

doi: 10.3969/j.issn.2096-5516.2020.02.001

· 述 评 ·

阿尔茨海默病研究现状、启示和未来趋势

钟春玖

(复旦大学附属中山医院神经内科、脑科学研究院、医学神经生物学国家重点实验室, 上海 200032)

中图分类号 R74 文献标识码 A 文章编号 2096-5516 (2020) 02-0091-05

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一个包括神经变性、 β -淀粉样蛋白沉积、Tau 异常磷酸化、神经炎症、葡萄糖代谢障碍等多病理生理特征构成的复杂疾病, 目前缺乏有效治疗。以 β -淀粉样蛋白级联假说为主流的多种理论假说并未能阐明 AD 真正的发生发展机制, 相应的防治新药研究也遭遇严重挫折。既往指导简单疾病研究获得巨大成功的“还原主义”哲学思路和方法难以套用于 AD 这一类增龄相关的复杂疾病研究。以进行性突触/神经元丢失和脑萎缩为特征的神经变性才是 AD 疾病发生发展和临床表现的唯一直接基础, 未来的研究应该致力于阐明 AD 神经变性的发生机制及其与其它多病理生理特征之间的关系, 才有可能真正理解 AD、发现有效的疾病防治方法。

关键词 阿尔茨海默病; 病理机制; 神经变性; β -淀粉样蛋白; 葡萄糖代谢

The current status, inspirations and future trend of Alzheimer's disease research

Zhong Chun-jiu. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Institute of Brain Science, State key Laboratory of Medical Neurobiology, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a complex disease with multiple pathophysiological features, including neurodegeneration, β -amyloid ($A\beta$) deposition, Tau hyperphosphorylation, neuroinflammation, glucose metabolism dysfunction, and so forth. To date, there are no effective drugs or methods to stop or delay the progression of the disease. A variety of theoretical hypotheses, including $A\beta$ cascade hypothesis as a dominant mainstream hypothesis, try to elucidate AD pathogenesis. However, AD pathogenesis remains unclear and the development of new drugs against AD encounters serious setback. The thought and method based on “Reductionism” philosophy have achieved great success in guiding the research of simple diseases with single or a few pathophysiological characteristics. Nevertheless, it is difficult to guide to the studies of age-related complex diseases with multiple pathophysiological features, such as AD, using the thought and method of “Reductionism” philosophy. Neurodegenerative alteration characterized by progressive loss of synapses/neurons and brain atrophy is the only direct basis for the occurrence, progression, and clinical manifestations of AD. The future researches should be devoted to clarify the mechanism of AD neurodegenerative change and its relationship with other multiple

收稿日期: 2020-02-04 修订日期: 2020-04-10

通讯作者: 钟春玖, E-mail: zhongcj@163.com

pathophysiological characteristics. Only in this way can we truly understand AD pathogenesis and find effective drugs or methods for the disease prevention and treatment.

Key words Alzheimer's disease; Pathogenesis; Neurodegeneration; β -amyloid; Glucose metabolism

随着社会老龄化问题日益加剧,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病率和患病率一直在汹涌增长。据世界卫生组织公布的最新数据,截止2018年底,全球痴呆人数已经达到惊人的5000万人,其中约70%是AD患者^[1];2018年全球因痴呆花费高达8180亿美元,超过全球GDP总量的1%。美国目前有580万AD患者^[2],美国专家预计,如果不能发现有效的预防和治疗方法,到2050年,美国在单一AD疾病耗费可能高达1万亿美元而超过军费开支。中国已经成为国际上少数“未富先老”的国家之一,情况也不容乐观。据保守估计,中国目前至少有AD患者超过600万以上,为世界上拥有最多的AD患者国家,AD将成为影响国民健康和经济可持续发展的严重问题之一^[3]。

自从Alois Alzheimer先生于1906年第一次以临床病理特征明确描述AD至今,历史已经转过114个年轮。在这知识大爆炸和科学技术飞速发展的100多年中,生物学也获得了巨大的、甚至是革命性的发展。特别是近50年来,随着遗传学、生物化学、药物药理学、免疫学、流行病学等研究技术和手段日益进步,许多先前被认为是不可攻克的绝症——在人类的智慧面前低头服软、获得有效的预防和治疗方法,比如结核病、冠状动脉硬化性心脏病、癌症等等,甚至与AD同为神经变性疾病的帕金森病也因为多巴类药物的出现和优化而获得长期有效的对症治疗,患者预后获得大幅改善。

然而,迄今为止,各主要经济体政府、国际学术界和产业界虽然投入巨大人力、物力开展相关研究,但AD仍然是全球前十大严重疾病中唯一缺乏有效预防或治疗方法的疾患。为了更好地认识AD疾病特点、把握其未来研究方向,本文对AD目前研究现状、启示和未来趋势作一简单概述。

1 AD研究现状

AD是一个与增龄相关的、具有多病理生理特征的复杂疾病,包括以进行性脑神经元丢失和萎缩为特征的神经变性、脑细胞外 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)聚集形成淀粉样斑块(俗称“老年斑”, senile

plaques)、脑神经元内Tau蛋白异常磷酸化和聚集形成“神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles)”、脑葡萄糖代谢下降、胶质细胞激活和神经炎症等。

Alois Alzheimer先生首次描述AD时就发现“老年斑”和“神经纤维缠结”是突出的病理学特征,因而在学术界有“无A β 沉积、Tau异常磷酸化,不AD”之说,即没有A β 沉积、Tau异常磷酸化病理特征就不能诊断AD。淀粉样斑块和神经纤维缠结作为AD诊断的病理金标准已被国际学术界一致认同。

上世纪80年代中期以后的研究进一步揭示了A β 沉积与AD疾病之间的密切关系,特别是临床流行病学和遗传学等研究发现与A β 代谢密切关联的编码A β 前体蛋白(A β precursor protein, APP)、早老素-1(Presenilin-1, PS-1)和早老素-2(PS-2)基因突变会导致家族性AD发生,Down氏综合征(21-三体综合征)疾病发展过程与AD高度类似等证据^[4-6],John Hardy先生等人于1992年提出的关于AD发病的“A β 级联假说(A β cascade hypothesis)”^[7]很快被国际社会广泛接受,成为近30余年来AD研究领域的统治性假说。基于家族性AD多病理生理特征动态变化研究认为A β 代谢变化是所有病理生理特征中变化最早的、是起始因素^[8,9],更加强了“A β 级联假说”的可信度。国际AD学术界主要研究力量大多围绕A β 而展开,先后证明微摩尔级的A β 神经毒性作用、阐明APP代谢的两条主要通路(即 β 、 γ -分泌酶参与的A β 生成通路和 α 、 γ -分泌酶参与的非A β 生成通路)、制备多种A β 代谢相关的转基因小鼠模型(如APP/PS1双转基因小鼠模型等)、制成多种针对A β 的正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)示踪剂^[10]等,强烈的研究证据也促使A β 成为AD防治研究统治级别的干预靶标。由于超乎想象的巨大市场潜力,大量的人力、物力被投入到增加A β 清除、减少A β 产生和异常聚集的新药研究中,先后制备出能有效增加A β 清除的疫苗和抗体、有效减少A β 产生的 β 和 γ -分泌酶抑制剂、有效降低A β 聚集的解聚剂等等。然而,这些药物的大规模临床研究结果却令人失望^[11-16],能有效减少AD患者脑内A β 沉积的药物不仅不能延缓或阻止临床疾病的进展,有些反而会加速

患者学习和生活能力的衰退、产生严重副作用。此外,一些研究者曾经认为痴呆期治疗太晚才导致临床试验无效,但是痴呆前期的预防性临床研究也以失败而告终就难以以干预治疗过晚来解释了^[17,18]。严峻的事实让“A β 级联假说”遭遇空前的挑战。

神经元特异性微管蛋白 Tau 异常修饰,特别是异常磷酸化,形成神经纤维缠结也是 AD 一个突出的病理特征。由于 Tau 及其修饰相关的突变能够引起另一类痴呆性疾病—额颞叶变性(也称额颞叶痴呆, Frontotemporal degeneration/dementia, FTD), Tau 异常磷酸化和聚集也被认为是导致 AD 神经变性改变发生发展的关键因素之一,有“Tau 假说”之称。有关 Tau 与 AD 研究日渐获得重视, Tau 异常磷酸化和聚集与疾病发生发展之间的关联、Tau 转基因小鼠模型、针对异常磷酸化 Tau 的 PET 示踪剂等研究均获得重要进展。但是,由于全长 Tau 441 个氨基酸中约有 20% 的氨基酸是潜在的磷酸化位点,加之多个磷酸激酶和磷酸酯酶系统复杂和动态地调控着 Tau 的磷酸化, Tau 的生理和病理状态下的磷酸化调节机制异常复杂,给研究带来巨大困难,目前仍有许多谜团有待解开。针对 Tau 靶标的 AD 等痴呆治疗药物虽然有抗体、聚集抑制剂等进入临床试验^[19,20],但依然在延续着失败的记录^[19],预计相关研究仍有很长的路要走。

由于胆碱能神经系统与学习记忆的密切关联,脑内胆碱能神经功能显著下降、其纤维汇聚地之一的海马萎缩是 AD 重要的病理生理特征,因此“胆碱能假说”成为最早解释 AD 发病机制的理论,目前临床

使用的主要症状性治疗药物—胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、石杉碱甲等也是源于该假说的研究。遗憾的是,该类药物的有效作用时间仅仅能持续很短的时间,不能阻止或延缓疾病进展、也不能满足临床的需求。

神经炎症是 AD 的另一值得关注的病理生理特征。临床流行病学研究表明,非甾体抗炎药物的使用似乎能减少 AD 的发病率。遗传学研究也发现, TREM2 等基因变异可以导致小胶质细胞功能异常从而成为潜在的发病危险因素^[21]。然而,非甾体抗炎药物的临床试验并没有证明其疗效。

此外,试图解释 AD 病理损害机制的理论还有氧化应激假说、线粒体损害假说、兴奋性氨基酸毒性假说等等,后者也是 AD 临床在用之药—美金刚的理论基础。但是,迄今为止,这些假说均未能获得完整或全链条的实证研究证据,限于篇幅,这里就不一一介绍了,有兴趣的同仁们可以查阅有关文献进一步了解。我们团队在临床结合实验研究的基础上,于 2013 年提出 AD “脑能量(葡萄糖)代谢障碍”假说并进行了较为系统地阐述^[22]。经过近 10 余年整个团队的努力,我们基本完成了该假说的全链条实证研究: AD 患者脑内硫胺素代谢关键基因表达特异性抑制,诱发脑硫胺素代谢紊乱和葡萄糖代谢异常,导致进行性突触/神经元丢失和脑萎缩、A β 沉积、Tau 异常磷酸化、胶质细胞激活和神经炎症等多级联病理生理特征出现,致使疾病发生发展。我们以这个假说为指引,将 AD 诊疗研究关口前移至 A β 沉积、Tau 异常磷酸化上游展开(如图 1),业已获得初步成果:包括国际

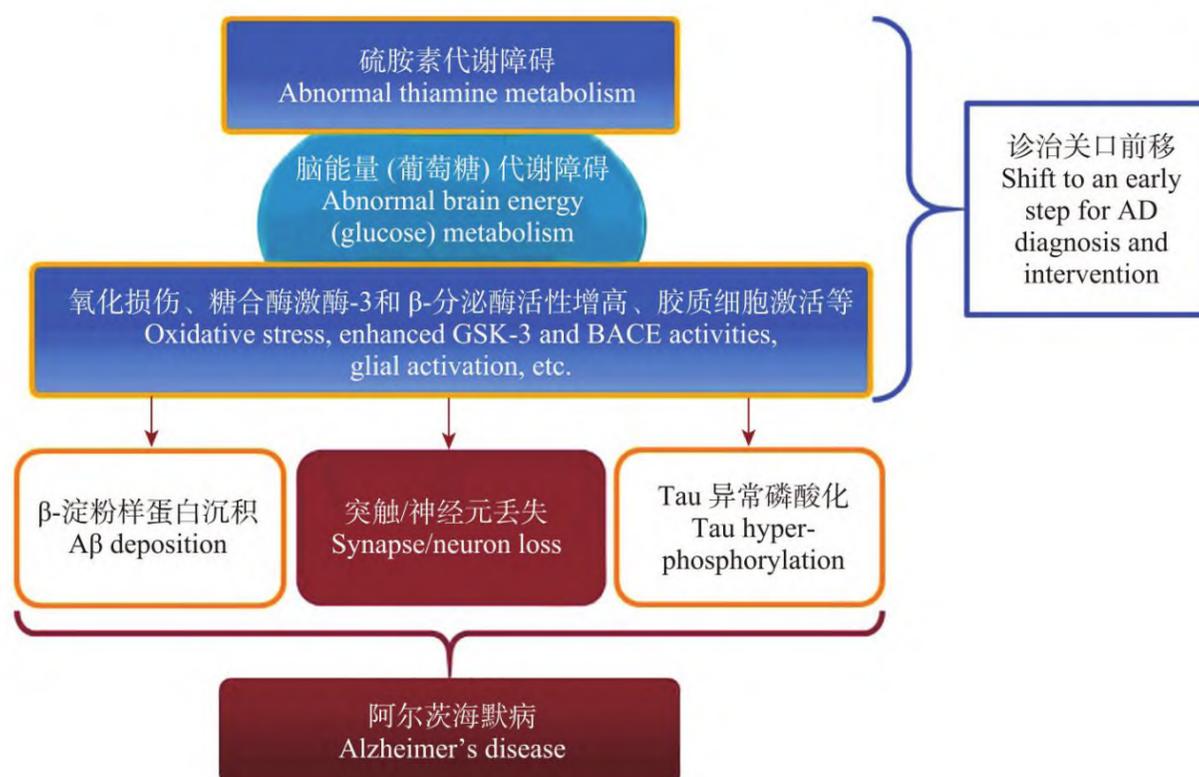


图 1 AD “脑能量(葡萄糖)代谢障碍”假说工作示意图

Fig. 1 Schematic diagram of “perturbed brain energy metabolism” hypothesis for AD

首先发现硫胺素衍生物苯磷硫胺具有治疗阿尔茨海默病作用^[23]等,获国家一类新药临床批文1个,该药已经完成I期临床研究,正在进行全国多中心II期临床研究,将于2021年上半年完成。同一化合物药物已经由美国学者在美国独立于2019年11月先期完成IIa期临床研究。

此外,遗传学研究揭示AD存在显著的遗传易损性。如载脂蛋白E $\epsilon 4$ 等位基因不仅显著增加AD发病率、也将疾病发生年龄显著提前。未来需要继续深入研究AD遗传危险因素与疾病发生发展机制之间的关系。由于AD疾病的复杂性,近年来国际学术界推出A($A\beta$)/T(Tau)/N(Neurodegeneration)评价系统,用这个系统评价AD多病理生理特征相关的生物标志物动态变化规律是可取的^[24],但试图利用这个系统从整体角度理解AD,发现AD发生发展规律和真正的发病机制是困难的。因为,我们目前对什么是神经变性、 $A\beta$ 与AD其它多病理生理特征之间的关系仍不甚了解。

2 AD研究的启示和未来趋势

AD是一个多病理生理特征的复杂疾病,这导致阐明其发病机制具有较大的困难和挑战。然而,AD疾病发生发展和临床表现的唯一直接基础是以进行性突触/神经元丢失和脑萎缩为特征的神经变性,这应该成为AD研究的唯一核心,只有那些能同时导致进行性突触/神经元丢失和脑萎缩、 $A\beta$ 沉积、Tau异常磷酸化等病理生理特征的致病因子才有可能导致AD发生发展的真正关键因素。长期以来,AD研究领域过度关注了作为临床病理诊断标志的脑 $A\beta$ 沉积等,忽视了AD多病理生理特征之间内在关系研究,特别是其它病理生理特征与神经变性之间关系的研究。近20余年来,虽然AD研究领域早已知晓APP/PS1等转基因小鼠脑内长时间表现显著的脑 $A\beta$ 沉积、却不出现类似人类AD的进行性突触/神经元丢失和脑萎缩,却仍然长时间对 $A\beta$ 级联假说盲目乐观,未能进行及时有效反思和拓宽AD研究领域。

今后,随着人类期望寿命的逐渐延长,还有可能出现更多类似AD这样具有多病理生理特征的、与增龄相关的新型复杂疾病。这类疾病不能套用仅有少数甚至是单一病理生理特征的简单疾病“还原主义”(Reductionism,又称“化约论”,是一种哲学思想,认为任何系统、事物、现象可以将其简单化解为各部

分之组合来加以理解和描述。在生命科学研究领域,还原主义认为生物实体可以被还原成原子和分子之类的物理化学实体的集合而加以研究,参见Alyssa Ney. Reductionism. <https://www.iep.utm.edu/red-ism>)研究模式,而要阐明导致疾病发生发展的直接病理生理特征发生机制和多病理生理特征之间的内在关系,才有可能真正认识疾病、发现有效的防治方法。这是AD研究给我们的重要启示之一。

因此,AD未来的研究方向有可能集中在以下几个方面:

- 1、揭示导致AD神经变性的真正致病因素,并根据这些致病因素结合临床表型将AD细分为各个亚类,开展精准防治对策研究。临床研究业已发现,AD患者存在临床表现、疾病进展等显著差异,可能是由不同致病因素,如高磷酸化交互反应DNA结合蛋白-43(Hyperphosphorylated transactive response DNA-binding protein 43, TDP-43),等参与所造成的^[25,26]。

- 2、建立适合的非人灵长类模型,特别是与人类大脑发生、结构和功能更为接近的非人灵长类模型,系统研究AD多病理生理特征之间的内在关系和相互作用,从系统层面更深刻地认识AD发病机制,为发现更为有效的防治方法奠定基础。

- 3、生理和病理状态下,n或p摩尔级的内源性 $A\beta$ 的作用及其对神经元和胶质细胞结构和功能的影响。目前用于证明神经毒性研究的 $A\beta$ 剂量为微摩尔级别的,远超生理和病理状态下的内源性 $A\beta$ 产生水平,其证明的神经毒性可能是一个人为的虚假效应(Artificial effect)。

- 4、阐明载脂蛋白E $\epsilon 4$ 等位基因等AD常见遗传风险因子导致AD发病率显著上升的关键机制。

- 5、寻找和建立适合的体外和动物模型,阐明神经变性的过程、特征和确切机制,为该类疾病的深入研究奠定基础。这可能是未来需要解决的最难研究任务之一。

3 结束语

总之,AD是一个具有多病理生理特征的复杂疾病,不能套用在仅有单一或较少病理生理特征的简单疾病中获得成功的“还原主义”研究思路和方法,而应该从整体观念出发,找出与疾病临床表现及其发生发展最直接相关的病理生理特征并阐明其发生机制,阐明其与多病理生理特征之间的内在关系,我们才有可能理解AD、发现有效的防治方法。

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International. World alzheimer report 2018: The state of the art of dementia research: new frontiers[R]. London: ADI, 2018. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>.
- [2] The Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2019, 15: 321-387.
- [3] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 81-92.
- [4] Dorszewska J, Predecki M, Oczkowska A, et al. Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(9): 952-963.
- [5] Palmert M R, Golde T E, Cohen M L, et al. Amyloid protein precursor messenger RNAs: differential expression in Alzheimer's disease[J]. *Science*, 1988, 241(4869): 1080-1084.
- [6] Lott I T, Head E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(3): 135-147.
- [7] Hardy J A, Higgins G A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. *Science*, 1992, 256: 184-185.
- [8] Jack C R, Jr, Knopman D S, Jagust W J, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 119-128.
- [9] Jack C J, Knopman D S, Jagust W J, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 207-216.
- [10] Nordberg A. Amyloid plaque imaging in vivo: current achievement and future prospects[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(Suppl 1): S46-50.
- [11] 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: 216-223.
- [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: 311-321.
- [13] 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: 322-333.
- [14] Honig L S, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 321-330.
- [15] Egan M F, Kost J, Tariot P N, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 1691-1703.
- [16] 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: 341-350.
- [17] Egan M F, Kost J, Voss T, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1408-1420.
- [18] Ostrowitzki S, Lasser R A, Dorflinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 95.
- [19] Gauthier S, Feldman H H, Schneider L S, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388: 2873-2884.
- [20] Sigurdsson E M. Tau immunotherapies for Alzheimer's disease and related Tauopathies: Progress and potential pitfalls[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(s1): S555-S565.
- [21] Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 117-127.
- [22] Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 108: 21-43.
- [23] Pan X, Gong N, Zhao J, et al. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and beta-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 5): 1342-1351.
- [24] Jack C R Jr, Bennett D A, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers[J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 539-547.
- [25] Tan R H, Kril J J, Fatima M, et al. TDP-43 proteinopathies: pathological identification of brain regions differentiating clinical phenotypes[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 10): 3110-3122.
- [26] James B D, Wilson R S, Boyle P A, et al. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia[J]. *Brain*, 2016, 139(11): 2983-2993.