

· 综述 ·

## 2022年阿尔茨海默病重要研究进展

张亚茹,张一,郁金泰\*

复旦大学附属华山医院神经内科,上海 200040

[摘要] 2022年阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)研究领域取得了诸多进展:AD的遗传及发病机制不断深入和革新;随着β淀粉样蛋白靶向药物的获批上市,AD的治疗策略逐渐从症状修饰治疗转变为靶向调修治疗;关于标志物和风险因素的诸多新成果,也标志着AD领域正在向精确诊断和早期预防迈进。

[关键词] 阿尔茨海默病;机制;诊断;治疗;预防

[中图分类号] R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)04-563-07

doi:10.7655/NYDXBNS20230417

### Research advances of Alzheimer's disease in 2022

ZHANG Yaru, ZHANG Yi, YU Jintai\*

Department of Neurology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] In 2022, multiple research milestones have occurred in the field of Alzheimer's disease (AD). The genetic and pathological mechanisms of AD continued to be deepened and innovated. The therapeutics went through a fundamental transition from symptomatic modification therapy to targeted modification therapy, with amyloid-β targeted drugs gradually moving from clinical trials into real-world application. Encouraging findings on biomarkers and risk factors also marked the ongoing shift toward precise diagnosis and early prevention.

[Key words] Alzheimer's disease; mechanism; diagnosis; treatment; prevention

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(04):563-568, 576]

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的多因素神经退行性疾病,也是痴呆最常见的类型,占有痴呆病例的60%~70%。最新数据表明,目前全球约有4.16亿人处于AD连续谱系中,其中3.2千万人患有痴呆<sup>[1]</sup>,给社会和家庭带来了沉重的负担。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,2019年AD的全球社会成本约1.3万亿美元,且随着AD严重程度的增加而增加<sup>[2]</sup>。如果不能建立有效的AD预防干预手段,其疾病负担将持续增长<sup>[3-4]</sup>。

2022年,AD研究领域在各个方面均取得了重要进展和突破<sup>[5]</sup>:AD遗传及病理发病机制的认识更

为深入;生物及影像标志物的进步不断推动AD早期精确诊断;疾病靶向调修治疗药物,尤其是β淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)单克隆抗体逐渐从临床试验进入临床实践;更多AD可调控风险因素的发现提高了AD的可防可控比例。本文旨在梳理2022年AD领域的最新研究进展。

### 1 AD的遗传及发病机制研究

继Aβ40纤维的真实结构通过冷冻电镜被揭示<sup>[6]</sup>,Yang等<sup>[7]</sup>随后揭示了Aβ42纤维在冷冻电镜下的真实结构,发现AD患者脑内Aβ42纤维呈现出2种不同的形态,I型纤维主要存在于散发性AD患者中,而II型纤维主要存在于家族性AD及其他神经退行性疾病患者中。此外,App<sup>NL-F</sup>模型鼠中Aβ42细丝的结构与II型细丝一致,而体外组装合成的Aβ42细丝与人脑中的任何一种都不相同。Aβ42纤维

[基金项目] 国家自然科学基金(82071201,82271471);国家科学技术部科技创新重大项目(2022ZD0211600)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:jintai\_yn@fudan.edn.cn

结构的揭示,从微观角度证实了散发性AD与家族性AD的差异,提示需重视体外及动物模型与人体内靶点的异质性。

传统观点认为,淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的水解异常会导致A $\beta$ 在神经元外累积形成淀粉样斑块。但最新研究表明,A $\beta$ 首先会在溶酶体酸化不足的神经元内累积<sup>[8]</sup>。研究发现,神经元在斑块形成之前就会出现溶酶体酸化障碍,这些溶酶体逐渐增多、融合,并与高尔基体和内质网整合,形成PANTHOS(poisonous Anthos)结构。APP主要通过内膜系统转运至细胞膜,PANTHOS结构内含有大量APP水解形成的A $\beta$ ,导致神经元内斑块形成、扰乱神经元功能并导致神经元死亡,最终破裂的神经元将斑块释放到细胞外。该研究证实,淀粉样斑块形成是一种细胞主动过程,溶酶体酸化障碍是A $\beta$ 沉积的上游事件之一,改善溶酶体酸化环境或可为AD治疗提供新思路。

Medin淀粉样蛋白是目前已知的最常见的人类淀粉样蛋白,是乳脂肪球表皮生长因子8(milk fat globule EGF-like factor-8, MFG-E8)蛋白切割产生的、由50个氨基酸组成的肽链,主要沉积在脉管系统中,约97%的50岁以上欧洲人群中存在Medin沉积<sup>[9]</sup>。既往研究发现AD患者的脑小动脉中Medin淀粉样蛋白沉积显著增加<sup>[10]</sup>,但Medin蛋白沉积与AD的关系尚不清楚。Wagner等<sup>[11]</sup>发现,APP转基因小鼠和AD患者中,Medin和A $\beta$ 共同沉积于血管壁,Medin直接与A $\beta$ 相互作用形成异源原纤维加速A $\beta$ 聚集。靶向干预Medin蛋白,或可改善A $\beta$ 沉积引起的血管损伤和认知能力下降。

女性AD患者脑内Tau蛋白病理改变水平明显高于男性<sup>[12]</sup>。正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)成像显示,与男性不同,女性在认知正常阶段脑内已经出现Tau蛋白病理改变<sup>[13]</sup>,可见女性患AD和其他Tau蛋白病的风险高于男性,但导致该差异的机制仍不清楚。Yan等<sup>[14]</sup>发现,X连锁的泛素特异性肽酶11(ubiquitin specific peptidase 11, USP11)会导致Tau去泛素化及清除减少,引起Tau蛋白病理改变。在胚胎时期,雌性哺乳动物会随机失活1条X染色体,以避免X连锁的基因产物过多。但位于X染色体上的USP11基因会逃脱X染色体失活,因此雌性小鼠和人体内USP11水平明显高于雄性,会引起更加严重的Tau蛋白病理改变和认知障碍。敲除USP11后,PS19小鼠的Tau蛋白病理改变、神经炎症、突触和认知损伤均显著

减轻。

携带载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, APOE4)基因是AD主要的遗传风险因素<sup>[15]</sup>。Blanchard等<sup>[16]</sup>通过对APOE4基因携带者和非携带者进行单细胞转录组学分析,深入探讨了APOE4基因的作用机制。研究发现携带APOE4基因的人群,少突胶质细胞胆固醇运输存在缺陷及髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)水平下降,胆固醇在细胞内积聚会引起内质网应激、髓鞘合成减少,导致认知障碍。应用促进胆固醇转运的药物环糊精对携带APOE4基因的小鼠进行治疗,可以促进髓鞘形成,改善小鼠的学习、记忆功能。

此外,近期的遗传学研究发现了多个新的AD相关基因和有害变异。通过进一步增加AD全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)的样本量,研究者发现了42个AD新风险基因位点,富集分析显示这些位点涉及A $\beta$ 和Tau蛋白代谢、小胶质细胞功能及其他AD重要病理过程<sup>[17]</sup>。但GWAS研究存在一定缺陷,该方法难以发现重要的罕见变异。Holstege等<sup>[18]</sup>利用外显子测序数据挖掘AD相关的罕见变异,不仅验证了既往GWAS研究所发现的TREM2、SORL1和ABCA7基因,还发现了ATP8B4和ABCA1基因的有害变异。以往的单细胞测序研究多关注健康和疾病状态下神经元的异质性,往往忽略了脑血管细胞。Yang等<sup>[19]</sup>开发了用于测序的脑血管分离和细胞核提取技术,发现与AD风险相关的30个基因在人脑血管系统中表达,涉及内皮蛋白转运、适应性免疫和细胞外基质途径。虽然目前已经发现多个AD相关的基因变异,但研究非编码区域基因变异的功能一直是一项很大的挑战。Cooper等<sup>[20]</sup>使用一种大规模并行报告检测方法,筛选出与AD和进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)相关的27个位点的320个功能调控变异,随后使用CRISPR基因编辑技术,对19个非编码变异及其同源靶基因进行了识别和验证。

## 2 AD的生物及影像标志物诊断研究

AD的早期诊断对AD治疗来说至关重要,基于标志物的AD诊断框架在识别临床前无症状AD方面展现出一定的优势,推动了AD治疗领域的进展。相继发表的两项研究,基于独立的人群队列,分别证实了基于脑脊液和基于PET影像的A(淀粉样蛋白)-T(Tau)-N(神经变性)标志物诊断框架在识

别临床前AD患者、追踪认知正常人群疾病进展方面的有效性<sup>[21-22]</sup>。基于这一方法, Hu等<sup>[21]</sup>首次在认知正常的中国人群中刻画了AD连续谱系(A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>N<sup>-</sup>、A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>-</sup>、A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>N<sup>+</sup>和A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>+</sup>)的分布, 填补了亚洲人群ATN框架效能的空白。此外, AD领域一个尚未解决的主要问题是, A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>但认知正常的个体后续认知功能是否会减退。Ossenkoppelle等<sup>[23]</sup>在一项大型多中心研究中纳入了1 325例认知正常人群, 研究发现, 相比A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>、A<sup>-</sup>T<sup>-</sup>的人群, 内侧颞叶和/或颞叶新皮质有A $\beta$ 和Tau蛋白病理改变(A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>)的人群进展为轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的风险和认知下降的速率显著上升。

由于脑脊液和PET检测生物标志物具有成本高、样本少、侵入性等局限, 因此无创的血液标志物测试, 成为筛查临床前AD患者更有希望的手段。通过比较多种有筛查潜力的血液生物标志物(p-Tau181、p-Tau217、p-Tau231、GFAP、NfL和A $\beta$ 42/40), Milà-Alomà等<sup>[24]</sup>发现血浆p-Tau231最早出现异常, 血浆p-Tau231、p-Tau217与PET检测到的A $\beta$ 沉积有很强的相关性。Ashton等<sup>[25]</sup>则发现, p-Tau231和A $\beta$ 42/40最早出现异常, 且只有p-Tau217表现出明显的A $\beta$ 依赖性变化, 并在临床前期与认知衰退和脑萎缩相关, 该发现也在其他人群中得到了验证。总之, 血浆p-Tau231和p-Tau217在明显的A $\beta$ 斑块出现之前就可以较好地捕捉早期脑内的A $\beta$ 变化, 并且p-Tau217与临床前和前驱AD疾病进展显著相关, 有望用于AD临床前人群的筛选及AD的早期诊断。虽然血浆p-Tau181和p-Tau217能够较好预测PET检测到的A $\beta$ 和Tau蛋白病理改变, 但Mielke等<sup>[26]</sup>研究显示, 多种合并症(慢性肾脏病、高血压、中风、心梗)都能升高p-Tau181和p-Tau217的水平, 导致出现假阳性, 了解这些共病对AD血检的混杂效应, 对于今后在人群层面开展临床筛查和诊断非常重要。

### 3 AD的新药研发及治疗研究

继2021年首个AD靶向调修治疗药物Aducanumab获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市后<sup>[27]</sup>, A $\beta$ 单克隆抗体药物的研发进程不断加快。2022年11月29日, 研究者公布了Lecanemab在Ⅲ期临床试验Clarity AD研究的结果, 指出该研究达到了主要终点及所有关键次要终点。Lecanemab是一种小鼠单克隆抗体mAb158的人源化IgG1, 可以选择性结合并

清除脑内A $\beta$ 原纤维<sup>[28]</sup>, 其Ⅱb期临床试验BAN2401-G000-201结果显示, 每2周静脉注射10 mg/kg Lecanemab治疗18个月时, 受试者脑内A $\beta$ 蛋白沉积显著减少, 其部分认知测试结果下降较慢<sup>[29]</sup>。基于Ⅱb期试验结果, 研究者启动了Ⅲ期试验Clarity AD, 以明确Lecanemab的有效性和安全性。Clarity AD是一项针对AD早期患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照平行组试验<sup>[30]</sup>, 主要终点为临床痴呆评定量表各项评分之和(Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB)相较于基线的变化, 评分越高越严重。关键次要终点为以下各项指标相较于基线的变化: PET检测的淀粉样蛋白负荷、AD评估量表14项认知子量表评分(14-item cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog14; 评分越高越严重)、AD综合评分(Alzheimer's Disease Composite Score, ADCOM; 评分越高越严重)以及AD合作研究-轻度认知障碍日常生活活动量表评分(Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, ADCS-MCI-ADL; 评分越低越严重)。结果显示, 相比安慰剂组, Lecanemab组CDR-SB评分恶化程度较低, 淀粉样蛋白负荷改善程度较高, ADAS-cog14、ADCOMS和ADCS-MCI-ADL评分恶化程度均较低。此外, Lecanemab组脑脊液和血浆生物标志物A $\beta$ <sub>1-42</sub>、t-Tau、p-Tau181、Neurogranin、GFAP等均有显著改善。安全性方面, Lecanemab导致输液相关反应的比例为26.4%, 淀粉样蛋白相关影像异常(amyloid-related imaging abnormality, ARIA)伴水肿(ARIA-edema, ARIA-E)和出血(ARIA-hemorrhage, ARIA-H)的比例分别为12.6%和17.3%。由此可见, Lecanemab可以减轻脑内淀粉样蛋白沉积并延缓认知下降, 但也存在一定不良反应。2023年1月6日, FDA宣布Lecanemab获加速批准<sup>[31]</sup>。

除Lecanemab外, 另一A $\beta$ 单克隆抗体药物Donanemab的临床试验也取得了积极进展。Donanemab是一种靶向脑内A $\beta$ 斑块特定表位(N端第3位焦谷氨酸, N3pG)的人源化IgG1, 在其Ⅱ期临床试验TRAILBLAZER-ALZ中<sup>[32]</sup>, 接受Donanemab治疗76周的AD早期患者, 综合AD评定量表评分(integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS; 评分越低越严重)的恶化程度显著低于安慰剂组, 同时脑内淀粉样蛋白斑块和Tau蛋白的负荷也得到显著改善。随后, 研究者启动了Donanemab的Ⅲ期临床试验TRAILBLAZER-ALZ4<sup>[33]</sup>, 旨在评估Donanemab

相比 Aducanumab 在早期 AD 患者淀粉样蛋白斑块清除方面的优势。结果显示,治疗 6 个月后,Donanemab 组淀粉样蛋白斑块完全清除的患者比例(37.9%)显著高于 Aducanumab 组(1.6%),Donanemab 组淀粉样蛋白斑块水平较基线下降的程度(65.2%)也显著高于 Aducanumab 组(17.0%)。以上结果表明,治疗 6 个月时,Donanemab 清除脑内淀粉样蛋白的能力比 Aducanumab 更强。该研究仍在进行中,后续将公布治疗 12 个月和 18 个月的结果。

相比 Lecanemab 和 Donanemab 取得的积极进展,Gantenerumab 的疗效不尽如人意,其 III 期临床试验 GRADUATE I / II 中,接受 Gantenerumab 皮下注射治疗的患者,CDR-SB 评分相比基线的变化分别为-0.31 (GRADUATE I,  $P=0.095$ )和-0.19 (GRADUATE II,  $P=0.300$ ),均无统计学意义。Gantenerumab 治疗并没有达到延缓临床认知衰退的主要终点,在淀粉样蛋白清除方面也没有达到预期效果,因此 2022 年底该临床试验宣布终止<sup>[34]</sup>。

上述提到的 A $\beta$  单克隆抗体药物虽然可以延缓认知下降、减轻淀粉样蛋白沉积,但这些免疫疗法的不良反应也不容忽视,其中最常见是 ARIA。研究表明,A $\beta$  单克隆抗体治疗可以触发 Fc 受体介导的促炎反应和非特异性免疫细胞活化<sup>[35]</sup>,神经炎症的过度激活可能会导致 ARIA-E,同时引发小血管的损伤破裂导致 ARIA-H<sup>[36]</sup>。为此,Jung 等<sup>[37]</sup>研发了一种新型融合蛋白,该蛋白是由 A $\beta$  单克隆抗体的单链可变片段与生长抑制特异性蛋白 6 (growth arrest-specific 6, Gas6) 的受体结合域融合而成,故命名为  $\alpha$ A $\beta$ -Gas6。 $\alpha$ A $\beta$ -Gas6 可以通过 TAM 受体依赖性的吞噬作用选择性清除淀粉样蛋白斑块,该过程不会诱发 NF- $\kappa$ B 介导的炎症反应或神经胶质增生。此外, $\alpha$ A $\beta$ -Gas6 还可以通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞的吞噬作用来诱导 A $\beta$  的协同清除,从而改善 AD 模型小鼠的认知行为症状,同时减少突触消除和微出血等不良反应。

近期 Tau 蛋白靶向药物研发也取得了一定进展。HMTM (hydromethylthionine mesylate) 是一种新型口服 Tau 蛋白聚集抑制剂,其 III 期临床试验 LUCIDITY 包括 12 个月的双盲安慰剂对照治疗阶段和 12 个月的开放标签治疗阶段<sup>[33]</sup>。第一阶段已完成,结果显示,HMTM 可以持续改善 MCI 及 AD 患者的认知功能,并降低患者的脑萎缩速率<sup>[38]</sup>。该研究仍在进行中,后续将公布第二阶段的结果。

AD 发病机制复杂,除 A $\beta$  和 Tau 之外,还有很多

其他的治疗靶点。Cummings 等<sup>[39]</sup>对截至 2022 年 1 月 25 日 clinicaltrials.gov 注册的 I / II / III 期 AD 药物临床试验进行了汇总分析,并根据药物靶点和作用机制进行了分类。一共有 143 个 AD 药物在研,其中疾病靶向调修治疗药物占 83.2%,包括 20 种靶向淀粉样蛋白的药物、13 种靶向 Tau 蛋白的药物、23 种靶向干预炎症的药物、19 种靶向突触可塑性的药物及 44 种针对氧化应激、神经递质等其他靶点的药物。

非药物治疗也是 AD 的重要治疗手段,此前有研究指出正念训练<sup>[40]</sup>和体育运动<sup>[41]</sup>会对认知产生积极影响。然而一项基于 585 例中老年人的随机临床试验发现<sup>[42]</sup>,正念训练和/或体育运动干预 6 个月,对仅有主观认知功能下降的非痴呆老年人的认知功能并没有显著影响。该研究下一阶段将继续追踪这些受试者 5 年,以了解正念训练和/或体育运动是否有助于减缓或预防未来的认知能力下降。

除了已经进入临床试验的治疗方法,最新发表的一些研究也为 AD 治疗带来了新的希望。Iram 等<sup>[43]</sup>将年轻小鼠的脑脊液直接注入老年小鼠脑内,结果发现年轻脑脊液中的成纤维细胞生长因子 17 (fibroblast growth factor 17, FGF-17) 可以激活血清反应因子 (serum response factor, SRF) 信号通路,驱动肌动蛋白细胞骨架重排从而促进少突胶质细胞增殖,改善老年小鼠的认知功能。此外,Xiong 等<sup>[44]</sup>发现,卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 会激活 CEBP $\beta$ /AEP 通路,直接作用于海马和皮层神经元,加速 A $\beta$  和 Tau 蛋白病理改变,损害认知功能,促进 AD 发生进展。通过 FSH 特异性抗体或 FSH 基因敲除阻断 FSH 的作用后,可以挽救 AD 相关病理进展及认知减退。该研究为女性 AD 高易感性提供了理论依据,也为 AD 治疗提供了新思路。

#### 4 AD 的风险因素及预防研究

在 AD 筛查手段尚未普及、药物治疗效果尚未被 IV 期临床验证且治疗费用高昂的现状下,做好一级预防依然是降低 AD 疾病负担的关键手段。数据显示<sup>[45]</sup>,一些发达国家的痴呆发病率在 10 年内出现了下降趋势,可能归因于近年来污染物暴露减少、生活方式改善、教育程度提高等因素。最新研究证实,健康的生活方式(包括健康饮食、认知活动、体力运动、社交活动、不吸烟、不饮酒或少量饮酒)可以延长人类寿命<sup>[46]</sup>、延缓认知功能减退<sup>[47]</sup>。未来需要更多纵向研究及临床试验明确这些健康生活方式在延缓 AD 发病进展方面的作用。

目前已知的风险因素,只能减少约40%的AD发生,积极寻找新的可调控风险因素对于AD的预防同样重要。Ma等<sup>[48]</sup>提出了一个全新的AD可调控风险因素——白内障,研究指出白内障患者的AD发病风险显著高于健康对照人群,而及时接受白内障手术治疗,可以逆转这种风险效应。与之类似,Yu等<sup>[49]</sup>发现,抑郁可以显著增加痴呆发病风险,积极采用药物或非药物治疗手段进行抗抑郁治疗,也可以逆转抑郁带来的风险效应。这些研究表明,相比之前的预测,预防痴呆的潜力更大。为了实现社会整体疾病的低成本高受益,应该从生活方式、共病管理等各方面推动痴呆的一级预防。

## 5 总结和展望

AD发病率、致残率高,给社会和家庭带来了沉重的经济和照料负担。该领域的研究者一直致力于阐明AD的发病机制,寻找可用于AD早期诊断的标志物,研发AD靶向调修治疗药物,寻找AD预防新手段。目前该领域已取得了较大的进展,未来仍需要更多高质量的人群队列及基础研究,寻找可有效延缓和阻止AD进展的干预手段,降低AD疾病负担。

### [参考文献]

- [1] GUSTAVSSON A, NORTON N, FAST T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(2): 658-670
- [2] GAUTHIER S, WEBSTER C, SERVAES S, et al. World Alzheimer report 2022[R]. London, England: Alzheimer's Disease International, 2022
- [3] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159): 2052-2090
- [4] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2012 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8 (2):131-168
- [5] ZHANG Y R, KUO K, DONG Q, et al. Dementia research in 2022: advancing steadily on reflection[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(1): 10-12
- [6] KOLLMER M, CLOSE W, FUNK L, et al. Cryo-EM structure and polymorphism of A $\beta$  amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue[J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1):4760
- [7] YANG Y, ARSENI D, ZHANG W, et al. Cryo-EM structures of amyloid- $\beta$  42 filaments from human brains [J]. *Science*, 2022, 375(6577):167-172
- [8] LEE J H, YANG D S, GOULBOURNE C N, et al. Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A $\beta$  in neurons, yielding senile plaques [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25 (6): 688-701
- [9] MUCCHIANO G, CORNWELL G G, WESTERMARK P. Senile aortic amyloid. Evidence for two distinct forms of localized deposits [J]. *Am J Pathol*, 1992, 140(4): 871-877
- [10] MIGRINO R Q, KARAMANOVA N, TRURAN S, et al. Cerebrovascular medin is associated with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2020, 12(1):12072
- [11] WAGNER J, DEGENHARDT K, VEIT M, et al. Medin coaggregates with vascular amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2022, 612(7938):123-131
- [12] OVEISGHARAN S, ARVANITAKIS Z, YU L, et al. Sex differences in Alzheimer's disease and common neuropathologies of aging [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(6): 887-900
- [13] BUCKLEY R F, MORMINO E C, RABIN J S, et al. Sex differences in the association of global amyloid and regional Tau deposition measured by positron emission tomography in clinically normal older adults [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(5):542-551
- [14] YAN Y, WANG X, CHAPUT D, et al. X-linked ubiquitin-specific peptidase 11 increases tauopathy vulnerability in women [J]. *Cell*, 2022, 185(21):3913-3930
- [15] MIGLIORE L, COPPEDE F. Gene-environment interactions in Alzheimer disease: the emerging role of epigenetics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(11):643-660
- [16] BLANCHARD J W, AKAY L A, DAVILA-VELDERRAIN J, et al. APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes [J]. *Nature*, 2022, 611 (7937):769-779
- [17] BELLENGUEZ C, KÜÇÜKALI F, JANSEN I E, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(4):412-436
- [18] HOLSTEGE H, HULSMAN M, CHARBONNIER C, et al. Exome sequencing identifies rare damaging variants in ATP8B4 and ABCA1 as risk factors for Alzheimer's disease [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(12):1786-1794
- [19] YANG A C, VEST R T, KERN F, et al. A human brain

- vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk[J]. *Nature*, 2022, 603(7903):885-892
- [20] COOPER Y A, TEYSSIER N, DRÄGER N M, et al. Functional regulatory variants implicate distinct transcriptional networks in dementia [J]. *Science*, 2022, 377 (6608) : 8654
- [21] HU H, BI Y L, SHEN X N, et al. Application of the amyloid/tau/neurodegeneration framework in cognitively intact adults: the CABLE study [J]. *Ann Neurol*, 2022, 92 (3):439-450
- [22] STRIKWERDA -BROWN C, HOBBS D A, GONNEAUD J, et al. Association of elevated amyloid and tau positron emission tomography signal with near-term development of Alzheimer disease symptoms in older adults without cognitive impairment [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79 (10) : 975-985
- [23] OSSENKOPPELE R, PICHET BINETTE A, GROOT C, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline [J]. *Nat Med*, 2022, 28(11):2381-2387
- [24] MILÀ-ALOMÀ M, ASHTON N J, SHEKARI M, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- $\beta$  pathology in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2022, 28(9):1797-1801
- [25] ASHTON N J, JANELIDZE S, MATTSSON-CARLGREN N, et al. Differential roles of A $\beta$ 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring [J]. *Nat Med*, 2022, 28(12):2555-2562
- [26] MIELKE M M, DAGE J L, FRANK R D, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community [J]. *Nat Med*, 2022, 28(7):1398-1405
- [27] ALEXANDER G C, KNOPMAN D S, EMERSON S S, et al. Revisiting FDA approval of aducanumab [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(9):769-771
- [28] TUCKER S, MOLLER C, TEGERSTEDT K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid-beta protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43 (2) : 575-588
- [29] SWANSON C J, ZHANG Y, DHADDA S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1):80
- [30] VAN DYCK C H, SWANSON C J, AISEN P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1):9-21
- [31] LARKIN H D. Lecanemab gains FDA approval for early Alzheimer disease [J]. *JAMA*, 2023, 329(5):363
- [32] MINTUN M A, LO A C, DUGGAN EVANS C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18):1691-1704
- [33] ANON. 15th conference clinical trials Alzheimer's disease, November 29- December 2, 2022, San Francisco, CA, USA: symposia - oral communications - late breaking abstracts (clinical trial Alzheimer's disease) [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9(Suppl 1):8-50
- [34] Roche provides update on phase III GRADUATE programme evaluating gantenerumab in early Alzheimer's disease [EB/OL]. (2022-11-14) [2023-02-1]. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2022-11-14c>
- [35] FULLER J P, STAVENHAGEN J B, TEELING J L. New roles for Fc receptors in neurodegeneration-the impact on Immunotherapy for Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8:235
- [36] WITHINGTON C G, TURNER R S. Amyloid-related imaging abnormalities with anti-amyloid antibodies for the treatment of dementia due to Alzheimer's disease [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:862369
- [37] JUNG H, LEE S Y, LIM S, et al. Anti-inflammatory clearance of amyloid-beta by a chimeric Gas6 fusion protein [J]. *Nat Med*, 2022, 28(9):1802-1812
- [38] TauRx announces results from its LUCIDITY Phase III trial for AD [EB/OL]. (2022-10-06) [2023-02-01]. <https://www.alzheimer-europe.org/news/taurx-announces-results-its-lucidity-phase-iii-trial-ad>
- [39] CUMMINGS J, LEE G, NAHED P, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022 [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2022, 8(1):12295
- [40] WETHERELL J L, HERSHEY T, HICKMAN S, et al. Mindfulness-based stress reduction for older adults with stress disorders and neurocognitive difficulties: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(7):734-743
- [41] GOMEZ-PINILLA F, HILLMAN C. The influence of exercise on cognitive abilities [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(1):403-428
- [42] LENZE E J, VOEGTLE M, MILLER J P, et al. Effects of mindfulness training and exercise on cognitive function in older adults: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 328(22):2218-2229
- [43] IRAM T, KERN F, KAUR A, et al. Young CSF restores oligodendrogenesis and memory in aged mice via FGF17 [J]. *Nature*, 2022, 605(7910):509-515

- through inhibition of microglial M1 polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4):435
- [37] REN L, YI J, YANG J, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and risk of Parkinson disease: a dose-response meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37):e12172
- [38] GROTEMEYER A, MCFLEDER R L, WU J, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease-putative pathomechanisms and targets for disease-modification[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:878771
- [39] LIU X, YU H, CHEN B, et al. CB2 agonist GW842166x protected against 6-OHDA-induced angiogenic- and depressive-related behaviors in mice [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):1776
- [40] WANG T, SHI C, LUO H, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: triggers, mechanisms, and immunotherapies[J]. *Neuroscientist*, 2022, 28(4):364-381
- [41] PORRO C, CIANCIULLI A, PANARO M A. The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):E1017
- [42] CALVELLO R, CIANCIULLI A, NICOLARDI G, et al. Vitamin D treatment attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease, shifting M1 to M2 microglia responses[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2017, 12(2):327-339
- [43] WANG J, WANG J, WANG J, et al. Targeting microglia and macrophages: a potential treatment strategy for multiple sclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:286
- [收稿日期] 2022-07-01  
(责任编辑:蒋莉)

.....

(上接第568页)

- [44] XIONG J, KANG S S, WANG Z, et al. FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2022, 603(7901):470-476
- [45] AVAN A, HACHINSKI V. Global, regional, and national trends of dementia incidence and risk factors, 1990-2019: A global burden of disease study [J/OL]. *Alzheimers Dement*, 2022[2022-08-31]. DOI: 10.1002/alz.12764
- [46] DHANA K, FRANCO O H, RITZ E M, et al. Healthy lifestyle and life expectancy with and without Alzheimer's dementia: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2022, 377:068390
- [47] JIA J, ZHAO T, LIU Z, et al. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2023, 380:072691
- [48] MA L Z, ZHANG Y R, LI Y Z, et al. Cataract, cataract surgery, and risk of incident dementia: a prospective cohort study of 300, 823 participants [J/OL]. *Biol Psychiatry*, 2022[2022-06-14]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.06.005
- [49] YU J T, XU W, TAN C C, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(11):1201-1209
- [收稿日期] 2023-02-27  
(本文编辑:陈汐敏)