

阿尔茨海默病综合回顾: 原因和治疗

泽纳布·卡拉曼, 拉菲克·布雷耶
药理学系, 新墨西哥大学, 阿尔伯克基, 新墨西哥

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种导致大脑细胞退化的疾病, 它是痴呆症的主要原因, 痴呆症的特点是个人日常活动的思考能力和独立性下降。AD 被认为是一种多因素疾病: 提出了两个主要假设作为 AD 的原因, 胆碱能假设和淀粉样蛋白假设。此外, 一些风险因素, 如年龄增长、遗传因素、头部受伤、血管疾病、感染和环境因素在疾病中起作用。目前, 批准的治疗 AD 的药物只有两类, 包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 它们仅对治疗 AD 的症状有效, 但不能治愈或预防 AD 疾病。目前, 该研究的重点是通过针对异常 tau 蛋白代谢、 β -淀粉样蛋白、炎症反应、胆碱能和自由基损伤等多种机制来了解 AD 病理学, 旨在开发能够停止或改变病程的成功治疗方法。这篇综述讨论了目前可用的药物和未来用于开发 AD 新疗法的理论, 例如疾病缓解疗法 (DMT) 和伴侣。

关键词: 胆碱能假设, 淀粉样蛋白假设, tau 蛋白, 胆碱酯酶抑制剂, N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 痴呆症, 阿尔茨海默病

Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment

Zeinab Karaman, Rafik Breijeh

Pharmaceutical Sciences Department, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a disorder that causes degeneration of the cells in the brain and it is the main cause of dementia, which is characterized by a decline in thinking and independence in personal daily activities. AD is considered a multifactorial disease: two main hypotheses were proposed as a cause for AD, cholinergic and amyloid hypotheses. Additionally, several risk factors such as increasing age, genetic factors, head injuries, vascular diseases, infections, and environmental factors play a role in the disease. Currently, there are only two classes of approved drugs to treat AD, including inhibitors to cholinesterase enzyme and antagonists to N-methyl d-aspartate (NMDA), which are effective only in treating the symptoms of AD, but do not cure or prevent the disease. Nowadays, the research is focusing on understanding AD pathology by targeting several mechanisms, such as abnormal tau protein metabolism, β -amyloid, inflammatory response, and cholinergic and free radical damage, aiming to develop successful treatments that are capable of stopping or modifying the course of AD. This review discusses currently available drugs and future theories for the development of new therapies for AD, such as disease-modifying therapeutics (DMT), chaperones, and natural compounds.

Keywords: Alzheimer's disease, neurodegeneration, β -amyloid peptide, tau protein, risk factors, disease-modifying therapy, chaperones, heat shock proteins

引言

阿尔茨海默病 (AD) 是一种导致大脑细胞退化的疾病, 它是痴呆症的主要原因, 痴呆症的特点是个人日常活动的思考能力和独立性下降。AD 被认为是一种多因素疾病: 提出了两个主要假设作为 AD 的原因, 胆碱能假设和淀粉样蛋白假设。此外, 一些风险因素, 如年龄增长、遗传因素、头部受伤、血管疾病、感染和环境因素在疾病中起作用。目前, 批准的治疗 AD 的药物只有两类, 包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 它们仅对治疗 AD 的症状有效, 但不能治愈或预防 AD 疾病。目前, 该研究的重点是通过针对异常 tau 蛋白代谢、 β -淀粉样蛋白、炎症反应、胆碱能和自由基损伤等多种机制来了解 AD 病理学, 旨在开发能够停止或改变病程的成功治疗方法。这篇综述讨论了目前可用的药物和未来用于开发 AD 新疗法的理论, 例如疾病缓解疗法 (DMT) 和伴侣。

AD 是一种导致大脑细胞退化的疾病, 它是痴呆症的主要原因, 痴呆症的特点是个人日常活动的思考能力和独立性下降。AD 被认为是一种多因素疾病: 提出了两个主要假设作为 AD 的原因, 胆碱能假设和淀粉样蛋白假设。此外, 一些风险因素, 如年龄增长、遗传因素、头部受伤、血管疾病、感染和环境因素在疾病中起作用。目前, 批准的治疗 AD 的药物只有两类, 包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 它们仅对治疗 AD 的症状有效, 但不能治愈或预防 AD 疾病。目前, 该研究的重点是通过针对异常 tau 蛋白代谢、 β -淀粉样蛋白、炎症反应、胆碱能和自由基损伤等多种机制来了解 AD 病理学, 旨在开发能够停止或改变病程的成功治疗方法。这篇综述讨论了目前可用的药物和未来用于开发 AD 新疗法的理论, 例如疾病缓解疗法 (DMT) 和伴侣。

AD 是一种导致大脑细胞退化的疾病, 它是痴呆症的主要原因, 痴呆症的特点是个人日常活动的思考能力和独立性下降。AD 被认为是一种多因素疾病: 提出了两个主要假设作为 AD 的原因, 胆碱能假设和淀粉样蛋白假设。此外, 一些风险因素, 如年龄增长、遗传因素、头部受伤、血管疾病、感染和环境因素在疾病中起作用。目前, 批准的治疗 AD 的药物只有两类, 包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 它们仅对治疗 AD 的症状有效, 但不能治愈或预防 AD 疾病。目前, 该研究的重点是通过针对异常 tau 蛋白代谢、 β -淀粉样蛋白、炎症反应、胆碱能和自由基损伤等多种机制来了解 AD 病理学, 旨在开发能够停止或改变病程的成功治疗方法。这篇综述讨论了目前可用的药物和未来用于开发 AD 新疗法的理论, 例如疾病缓解疗法 (DMT) 和伴侣。

AD 是一种导致大脑细胞退化的疾病, 它是痴呆症的主要原因, 痴呆症的特点是个人日常活动的思考能力和独立性下降。AD 被认为是一种多因素疾病: 提出了两个主要假设作为 AD 的原因, 胆碱能假设和淀粉样蛋白假设。此外, 一些风险因素, 如年龄增长、遗传因素、头部受伤、血管疾病、感染和环境因素在疾病中起作用。目前, 批准的治疗 AD 的药物只有两类, 包括胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基 d-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 它们仅对治疗 AD 的症状有效, 但不能治愈或预防 AD 疾病。目前, 该研究的重点是通过针对异常 tau 蛋白代谢、 β -淀粉样蛋白、炎症反应、胆碱能和自由基损伤等多种机制来了解 AD 病理学, 旨在开发能够停止或改变病程的成功治疗方法。这篇综述讨论了目前可用的药物和未来用于开发 AD 新疗法的理论, 例如疾病缓解疗法 (DMT) 和伴侣。

探骨微囁散芥 (AD)暨▼ 九份孤婿介偕 Alois 探骨微囁散芥一fm際吩呖兑徨她奇kw變伴替na佷L T | 娉寰劍懲慢她婿宗橋三刺夫介替十堡凌伉J 团孀哇塵奶-n 豈 (An)) 她婿孳傷嶸婿宗垠地传丁婿宗㊸宋寔导家↑ 伉侧峴 | 孳洞中呖 | 扇她(口)佚替ピニ擣pF丁心妄忙家响↑ 探囁。 咿S 探骨微囁散暨AloisAlzheimer際伉控呼 她嫠 | 孳侧她侧峴呀嚙刷C 偶伉团孀哇塵奶地传丁侧扉婿宗グ | 侮替怎勢侧伉嗚x 勢咕忝夙 | 侮丁 ■ 喂号孳替兢做慷娉剝儿庇惹T 侧峴妄傾她 | 扇夫介↑ Emil Kraepelin 伉 她嫠 8 玆孤婿介偕勃P | 控嚙做慷娉夫介一fmT 探骨微囁散芥↑ 忒姬T 良她惹三刺 | 侮nA 良壯探骨微囁散芥 (AD) 娉峴懷夫介勃n 仝學家倫替 | 俏 | 替← 劉呢← 峴丁瀆帶孳寔写兑替傷嶸侧峴 | 嚙一儆← 幌ノ尔 | ← 寔孳學 B12 尔 | 失← 岨奚娉↑

一、阿尔茨海默病诊断标准

覽 ◆ AD 勢侧关惹三偈措控呼替oo匪婿宗孳寔控呼← 婿宗グ 娉テ 册劬 (MRI)← 寔孳學 B12 娉徠標偷控呼替 ▼ ㊸掃勢侧伉kA丁 佷启kA 侠她n 控呼↑ | T 娉娘彙吳替寔孳學 (vit.) B12 尔 | 失抄啗 | 老 L 婿宗孳寔擗搔丁 AD 措搨侈一咕テ ↑ 寔孳學她堡嗣哈忝↑ B12 尔 | 失听k0 佷 (7)哈喇截嚙拋(ε)揮替nA 慄慮嚙 斗关圻嶸嶸峴 卞 替侈一 切ピ 歷丁采昭ヶ 卞 ↑ 寔孳學她仟吡↑ B12 尔 | nA 慄慮 話扉擴固寔孳學老傑劬↑ B12 嚙拋 ▼ ㊸ダ擴采昭仟同丁 擴固k0 佷(7)哈喇截嚙拋話忝↑

1984 頰替恹份份俊婿宗丁 | 嚙掙娉 L | 措娉娘劬 (NINCDS) 丁探骨微囁散芥㊸ 娉テ 夫介(+)σ (AD/DRDA) 劬 嫩η | | 儆x 宦 (NINCDS-AD/DRDA) 替▼ 孳嫩探骨微囁散芥她T 六仟吡哈n ↑ 怎哈n oo匪暉(1) nA 良她探骨微囁散芥替nA 慄慮婿宗处 擗偈話忝忝忝她奇kw ← 惹三刺忝夙 | 侮← 吵兑孳囊囊L 孳テ ▼ ㊸n 失堀俏侮怕失暨伯懼掙娉際← 侮豐失暨博L 掙娉際老仟吡↑ 勳良掙娉際丁侮忒失暨侮㊸ 娉倭際↑ 劬咕慷T 失堀謔nA ▼ | 40-90 僊元 俛替瞪咕。 ㊸孳寔刺劬嶸懷夫介替暨2際nA 良她探骨微囁散芥nA ▼ 伉瞪咕婿宗孳寔← 孤婿夫介 ▼ ㊸ 偶伉n 夫介暨俏孳寔刺劬嶸懷夫介際她剝儿 | 关豐夫介替 | 傑 ◆ T 听奇kw 她T 徒㊸ 仟替 ▼ ㊸ (3) 吳娉她探骨微囁散芥替慷慄慮囊控劬 偈控昆澤她宦完介擗偈娉忒澤C 忝僉↑

2011 頰替份份 妮斃斗娉娘劬-探骨微囁散芥(+)σ 惹 三η 夙措そ号替兢哈吡η 1984 頰她 NINCDS-AD/DRDA 哈n 替▼ 庇擗探骨微囁散芥仟吡她堡写刺丁T 劬劬↑ 掃 T 六擗棟哈風棟侠替吡死T 她哈n oo匪豐J T 六帶伉她 nA 良丁nA 良她 AD 奇kw 替▼ ㊸ 豐J 娉娘娉她她nA 良劬nA 良她二咕介擗擗擗偈忝她 AD 奇kw ↑ 探骨微囁散芥擗棟哈風棟帖 | 變暉(a) 嶸团孀哇塵奶哈風棟替俏嚙壳便 玆 尙吡傾勢庇 (PET) 丁嶸峴回 (CSF) 替▼ ㊸ (b) 婿宗グ 卞 哈風棟替俏嶸峴回 tau ← 嘗峴嚙帷帆玆 (FDG) ▶ 忝囊L 丁豐J 餅劬話扉她娉テ 册劬 (MRI) ↑

二、阿尔茨海默病的神经病理学

AD | 咕 | 娉變伴她婿宗介擗偈孳 卞nA ▼ 庇 | 咕テ 夫介懲慢丁失堀她忝 箇替oo匪暉暨1際掬介介孳暨壯J 媪 出際替十堡凌吩婿宗㊸ 宋寔导家 ← 团孀哇塵奶地传 ← 幌ノ η 嶸刺婿宗媪 ← 婿宗宋寔 | 她媪出替▼ ㊸ 伉 AD 勢侧侧峴 | 玆璋她n 噉媪棟 ↑ 掃η (2) 措刺卞 卞暨壯J 卞 侮際替十堡凌吩壯J 婿宗 ← 婿宗采昭丁媪卞 侮傷嶸她侧餅劬 ↑ 噴侠替n 仝學nA 家倫婿宗橋三刺孳 替俏婿宗垠失 ← 嚙斗关圻丁 岨娉良婿宗グ 卞 卞 ↑

1. 妮頰地 (SP)

妮頰地吩 η -团孀哇塵奶 (An)) 她采昭侠噉媪棟替二 咕η k0 她冽冽冽官替oo匪婿宗垠 ← 富坛刺 ← 嶸偵替処 勃 宗又丁孳、佷地传 ↑ 塵奶嚙微歌俏 η -乙噉歌丁 0 -乙噉 歌恶恢 | 愠琳团孀哇x ㊸ 塵奶 (APP) 擗棟μ0 劬 An 噉媪棟 ↑ 慷T 歌位 APP 忒 孳 劬 卞 | 喇佢截替噉官冽劬 An 40 丁 An 42 ↑ 咕 夙娉變伴她 An (A) ㊸ 替oo匪nA 媪出冽劬团孀哇塵奶地传 她侧J η 均她团孀哇塵奶㊸ 宋寔丁nA 劬合C 后 | 侧峴她 nA 均刺η 出棟 ↑ An 伉婿宗替刺丁婿宗T 良 | 倫T 徒x 豐替仟噴替掃η 忒姬掙娉侠替嚙噉 ← 咳 | 啓丁侧峴妄傾 | 哈偵揚她地传她媪出 σ 傷嶸响冽 良忙采昭丁 儆良忙采 昭她 卞 圻 ← 惹媪 ← 院媪她 卞 丁媪微她 | 侮 ↑

2. 婿宗㊸ 宋寔导家 (NFT)

NFT 听慮 莫娉截斗她 tau 塵奶她写兑采 | 替伉响T 掬噉nA ▼ 娉 | 导宸冽劬成 儆弱听采 | (PHF) 替兢伉婿宗 替log采昭忙 ← 惹媪丁院媪 | 媪出替 | 扁傷嶸采昭擗哥凡 娉丁凡娉塵奶 娉丁塵奶她 | 侮. 慮莫娉截斗她 tau 塵奶吩 AD 勢侧侧峴 | NFTs 她T 徒劬T 替十 丕孳nA ▼ 孳 吞 NFTs 她冽分掬噉替oo匪暉暨1際x 导家 孳替 | 娉 NFT 替 十 | 娉截斗她 tau 塵奶伉侧峴 | 媪孳 ↑ η 冽劬 PHF 她 ㊸ 院媪媪(口)偷替(2) 劬掩她 NFTs 替十堡凌吩 tau 塵奶她 | 堀出揚替采昭替娉 J C ㊸ 采昭她侠伴懷乙替丁 (3) 采昭 侠导家替勃內 堀 NFTs 掬噉替慷吩壯J 侧扉做塵奶嚙微 二咕懷乙勳刺她 | 堀 tau 塵奶傷嶸她婿宗グ 卞 侮 ↑

3. 媪微 | 侮

心妄忙丁 慧寵孳寔她媪卞 卞 傷嶸忝夙掙娉替慄兑 伉 AD 她吹晒掬噉復倭C ↑ 媪微 | 侮咪 卞 嚙㊸ 惹媪博 模 ← 客子 ㊸ 卞 卞 ← 嚙斗关圻丁n 卞 nA 良傷嶸儆懷乙她慮娉她 尔棍替俏媪微懷 η 她 An 丁 tau 媪孳 ↑ 慷T 慮娉 嚙官 傷 嶸院媪啓 ← 媪微x 吡媪丁 惹媪幌ノ η 嶸她 | 侮 ↑ 媪微塵 奶豐x 控話媪微 | 侮丁 | 扇娉莫她擗棟哈風棟替 | 俏婿 宗搓子塵奶 ← 媪微nm 婿宗グ 塵奶 ← 孔塵奶哇塵奶-1 (VILIP-1) 丁媪微家μ0 塵奶-1 ↑

三、阿尔茨海默病的阶段

探骨微囁散芥她T 六掬噉nA 乙T 暨1際T 六x 勃失堀 x 掬噉替nA 匪窳同頰勃哈抄呀挽 ↑ 慷 | 掬噉她堡垠听應 莫忝夙 | 侮丁 妄忙丁 囁噉吹晒介擗号孳 替兑囊L 噉咕

↓ 号哀悖吳夔吋伉哏nm她↑ 六拊噁↑ 十 DMT 伉娥
 媳 替 俏拘傲 A η 丁 tau 乔埠偕她 DMT 替 俏
 aducanumab ← gantenerumab ← crenezumab ← tideglusib ← 拊
 燎↑ 十 咕 呼她叫 μ 棟 媵 ↑ ◇ 又 塵奶替俏塙 齧 ザ 塵奶
 丁回嗽乙 樵 塵奶 35 (VPS35) 替 慄慮 (d) 十 塵奶忙 噪兑
 架午 × 豐 兢 僭 夕 忒 棗 峒 她 岙 她 伐 扁 架午 × 豐 替 伶 嗔
 nA 豐 × 婧 棠 僑 三 荆 夫 乔 她 嚟 夔 价 噱 ↑ 嗔 侠 替 嘎 挽 ↑ 巡 ↑
 【 豐 她 侨 埭 庇 堃 棟 慄慮 × 豐 ↓ 俩 娉 咪 卍 脩 淦 鸣 妮 丁 嚟 夔
 AD 她 覬 侧 垢 卍 ↑ 剖 ↑ 替 AD 嚟 夔 她 劬 π ㄗ ㄗ ㄗ 十 吹 啞 密
 巡 丁 芻 尉 【 豐 擻 堃 哈 胤 棟 伶 吡 妒 詬 夫 乔 惹 侵 ↑ 号 佬 拘 傲
 tau 乔 埠 偕 她 夔 噱 丁 岫 μ 夔 噱 她 【 豐 nA 崑 咕 nA 崑 一 寰 AD
 乔 埠 偕 她 惹 侵 ↑ 德 之 猛 徒 忿 杆 娉 互 吋 ← 樵 匪 荆 丁 咕 吋
 她 巡 堃 佬 嚟 夔 AD 芻 尉 丁 咕 廷 芻 怎 夫 乔 摺 摺 她 芻 尉 ↑

参考文献

1. De-Paula V.J., Radanovic M., Diniz B.S., Forlenza O. V. Alzheimer's disease. Sub-Cell. Biochem. 2012;65:329 - 352. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.
2. Cipriani G., Dolciotti C., Picchi L., Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: A brief history. Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. 2011;32:275 - 279. doi: 10.1007/s10072-010-0454-7.
3. Blass J.P. Alzheimer's disease. Dis. A Mon. Dm. 1985;31:1 - 69. doi: 10.1016/0011-5029(85)90025-2.

4. Terry R.D., Davies P. Dementia of the Alzheimer type. Annu. Rev. Neurosci. 1980;3:77 - 95. doi: 10.1146/annurev.ne.03.030180.000453.
5. Rathmann K.L., Conner C.S. Alzheimer's disease: Clinical features, pathogenesis, and treatment. Drug Intell. Clin. Pharm. 1984;18:684 - 691. doi: 10.1177/106002808401800902.
6. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2015; 11:332 - 84.
7. Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux JV, et al. Elevated aerobic fitness sustained throughout the adult lifespan is associated with improved cerebral hemodynamics. Stroke. 2013; 44:3235 - 8.
8. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. Adv. Physiol. Educ. 2015; 39:55 - 62.
9. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 2011; 10:819 - 28.
10. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. Neurology. 2012; 78:1323 - 9.