试论阿尔茨海默病的预防和治疗方式

陈晓萍 黄 恺
(甘肃医学院,甘肃 平凉 744099)

摘 要:阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病,预防和治疗是重要的研究方向。淀粉样蛋白和tau蛋白是AD的重要病理标志,基于这两种蛋白的治疗方式是当前研究的重点。对此,通过概述阿尔茨海默病,进而分析基于aβ、Tau的治疗预防,以及探究针对炎症和小胶质细胞载脂蛋白E的治疗方式并进行联合治疗,以期在预防和治疗阿尔茨海默病(AD)方面取得进展。

关键词:阿尔茨海默病;预防;治疗方式
中图分类号:R749.1+6 **文献标识码:** A **文章编号:** 3006-0036(2024)01-0011-03
DOI:10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.01.004

On the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

CHEN Xiao-ping, HUANG Kai
(Gansu Medical College, Pingliang, Gansu 744099)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease, and prevention and treatment are important research directions. Amyloid protein and tau protein are important pathological markers of Alzheimer's disease, and treatment based on these two proteins is currently the focus of research. In this regard, by summarizing Alzheimer's disease, and then analyzing based on a β、Tau's treatment and prevention, as well as exploring treatment options for inflammation and apolipoprotein E in microglia and implementing combination therapy, aim to make progress in the prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD).

Keywords: Alzheimer's disease; prevention; treatment methods

阿尔茨海默病,又称老年痴呆症,是一种神经退行性疾病,主要影响老年人群。随着人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病的发病率逐年上升,给患者及其家庭带来了巨大的经济和精神负担。因此,预防和治疗阿尔茨海默病成为了全球公共卫生领域的重要议题。本文将探讨目前针对阿尔茨海默病的预防和治疗方式,包括药物治疗、非药物治疗等,并分析它们的有效性和局限性,以期为阿尔茨海默病的防治提供更多的思路和方法。

1 阿尔茨海默病概述

阿尔茨海默病(AD)是一种异质性神经退行性疾病,是老年痴呆症最常见的原因。AD在全球范围内发病率不断上升,在人口老龄化的背景下,预计到2050年,全球患有痴呆症的成年人人数将增加两倍以上,而目前仍然没有任何有效的治愈方法。在正在进行的AD临床试验中,识别和证明明确的AD治疗方法仍然难以捉摸。潜在的靶点既多又不确定,包括aβ(斑块、周围原纤维/低聚物、单体和aβ修饰)、tau(缠结、低聚物、聚集、磷酸化、乙酰化),炎症(小胶质细胞、活化的星形胶质细胞、补体)、神经退行性变(蛋白质稳态、血管运输机制、细胞因子)、载脂蛋白E和神经血管单位。

目前AD试验的另一个主要问题是参与者的病程已太迟,或根据疾病阶段选择不正确的靶点。此外,即使目前的试验取得了成功,将疾病进展减缓25%至40%,数百万患者和家庭仍将不得不忍受认知能力和日常功能的缓慢逐渐丧失。因此,最好在发生严重认知障碍之前进行干预。

AD研究领域的进展正在迅速提高其早期干预的能力,最近发现了识别AD症状前阶段与测量疾病改

收稿日期:2023年11月27日
作者简介:陈晓萍,硕士研究生,研究方向为病理生理学;黄恺,硕士研究生,研究方向为病理生理学。

变程度的定量生物标志物,以及简单快速筛查基于血液的生物标志物以识别高危个体。这使相关人员可以在出现疾病或损伤证据之前实施干预,或治疗具有亚临床表现的无症状个体。

2 基于aβ的预防治疗

淀粉样蛋白假说提出,淀粉样蛋白前体蛋白(APP)水解裂解产生的Aβ肽聚集体形成的淀粉样蛋白斑块是AD病理学的核心[1]。Aβ42的水平或比率增加会诱导Aβ淀粉样原纤维的形成,积聚的Aβ淀粉样蛋白原纤维发展成淀粉样斑块,引起局部斑块相关的神经毒性,并随后促进tau病理学的变化。寡聚物和原纤维被认为是毒性最强的形式,可能促进tau过度磷酸化、蛋白酶体和线粒体功能的破坏、钙稳态失调、突触衰竭和神经胶质细胞活化,导致神经元细胞死亡、神经退行性变和认知障碍。Aβ积聚是导致随后下游病理变化的第一个致病事件,是AD预防的重要靶点[2]。

基于Aβ预防性治疗AD的概念得到了DIAN-TU临床试验最新结果的支持,在该试验中,gantenerumab(一种靶向聚集aβ的单克隆抗体)显著减少脑淀粉样蛋白沉积,对下游生物标志物有很强的影响。与安慰剂相比,接受gantenerumab治疗的参与者显示出CSF总tau和p-tau的显著降低,并减缓了CSF NfL的增加。与有症状组相比,无症状组gantenerumab对斑块减少以及tau病理和神经元损伤下游生物标志物的影响似乎更大。这些发现表明,如果在最佳时间引入去除淀粉样蛋白斑块可能是预防或减缓AD生物学进展的可行策略[3]。

3 基于Tau的预防治疗

NFT形式的高磷酸化、细胞内不溶性tau是AD的病理标志。与淀粉样蛋白斑块、萎缩或葡萄糖代谢紊乱相比,大脑中的Tau病理与临床状态和痴呆的相关性要高得多。Tau聚集与认知症状的发作、进展和局灶性神经症状(如记忆、视觉空间功能和语言)相关。正常形式的tau作为轴突重塑的调节因子受到积极调节和产生,细胞外tau的产生与淀粉样斑块的数量相关。重要的是,tau变化始于淀粉样斑块病理之后,即在症状发作前几年,而可测量的聚集性tau病理学出现在症状发作时。这为在症状发作和tau缠结聚集生长之前干预tau提供了机会之窗[4]。

随着对tau病理学理解的最新进展,多种新型tau疗法已进入早期临床试验阶段。新型药物包括针对不同表位和形式的tau的抗体,针对tau的遗传治疗(反义寡核苷酸、小干扰RNA和腺相关病毒载体),以及抑制或逆转聚集的小分子。目前,大约有20多个针对tau的治疗处于早期I-II期临床试验,其中大多数是针对可溶性或不溶性tau蛋白不同氨基酸序列的被动或主动免疫疗法。

4 针对炎症和小胶质细胞的治疗

神经炎症现在被认为是导致症状性AD的神经退行性变过程中的一个突出特征。小胶质细胞和星形胶质细胞的激活在AD病理反应的中枢神经系统炎症的开始和恶化中起主要作用。尽管AD的经典神经病理学病变包括由Aβ组成的神经炎斑块和以tau过度磷酸化为特征的NFT的神经内积聚,但许多研究描述了斑块附近存在活化的神经胶质细胞。Aβ和反应性神经胶质细胞之间的空间关系表明,神经胶质细胞被聚集的Aβ激活,在疾病早期触发炎症反应[5]。这些慢性炎症反应可能导致急性神经元膜损伤、神经毒性和疾病后期的神经退行性变。

目前正在开发不同的策略,旨在调节神经炎症中的免疫细胞功能。许多研究探索了非甾体抗炎药的使用,但这些化合物治疗AD的临床试验大多令人失望。炎症反应调节的其他有希望的候选者包括参与小胶质细胞功能和炎症的蛋白质(例如TREM2、APOE、CD33、CR1、ABCA7和SHIP1)。最近TREM2变体被鉴定为迟发性AD(LOAD)的遗传风险因素,TREM2似乎在小胶质细胞募集、吞噬和aβ清除中发挥关键作用。几份报告表明,TREM2缺乏导致小胶质细胞活化减少,随后斑块相关小胶质细胞减少,这增加了局部aβ毒性和淀粉样蛋白诱导的神经营养不良。

5 针对载脂蛋白E的治疗

APOE4是AD最常见的遗传风险因素,多项研究指出APOE-4与AD病理学之间存在密切关系。相对于其它APOE亚型,APOE4携带者更可能提前几年患上AD,并且具有剂量依赖性作用。这些发现表明,

APOE-4可能在大脑中产生毒性作用,通过阻断APOE-4的表达,可以延缓或阻止AD的发展。

目前APOE靶向AD的治疗包括调节APOE水平、ApoE性质或结构的修饰、通过基因编辑重编程APOE功能以及通过APOE受体修饰维持血管系统完整性和炎症系统的间接治疗方法。

6 预防治疗中的联合治疗

联合疗法的使用已经被证明在癌症、自身免疫疾病、传染性疾病等复杂疾病中获得成功,其也可能增加AD治疗开发成功的机率。

这基于两个假设:首先,基于机制的AD治疗在突触和神经元受到实质性损伤之前的无症状阶段开始时将具有最佳益处;其次,一旦AD病理级联开始,联合针对AD病理的多个方面的治疗将比仅针对单一异常因素的单一疗法更有效。

Aβ仍然是AD治疗的最重要靶点,基于Aβ的联合治疗可能包括解决导致聚集性Aβ-42沉积途径中的不同节点,例如针对Aβ-42的单克隆抗体和β-分泌酶抑制剂。此外,联合治疗的另一种方法是针对两种(或多种)致病途径。抗tau药物已经在临床试验中,因此可以考虑将抗Aβ和抗tau疗法相结合。具有不同作用机制的其他潜在疗法组合可能包括治疗神经炎症、载脂蛋白E、线粒体修饰物、自由基、自噬或破坏血脑屏障的药物。

然而,尽管AD的复杂生物学机制表明,联合治疗可能比单一治疗更有效地治疗该疾病,但迄今为止,大多数AD试验都只评估了基于一种机制的单一疗法。因此,需要新的、更具创新性的研究设计,包括实施联合试验。

7 结论

AD是一种严重影响人类健康的多因素异质性神经退行性疾病,目前还没有能够治愈的药物,已获得批准的药物也只能减缓疾病的进展。因此,AD最好在发生严重认知障碍之前进行早期干预,AD预防试验有潜力可能实现延迟或预防AD痴呆的治疗目标。此外,近年来,人们在成像和基因组工具的应用方面取得了重大进展,有助于识别精确分子途径的潜在遗传风险,用于病理生理过程的检测技术也取得了显著进展。这使得在各种AD的临床试验中开始纳入了精准和个性化治疗,包括无症状AD的抗淀粉样蛋白研究、AD预防计划和显性遗传AD网络试验,这些研究的重点是具有公认AD风险因素的患者,以及神经成像和生物标记物,以帮助检测AD发病,使得患者得以早期干预和治疗。

参考文献:

[1]唐易,邱昌盛,吴婷.miR-137、Aβ、Tau蛋白与阿尔茨海默病认知功能、炎症因子及预后相关性[J].临床和实验医学杂志,2023,22(23):2469-2473.

[2]侯桃霞,李芳,李钦等.富硒黄芪皂苷抑制Aβ25-35诱导的阿尔茨海默病细胞模型细胞凋亡的作用机制[J].内蒙古中医药,2023,42(10):85-89.

[3]王玲,何英,李艳梅等.基于VR技术的认知干预联合个性化工娱疗法在轻中度阿尔茨海默病患者中的应用[J].当代护士(中旬刊),2023,30(11):37-41.

[4]我校陈晓春教授团队最新研究成果:乙酸盐或是中晚期阿尔茨海默病的潜在疗法[J].福建医科大学学报(社会科学版),2023,24(05):45.

[5]柴世凡,李欣儒,叶育采等.索马鲁肽治疗阿尔茨海默病的潜在靶点:沉默信息调节因子1[J].中国组织工程研究,2024,28(20):3235-3239.

[6]Benoit D ,Pascal S ,Philipp S , et al.Discovery of new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: virtual screening and in vitro characterisation.[J]. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 2021,36(1):491-496.

[7]徐梦洁,肖姣,张晓莹等.基于网络药理学和动物实验探讨萱草花抗阿尔茨海默病的作用机制[J].中成药,2024,46(01):292-298.

[8]陈育华,孙元中,周碧云等.阿尔茨海默病患者氧化型低密度脂蛋白和胆碱酯酶的水平及临床意义[J].吉林医学,2024,45(01):27-30.

[9]李青,张迎伟,吕泽平等.阿尔茨海默病患者Stroop范式下大脑连接机制研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2024,31(01):34-39+45.