

A β 寡聚体与阿尔茨海默病*

刘志安, 林燕玲, 韩爱东

厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361100

摘要: 阿尔茨海默病(AD, Alzheimer's disease)是老年人常见的神经退行性疾病(neurodegenerative diseases),也是痴呆症(dementia)最常见的病因。其主要症状是记忆衰退(memory loss)和进行性认知障碍(progressive cognitive impairment)。 β -淀粉样蛋白(A β , amyloid β)是一种AD发病的关键蛋白。A β 在各类脑组织中的超常积累以及聚集形成的 β -淀粉样斑块导致AD的发生发展,是过去具有巨大影响力的“淀粉样级联假说”(amyloid cascade hypothesis)的核心观点。但最新的证据表明,A β 寡聚体(A β O, A β oligomer)才是真正诱发AD的神经毒素。本文综述了 β -淀粉样蛋白研究的最新进展,重点介绍了A β 的产生和聚集过程和A β 寡聚体的分类及其神经毒性。最后,本文还介绍了近些年来基于毒性A β 寡聚体开发治疗AD药物的研究进展。

关键词: 阿尔茨海默病; APP; A β 寡聚体; 神经毒性; aducanumab

中图分类号: R749.16 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2022)03-0001-10

A β oligomer and Alzheimer's disease

LIU Zhian, LIN Yanling, HAN Aidong

School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361100, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease in the elderly, and also the most common cause of dementia. The main symptoms are memory loss and progressive cognitive impairment. Amyloid β (A β) is one of the key proteins in the AD pathogenesis. The occurrence and development of AD caused by the accumulation of A β and the abnormal accumulation of β -amyloid plaques in various brain tissues was once regarded as the "amyloid cascade hypothesis" for AD pathogenesis. However, more recent evidences suggest that A β oligomers are in fact neurotoxins, leading to an "A β oligomer hypothesis", where toxic A β oligomers trigger brain damages that causes the AD pathogenesis. Here we review the latest research progresses on β -amyloid protein, focusing on the process of production and aggregation of A β , and the classification and neurotoxicity of the A β oligomers. We further highlight new AD therapeutic strategies targeting the toxic A β oligomers, as exemplified by anti-A β monoclonal antibodies approved for clinic usage in recent years.

Key words: Alzheimer's disease; amyloid precursor protein; A β oligomer; neurotoxicity; aducanumab

* 收稿日期: 2021-11-11

录用日期: 2021-11-22

网络首发日期: 2022-03-15

作者简介: 刘志安(1998年生),男;研究方向:结构生物学;E-mail: 21620201153156@stu.xmu.edu.cn

林燕玲(1991年生),女;研究方向:结构生物学;E-mail: 21620190154535@stu.xmu.edu.cn

(刘志安、林燕玲为共同第一作者)

通信作者: 韩爱东(1965年生),男;研究方向:基因表达调控的结构生物学;E-mail: ahan@xmu.edu.cn

韩爱东,教授,博士生导师;研究转录因子与辅因子转录调控,主要是组蛋白乙酰转移酶的结构以及表观遗传调控;细菌的信号转导及其与宿主的相互作用;神经细胞的物质运输和相关的疾病。主要工作发表在Nature,PNAS,NAR和JMB等杂志上。主持并完成了多项国家自然科学基金委和科技部的课题。

阿尔茨海默病(AD, Alzheimer's disease)是一种神经退行性疾病,也被称为老年性痴呆(dementia),主要发生在60岁以上的老年人。根据2019年世界老年痴呆症报告,目前全世界痴呆症患者数超过5 000万,预计到2050年,这一数字将达到1.52亿^[1]。因此老年痴呆症是这个世纪人类正面临的一个重大健康问题,但目前却没有有效的治疗方法和药物。

AD患者早期表现出记忆缺失、思维能力下降、语言表达和身体移动能力受阻等特点,并伴有失眠、抑郁和消瘦等多种症状。其主要的病理特征是AD患者的大脑产生由 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成的淀粉样斑块(amyloid plaques)和由过度磷酸化的微管相关蛋白tau聚集形成的神经原纤维缠结(NFT, neurofibrillary tangles)。AD的两个主要生物标志物A β 和tau之间存在密切的关系。一般认为A β 位于tau的上游,A β 通过改变蛋白激酶和磷酸酶之间的平衡,进而影响tau的磷酸化状态^[2],但人们对它们之间相互作用的认识还比较缺乏。此外,A β 还能够促进tau在细胞之间的扩散和吸收^[3],从而加速AD病理的进展。A β 的疏水特性使其容易发生自聚集,形成A β 寡聚体(A β O, A β oligomer)。A β 寡聚体会破坏突触功能并导致神经元的死亡,最终影响AD患者的记忆和认知功能。此外,A β 寡聚体的生成和神经元损伤的病理过程可能早在临床症状出现的几十年前就已经发生^[4]。虽然针对A β 寡聚体的靶向治疗策略是一种非常有前景的方法,但目前尚无有效的靶向药物。因此深入研究A β 寡聚体的性质及其作用机制,特别是结构与毒性关系,对于AD的诊断以及开发新型的治疗方法至关重要。

1 APP的结构与功能

人类淀粉样前体蛋白(APP, amyloid precursor protein)基因位于21号染色体长臂,包含18个外显子^[5]。经转录后剪接可产生8种APP亚型,其中最常见3种亚型包括主要在神经元中表达的APP695亚型(含有695个氨基酸残基),以及较多在胶质细胞中表达的APP751和APP770亚型^[6-7]。

APP蛋白是一种I型跨膜蛋白,主要含有胞外结构域(E1和E2),跨膜结构域(TM, transmembrane domain),以及APP胞内结构域(AICD, APP intracellular domain)(图1)。两个相邻的APP能够形成同源或异源二聚体,还可以交联某些酸性多

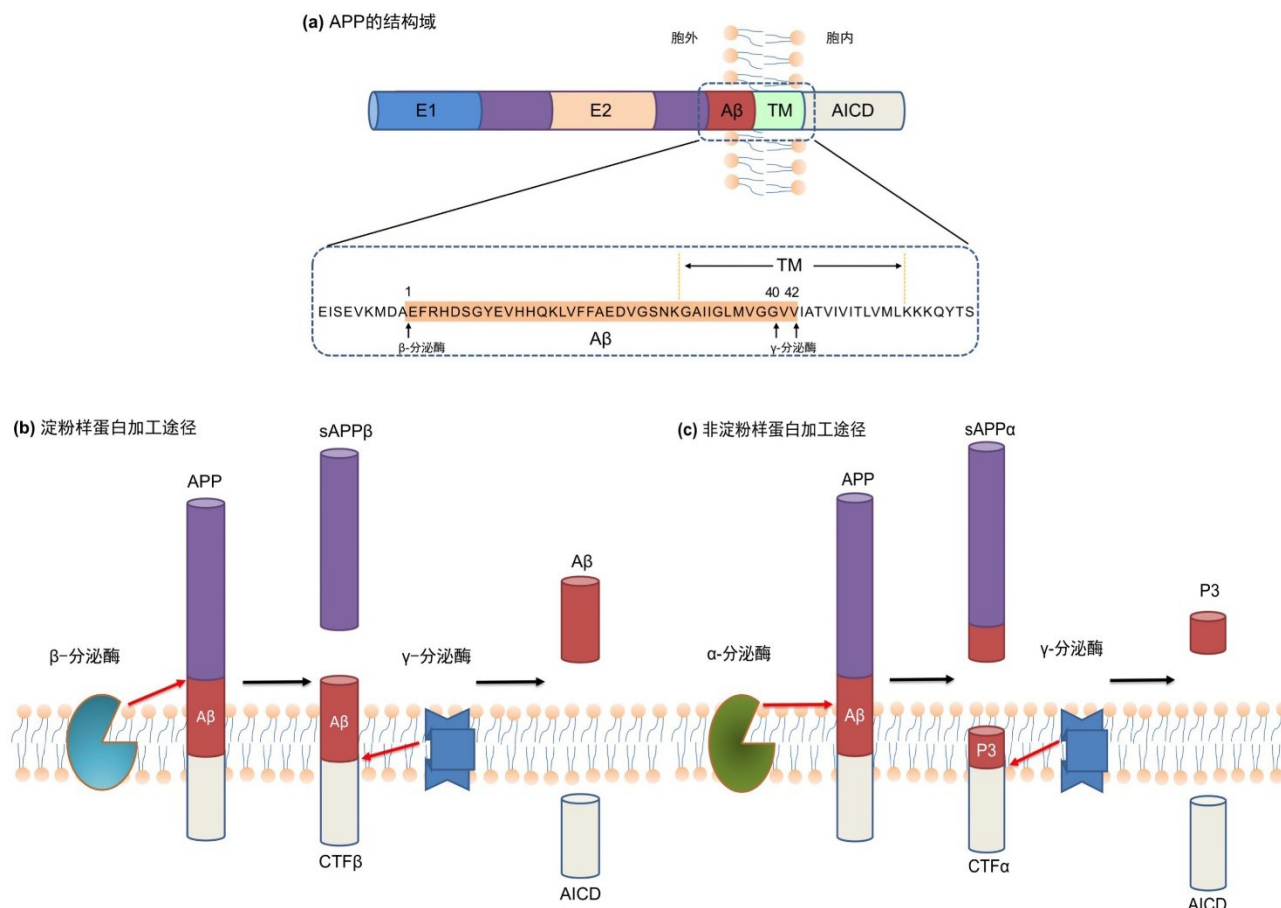
聚物,如肝素黏多糖硫酸酯^[8-9]。E1可以进一步分为类生长因子和铜离子结合结构域,或者Kunitz类蛋白酶抑制子结构域。E1结构域介导APP形成二聚体,充当神经元黏附分子连接突触前后的神经元。E2也叫作APP中心结构域(CAPPD, central APP domain),它也能够介导APP二聚体的形成。E2含有一个典型的五肽序列RERMS,具有促进成纤维细胞和神经元生长的功能^[10]。AICD大约由47个氨基酸残基组成,其尾部存在保守的YENPTY基序,是许多酪氨酸激酶以及衔接蛋白的结合位点,具有蛋白分选以及信号转导的功能^[11-12]。

2 APP的水解与A β 的产生

β -淀粉样蛋白(A β)是长度为39~43个氨基酸的肽段,是由APP经过蛋白酶裂解而产生的^[13]。A β 序列包含3个GXXXG重复基序,其前端在APP跨膜结构域的胞外近膜区,另外一半序列位于TM结构域内(图1)。这个重复基序中保守的甘氨酸突变为亮氨酸会显著影响APP的加工以及A β 的产生^[14]。

APP的蛋白酶裂解可以分为2个途径,即淀粉样蛋白加工途径和非淀粉样蛋白加工途径(图1)。淀粉样蛋白加工途径一般发生于内体(endosome)和溶酶体(lysosome),因为内体和溶酶体的酸性环境对于 β -分泌酶的活性非常重要^[15]。首先,位于质膜上的APP通过内吞(endocytosis)进入网格蛋白包被的囊泡中,随后与内体融合^[16]。接下来,内体膜上的 β -分泌酶切割APP产生两个片段:可溶性APP片段 β (sAPP β , soluble peptide APP β)和长度为99个氨基酸的C末端片段(CTF β , C-terminal fragment β)。最后, γ -分泌酶(γ -secretase)切割CTF β 形成A β 单体和AICD^[16]。A β 单体可以通过外泌体(exosome)释放到胞外^[17]。 γ -分泌酶能够切割出长度不同的A β 肽,例如A β (1~37)、(1~38)、(1~39)、(1~40)、(1~42)和(1~43)等^[18]。A β (1~42)和A β (1~40)是大脑中两种主要的A β 类型,其中A β (1~42)是引起淀粉样斑块形成和AD发病的关键A β 类型^[19]。

APP还可以通过非淀粉样蛋白途径进行加工(图1)。首先,位于质膜的APP被 α -分泌酶(α -secretase)切割,经切割后释放出可溶性APP片段 α (sAPP α , soluble peptide APP α)和含83个氨基酸的羧基末端片段(CTF α , C-terminal fragment α)。其

图1 APP结构域示意图和A β 的形成过程Fig. 1 Schematic diagram of APP structure and the formation process of A β

中, 所释放的sAPP α 是一种神经保护物质, 能够减轻神经毒性物质的有害作用, 保护神经元, 并在神经元可塑性中起重要的作用^[20]。而CTF α 被 γ -分泌酶进一步加工, 生成2个小片段: p3和AICD。p3释放到胞外, AICD则滞留在胞内^[21]。APP到底是通过哪种途径进行加工很大程度上取决于APP与各种分泌酶的共定位情况^[22]。

蛋白质的翻译后修饰会影响A β 的生成、种类和定位, 最终影响到AD的发展。A β 的糖基化发生在AD早期, 虽然糖基化会加速A β 的聚集与原纤维的形成速度, 但是由于糖基化后形成的原纤维没有细胞毒性, 因此A β 的糖基化反而是起着降低其毒性的作用^[23-24]。此外, A β 的C端Met35还可以发生氧化, 导致其可溶性增加并降低聚集倾向^[25]。A β 还可以发生异天冬氨酸和焦谷氨酸化, 这两种修饰在AD病人的大脑中枢组织中明显升高, 并在病人的血管壁和其内部的神经元细胞中发生沉积, 从而加速了衰老的发生以及AD的发展^[26]。此外, 最常见的磷酸化、乙酰化等蛋白质

翻译后修饰, 都在不同层次地影响着A β 和tau蛋白。这些复杂的修饰涉及很多修饰酶和相关蛋白, 其中一些关键蛋白是目前AD治疗药物开发的热门靶点^[27-28]。

3 从“淀粉样级联假说”到“A β 寡聚体假说”

A β 单体容易发生聚集, 产生各种类型的组装体, 包括A β 寡聚体(A β O, A β oligomer)、A β 原纤维(A β protofibril)和淀粉样纤维(amyloid fibril)。A β O是可溶性的, 能够扩散到整个大脑。而淀粉样纤维的相对分子质量较大且不可溶, 并聚集成淀粉样斑块(A β plaques), A β 原纤维是淀粉样纤维的中间态^[29]。在30年前, Hardy等^[30]提出了具有深刻影响力的“淀粉样级联假说”。该假说指出由A β 沉积形成的淀粉样斑块会引起神经元死亡, 并最终导致痴呆的发生。然而之后的许多研究, 通过对AD病人的大脑分析, 发现了淀粉样斑块沉积和突触损失之间并没有直接的相关性^[31-32]。此外,

在 AD 转基因小鼠大脑中检测出斑块沉积之前, 这些小鼠就已经表现出了认知缺陷和记忆障碍^[33-35]。直到 1998 年, Lambert 等^[36] 证明 A β 能够自发形成小的可溶性寡聚体, 称之为 A β 衍生的扩散配体 (ADDL, A β -derived diffusible ligands), 而这种 ADDL 在没有淀粉样纤维或更大聚集体的情况下就具有神经毒性。随后越来越多的研究表明 A β O 在 AD 患者的脑提取物中有显著升高^[37-39], 并且可以直接使用抗 A β O 的敏感性抗体检测到^[40]。同时 A β O 特异性抗体可以有效地抑制它们的神经毒性^[41]。不久, “淀粉样级联假说” 逐渐被 “A β 寡聚体假说” 取代^[42-43], 假说的内容修改为可溶性 A β O 作为神经毒素, 并非 AD 患者后期形成的不溶性纤维或斑块, 诱发突触损伤和记忆衰退。因此可溶性 A β O 是神经毒素的发现极大地改变了人们对 AD 发病机制的理解。

4 A β O 的分类

通过尺寸排阻色谱法 (SEC, size-exclusion chromatography)^[44] 以及凝胶电泳等方法, 人们以相对分子质量 50 000 为界, 可以将 A β O 分为高相对分子质量 (HMW, high molecular weight) 和低相对分子质量 (LMW, low molecular weight) 两大类^[45]。LMW 的 A β O 包括二聚体、三聚体等, 而 HMW 的 A β O 包括一种广泛报道的可溶性十二聚体 A β *56^[46] 和环状前原纤维 (APF, annular protofibrils) 等^[47]。除了根据相对分子质量分类之外, Glabe 等^[48] 利用构象依赖性抗体也可以将这些 A β O 分为两大类, 即纤维途径 A β O (on-pathway A β O) 和非纤维途径 A β O (off-pathway A β O)。纤维途径 A β O 是能够形成 A β 原纤维的寡聚体, 而非纤维途径 A β O 则是不能形成原纤维的寡聚体, 因此可以看出 Glabe 的分类基础是 A β O 的组装途径及其与淀粉样斑块的关系。

哪些可溶性 A β O 才是真正的神经毒素? 纤维途径 A β O 和非纤维途径 A β O 是否均具有神经毒性, 其毒性大小是否相同? 而 A β O 的毒性又与其结构密切相关, 因此 A β O 结构与毒性关系的研究也成为了当研究的热门^[49-51]。然而 A β O 结构分析受到其自身亚稳态和异质性的阻碍^[44]。因此不确定这些 A β O 是否与 AD 致病相关, 还是在实验条件下诱发的产物^[51]。缺乏对毒性 A β 寡聚体的共同、一致的实验描述, 使得不同研究小组之间无法对数据进行解释和直接比较^[51]。可以肯定的是, 不同种

类的可溶性 A β O 似乎具有类似的结构, 并且可以穿过细胞膜的磷脂双分子层, 这也是可能的致病机制之一^[41, 48, 52]。

4.1 A β 二聚体

A β 二聚体是目前研究得最多的 A β O。A β 二聚体的水平在 AD 患者和 AD 小鼠模型的脑内显著地升高, 并随着年龄的增长以及淀粉样斑块负荷的增加而增加^[53-57]。此外, 从 AD 病人脑提取物中分离出的 A β 二聚体能够损伤神经细胞的长时程增强效应 (LTP, long-term potentiation)^[53]。将提取的 A β 二聚体注入啮齿类动物大脑后会导致其认知的缺陷^[46, 58-59]。Abdel-Hafiz 等^[60] 构建了一种只表达 A β 二聚体的早期 AD 小鼠模型 TgDimer, 并发现这种小鼠在第 7 个月时就表现了行为学的异常, 神经递质转化效率降低等各种 AD 早期的特征。Müller-Schiffmann 等^[61] 通过分子间二硫键设计了一系列稳定的 A β 二聚体, 其中 A β (1~42)S8C 单体生成了均一的二聚体, 且具有神经毒性, 而 A β (1~42)M35C 单体不仅能形成二聚体, 也能跟野生型一样聚集成四聚体和更高的寡聚体。类似地, O'Malley 等^[62] 设计了双酪氨酸交联 A β (DiY A β), 但可能由于 DiY A β 缺乏明确的结构, 因此对神经细胞的 LTP 没有显著的影响。这些结果说明了 A β 二聚体结构与毒性关系的重要性。A β 二聚体的毒性可能与其构象密切相关, 某些构象的二聚体可能具有神经毒性, 而某些构象的二聚体可能与原纤维以及淀粉样斑块的形成有关。

4.2 A β 三聚体与 A β *56

A β 也可以发生其他形式的聚集。过表达 APP 的转基因小鼠 Tg2576 脑细胞外出现大量由 A β *56 形成的可溶性组装体, 在第 6~14 个月就会发生记忆衰退^[63]。重要的是, 在其他 APP 转基因小鼠模型中也报告了 A β *56 的存在, 如 J20^[64-65]、Arc6/48^[64]、3xTgAD^[66] 等, 这些结果表明 A β *56 是一种广泛存在的非纤维途径 A β O。而且它存在于细胞外和膜提取物的两种可溶性蛋白质组分中, 这表明该寡聚体应该是胞外形成的, 并可能与神经元质膜上的表面受体相互作用^[64, 67-68]。由于在培养神经元的细胞提取物或条件培养基中未检测到 A β *56^[63], 因此它应该不是由原代神经元产生和分泌的。此外, 在一项含有 58 名轻度认知障碍和 AD 患者的测验中发现, 40 多岁受试者脑组织中 A β *56 丰度增加, 但其水平与 A β 二聚体或 A β 单体无关, 而与 A β 三聚体呈正相关^[49]。这表明 A β 三聚体可

能是构成非纤维途径A β O的结构单位。

A β *56是A β 的十二聚体,在数月内保持相对稳定^[63]。初级皮质神经元优先分泌A β 单体和三聚体,而非二聚体。早在Tg2576小鼠胚胎的第14天时,脑组织中就存在A β 三聚体,并且贯穿整个生命周期^[63]。在人脑组织中,A β 三聚体在1岁时就开始出现了^[49]。在小鼠和人脑中,A β 三聚体的丰度随着年龄的增长而稳定且缓慢地增加^[63]。不仅如此,A β 三聚体早在淀粉样蛋白沉积数年甚至数十年之前就存在了^[56]。这些证据都表明,A β 三聚体可能是非纤维途径A β O的基本结构单位而与纤维途径关系不大。以A β 三聚体为基本结构单位,能够聚集形成更大的寡聚体,即六聚体、九聚体和十二聚体等非纤维途径A β O。使用针对A β 的N端和中心结构域的抗体(如6E10)或者使用抗非纤维寡聚体蛋白A11抗体能够很明显地检测出A β 三聚体(13 000)、六聚体(27 000)、九聚体(40 000)和十二聚体(56 000)^[41]。因此可以通过抗体反应性区分A β *56和其他非纤维途径A β O(off-pathway A β O)^[48]。

4.3 环状前原纤维

环形前原纤维(APF, annular protofibril)是一类具有环状或孔状结构的A β O。它们是A β 通过非纤维途径环化而形成^[47,69]。APF的相对分子质量超过90 000,类似于细菌的造孔毒素,能够通过插入到膜内形成膜通道进而改变神经元内环境平衡并诱导细胞死亡^[52,70]。APF的形成主要由A β 单体的浓度决定,并且很大程度上受到环境的影响^[71]。同时这些结构很可能是A β O形成的中间态,对AD的真正影响还需要更多的探索。

4.4 胞内A β O

A β O导致细胞毒性的经典途径是A β 分泌到细胞外并形成寡聚体而产生细胞毒性,实际上A β 也能在神经细胞内积累而产生特定的毒性^[72]。在转基因小鼠Tg2576的细胞内,A β 积累可能引起线粒体呼吸链活性的降低^[63]。目前认为胞内A β 的积累主要是由受体介导的^[73]。胞外形成的可溶性A β O可以通过神经元的 α 7AChR受体(α 7 nicotinic acetylcholine receptor)介导而吸收,造成胞内积累而引起细胞毒性^[74]。Fonar等^[75]利用一种化学修饰的蛇毒素 α 神经毒素竞争性地结合 α 7AChR,阻碍了其A β 的结合,进而减少胞内的A β 水平,明显改善了AD小鼠的记忆。

5 A β O介导的神经毒性

Butterfield等^[76]提出A β O通过与细胞膜相互作用引起毒性效应。毒性机制可能包括形成膜通道,或者引起膜变薄或膜不稳定等。A β O具有一定的去垢剂性质,能够去除脂质分子而使膜不稳定^[77]。AD患者神经元钙离子稳态失衡可能与A β O孔道形成有关,例如上述的环状前原纤维等A β O被认为能够通过插入到膜内形成Ca²⁺敏感性通道而发挥作用^[78]。此外,孔道形成使得神经元的Ca²⁺内流增加而导致钙稳态失调和线粒体功能障碍,进而诱导ROS级联反应,最终导致神经元的凋亡和死亡等^[79-80]。

同时A β O还可以与神经元表面的受体结合,改变下游的信号通路,最终导致细胞的死亡。A β O可识别20多种受体,例如谷氨酸受体、细胞肌蛋白(PrP^C)、 β 2-肾上腺素能受体(β 2-AR)、p75神经营养受体(p75NTR)和 α 7-烟碱乙酰胆碱受体(α 7nAChR)等^[81]。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)是一种谷氨酸受体,含有4个亚单位GluA1-A4,亚单位GluA1和GluA2在突触可塑性和LTP的调节过程中起着重要的作用^[82]。有研究表明,A β O会导致AMPA亚单位GluA1和GluA2的内化^[83]。Guntupalli等^[84]将海马神经元与A β O孵育1~2 d后,发现LTP期间的突触后膜上的AMPA不再增加,进而对LTP造成损伤。

N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor)是另一种谷氨酸受体,也是一种离子通道,在调节突触形成和突触可塑性中起着关键的作用^[85]。有研究表明,A β O能够损害NMDAR活性,干扰NMDAR依赖的信号通路,导致突触丢失^[86-87]。也有研究人员提出了不同的观点,即A β O会导致NMDAR活性异常增加^[88]。A β O过度激活NMDAR,导致Ca²⁺不成比例地流入神经元,从而造成兴奋性神经毒性^[89]。此外,A β O还能诱导NMDAR介导的神经元氧化应激,而这种激活能够被一种减缓AD的药物Memantine(美金刚,一种非竞争性的NMDAR拮抗剂)所抑制^[90]。

细胞肌蛋白PrP^C是一种重要的蛋白质。在正常的生理条件下,它能够抑制 β -分泌酶的活性,减少APP胞内结构域(AICD)的产生并调节A β 的代谢^[91]。同时它也是一种具有高亲和性的A β 结合蛋白^[92]。Laurén等^[93]通过比较野生型和PrP^C缺失

小鼠之间 PrP^C 和 A β O 的相互关系, 发现 PrP^C 缺失小鼠中 A β O 对 LTP 没有产生显著的影响, 因此 PrP^C 与 A β O 毒性可能存在相互促进的关系。Takahashi 等^[94-95] 的长期研究发现在老年 AD 病人的 A β O 斑块中可以检测到 PrP^C 的积累。在感染致病性朊蛋白 (PrP^{Sc}) 的神经元和小鼠中发现 α -分泌酶 PDK-TACE 被下调, 导致脑组织中 A β (1~40) 和 (1~42) 等片段的积累和沉积^[96]。A β O 与 PrP^C 结合后还能够激活酪氨酸激酶 Fyn, 导致 NMDAR 的磷酸化, 引起受体功能失调、兴奋毒性和树突棘回缩^[97]。Fluharty 等^[92] 的研究表明 PrP^C 的氨基端可以结合 A β O 并且强烈抑制 A β O 对培养的小鼠海马神经元的神经毒性, 这也显示了其作为 A β O 抑制剂的潜力。

6 治疗 AD 的药物开发

根据 A β 寡聚体假说, 可溶性 A β O 作为神经毒素, 触发突触受损和记忆丢失。而 A β O 是由 A β 单体聚集而成。因此如果能够减少 A β 的表达水平或抑制 A β 的聚集, 就很有可能减缓 AD 的进展。因此 β -分泌酶和 γ -分泌酶是 2 个很有潜力的靶点。然而多种分泌酶抑制剂虽然坚持到临床后期, 但是依然不能有效改善病人的认知能力^[98]。 γ -分泌酶的调节剂 Tarenflurbil 能够有效地减少 A β 肽的产生, 但其副作用会干扰 NOTCH 信号通路, 增加患皮肤癌的风险^[99]。

抑制 A β 的聚集也是一种理想的策略。人们发现一类天然植物糖醇 epi-inositol 和 scyllo-inositol 能够结合可溶性 A β 单体, 显著降低 AD 动物模型大脑中不溶性 A β (1~40) 和 (1~42) 的水平以及斑块的形成^[100]。但不幸的是, 在轻度至中度 AD 患者的临床 II 期试验中, scyllo-inositol 虽然能够阻止 A β O 的形成, 但未能显示出明显的疗效^[101]。另一种氨基多糖类抗聚集剂 tramiprosate^[102], 能够结合 A β (1~42) 的 K16、K28 和 D23 残基并引起 A β 的构象变化, 从而抑制 A β O 的形成^[103]。临床上也表现出大脑损伤的减轻和短期记忆的改善等, 而且对帕金森病 (PD, Parkinson's disease) 以及其他的神经性病变也有作用, 但在对轻度至中度 AD 患者的临床 III 期试验中, 该药物也没能展现出显著的效果^[104]。因此 tramiprosate 的治疗效果还需要更多的试验才能得出明确的结论^[105]。Jiang 等^[106] 根据 A β 的结构设计了一个简单的 α 螺旋多肽 HASI, 具有与 A β O 结合的毫摩尔级亲和力, 显示了其抑制

A β O 细胞毒性的潜力。近几年来, 多肽药物受到人们越来越多的重视, 其本身的缺点已经得到了逐步的克服, 大批的多肽药物正在临床试验中^[107], 然而目前缺乏有效的化学小分子药物前体, 因此 HASI 多肽的研发和利用令人期待。

目前共有 5 个 FDA 批准的小分子药物, 包括 3 个胆碱酯酶的抑制剂 donepezil, galantamine 和 rivastigmine, 1 个 NMDAR 抑制剂 memantine^[108], 但这些药物并非基于目前 AD 的机制假说, 并且只能起到延缓病症的作用。相比较而言, 靶向 A β 的单克隆抗体则是目前最具前景的策略。抗 A β 的单克隆抗体具有优良的选择性, 并且受体动物对它们的耐受性良好^[109-110]。最近两款人源化的抗体包括 Biogen 的 Lecanemab 和 Lilly 的 Donanemab, 被 FDA 选为治疗突破性药物。与 Lecanemab 类似的单克隆抗体 Aducanumab, 商品名为 Aduhelm, 也由 Biogen 开发, 不久前被 FDA 批准为用于轻型至中度症状 AD 病人使用的临床药物^[111]。Aducanumab 抗体对 A β O 具有选择性的高亲和力, 每月一次的静脉注射能够使轻症病人的大脑 A β 呈现剂量和时间依赖性减少, 并能激活病人的免疫系统, 以清除大脑中的 A β O 以及淀粉样斑块^[112]。在两项大型 III 期临床试验中 Aducanumab 的使用对早期和中期 AD 病人有显著的改善^[113]。虽然 Aducanumab 单抗的上市间接支持 AD 早期发病的“A β 寡聚体假说”的相对正确性, 但因为需要很大的剂量才能中和少量的 A β O, 因此其 III 期临床效果还不能充分说明其有效性^[114]。

7 总结与展望

从 1907 年 Alzheimer 医生首次报道了一个 AD 病例, 到 1992 年提出的“淀粉样级联假说”, 再到现在的“A β 寡聚体假说”, 从最初认为淀粉样斑块作为神经毒素, 到现在认为可溶性 A β O 作为最主要的神经毒素而导致突触损伤以及神经元死亡, 我们逐渐对 AD 的发病机制有了更为深刻的认识。在研究过程中, 我们意识到可溶性 A β O 的结构与毒性关系的重要性, 同时这也是未来研究的重点之一。A β O 作为一个药物作用靶点, 显示了巨大的潜力。Aducanumab 单抗的出现给了相关研究人员和 AD 病人更多的信心, 也证明了 A β O 与 AD 发病机制的紧密关系。然而目前 Aducanumab 单抗的疗效还不理想, 这可能跟抗体的吸收和特异性有关。此外, AD 病理非常复杂, 包含了许多相互交叉的生物学过程, A β 还会触发其他病症的发生,

如 tau 病以及神经炎症等, 因此 AD 的改善可能需要通过联合治疗才能实现。总之, 我们需要继续

深入地研究 AD 的系统发病机制, 才能开发出更好的更有效的治疗方法和治疗药物^[115-116]。

参考文献:

- [1] BHATT J, HERRERA A C, AMICO F D, et al. The world Alzheimer report 2019: Attitudes to dementia[EB/OL]. [2022-01-14]. <https://www.alzint.org/resource/world-Alzheimer-report-2019/>.
- [2] OLIVEIRA J M, HENRIQUES A G, MARTINS F, et al. Amyloid- β modulates both A β PP and tau phosphorylation[J]. J Alzheimer's Dis, 2015, 45(2):495-507.
- [3] SHIN W S, DI J, CAO Q, et al. Amyloid beta-protein oligomers promote the uptake of tau fibril seeds potentiating intracellular tau aggregation[J]. Alzheimer's Res Ther, 2019, 11(1):86.
- [4] PINHEIRO L, FAUSTINO C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(5):418-452.
- [5] YOSHIKAI S, SASAKI H, DOH-URA K, et al. Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene[J]. Gene, 1990, 87(2):257-263.
- [6] ROHAN de SILVA H A, JEN A, WICKENDEN C, et al. Cell-specific expression of beta-amyloid precursor protein isoform mRNAs and proteins in neurons and astrocytes[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1997, 47(1/2):147-156.
- [7] ZHANG Y W, THOMPSON R, ZHANG H, et al. APP processing in Alzheimer's disease[J]. Mol Brain, 2011, 4:3.
- [8] BAUMKÖTTER F, WAGNER K, EGGERT S, et al. Structural aspects and physiological consequences of APP/APLP trans-dimerization[J]. Exp Brain Res, 2012, 217(3/4):389-395.
- [9] SOBA P, EGGERT S, WAGNER K, et al. Homo- and heterodimerization of APP family members promotes intercellular adhesion[J]. EMBO J, 2005, 24(20):3624-3634.
- [10] JIN L W, NINOMIYA H, ROCH J M, et al. Peptides containing the RERMS sequence of amyloid beta/A4 protein precursor bind cell surface and promote neurite extension[J]. J Neurosci, 1994, 14(9):5461-5470.
- [11] SCHETTINI G, GOVONI S, RACCHI M, et al. Phosphorylation of APP-CTF-AICD domains and interaction with adaptor proteins: Signal transduction and/or transcriptional role-relevance for Alzheimer pathology[J]. J Neurochem, 2010, 115(6):1299-1308.
- [12] HAASS C, KAETHER C, THINAKARAN G, et al. Trafficking and proteolytic processing of APP[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(5):a006270.
- [13] SELKOE D J. The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease[J]. Trends Cell Biol, 1998, 8(11):447-453.
- [14] SARKAR D, CHAKRABORTY I, CONDORELLI M, et al. Self-assembly and neurotoxicity of β -amyloid (21-40) peptide fragment: The regulatory role of GXXXG motifs[J]. Chem Med Chem, 2020, 15(3):293-301.
- [15] KANATSU K, MOROHASHI Y, SUZUKI M, et al. Decreased calm expression reduces A β 42 to total A β ratio through clathrin-mediated endocytosis of γ -secretase[J]. Nat Commun, 2014, 5:3386.
- [16] YUKSEL M, TACAL O. Trafficking and proteolytic processing of amyloid precursor protein and secretases in Alzheimer's disease development: An up-to-date review[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 856:172415.
- [17] RAJENDRAN L, HONSHO M, ZAHN T R, et al. Alzheimer's disease beta-amyloid peptides are released in association with exosomes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(30):11172-11177.
- [18] BIBL M, MOLLENHAUER B, ESSELMANN H, et al. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia[J]. Brain, 2006, 129(5):1177-1187.
- [19] JAN A, GOKCE O, LUTHI-CARTER R, et al. The ratio of monomeric to aggregated forms of Abeta40 and Abeta42 is an important determinant of amyloid-beta aggregation, fibrillogenesis, and toxicity[J]. J Biol Chem, 2008, 283(42):28176-28189.
- [20] DAR N J, GLAZNER G W. Deciphering the neuroprotective and neurogenic potential of soluble amyloid precursor protein alpha (sAPP α)[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(12):2315-2330.
- [21] WILKINS H M, SWERDLOW R H. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics[J]. Brain Res Bull, 2017, 133:71-79.
- [22] JIANG S, LI Y, ZHANG X, et al. Trafficking regulation of proteins in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2014, 9:6.
- [23] IANNUZZI C, IRACE G, SIRANGELO I. Differential effects of glycation on protein aggregation and amyloid formation[J]. Front Mol Biosci, 2014, 1:9.
- [24] FERNÁNDEZ-BUSQUETS X, PONCE J, BRAVO R, et al. Modulation of amyloid beta peptide (1-42) cytotoxicity and aggregation *in vitro* by glucose and chondroitin sulfate[J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7(5):428-438.
- [25] HOU L, SHAO H, ZHANG Y, et al. Solution NMR studies of the Abeta(1-40) and Abeta(1-42) peptides establish that the Met35 oxidation state affects the mechanism of amyloid formation[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126(7):1992-2005.
- [26] MORO M L, PHILLIPS A S, GAIMSTER K, et al. Pyroglutamate and isoaspartate modified amyloid-beta in ageing and Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2018, 6(1):3.
- [27] WANG X, ZHOU X, LI G, et al. Modifications and trafficking of APP in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10:294.
- [28] MAZANETZ M P, FISCHER P M. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(6):464-479.

- [29] NILSBERTH C, WESTLIND-DANIELSSON A, ECKMAN C B, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation [J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(9):887-893.
- [30] HARDY J A, HIGGINS G A. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis [J]. *Science*, 1992, 256(5054):184-185.
- [31] MASLIAH E, MALLORY M, HANSEN L, et al. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging [J]. *Neurology*, 1993, 43(1):192-197.
- [32] DICKSON D W, CRYSTAL H A, BEVONA C, et al. Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly [J]. *Neurobiol Aging*, 1995, 16(3):285-304.
- [33] HSIA A Y, MASLIAH E, MCCONLOGUE L, et al. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(6):3228-3233.
- [34] MUCKE L, MASLIAH E, YU G Q, et al. High-level neuronal expression of A β 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: Synaptotoxicity without plaque formation [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(11):4050-4058.
- [35] WESTERMAN M A, COOPER-BLACKETER D, MARIASH A, et al. The relationship between A β and memory in the TG2576 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(5):1858-1867.
- [36] LAMBERT M P, BARLOW A K, CHROMY B A, et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(11):6448-6453.
- [37] WALSH D M, KLYUBIN I, FADEEVA J V, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo* [J]. *Nature*, 2002, 416(6880):535-539.
- [38] LACOR P N, BUNIEL M C, CHANG L, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(45):10191-10200.
- [39] XIA W, YANG T, SHANKAR G, et al. A specific enzyme-linked immunosorbent assay for measuring beta-amyloid protein oligomers in human plasma and brain tissue of patients with Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(2):190-199.
- [40] RASOOL S, MARTINEZ-CORIA H, WU J W, et al. Systemic vaccination with anti-oligomeric monoclonal antibodies improves cognitive function by reducing A β deposition and tau pathology in 3xTg-AD mice [J]. *J Neurochem*, 2013, 126(4):473-482.
- [41] KAYED R, HEAD E, THOMPSON J L, et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis [J]. *Science*, 2003, 300(5618):486-489.
- [42] HARDY J, SELKOE D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics [J]. *Science*, 2002, 297(5580):353-356.
- [43] SELKOE D J. Deciphering the genesis and fate of amyloid beta-protein yields novel therapies for Alzheimer disease [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(10):1375-1381.
- [44] CHROMY B A, NOWAK R J, LAMBERT M P, et al. Self-assembly of A β (1-42) into globular neurotoxins [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(44):12749-12760.
- [45] VELASCO P T, HEFFERN M C, SEBOLLELA A, et al. Synapse-binding subpopulations of A β oligomers sensitive to peptide assembly blockers and scFv antibodies [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, 3(11):972-981.
- [46] REED M N, HOFMEISTER J J, JUNGBAUER L, et al. Cognitive effects of cell-derived and synthetically derived A β oligomers [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(10):1784-1794.
- [47] KAYED R, PENSALFINI A, MARGOL L, et al. Annular protofibrils are a structurally and functionally distinct type of amyloid oligomer [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(7):4230-4237.
- [48] GLABE C G. Structural classification of toxic amyloid oligomers [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44):29639-29643.
- [49] LESNÉ S E, SHERMAN M A, GRANT M, et al. Brain amyloid- β oligomers in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 5):1383-1398.
- [50] BRODY D L, JIANG H, WILDBURGER N, et al. Non-canonical soluble amyloid-beta aggregates and plaque buffering: Controversies and future directions for target discovery in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Res Ther*, 2017, 9(1):62.
- [51] BENILOVA I, KARRAN E, DE STROOPER B. The toxic A β oligomer and Alzheimer's disease: An emperor in need of clothes [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(3):349-357.
- [52] GLABE C G, KAYED R. Common structure and toxic function of amyloid oligomers implies a common mechanism of pathogenesis [J]. *Neurology*, 2006, 66(Suppl 1):S74-S78.
- [53] SHANKAR G M, LI S, MEHTA T H, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory [J]. *Nat Med*, 2008, 14(8):837-842.
- [54] McDONALD J M, SAVVA G M, BRAYNE C, et al. The presence of sodium dodecyl sulphate-stable A β dimers is strongly associated with Alzheimer-type dementia [J]. *Brain*, 2010, 133(5):1328-1341.
- [55] JIN M, SHEPARDSON N, YANG T, et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(14):5819-5824.
- [56] LARSON M E, LESNÉ S E. Soluble A β oligomer production and toxicity [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl 1):125-139.
- [57] SHANKAR G M, BLOODGOOD B L, TOWNSEND M, et al. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(11):2866-2875.
- [58] LI S, HONG S, SHEPARDSON N E, et al. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake [J]. *Neuron*, 2009, 62(6):788-801.
- [59] CLEARY J P, WALSH D M, HOFMEISTER J J, et al. Natural

- oligomers of the amyloid- β protein specifically disrupt cognitive function [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(1):79-84.
- [60] ABDEL-HAFIZ L, MÜLLER-SCHIFFMANN A, KORTH C, et al. A β dimers induce behavioral and neurochemical deficits of relevance to early Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 69:1-9.
- [61] MÜLLER-SCHIFFMANN A, ANDREYEVA A, HORN A H, et al. Molecular engineering of a secreted, highly homogeneous, and neurotoxic A β dimer [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2011, 2(5):242-248.
- [62] O'MALLEY T T, OKTAVIANI N A, ZHANG D, et al. A β dimers differ from monomers in structural propensity, aggregation paths and population of synaptotoxic assemblies [J]. *Biochem J*, 2014, 461(3):413-426.
- [63] LESNÉ S, KOH M T, KOTILINEK L, et al. A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory [J]. *Nature*, 2006, 440(7082):352-357.
- [64] CHENG I H, SCEARCE-LEVIE K, LEGLEITER J, et al. Accelerating amyloid- β fibrillization reduces oligomer levels and functional deficits in Alzheimer disease mouse models [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(33):23818-23828.
- [65] MEILANDT W J, CISSE M, HO K, et al. Nephrylysin overexpression inhibits plaque formation but fails to reduce pathogenic abeta oligomers and associated cognitive deficits in human amyloid precursor protein transgenic mice [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(7):1977-1986.
- [66] ODDO S, CACCAMO A, TRAN L, et al. Temporal profile of amyloid- β (A β) oligomerization in an *in vivo* model of Alzheimer disease. A link between A β and tau pathology [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(3):1599-1604.
- [67] SHERMAN M A, LESNÉ S E. Detecting A β *56 oligomers in brain tissues [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 670:45-56.
- [68] FOWLER S W, CHIANG A C, SAVJANI R R, et al. Genetic modulation of soluble A β rescues cognitive and synaptic impairment in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(23):7871-7885.
- [69] LASAGNA-REEVES C A, GLABE C G, KAYED R. Amyloid- β annular protofibrils evade fibrillar fate in Alzheimer disease brain [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(25):22122-22130.
- [70] LASHUEL H A, LANSBURY P T Jr. Are amyloid diseases caused by protein aggregates that mimic bacterial pore-forming toxins? [J]. *Q Rev Biophys*, 2006, 39(2):167-201.
- [71] CHOI H, LEE W, LEE G, et al. The formation mechanism of segmented ring-shaped A β oligomers and protofibrils [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(8):3830-3838.
- [72] LAFERLA F M, GREEN K N, ODDO S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7):499-509.
- [73] MROCZKO B, GROBLEWSKA M, LITMAN-ZAWADZKA A, et al. Cellular receptors of amyloid beta oligomers (A β Os) in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):1884.
- [74] NAGELE R G, D'ANDREA M R, ANDERSON W J, et al. Intracellular accumulation of beta-amyloid (1-42) in neurons is facilitated by the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2002, 110(2):199-211.
- [75] FONAR G, POLIS B, SAMS D S, et al. Modified snake alpha-neurotoxin averts beta-amyloid binding to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(5):2322-2341.
- [76] BUTTERFIELD S M, LASHUEL H A. Amyloidogenic protein-membrane interactions: Mechanistic insight from model systems [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(33):5628-5654.
- [77] GUNN A P, WONG B X, JOHANSEN T, et al. Amyloid- β peptide A β 3pE-42 induces lipid peroxidation, membrane permeabilization, and calcium influx in neurons [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(12):6134-6145.
- [78] JANG H, ZHENG J, NUSSINOV R. Models of beta-amyloid ion channels in the membrane suggest that channel formation in the bilayer is a dynamic process [J]. *Biophys J*, 2007, 93(6):1938-1949.
- [79] SEPÚLVEDA F J, FIERRO H, FERNANDEZ E, et al. Nature of the neurotoxic membrane actions of amyloid- β on hippocampal neurons in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(3):472-481.
- [80] FERNÁNDEZ-MORALES J C, ARRANZ-TAGARRO J A, CALVO-GALLARDO E, et al. Stabilizers of neuronal and mitochondrial calcium cycling as a strategy for developing a medicine for Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, 3(11):873-883.
- [81] KIM T, VIDAL G S, DJURISIC M, et al. Human LirB2 is a β -amyloid receptor and its murine homolog PirB regulates synaptic plasticity in an Alzheimer's model [J]. *Science*, 2013, 341(6152):1399-1404.
- [82] DIERING G H, HUGANIR R L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity [J]. *Neuron*, 2018, 100(2):314-329.
- [83] ZHANG Y, KURUP P, XU J, et al. Reduced levels of the tyrosine phosphatase STEP block β amyloid-mediated GluA1/GluA2 receptor internalization [J]. *J Neurochem*, 2011, 119(3):664-672.
- [84] GUNTUPALLI S, JANG S E, ZHU T, et al. GluA1 subunit ubiquitination mediates amyloid- β -induced loss of surface α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(20):8186-8194.
- [85] LI F, TSIEN J Z. Memory and the NMDA receptors [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(3):302-303.
- [86] MÜLLER M K, JACOBI E, SAKIMURA K, et al. NMDA receptors mediate synaptic depression, but not spine loss in the dentate gyrus of adult amyloid beta (A β) overexpressing mice [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1):110.
- [87] WEI W, NGUYEN L N, KESSELS H W, et al. Amyloid beta from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(2):190-196.
- [88] ALBERDI E, SÁNCHEZ-GÓMEZ M V, CAVALIERE F, et al. Amyloid beta oligomers induce Ca²⁺ dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors [J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(3):264-272.

- [89] POPUGAEVA E, PCHITSKAYA E, BEZPROZVANNY I. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease — a therapeutic opportunity? [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(4):998–1004.
- [90] de FELICE F G, VELASCO P T, LAMBERT M P, et al. Aβ oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15):11590–11601.
- [91] VINCENT B, SUNYACH C, ORZECOWSKI H D, et al. P53-dependent transcriptional control of cellular prion by presenilins [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(20):6752–6760.
- [92] FLUHARTY B R, BIASINI E, STRAVALACI M, et al. An N-terminal fragment of the prion protein binds to amyloid-β oligomers and inhibits their neurotoxicity *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(11):7857–7866.
- [93] LAURÉN J, GIMBEL D A, NYGAARD H B, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-β oligomers [J]. *Nature*, 2009, 457(7233):1128–1132.
- [94] TAKAHASHI R H, TOBIUME M, SATO Y, et al. Accumulation of cellular prion protein within dystrophic neurites of amyloid plaques in the Alzheimer's disease brain [J]. *Neuropathology*, 2011, 31(3):208–214.
- [95] TAKAHASHI R H, YOKOTSUKA M, TOBIUME M, et al. Accumulation of cellular prion protein within β-amyloid oligomer plaques in aged human brains [J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(5):e12941.
- [96] EZPELETA J, BAUDOUIN V, ARELLANO-ANAYA Z E, et al. Production of seedable amyloid-β peptides in model of prion diseases upon PrP^{Sc}-induced PDK1 overactivation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3442.
- [97] UM J W, KAUFMAN A C, KOSTYLEV M, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer Aβ oligomer bound to cellular prion protein [J]. *Neuron*, 2013, 79(5):887–902.
- [98] 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]. *Alzheimer's Dement (NY)*, 2019, 5:216–227.
- [99] GRATTON R, TRICARICO P M, MOLTRASIO C, et al. Pleiotropic role of notch signaling in human skin diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4214.
- [100] FENILI D, BROWN M, RAPPAPORT R, et al. Properties of scyllo-inositol as a therapeutic treatment of AD-like pathology [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(6):603–611.
- [101] SALLOWAY S, SPERLING R, KEREN R, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2011, 77(13):1253–1262.
- [102] SANTA-MARIA I, HERNANDEZ F, del RIO J, et al. Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau [J]. *Mol Neurodegener*, 2007, 2:17.
- [103] KOCIS P, TOLAR M, YU J, et al. Elucidating the Aβ42 anti-aggregation mechanism of action of tramiprosate in Alzheimer's disease: Integrating molecular analytical methods, pharmacokinetic and clinical data [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(6):495–509.
- [104] AISEN P S, GAUTHIER S, FERRIS S H, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease—a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the alphase study) [J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(1):102–111.
- [105] MANZANO S, AGUERA L, AGUILAR M, et al. A review on tramiprosate (homotaurine) in Alzheimer's disease and other neurocognitive disorders [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:614.
- [106] JIANG Y, JIANG X, SHI X, et al. Alpha-helical motif as inhibitors of toxic amyloid-β oligomer generation via highly specific recognition of amyloid surface [J]. *Science*, 2019, 17:87–100.
- [107] MUTTENTHALER M, KING G F, ADAMS D J, et al. Trends in peptide drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4):309–325.
- [108] CUMMINGS J L, TONG G, BALLARD C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2019, 67(3):779–794.
- [109] FOROUTAN N, HOPKINS R B, TARRIDE J E, et al. Safety and efficacy of active and passive immunotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Clin Invest Med*, 2019, 42(1):e53–e65.
- [110] LOUREIRO J C, PAIS M V, STELLA F, et al. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2020, 33(3):284–291.
- [111] DHILLON S. Aducanumab: First approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(12):1437–1443.
- [112] SEVIGNY J, CHIAO P, BUSSIÈRE T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2016, 537(7618):50–56.
- [113] TAMPI R R, FORESTER B P, AGRONIN M. Aducanumab: Evidence from clinical trial data and controversies [J/OL]. *Drugs Context*, 2021. DOI:10.7573/dic.2021–7–3.
- [114] KNOPMAN D S, JONES D T, GREICIUS M D. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the emerge and engage trials as reported by Biogen, December 2019 [J]. *Alzheimer's Dement*, 2021, 17(4):696–701.
- [115] SELKOE D J. Alzheimer disease and aducanumab: Adjusting our approach [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(7):365–366.
- [116] HUSNA IBRAHIM N, YAHAYA M F, MOHAMED W, et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: Seeking clarity in a time of uncertainty [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:261.