 后的应答率为 100%, 患者注射后最常见的不良反应是焦虑、谷丙转氨酶升高和注射部位出现轻微肿胀,基于其良好的安全性和有效性,UB-311 进入了Ⅱ期试验[30](见表 2)。

表 2　基于增加 Aβ 清除策略开发的抗 AD 药物

**Table 2　Anti-AD drugs developed based on strategies to increase Aβ clearance**

| 名称 | 靶点 | 临床状态 | 公司 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| Lu AF20513 | 主动免疫 | Ⅰ期 | Lundbeck,丹麦 | [27] |
| UB-311 | 主动免疫 | Ⅱ期 | United Neuroscienc,美国 | [30] |
| ABvac40 | 主动免疫 | Ⅱ期 | Araclon,西班牙 | [31] |
| Aducanumab | 被动免疫 | 已上市 | Biogen,美国 | [33-35] |
| Crenezumab | 被动免疫 | Ⅲ期 终止 | Roche/AC,瑞士 | [36-37] |
| CAD106 | 主动免疫 | Ⅱ/Ⅲ期 终止 | Novartis Pharmaceuticals,瑞士 | [40] |
| Solanezumab | 被动免疫 | Ⅲ期 | Eli Lilly,美国 | [42] |
| Azeliragon | RAGE | Ⅲ期 | vTv Therapeutics,美国 | [44] |
| Nilotinib | Abl1 | Ⅱ期 | Novartis Pharmaceuticals,瑞士 | [46] |

ABvac40 是一种针对 Aβ40 多肽 C 末端的活疫苗。与市面上针对 Aβ 的 N 末端的定向抗体不同,ABvac40 不结合 APP,防止潜在毒性抗原抗体复合物在神经元和其他表达 APP 的细胞周围积聚。I 期临床研究结果表明,ABvac40 可以引发一致而特异性的免疫反应,接受 3 剂 ABvac40 注射的 12 名患者中有 11 名产生了特异性抗 Aβ40 抗体,减少了脑内 Aβ 的产生,同时患者均未检出事件性血管源性水肿、脑腔积液或微出血。该疫苗表现出了良好的安全性和耐受性,其Ⅱ期临床试验仍在进行中[31]。

与主动免疫疗法不同,被动免疫是以 Aβ 为靶点,通过向体内注射 Aβ 抗体,识别 Aβ 的不同抗原表位来清除脑内沉积的 Aβ。相比于主动免疫,被动免疫虽需反复注射抗体,但在发生严重不良反应时可以及时停止。因此,被动免疫具有更强的可控性和安全性[32]。

Aducanumab(BIIB037)是一种选择性靶向 Aβ 的人源单克隆抗体,特异性识别纤维化 Aβ 和 Aβ 寡聚体[33]。在 1 项为期 1 年的双盲、安慰剂对照的 Ib 期随机试验中,Aducanumab 可以剂量和时间依赖的方式降低脑内 Aβ,能部分清除轻度患者的斑块并减缓阿尔兹海默病患者的恶化速度,保护其认知能力[34-35]。在近年来的 2 项Ⅲ期试验的初步数据显示,Aducanumab 没有达到主要终点,但在进一步分析后,Ⅲ期试验 EMERGE 结果显示,高剂量可以减少早期 AD 患者的认知和功能衰退。尽管临床试验结果具有颇多争议,上市过程遇到重重阻碍,Aducanumab 在 2021 年获得 FDA 批准,成为 20 年来首个治疗 AD 的新药物。

Crenezumab 是一种人源化抗 Aβ 的 IgG4 单克隆抗体,靶向 Aβ16-24 区域[36]。在体外,Crenezumab 可与 Aβ 单体和寡聚体结合,保护神经元免受寡聚体诱导的毒性作用。小鼠体内研究表明,Crenezumab 在体内选择性结合至含有高浓度的有助于神经元和突触功能障碍的可溶性寡聚 Aβ 斑块的核心周围的外围区域[37]。然而在Ⅱ期试验中,未能有效降低淀粉样蛋白负荷,随后进行的Ⅲ期临床试验在 2019 年被宣告终止[38]。

CAD106 将小 Aβ 肽片段 Aβ1-6 与包含 180 个拷贝的噬菌体 Qβ 外壳蛋白的载体偶联,能够诱导免疫反应产生针对 Aβ 的特异性抗体,避免 Aβ 特异性 T 细胞反应。在小鼠中可诱导产生了特异性抗体,并减少脑内 Aβ 含量[39]。I 期临床研究队列 1 中 24 例接受 CAD106 治疗的患者中有 16 例(67%),队列 2 接受治疗的 22 例中 18 例(82%)出现了符合预先规定的应答阈值的 Aβ 抗体应答,且没有出现被认为与研究药物有关的严重不良事件,表明 CAD106 在阿尔茨海默病患者中具有较好的安全性和耐受性,但仍需要更大规模的试验和额外的剂量调查来确认其安全性和有效性[40]。2020 年 6 月,其Ⅱ/Ⅲ期临床研究被宣告终止。

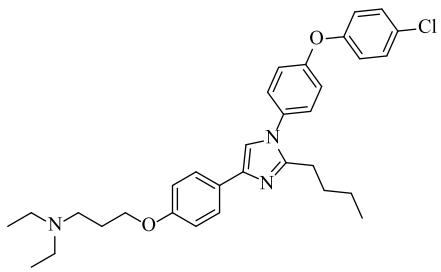
Solanezumab 是一种人源单克隆抗体,靶向中央的 Aβ13-28 区。在小鼠中可减少大脑中 Aβ 斑块沉积,并且与血浆 Aβ 积累密切相关。Ⅱ期研究显示,使用 Solanezumab 治疗 12 周后,血浆总 Aβ40(淀粉样斑块 Aβ 的次要形式)和 Aβ42(淀粉样斑块 Aβ 的主要形式)的浓度增加,且在脑脊液 CSF 中游离 Aβ42 呈剂量依赖性增加,游离 Aβ40 呈剂量依赖性降低,原因尚不清楚。在为期 12 周的Ⅱ期临床试验和随后 1 年的随访中,Solanezumab 在轻度至中度 AD 患者中是安全和可耐受的[41]。在 1 项Ⅲ期临床试验,轻度 AD 的受试者在为期 18 个月的试验中每 4 周接受 400 mg 的 Solanezumab 或安慰剂静脉输注,治疗组与安慰剂组之间并未出现认知能力的差异。正在进行的其他Ⅲ期临床试验的结果将有助于确定该药物的临床意义[42]。

### 2.2 RAGE 拮抗剂

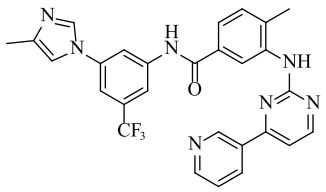
晚期糖基化终产物受体(receptor of advanced glycation endproducts,RAGE)属于免疫球蛋白超家族,在中枢和外周多种细胞中均有表达。RAGE 可通过内吞和跨膜作用介导血浆中 Aβ 寡聚体进入中枢,并可促进氧化应激和炎症相关基因活化,最终导致多种慢性炎症发生,加速 AD 的病理进程[43]。因此,抑制 RAGE 可以促进脑内 Aβ 转运及清除。

Azeliragon(TTP488,见图 4)是可口服的小分子 RAGE 抑制剂,对 RAGE 具有高度亲和力和特异性,可能有助于 AD 的治疗。临床研究表明,Azeliragon 可减少 AD 小鼠 Aβ 斑块的沉积,降低脑内 Aβ 浓度,增加血浆 Aβ 水平,并降低 sAPPβ,增加 sAPPα,同时降低炎性细胞因子水平并减缓认知能力下降。在一项随机、双盲、安慰剂对照的 IIb 期试验中,5 mg 给药对 AD 患者认知有一定的改善并显示了良好的安全性[44]。然而Ⅲ期临床试验的结果发现 Azeliragon 对患有Ⅱ型糖尿病的 AD 病人有一定

益处，但与安慰剂相比，给药对 AD 的认知并没有改善，因此试验终止。




Azeliragon (TTP488)




Nilotinib

**图 4　基于增加 Aβ 清除策略开发的小分子抗 AD 药物结构**

**Fig. 4　Structure of a small molecule anti-AD drug developed based on the strategy of increasing Aβ clearance**

### 2.3　促进 Aβ 自噬

小胶质细胞对细胞外 Aβ 的吞噬和降解是脑内清除 Aβ 的重要方式之一，Aβ 的降解主要发生在溶酶体中。细胞自噬是细胞通过膜泡包裹细胞器或蛋白质，与溶酶体融合形成自噬溶酶体，降解其所包裹的内容物的过程，是细胞维持其自身稳态以及完成各种生理活动的一项重要的代谢过程。增加小胶质细胞对 Aβ 的吞噬，能够进一步促进 Aβ 的降解和清除，减少脑内 Aβ 沉积。

Abl 酪氨酸激酶与神经退行性疾病有密切关系。Abl 在 AD 病人脑内高表达，抑制 Abl 酪氨酸激酶可恢复 parkin 活性并促进 beclin-1 自噬通路清除 Aβ[45]。Nilotinib 为第二代酪氨酸激酶抑制剂，具有良好的血脑屏障穿透性。Nilotinib（见图 4）能抑制痴呆且表现出良好的安全性[46]。在一项随机、双盲、安慰剂对照的为期 26 周的Ⅱ期试验中，对轻度至中度痴呆的患者分别每天使用 150 mg 和 300 mg Nilotinib，与安慰剂组相比，Nilotinib 降低了脑脊液中 Aβ42、Aβ40 和 p-tau 的浓度，Nilotinib 安全、耐受性良好，但 300 mg 给药组在给药期间情绪波动较大，而 150 mg 组则基本没有这种情况。还需更大规模，更长时间的Ⅲ期临床试验来进一步评估 Nilotinib 的安全性和有效性[47]。

## 3　抑制 Aβ 与神经元结合

Aβ 引发神经元损伤的具体分子机制目前尚有争议，主要可能通过与细胞膜上的 Aβ 受体结合进而引起下游信号通路改变，直接损伤神经元或增加神经元的易感性。因此，抑制 Aβ 与神经元结合已经成为基于 Aβ 学说开发药物的新策略[48]（见表 3）。

**表 3　基于抑制 Aβ 与神经元结合及抑制 Aβ 聚集策略开发的抗 AD 药物**

**Table 3　Anti-AD drugs developed based on the strategy of inhibiting Aβ binding to neurons and inhibiting Aβ aggregation**

| 名称 | 靶点 | 临床状态 | 公司 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| CT1812 | σ-2 受体 | Ⅰ期 | Cognition Therapeutics，美国 | [50] |
| PTI-125 | FLNA | Ⅱ期 | Cassava Sciences，Inc.，美国 | [53] |
| Deferiprone | 铁螯合剂 | 已上市 | ApoPharma，美国 | [56-57] |
| GV-971 | 肠道微生物群 | 已上市（中国）/Ⅲ期 终止（美国） | 上海绿谷制药，中国 | [61] |

神经系统中的 σ 受体与学习、记忆等行为有关，其中 σ-2 受体亚型参与细胞增殖，并在几种癌症中过度表达，是癌症及中枢神经系统疾病诊断和治疗的潜在靶点。σ-2 受体与孕激素受体膜组分 1（progesterone receptor membrane component 1，PGRM1）结合位点构成的 σ-2 /PGRMC1 受体复合物能够介导 Aβ 寡聚体与神经元结合[49]。而其小分子配体类似物 CT1812（见图 5）能够竞争性地抑制该过程，减轻下游突触毒性，并恢复老年 AD 转基因小鼠模型的认知功能[50]。该药物会导致轻至中度不良反应，包括头痛和胃肠道不适症状，目前正在 AD 患者中进行Ⅱ期临床试验研究。

Aβ42 会触发支架蛋白丝蛋白 A（FLNA）的构象变化，改变后的 FLNA 和 Toll 样受体 4（TLR4）结合使该受体持续激活和炎症细胞因子释放，改变的 FLNA 还与 α7-烟碱型乙酰胆碱受体（α7nAChR）结合引起 tau 过度磷酸化[51]。小分子药物 PTI-125（见图 5）优先结合改变的 FLNA 并恢复其天然构象，恢复

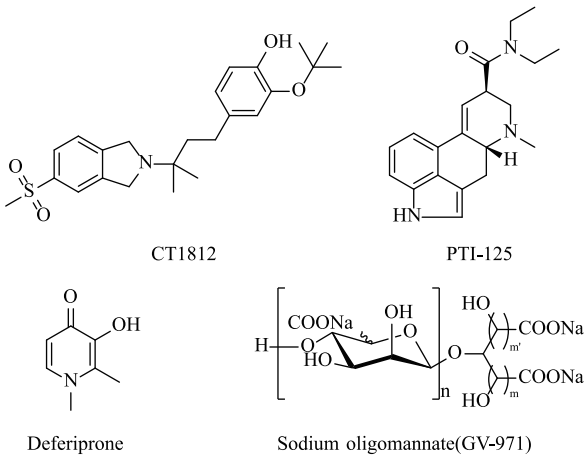



**图 5　基于抑制 Aβ 与神经元结合和抑制 Aβ 聚集策略开发的小分子抗 AD 药物结构**

**Fig. 5　Structure of a small molecule anti-AD drug developed based on the strategy of inhibiting the binding of Aβ to neurons and inhibiting Aβ aggregation**

受体和突触活动,减少其 α7nAChR/TLR4 关联和下游病理发展,从而减少 tau 蛋白的过度磷酸化、Aβ42 沉积、神经原纤维缠结和神经炎症[52]。小鼠口服PTI-125 可以减少受体功能障碍,改善其筑巢行为、空间认知和工作记忆能力[51]。试验结果发现 PTI-125 可有效逆转 AD 和神经炎症的所有生物标志物变化[53]。

## 4 抑制 Aβ 聚集

过渡金属离子如铁和铜的稳态失衡与 AD 发展有密切联系。在 AD 病人大脑中金属离子浓度显著升高，进而引起活性氧的增加和 Aβ 聚集加速[54]。Deferiprone 是铁螯合剂,具有抗氧化、解离 Aβ 聚集体和抑制乙酰胆碱酯酶的能力,并有斑块靶向性和穿透血脑屏障的特征[55]。有研究发现Deferiprone 可降低兔体内 Aβ40、Aβ42 和 BACE-1 的水平,并且能够降低高胆固醇饮食引起的 tau 磷酸化增加[56]。其作用机制可能与降低血浆铁和胆固醇水平有关。Deferiprone 还可抑制 Aβ 诱导的星形胶质细胞的铁积累[57]。

肠道菌群的组成变化可导致苯丙氨酸和异亮氨酸的外周积聚，在患者和 AD 小鼠模型中观察到苯丙氨酸和异亮氨酸浓度升高,从而刺激血液中促炎性 T 辅助细胞 1(Th1)数量增加。Th1 在大脑中可促进 M1 小胶质细胞激活,导致神经炎症[58]。由中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所和上海绿谷制药有限公司共同研发的 GV-971(图 5)是一种源于海洋褐藻的口服酸性线性低聚糖混合物,能够重塑肠道微生物群,抑制苯丙氨酸、异亮氨酸积累,并进一步控制神经炎症,逆转 AD 相关的认知障碍[59]。在前期动物试验中发现口服 GV-971 的小鼠大脑中 Aβ 斑块聚集和 tau 磷酸化减少,Th1 细胞、小胶质细胞活化水平下降。轻度至中度阿尔茨海默病患者中的 GV-971 Ⅲ期临床试验结果表明接受 GV-971 的患者认知功能较安慰剂组显著改善 [60]。该药于 2019 年 11 月 2 日在中国首次被批准用于治疗轻、中度 AD;于 2020 年初在美国、欧洲和亚洲进行 Ⅲ期临床试验。但由于疫情,绿谷药业于 2022 年宣布提前终止国际多中心 Ⅲ期临床研究。

## 5 展　望

AD 的复杂性不但导致其具体发病机制不明确,还造成动物模型的建立受阻,阻碍了药物开发。在前 30 年中,抗 AD 药物的研发屡次受挫。尽管全球诸多药企投入了大量的人力物力，但 2003 年以来没有一个抗 AD 药物被 FDA 批准上市。2019 年国产抗 AD 药物 GV-971 的上市在一定程度上填补了这一空白,然而抗 AD 药物的研发依然充满挑战。目前处于 Ⅲ期临床试验的抗 AD 药物中，靶向 Aβ 的占比最高(占 35%),其余如基于突触可塑性和神经保护的占 24%,靶向 tau 的占 6%,表明 Aβ 仍可作为抗 AD 药物研发的重要靶点。

作者从减少 Aβ 产生、增加 Aβ 清除、抑制 Aβ 与神经元结合和抑制 Aβ 聚集 4 个方面总结目前仍在临床试验阶段的靶向 Aβ 药物的研究进展。其中,减少 Aβ 产生和促进 Aβ 清除是 2 个最主要的策略。通过抑制分泌酶活性可以有效减少 Aβ 产生,因此,BACE-1 和 γ-分泌酶曾经是药物开发的热门靶点。然而 BACE-1 和 γ-分泌酶的底物不仅局限于 APP,抑制剂会同时阻断其他通路,毒副作用强,相关药物的临床试验均已逐渐走向终点。另一方面,抗体药物是促进 Aβ 清除的主要手段。多个 Aβ 抗体药物在 Ⅰ期、Ⅱ期临床试验中有效减少了患者脑内 Aβ 沉积,具有靶向性好、效价高的特点。然而多个药物却在 Ⅲ临床试验中因无法有效改善 AD 患者认知功能而失败。2021 年,Aducanumab 成为 20 年来首个 FDA 批准的抗 AD 药物，证明清除 Aβ 可改善 AD 临床结果,为 Aβ 学说打了一剂“强心针”。通过总结

AD 病理机制研究及药物研发进展,现有基于 Aβ 学说的抗 AD 药物研发的挑战在于:AD 发病时已在病程晚期,此时 Aβ 已达到较高水平并介导了多个病理学变化。目前基于 Aβ 学说的治疗策略大部分针对的是 Aβ 代谢异常,旨在减少 Aβ 的形成和聚集,并没有针对其产生毒性的下游通路,因而难以改变神经元受损的事实。从 Aβ 受体的角度出发,在疾病早期抑制 Aβ 寡聚体毒性或改善 Aβ 转运情况,改善患者认知,可能成为 AD 治疗的新策略。成对免疫球蛋白样受体(PirB)是一种 I 型跨膜糖蛋白,通过融合表达 PirB 胞外段蛋白,并且与 TAT 蛋白融合,这种融合蛋白被定义为 TAT-PEP。研究发现该蛋白不仅可以穿过血脑屏障进入大脑,同时可以和神经抑制因子结合,起到拮抗 PirB 的作用,可以促进轴突的再生和突触的形成,从而改善认知功能[61]。因此,PirB 可能成为 AD 药物开发的一个全新靶点。由于神经元损伤一旦发生就难以逆转,此类综合早期干预措施对 AD 的预防、控制具有重要意义。

## 参考文献

[1] LANE C A,HARDY J,SCHOTT J M. Alzheimer's disease[J]. **European Journal of Neurology**,2018,25(1):59-70.
[2] JANELIDZE S,ZETTERBERG H,MATTSSON N,et al. CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 ratios:better diagnostic markers of Alzheimer disease[J]. **Annals of Clinical and Translational Neurology**,2016,3(3):154-165.
[3] HARDY J A,HIGGINS G A. Alzheimer's disease:the amyloid cascade hypothesis[J]. **Science**,1992,256(5054):184-185.
[4] PANZA F,LOZUPONE M,LOGROSCINO G,et al. A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease [J]. **Nature Reviews Neurology**,2019,15(2):73-88.
[5] KUHN A J,ABRAMS B S,KNOWLTON S,et al. Alzheimer's disease "non-amyloidogenic" p3 peptide revisited:a case for amyloid-α[J]. **ACS Chemical Neuroscience**,2020,11(11):1539-1544.
[6] CASTRO M A,HADZISELIMOVIC A,SANDERS C R. The vexing complexity of the amyloidogenic pathway[J]. **Protein Science:A Publication of the Protein Society**,2019,28(7):1177-1193.
[7] BALUPURI A,CHOI K E,KANG N S. Aggregation mechanism of Alzheimer's amyloid β-peptide mediated by α-strand/α-sheet structure[J]. **International Journal of Molecular Sciences**,2020,21(3):1094-1107.
[8] TOLAR M,ABUSHAKRA S,SABBAGH M. The path forward in Alzheimer's disease therapeutics:reevaluating the amyloid cascade hypothesis[J]. **Alzheimer´s and Dementia**,2020,16(11):1553-1560.
[9] MASTERS C L,SIMMS G,WEINMAN N A,et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and down syndrome[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences**,1985,82(12):4245-4249.
[10] SHANKAR G M,LI S,MEHTA T H,et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory[J]. **Nature Medicine**,2008,14(8):837-842.
[11] REED-GEAGHAN E G,SAVAGE J C,HISE A G,et al. CD14 and toll-like receptors 2 and 4 are required for fibrillar Aβ-stimulated microglial activation[J]. **Journal of Neuroscience**,2009,29(38):11982-11992.
[12] UNGER M S,MARSCHALLINGER J,KAINDL J,et al. Early changes in hippocampal neurogenesis in transgenic mouse models for alzheimer's disease[J]. **Molecular Neurobiology**,2016,53(8):5796-5806.
[13] HUNG S Y,FU W M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. **Journal of Biomedical Science**,2017,24(1):47.
[14] MAIA M A,SOUSA E. BACE-1 and γ-secretase as therapeutic targets for Alzheimer's disease[J]. **Pharmaceuticals**,2019,12(1):41-72.
[15] VORMFELDE S V,PEZOUS N,LEFEVRE G,et al. A pooled analysis of three randomized phase I/IIa clinical trials confirms absence of a clinically relevant effect on the QTc interval by Umibecestat[J]. **Clinical and Translational Science**,2020,13:1316-1326.
[16] NEUMANN U,UFER M,JACOBSON L H,et al. The BACE-1 inhibitor CNP520 for prevention trials in Alzheimer's disease[J]. **EMBO Molecular Medicine**,2018,10:9316-9334.
[17] LOPEZ L C,TARIOT P N,CAPUTO A,et al. The Alzheimer's prevention initiative generation program:study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease[J]. **Alzheimer´s & Dementia**,2019,5:216-227.
[18] MOUSSA-PACHA N M,ABDIN S M,OMAR H A,et al. BACE1 inhibitors:current status and future directions in treating

Alzheimer's disease[J]. **Medicinal Research Reviews**,2020,40(1):339-384.
[19] KUMAR D,GANESHPURKAR A,KUMAR D,et al. Secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease:long road ahead[J]. **European Journal of Medicinal Chemistry**,2018,148:436-452.
[20] POSTINA R. Activation of α-secretase cleavage[J]. **Journal of Neurochemistry**,2012,120(1):46-54.
[21] TEICH A F,SHARMA E,BARNWELL E,et al. Translational inhibition of APP by Posiphen:efficacy,pharmacodynamics,and pharmacokinetics in the APP/PS1 mouse[J]. **Alzheimers Dement**,2018,4:37-45.
[22] PARK H,YOO J S,KIM J Y,et al. Anti-amyloidogenic effects of ID1201,the ethanolic extract of the fruits of *Melia toosendan*,through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. **Environmental Toxicology and Pharmacology**,2014,37(2):513-20.
[23] CHO W H,PARK J C,KIM D H,et al. ID1201,the ethanolic extract of the fruit of *Melia toosendan* ameliorates impairments in spatial learning and reduces levels of amyloid beta in 5XFAD mice[J]. **Neuroscience Letters**,2014,583:170-175.
[24] ROGERS J T,RANDALL J D,EDER P S,et al. Alzheimer's disease drug discovery targeted to the APP mRNA 5'untranslated region[J]. **Journal of Molecular Neuroscience:MN**,2002,19(1):77-82.
[25] BATOOL S,FURQAN T,MAHMOOD M ,et al. *In silico* and *ex vivo* analyses of the inhibitory action of the Alzheimer drug posiphen and primary metabolites with human acetyl- and butyrylcholinesterase enzymes[J]. **ACS Pharmacology and Translational Science**,2022,5(2):70-79.
[26] YU Q S,REALE M,KAMAL M A,et al. Synthesis of the Alzheimer drug Posiphen into its primary metabolic products (+)-N1-norPosiphen, (+)-N8-norPosiphen and (+)-N1,N8-bisnorPosiphen,their inhibition of amyloid precursor protein, alpha-Synuclein synthesis,interleukin-1beta release,and cholinergic action[J]. **Anti-inflammatory & Anti-allergy Agents in Aedicinal Ahemistry**,2013,12(2):117-128.
[27] DAVTYAN H,GHOCHIKYAN A,PETRUSHINA I,et al. Immunogenicity,efficacy,safety,and mechanism of action of epitope vaccine(Lu AF20513) for Alzheimer's disease:prelude to a clinical trial[J]. **Journal of Neuroscience**,2013,33(11):4923-4934.
[28] PANZA F,LOZUPONE M,SERIPA D,et al. Amyloid-β immunotherapy for Alzheimer disease:is it now a long shot?[J]. **Annals of Neurology**,2019,85(3):303-315.
[29] SONG G,YANG H,SHEN N,et al. An immunomodulatory therapeutic vaccine targeting oligomeric amyloid-β [J]. **Journal of Alzheimer´s Disease:JAD**,2020,77(4):1639-1653.
[30] WANG C Y,WANG P N,CHIU M J,et al. UB-311,a novel UBITh(R) amyloid beta peptide vaccine for mild Alzheimer's disease [J]. **Alzheimers Dement**,2017,3(2):262-272.
[31] LACOSTA A M,PASCUAL-LUCAS M,PESINI P,et al. Safety,tolerability and immunogenicity of an active anti-Abeta40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease:a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase I trial [J]. **Alzheimers Research & Therapy**,2018,10(1):12.
[32] WANG Y,YAN T,LU H,et al. Lessons from anti-amyloid-beta immunotherapies in Alzheimer disease:aiming at a moving target [J]. **Neurodegenerative Diseases**,2017,17(6):242-250.
[33] FROST C V,ZACHARIAS M. From monomer to fibril:Abeta-amyloid binding to Aducanumab antibody studied by molecular dynamics simulation[J]. **Proteins**,2020,88(12):1592-1606.
[34] CHIAO P,BEDELL B J,AVANTS B,et al. Impact of reference and target region selection on amyloid PET SUV ratios in the phase 1b PRIME study of Aducanumab[J]. **Journal of Nuclear Medicine**,2019,60(1):100-106.
[35] SEVIGNY J,CHIAO P,BUSSIERE T,et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease[J]. **Nature**,2016,537(7618):50-56.
[36] ZHAO J,NUSSINOV R,MA B. Mechanisms of recognition of amyloid-beta (Abeta) monomer,oligomer,and fibril by homologous antibodies[J]. **Journal of Biological Chemistry**,2017,292(44):18325-18343.
[37] MEILANDT W J,MALONEY J A,IMPERIO J,et al. Characterization of the selective *in vitro* and *in vivo* binding properties of crenezumab to oligomeric Abeta[J]. **Alzheimers Research Therapy**,2019,11(1):97.
[38] SALLOWAY S,HONIGBERG L A,CHO W,et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind,placebo-controlled,randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease(BLAZE)[J]. **Alzheimers Research Therapy**,2018,10(1):96.
[39] WIESSNER C,WIEDERHOLD K H,TISSOT A C,et al. The second-generation active Abeta immunotherapy CAD106 reduces amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects[J]. **Journal of Neuroscience**,2011,31

(25): 9323-9331.

[40] WINBLAD B, ANDREASEN N, MINTHON L, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active Abeta immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study[J]. **Lancet Neurology**, 2012, 11(7): 597-604.

[41] FARLOW M, ARNOLD S E, VAN DYCK C H, et al. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease[J]. **Alzheimers Dement**, 2012, 8(4): 261-271.

[42] SCHWARZ A J, SUNDELL K L, CHARIL A, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy from the EXPEDITION3 trial in mild Alzheimer's disease[J]. **Alzheimers Dement**, 2019, 5: 328-337.

[43] CAI Z, LIU N, WANG C, et al. Role of RAGE in Alzheimer's disease[J]. **Cellular and Molecular Neurobiology**, 2016, 36(4): 483-495.

[44] BURSTEIN A H, 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]. **The Journal of Prevention of Alzheimer´s Disease**, 2018, 5(2): 149-154.

[45] SCHLATTERER S D, ACKER C M, DAVIES P. c-Abl in neurodegenerative disease[J]. **Journal of Molecular Neuroscience: MN**, 2011, 45(3): 445-452.

[46] WEINSTEIN J D. A unique and promising combination of medications for the treatment of Alzheimer's disease[J]. **Medical Hypotheses**, 2017, 109: 53-55.

[47] TURNER R S, HEBRON M L, LAWLER A, et al. Nilotinib effects on safety, tolerability, and biomarkers in Alzheimer's disease [J]. **Annals of Neurology**, 2020, 88(1): 183-194.

[48] LAO K, ZHANG R, LUAN J, et al. Therapeutic strategies targeting amyloid-β receptors and transporters in Alzheimer's disease [J]. **Journal of Alzheimer´s Disease: JAD**, 2021, 79(4): 1429-1442.

[49] RIAD A, LENGYEL-ZHAND Z, ZENG C, et al. The sigma-2 receptor/TMEM97, PGRMC1, and LDL receptor complex are responsible for the cellular uptake of Aβ42 and its protein aggregates[J]. **Molecular Neurobiology**, 2020, 57(9): 3803-3813.

[50] IZZO N J, XU J, ZENG C, et al. Alzheimer's therapeutics targeting amyloid beta 1-42 oligomers II: sigma-2/PGRMC1 receptors mediate Abeta 42 oligomer binding and synaptotoxicity[J]. **PLoS One**, 2014, 9(11): e111899.

[51] WANG H Y, LEE K C, PEI Z, et al. PTI-125 binds and reverses an altered conformation of filamin A to reduce Alzheimer's disease pathogenesis[J]. **Neurobiology of Aging**, 2017, 55: 99-114.

[52] WANG H Y, PEI Z, LEE KC, et al. PTI-125 reduces biomarkers of Alzheimer's disease in patients[J]. **The Journal of Prevention of Alzheimer s Disease**, 2020, 7(4): 256-264.

[53] WANG H Y, BAKSHI K, FRANKFURT M, et al. Reducing amyloid-related Alzheimer's disease pathogenesis by a small molecule targeting filamin A[J]. **Journal of Neuroscience**, 2012, 32(29): 9773-9784.

[54] WEIBULL M G M, SIMONSEN S, OKSBJERG C R, et al. Effects of Cu(II) on the aggregation of amyloid-β[J]. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, 2019, 24(8): 1197-1215.

[55] RASANTHI J R, SCHRAG M, DASARI B, et al. Deferiprone reduces amyloid-beta and tau phosphorylation levels but not reactive oxygen species generation in hippocampus of rabbits fed a cholesterol-enriched diet[J]. **Journal of Alzheimers Disease**, 2012, 30(1): 167-182.

[56] WANG X, SUN G, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. **Cell Research**, 2019, 29(7): 1-17.

[57] ETTCHETO M, BUSQUETS O, CANO A, et al. Pharmacological strategies to improve dendritic spines in Alzheimer's disease [J]. **Journal of Alzheimer´s Disease: JAD**, 2021, 82(1): 91-107.

[58] WANG X, SUN G, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. **Cell Research**, 2019, 29(10): 787-803.

[59] SYED Y Y. Sodium oligomannate: first approval[J]. **Drugs**, 2020, 80(4): 441-444.

[60] XIAO S F, CHAN P, WANG T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, Phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer disease[J]. **Alzheimers Research Therapy**, 2021, 13(1): 62-73.

[61] MI Y J, CHEN H, NA G, et al. Inhibition of PirB activity by TAT-PEP improves mouse motor ability and cognitive behavior[J]. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 2017, 29(9): 199.