

## • 综 述 •

以  $\beta$ -淀粉样蛋白为靶点的抗阿尔茨海默病药物的研究现状\*秦文静<sup>1</sup>综述, 古安城<sup>2</sup>, 温格思<sup>3△</sup>审校

(1. 南昌大学第一附属医院科技处, 江西 南昌 330006; 2. 南方医科大学南方医院临床药学中心, 广东 广州 510515; 3. 广州医科大学附属第一医院临床研究管理部, 广东 广州 510120)

**[摘要]**  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )被认为是介导阿尔茨海默病(AD)发生发展的关键因素。A $\beta$ 的生成与清除的失衡将导致脑内 A $\beta$  大量堆积而引起聚集, 进而对神经元细胞造成损伤, 产生认知障碍, 引起痴呆症状。为有效治疗 AD, 近年来, 开展了大量以 A $\beta$  为靶点的临床研究, 包括抑制 A $\beta$  的生成、聚集, 促进 A $\beta$  清除等策略, 但相关研究屡屡受挫。该文通过检索近些年国内外文献, 针对 A $\beta$  在 AD 发展过程中的生物学效应及其临床研究现状进行探讨与梳理, 以期 A $\beta$  的靶向治疗策略提供思路。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;  $\beta$ -淀粉样蛋白; 蛋白聚集; 神经损伤; 治疗策略; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.025

**中图法分类号:**R749.1+6

**文章编号:**1009-5519(2024)12-2099-05

**文献标识码:**A

Research status of anti-Alzheimer's disease drugs targeting amyloid  $\beta$ -protein\*QIN Wenjing<sup>1</sup>, GU Ancheng<sup>2</sup>, WEN Gesi<sup>3△</sup>

(1. Department of Scientific Research, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Clinical Pharmacy Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Department of Clinical Research, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

**[Abstract]** Amyloid  $\beta$ -protein(A $\beta$ ) is considered to be the key factor that mediates the occurrence and development of Alzheimer's disease(AD). The imbalance between the generation and elimination of A $\beta$  will lead to the accumulation of A $\beta$  in the brain, which will cause damage to neurons, cognitive impairment and dementia symptoms. In order to effectively treat AD, in recent years, a large number of clinical studies have been carried out with A $\beta$  as the target, including strategies such as inhibiting A $\beta$  production, inhibiting A $\beta$  aggregation, and promoting A $\beta$  clearance, but the related studies have been frustrated repeatedly. By searching domestic and foreign literatures in recent years, this paper discusses and sorts out the biological effects and clinical research status of A $\beta$  in the development of AD, in order to provide ideas for targeted therapy strategies of A $\beta$ .

**[Key words]** Alzheimer's disease; Amyloid  $\beta$ -protein; Protein aggregation; Nerve injury; Therapeutic strategy; Review

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知障碍和行为损害为特征的中枢神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。目前, 全球已约有 5 000 万人患有神经退行性疾病, 预计 2040—2050 年可达到 1.0 亿~1.3 亿, 其中有约 70% 为 AD, 因此, 抗 AD 药物的研发任重道远<sup>[2]</sup>。本文将从  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )参与 AD 发生发展的病理机制, 以 A $\beta$  为靶点的治疗策略及新策略的探讨等方面, 针对 A $\beta$  在 AD 发展过程中的生物学效应及其临床研究现状进行全面的探讨与梳理。

1 A $\beta$  与 AD 的发生发展

A $\beta$  由淀粉样蛋白前体蛋白(APP)分别经过  $\beta$ -分

泌酶和  $\gamma$ -分泌酶水解产生的长短不一的短肽<sup>[3]</sup>, 被认为是介导 AD 发展的主要因素之一, 并由此衍生出淀粉样蛋白级联假说。其中 A $\beta$ <sub>1-40</sub> 和 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 为 A $\beta$  的主要形式, 而 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 为介导神经毒性的主要成分<sup>[4]</sup>。同时, AD 患者脑内还存在多种 N 端缺失的 A $\beta$ <sub>x-40/42</sub>, 其中在谷氨酰胺酰基环化酶作用下所形成的焦谷氨酸化 A $\beta$ <sub>3-42</sub>(pEA $\beta$ <sub>3-42</sub>)的水平仅次于 A $\beta$ <sub>1-42</sub><sup>[5]</sup>, 且相较于全长 A $\beta$  具有更强的生物毒性。研究表明, A $\beta$  介导的神经毒性与其所发生的自聚集活性相关<sup>[4]</sup>。在正常脑内, A $\beta$  斑块周围会聚集大量小胶质细胞以促进 A $\beta$  的清除<sup>[6]</sup>。但在 AD 患者脑内, 小胶

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82104153); 江西省科学技术厅自然科学基金青年基金项目(20212BAB216043); 江西省教育厅重点项目(GJJ190001); 广州市科技计划项目(202102020518)。

△ 通信作者, E-mail: simomgas@126.com。

质细胞对 A $\beta$  的吞噬能力明显减弱,使得 A $\beta$  的产生与清除失衡,致使脑内 A $\beta$  过度堆积并聚集。而 A $\beta$  聚集体能够直接抑制海马区的长时程增长效应,介导神经突触的损伤,引起炎症反应和氧化应激,从而影响神经递质的传递和记忆功能<sup>[7]</sup>,最终促进 AD 发展。

## 2 以 A $\beta$ 为靶点的治疗策略

### 2.1 分泌酶抑制药

在抑制 A $\beta$  生成方面,以  $\beta$ -分泌酶抑制药为主,虽有多种药物进入临床试验,但最终仅有 5 种药物真正进入了 III 期临床试验<sup>[8]</sup>,包括维罗司他(verubecestat)、拉纳贝司他(lanabecestat)、阿塔贝司他(atabecestat)、乌米贝司他(umibecestat)和埃伦贝司他(elenbecestat),这 5 种药物均发现可降低 AD 患者脑脊液的 A $\beta$  水平,但最终均没有表现出明显改善患者认知功能障碍的效应。

以维罗司他为研究药物的临床研究 NCT01231971 共招募 1 454 例受试者<sup>[9]</sup>,并随机分别接受维罗司他及安慰剂治疗,包括 12 mg(234 例)、40 mg(231 例)剂量组及安慰剂组(239 例),进行为期 104 周的临床试验,最终结合认知功能量表(CDR-SB,分数越高代表患者认知功能和日常生活能力越差)的评价数据发现,安慰剂组 1.58 分,12、40 mg 剂量组得分分别为 1.65 分( $P>0.05$ )和 2.02 分( $P\leq 0.01$ ),表明维罗司他并未改善患者症状。最终,维罗司他因不能有效改善患者的认知功能而终止临床试验。

以拉纳贝司他为研究药物开展的包括以早期 AD 患者为研究对象的 AMARANTH(II/III 期临床试验, NCT02245737)和轻度 AD 患者为研究对象的 DAYBREAK-ALZ(III 期临床试验, NCT02783573) 2 项临床研究<sup>[10]</sup>,分别进行了为期 104、78 周的临床试验,按照 1:1:1 的比例招募受试者并随机分组接受拉纳贝司他 20、50 mg 及安慰剂治疗,最终结合患者脑内 A $\beta$  水平、脑代谢、tau 神经纤维缠绕水平、脑体积的检测结果及 AD 评定量表(ADAS-Cog13)针对患者认知水平进行评价。结果表明,虽然拉纳贝司他能够降低患者脑内及脑脊液内 A $\beta$  水平,但相较于安慰剂组,拉纳贝司他剂量组受试者的 tau-蛋白神经纤维缠绕水平、脑代谢水平及脑血流灌注异常等现象并没有得到明显改善,甚至大脑体积相较于安慰剂组减小更多,研究表明拉纳贝司他不能达到主要疗效终点,最终于 2018 年宣布终止其临床研究。

以阿塔贝司他为研究药物,于 2015 年 11 月至 2018 年 12 月开展的 II b/III 期临床试验(NCT02569398),共招募了 4 464 例受试者<sup>[11]</sup>,并最终筛选出 557 例受试者参与临床研究,分为 5 mg(189 例)、25 mg(183 例)剂量组及安慰剂治疗组(185 例)。截至 2018 年 5 月,在 25 mg 剂量组用药第 6 个月[最小二乘均值差为 -1.09,95% 置信区间(CI) -1.66 ~ -0.53,  $P<0.001$ ]、第 12 个月(最小二乘均值差为 -

1.62,95%CI -2.49 ~ -0.76,  $P<0.001$ )及第 3 个月的神经心理状态评估(最小二乘均值差为 -3.70,95%CI -5.76 ~ -1.63,  $P<0.001$ )中相较于安慰剂组表现出更差的治疗效应。此外,阿塔贝司他剂量组与安慰剂相比,表现出更明显的神经精神相关的治疗突发不良事件。基于以上临床结果,于 2018 年终止其临床研究。

以乌米贝司他是一种口服的 BACE 抑制药,对 BACE-1 具有高选择性,且研究显示其可有效清除动物及人脑脊液中 95% 以上 A $\beta$ 。但在针对存在 AD 风险、但认知未受损人群中的疗效和安全性开展以乌米贝司他为研究药物的 II 期临床试验<sup>[12]</sup>,患者随机分组为 15、50 mg 剂量组或安慰剂组,最终其治疗效应相较于安慰剂组更差,但少见相关研究数据被报道。

以埃伦贝司他为研究药物开展的 2 项 III 期临床试验(MissionAD1 和 MissionAD2)<sup>[13]</sup>,共招募 2 212 例轻度认知障碍或轻度 AD 患者,最终共 959 例受试者接受了 12 个月的治疗,其中安慰剂组受试者 500 例,埃伦贝司他组受试者 459 例。但埃伦贝司他组受试者的认知并没有明显改善,甚至在某些情况下可能导致症状恶化得更快。因此,于 2019 年终止了临床研究,同样少见有具体的研究数据报道。

而以  $\gamma$ -分泌酶为靶点的抑制药也均未达到疗效终点<sup>[14]</sup>,如第 1 个进入 III 期临床试验的  $\gamma$ -分泌酶抑制药 semagacestat,在临床试验中并未表现出认知功能的改善效应。同时相较于抑制 APP 的剪切效应,其更易阻断 Notch 蛋白家族生理性程序,最终导致较强的药物不良反应,如消化道出血和免疫抑制等<sup>[15]</sup>,因此,终止了其临床研究。而另一个抑制药塞来西布(avagacestat)在较高剂量下同样出现了抑制 Notch 蛋白的剪切效应<sup>[14]</sup>,导致一定的药物不良反应。正因大部分以  $\gamma$ -分泌酶为靶点的抑制药存在严重的药物不良反应,所以大多数止步于临床试验,未能成功上市。

### 2.2 A $\beta$ 的主动免疫

A $\beta$  的主动免疫是指通过直接注射 A $\beta$  或 A $\beta$  片段以刺激患者免疫系统产生抗体<sup>[8]</sup>,由此抑制 A $\beta$  的过度聚集。其中 AN-1792 是第 1 个进入临床的 A $\beta$  疫苗,但因其产生较强的药物不良反应,在 2002 年终止了临床研究。此后,仍在不断开展大量的临床试验,其中以 A $\beta$ 1-6 片段产生的 CAD106 疫苗已进入 II 期临床试验,以 A $\beta$ 1-40 C 端片段产生的 ABvac40 则已进入了 II 期临床试验患者招募阶段,其他疫苗类如 ACI-24、affitope AD02 等均已进入临床前期阶段,但仍少见相关疫苗能够通过临床试验的考验。

### 2.3 A $\beta$ 的被动免疫

A $\beta$  的被动免疫是直接通过 A $\beta$  的抗体进行靶向识别而直接与 A $\beta$  相互作用<sup>[8]</sup>,通过直接抑制 A $\beta$  的聚集以达到降低 A $\beta$  神经毒性的目的,至今为止已有 6 种 A $\beta$  抗体进入了 III 期临床试验,

包括巴匹组单抗(bapineuzumab)、索拉珠单抗(solanezumab)、克雷内治单抗(crenezumab)、更汀芦单抗(gantenerumab)、阿杜那单抗(aducanumab)及仑卡奈单抗(lecanemab)。

其中辉瑞公司与强生公司共同开发的靶向 A $\beta$ N 端 1~5 位残基的单抗药物巴匹组单抗<sup>[16]</sup>,在临床前研究中能够有效降低 A $\beta$  的聚集与沉积,并能够抑制 tau 蛋白的过度磷酸化,进而进入 III 期临床试验。在其中 2 项以轻度至中度 AD 患者为受试者的临床试验中(NCT00575055、NCT00574132)<sup>[17]</sup>,分别招募 1 121 例载脂蛋白 E 的  $\epsilon$ 4 等位基因(ApoE  $\epsilon$ 4)携带者和 1 331 例非携带者,随机分组分别接受巴匹组单抗或安慰剂的治疗,每 13 周静脉滴注 1 次,持续 78 周后,对患者认知功能进行评价,遗憾的是,不论是 ApoE  $\epsilon$ 4 携带者或非携带者临床试验组与安慰剂组相比较。最终结合 ADAS-Cog11(ApoE  $\epsilon$ 4 携带者:巴匹组单抗与安慰剂组差值为 -0.2,  $P > 0.05$ ;非携带者:0.5、1.0 mg/kg 巴匹组单抗与安慰剂组差值分别为 -0.3 和 0.4,均  $P > 0.05$ )及痴呆残疾评估表(DAD; ApoE  $\epsilon$ 4 携带者:巴匹组单抗与安慰剂组差值为 -1.2,  $P > 0.05$ ;非携带者:0.5、1.0 mg/kg 巴匹组单抗与安慰剂组差值分别为 2.8 和 0.9,均  $P > 0.05$ )进行评估,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),同时临床上也少见淀粉样蛋白或脑脊液中 p-tau 水平降低,且存在一定的安全性问题,同时,另外 2 项临床试验 NCT00667810 及 NCT00676143 同样未达到试验终点<sup>[18]</sup>,最终被终止研究。

此外,以索拉珠单抗为研究药物的 2 项 III 期临床试验 EXPEDITION 1 和 EXPEDITION 2 (NCT00905372 及 NCT00904683)分别招募了 1 012、1 040 例轻度至中度 AD 患者,随机分组为安慰剂组及索拉珠单抗剂量组,每 4 周接受 1 次治疗,持续 18 个月,相关研究表明,索拉珠单抗未能改善患者的认知功能<sup>[19]</sup>。但基于临床研究所针对患者的疾病进展可能过晚的证据,礼来公司于 2013 年开启了 1 项 A4 临床研究(NCT02008357)<sup>[20]</sup>,该研究共招募了 1 100 例 65~85 岁的受试者,经 240 周治疗后,结合临床前期 AD 认知功能测评量表(PACC),针对患者情景记忆、定时执行功能和整体认知进行评估,最终索拉珠单抗剂量组 PACC 评分为 -1.43,而安慰剂组为 -1.13(差值为 -0.30, 95%CI -0.82~0.22),且差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时,用淀粉样蛋白正电子发射断层扫描(PET)以 Centiloid 量表评分,结果表明,索拉珠单抗组和安慰剂组分别增加 11.6 和 19.3 个单位,虽然安慰剂组 A $\beta$  水平增加较索拉珠单抗剂量组多,但这些数据并不足以支撑索拉珠单抗组的治疗效应。综合以上临床数据,索拉珠单抗不能达到研究主要终点,无法有效改善 AD 患者的认知功能,最终于 2023 年 3 月宣布失败。

以 A $\beta$  单抗药物克雷内治单抗为研究药物开展的 2 项临床试验 CREAD(NCT02670083)及 CREAD2 (NCT03114657),分别招募了 3 736、3 664 例受试者,最终分别筛选出 813 例和 806 例早期 AD 患者并随机分组,分别接受克雷内治单抗或安慰剂治疗。其中,CREAD 临床试验持续治疗 105 周后,结合 CDR-SB 针对受试者临床终点进行评估,克雷内治单抗组(86 例)及安慰剂组(88 例)的评分平均差为 -0.17(95%CI -0.86~0.53,  $P > 0.05$ ),研究表明认知功能或记忆功能改善方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[21]</sup>;CREAD2 临床试验仅少部分受试者接受治疗至 77 周,与 CREAD 临床试验结果基本吻合。因此,克雷内治单抗最终于 2022 年 6 月宣告失败。

以更汀芦单抗为研究药物开展的一项 III 期临床试验(NCT01224106)从 3 089 例患者中随机筛选出 797 例患者开展了为期 2 年的临床研究,患者随机分组为 105、225 mg 剂量组及安慰剂组,每 4 周进行一次皮下注射,持续 104 周后,主要结合 CDR-SB 进行诊疗评价发现,3 组得分并无明显差异[安慰剂组得分 1.60(95%CI 1.28~1.91),105 mg 剂量组得分 1.69(95%CI 1.37~2.01),225 mg 剂量组得分 1.73(95%CI 1.42~2.04)],其余终点也并未表现出明显改善。此后针对更汀芦单抗还开展过多项临床研究,其中 2 项研究 III 期临床试验(GRADUATE I 和 GRADUATE II)共招募了 2 000 例患有早期 AD 和出现淀粉样脑斑块受试者,受试者被随机分组为 1 020 mg 剂量组或安慰剂组,结果表明,与安慰剂相比,更汀芦单抗分别减缓了 8% 和 6% 的认知和功能下降,不仅没有达到减缓临床衰退的主要终点, $\beta$ -淀粉样蛋白的去除水平也低于预期<sup>[22]</sup>。

纵观针对 A $\beta$  抗体的开发,阿杜那单抗是继 2003 年来美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的第 1 个 AD 治疗药物<sup>[23]</sup>,于 2021 年 6 月 7 日批准上市,但因其开展的 2 项 III 期临床试验 EMERGE (NCT02484547)、ENGAGE (NCT02477800)中,EMERGE 呈现出较好的疗效,但 ENGAGE 并未达到相同效果,因此,其治疗效果仍有一定争议。除阿杜那单抗外,于 2023 年 1 月,由日本卫材药业和美国渤健公司联合开发的仑卡奈单抗也同时获得 FDA 批准,以仑卡奈单抗为研究药物的 III 期临床试验(NCT03887455),包括 CDR-SB 评分及 4 个次要临床终点[淀粉样体 PET、ADAS-Cog14、AD 综合评分(ADCOMS)、AD 合作研究-轻度认知损害日常生活活动量表(ADCS-MCI-ADL)],结果均表明,仑卡奈单抗能够改善患者认知功能,相较阿杜那单抗更具说服力。研究显示,其治疗组效果相较于安慰剂组改善差异并不大,但在临床上仍具有重大意义<sup>[24]</sup>。

### 3 A $\beta$ 靶点药物研发失败原因探索

据统计,2002—2012 年 AD 药物的临床研发失败

率达到了 99.6%<sup>[25]</sup>, 这为 A $\beta$  靶点药物的研发带来极大的打击, 这也为 A $\beta$  是否可作为 AD 治疗的靶点带来了疑问: 既然 A $\beta$  在 AD 发展过程中的确具有明确的推动作用, 为何以 A $\beta$  为靶点的药物研发屡屡失败, 始终无法真正治愈 AD 患者的病症呢? 对此, 研究人员总结出许多其失败的因素, 可总结为以下几个方面。

**3.1 A $\beta$  形态的多样性使药物的靶向性不足** 当 A $\beta$  靶点抗 AD 药物设计目标非常明确: 一是消除 A $\beta$  导致的神经毒性, 二是促进其安全地清除。由于 A $\beta$  聚集动态与其病理功能的高度相关性, 目前的一个核心策略是阻断其聚集过程, 从而消除 A $\beta$  神经毒性。但 A $\beta$  在脑内存在形式多样, 且相互之间形成动态转化, 单纯阻止某一类 A $\beta$  的聚集对于缓解由 A $\beta$  介导的神经毒性往往是不够的。正如“扬尘效应”指出, 疏水片段识别化合物在促淀粉样斑块消融过程中会产生较多毒性寡聚态 A $\beta$ <sup>[26]</sup>, 反而加剧了神经毒性, 可能是药物开发失败的重要原因之一。如 A $\beta$ 1-X N 端靶向分子抗体巴匹组单抗临床研究的失败, 推测可能与脑内存在的 N 段缺失 A $\beta$  相关, 使巴匹组单抗无法有效识别各类 A $\beta$  而介导其效果大打折扣。因此, AD 患者脑内多样化的 A $\beta$  使得单一靶向的药物难以真正改善其带来的神经毒性, 导致其临床效果达不到预期水平。

**3.2 A $\beta$  靶点抗体类药物血脑屏障透过效应差<sup>[27]</sup>**

在以 A $\beta$  为靶点的药物研发中, 2003 年以后少见有新药被批准用于治疗, 被认为与血脑屏障透过效应有关, 尤其抗体类大分子药物。因此, 以 A $\beta$  为靶点的抗体类药物即使在体外实验中具有良好的抗 AD 效应, 但在人体内难以被运输至脑内病变部位, 使其疗效难以发挥。

**3.3 分泌酶抑制剂、抗炎类药物不良反应较多** 临床研究表明, 一些 A $\beta$  靶向药物在长期服用过程中, 介导了一定的生物毒性, 如  $\beta$ -分泌酶、 $\gamma$ -分泌酶抑制剂, 这 2 类分泌酶在生物体内发挥着多种生物功能, 因此  $\beta$ -分泌酶及  $\gamma$ -分泌酶抑制剂在抑制 A $\beta$  生成的同时, 会对机体产生较大的影响。同时, 许多抗炎类药物也存在一定的药物不良反应<sup>[28]</sup>, 如非甾体抗炎药 (NSAIDs) 类药物塞来西布、萘普生被发现, 为达到改善患者认知障碍使用的剂量可产生一定的心血管毒性等。

**3.4 A $\beta$  靶点药物难以逆转晚期 AD 患者的疾病发展** 研究显示, 寡聚态 A $\beta$  的累积所造成的神经损伤是难以逆转的<sup>[28]</sup>。然而, 可溶性寡聚态 A $\beta$  沉积往往发生于 AD 早期阶段, 因此在 AD 晚期再干预 A $\beta$  的形成或者聚集, 即使能够清除 A $\beta$ , 也无法逆转 AD 的发展进程, 以及已经对大脑产生的神经损伤。但现阶段, AD 的临床研究所招募的 AD 患者基本已经表现出一定的 AD 症状<sup>[1]</sup>, 因此 A $\beta$  靶点药物在临床应用时, 即使对于轻度或中度的 AD 患者症状有所缓解, 但对于已处于中晚期阶段的 AD 患者, 难以逆转神经损伤效应, 导致其难以发挥出临床前的治疗效应。

## 4 A $\beta$ 靶点药物研发新策略

**4.1 A $\beta$  广泛识别分子的研发与应用** 研究显示, A $\beta$  形态的多样性对于 A $\beta$  靶点药物的成功研发存在一定的影响。因此, 在以 A $\beta$  为靶点的药物研究中, 医药工作者需要找到能够有效结合并抑制各类 A $\beta$  聚集、同时防止 A $\beta$  寡聚体堆积的化合物, 以弥补 A $\beta$  的  $\beta$  片段区域及 A $\beta$ 1-X N 端靶向分子的不足之处。近年来, 针对 A $\beta$  N 端缺失环化后的 pEA $\beta$  的抗体药物研发策略, 也同样得到了较大的进展, 如多奈单抗在 II 期临床试验 (TRAILBLAZER-ALZ) 中表现出良好的效应<sup>[29]</sup>, 但该抗体是否能够最终通过临床的考验仍需等待验证。

**4.2 改善 A $\beta$  靶点药物的血脑屏障 (BBB) 透过效率**

A $\beta$  靶点药物的低 BBB 穿透效率是影响其药物效应的一大原因, 因此, 提升药物的 BBB 透过率对于提升其靶向效应具有重要意义。有研究指出, 可以通过将用于治疗的抗体类药物与转运类抗体重新组装成为一种可穿透 BBB 的双特异性抗体<sup>[30]</sup>, 以此实现将无法透过 BBB 的大分子药物与可穿透 BBB 的转运输载体结合, 旨在递送低剂量药物穿过屏障的同时也不会引起脑部出血而达到治疗效应。

**4.3 提升 AD 诊断效率, 掌握用药时机** 研究表明, 部分 A $\beta$  靶向药物在 AD 发生前期能够改善患者的识别障碍症状, 但是对于中晚期患者并没有明显效应, 可见若能够把握好药物的应用时机, 对于延缓 AD 发展应当具有良好的效应。但现阶段大多数患者在已进入 AD 中晚期阶段才能够被有效诊断, 错失最佳治疗时机。因此, 若能够高效识别大脑内早期产生的可溶性 A $\beta$  寡聚态并及时用药, 对于 AD 的早筛、早诊、早治疗具有重要意义。

## 5 小 结

在 A $\beta$  为靶点的研究中可以看到, 即使在 AD 发展早期有一定改善患者认知障碍的效应, 但因 A $\beta$  在患者脑内的结构多样性、药物自身的 BBB 透过效应差、药物不良反应多等原因, 使得 A $\beta$  靶点药物在 AD 患者的临床研究中无法表现出预期的临床治疗效应, 甚至使得研究人员对淀粉样蛋白级联假说失去信心, 但是, 仍然有大量证据证明 A $\beta$  确实在 AD 发展过程中发挥着关键作用。因此, 医药工作者要直面以 A $\beta$  为靶点药物研发所遇到的问题, 积极探索解决方案和新的研发思路。此外, 医药工作者应该重拾信心, 更加深入地研究 A $\beta$  参与 AD 进展的相关机制, 为 AD 的治疗提供更多的思路。

## 参考文献

- [1] TATULIANA S. Challenges and hopes for Alzheimer's disease[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(4): 1027-1043.
- [2] 李潭, 张萌, 林韬, 等. 阿尔茨海默病治疗药物的

- 研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19):2479-2482.
- [3] KARRAN E, MERCKEN M, STROOPER B, et al. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease; an appraisal for the development of therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(9):698-712.
- [4] WANG L, EOM K, KWON T, et al. Different aggregation pathways and structures for A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 peptides[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2):198.
- [5] BAYERAT. Pyroglutamate abeta cascade as drug target in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(4):1880-1885.
- [6] ROGERS J, LUE L F. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2001, 39(5/6):333-340.
- [7] ONO K. Alzheimer's disease as oligomeropathy[J]. *Neurochem Int*, 2018, 119:57-70.
- [8] VAZ M, SILVESTRE S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887:173554.
- [9] EGAN F M, 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.
- [10] ZIMMER J A, SHCHERBININ S, DEVOUS M D, et al. Lanabecestat; neuroimaging results in early symptomatic Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dementia(NY)*, 2021, 7(1):e12123.
- [11] SPERLING R, HENLEY D, AISENS P, et al. Findings of efficacy, safety, and biomarker outcomes of atabecestat in preclinical Alzheimer disease; a truncated randomized phase 2b/3 clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(3):293-301.
- [12] LOPEZ LOPEZ 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]. *Alzheimers Dement(N Y)*, 2019, 5:216-227.
- [13] ROBERTS C, KAPLOW J, GIROUX M, et al. Amyloid and apoe status of screened subjects in the elenbecestat missionAD phase 3 program[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(2):218-223.
- [14] YANG G, ZHOU R, GUO X, et al. Structural basis of  $\gamma$ -secretase inhibition and modulation by small molecule drugs[J]. *Cell*, 2021, 184(2):521-533.
- [15] 孙卓, 陈霞. 以淀粉样蛋白为靶点的抗阿尔茨海默病药物研发进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(10):1257-1260.
- [16] MILES A L, CRESPI A G, DOUGHTY L, et al. Bapineuzumab captures the n-terminus of the Alzheimer's disease amyloid-beta peptide in a helical conformation[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:1302.
- [17] SALLOWAY S, SPERLING R, FOX C N, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(4):322-333.
- [18] VANDENBERGHE R, RINNE J O, BOADA M, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1):18.
- [19] DOODY S R, 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(4):311-321.
- [20] SPERLING R A, DONOHUE M C, RAMANR, et al. Trial of solanezumab in preclinical Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12):1096-1107.
- [21] OSTROWITZKI S, BITTNER, SINKK M, et al. Evaluating the safety and efficacy of crenezumab vs placebo in adults with early Alzheimer disease; two phase 3 randomized placebo-controlled trials[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11):1113-1121.
- [22] BATEMAN J R, CUMMINGS J, SCHOB S, et al. Gantenerumab; an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):178.
- [23] 徐雅楠, 赵志刚. 治疗阿尔茨海默病的新药 Aducanumab[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(4):352-355.
- [24] DYCK V H C, SWANSON C J, AISEN P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1):9-21.
- [25] CUMMINGS J. Lessons learned from Alzheimer disease; Clinical trials with negative outcomes[J]. *Clin Transl Sci*, 2018, 11(2):147-152.
- [26] LIU H Y, GIUNTA B, ZHOU H D, et al. Immunotherapy for Alzheimer disease; the challenge of adverse effects[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(8):465-469. (下转第 2108 页)

(1):10.

- [23] SRIRAMULU S, THOIDING S, BROWN S L, et al. Molecular targets that sensitize cancer to radiation killing: from the bench to the bedside [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114126.
- [24] HU M, PAN Y, YONG Y, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 and neurodegenerative diseases: past, present, and future [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102078.
- [25] TUFAN A B, LAZAROW K, KOLESNICHENKO M, et al. TSG101 associates with parp1 and is essential for parylation and DNA damage-induced NF- $\kappa$ B activation [J]. *EMBO J*, 2022, 41 (21): e110372.
- [26] LIU X, CHEN H, HOU Y, et al. Adaptive EGF expression sensitizes pancreatic cancer cells to ionizing radiation through activation of the cyclin D1/P53/PARP pathway [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1466-1480.
- [27] ZENG H H, MA M, WANG Y L, et al. Hydroxyurea attenuates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis via the poly(ADP-ribose) polymerase-1-high mobility group protein 1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176178.
- [28] ROSADO M M, RADIO THERAPY P C, INHIBITION P. And Immune-Checkpoint blockade: a triad to overcome the Double-Edged effects of each single player [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1093.
- [29] STANISZEWSKA A D, PILGER D, GILL S J, et al. Preclinical characterization of AZD9574, a Blood-Brain barrier penetrant inhibitor of PARP1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 35(1): 28-36.
- [30] KAM T I, MAO X B, PARK H, et al. Poly(ADP-ribose) drives pathologic  $\alpha$ -synuclein-neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2018, 362(6414): eaat8407.
- [31] STOICA B A, LOANE D J, ZHAO Z, et al. PARP-1 inhibition attenuates neuronal loss, microglia activation and neurological deficits after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(8): 758-772.
- [32] DENG L, ZHANG J, CHEN S, et al. Mir-671-5p upregulation attenuates blood-brain barrier disruption in the ischemia stroke model via the NF- $\kappa$ B/MMP-9 signaling pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(7): 3824-3838.
- [33] CHEN H, LIU J, WANG B, et al. Protective effect of lncrna crnde on myocardial cell apoptosis in heart failure by regulating hmgb1 cytoplasm translocation through parp-1 [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(12): 1325-1334.
- [34] CHEN J, LI X, XU S, et al. Delayed parp-1 inhibition alleviates post-stroke inflammation in male versus female mice: differences and similarities [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 77.
- [35] CURTIN N J, SZABO C. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10): 711-736.
- [36] MEKHAEIL M, CONROY M J, DEV K K. Olaparib attenuates demyelination and neuroinflammation in an organotypic slice culture model of metachromatic leukodystrophy [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(5): 1347-1368.

(收稿日期: 2023-12-22 修回日期: 2023-12-21)

(上接第 2103 页)

- [27] PARDRIDGE W M. Treatment of Alzheimer's disease and blood-brain barrier drug delivery [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13 (11): 394.
- [28] ELMALEH D R, FARLOW M R, CONTI P S, et al. Developing effective alzheimer's disease therapies: clinical experience and future directions [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(3): 715-732.
- [29] DECOURT B, BOUMELHEM F, SHI J, et al. Critical appraisal of amyloid lowering agents in AD [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(8): 39.
- [30] PARDRIDGE M W. Alzheimer's disease: Future drug development and the blood-brain barrier [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(7): 569-572.

(收稿日期: 2023-09-26 修回日期: 2023-12-21)