

阿尔茨海默病发病机制与药物研发研究

孙源源¹ 黄鑫²

1. 正大天晴药业集团股份有限公司 江苏 南京 210000

2. 正大天晴药业集团股份有限公司 江苏 南京 210000

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 作为全球老龄化社会面临的重大健康威胁, 其发病机制涉及遗传、代谢、免疫及神经退行性改变等多维度交互作用。本文系统梳理了阿尔茨海默病的核心病理机制, 并结合近年来靶向药物研发进展, 分析了未来研究的突破方向, 旨在为该领域的发展提供理论参考。

关键词: 阿尔茨海默病; 发病机制; 药物研发; 神经退行性疾病

阿尔茨海默病是一种影响认知功能的神经退行性疾病, 通常表现为记忆力衰退、认知能力下降以及行为和心理症状的改变。根据世界卫生组织 (WHO) 数据, 阿尔茨海默病目前已成为全球第六大致死原因, 特别是在65岁及以上的老年人群中, 其发病率呈逐年上升趋势, 现有治疗手段仅能缓解症状, 无法逆转病程, 因此, 深入解析AD发病机制并进行相关药物研发, 成为神经科学领域的核心议题。

1 阿尔茨海默病核心发病机制

1.1 淀粉样蛋白级联假说与A β 毒性

淀粉样蛋白级联假说认为, β 淀粉样蛋白 (A β) 的异常聚集是AD发病的核心事件。A β 由淀粉样前体蛋白 (APP) 经 β -分泌酶和 γ -分泌酶切割产生, 正常情况下以单体形式存在并参与神经信号传导。但在AD患者脑中, A β 单体异常聚集形成寡聚体和纤维状沉淀, 这些毒性聚集可破坏突触结构、激活小胶质细胞并引发炎症级联反应。研究发现, A β 42比A β 40更易形成纤维化结构, 且其聚集倾向与载脂蛋白E (APOE) ϵ 4等位基因密切相关^[1]。

1.2 Tau蛋白过度磷酸化与神经原纤维缠结

Tau蛋白是一种微管相关蛋白, 广泛分布于中枢神经系统的神经元中, 主要功能是通过与微管结合, 稳定微管结构并促进轴突的正常运输。微管作为细胞内部的“运输通道”, 在神经元中负责输送细胞内各种物质, 包括蛋白质、细胞器和其他必需分子。Tau蛋白通过与

微管结合, 确保微管网络的稳定性, 从而支持神经元的正常功能。然而, 当Tau蛋白发生异常磷酸化时, 它的功能发生显著改变, 导致微管的解聚和轴突运输的障碍。这种变化会直接影响神经元的正常生理活动, 最终损害神经系统的功能。

在阿尔茨海默病 (AD) 患者的大脑中, Tau蛋白的异常磷酸化是一个关键的病理特征。Tau蛋白经过异常磷酸化后, 会失去与微管的结合能力, 导致微管的解聚, 进而阻断轴突内物质的正常运输。此外, 异常磷酸化的Tau蛋白会聚集成不溶性纤维状结构, 形成所谓的神经原纤维缠结 (Neurofibrillary Tangles, NFTs)。这些神经原纤维缠结通常出现在与认知功能密切相关的区域。NFTs的积累不仅损害了神经元的结构完整性, 还可能导致神经元的死亡。

1.3 神经炎症与免疫激活

AD患者脑内存在持续的慢性炎症反应, A β 沉积和Tau蛋白异常可激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 释放白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子。这些因子不仅直接损伤神经元, 还可通过血脑屏障功能障碍进一步加剧神经毒性, 此外, AD患者肠道菌群的组成和功能往往发生改变, 这种改变可能导致肠道屏障功能受损, 细菌代谢产物进入血液循环, 进而引发神经炎症^[2]。

1.4 胆碱能系统失衡与神经递质紊乱

乙酰胆碱 (ACh) 是参与学习和记忆的关键神经递质, 广泛存在于中枢神经系统, 尤其是在与学习和记忆相关的脑区, 如海马体和大脑皮层中。ACh的主要功能是调节神经元之间的信号传递, 在信息处理和存储过程中发挥着重要作用, 在正常的神经功能中, 乙酰胆碱通过与受体结合, 促进突触传递, 从而帮助维持神经网络的活跃性和可塑性。在阿尔茨海默病的病理过程中, 脑内

作者简介: 孙源源 (1984.09), 女, 汉族, 江苏盐城人, 硕士, 正大天晴药业集团股份有限公司, 职员, 主要研究方向: 药物研究。

黄鑫 (1985.07), 男, 汉族, 浙江嵊州人, 本科, 正大天晴药业集团股份有限公司, 职员, 主要研究方向: 药物研究。

胆碱能神经元逐渐退化,导致ACh水平显著下降。胆碱能神经元,特别是海马区 and 大脑皮层的神经元,在AD的早期阶段就开始受到损害。这些神经元的退化削弱了乙酰胆碱的合成和释放,使得神经回路的功能受损,进一步加剧了患者的记忆障碍。由于ACh在大脑中的关键作用,乙酰胆碱能系统的失调被认为是阿尔茨海默病的标志性特征之一^[3]。

1.5 其他病理机制

氧化应激、金属离子失衡(如铜、锌离子)、线粒体功能障碍及自噬异常等机制亦参与AD发病。例如,溶酶体酸化缺陷会削弱A β 清除能力,导致细胞外斑块积累;而胆固醇代谢异常可通过影响A β 和Tau蛋白代谢加速疾病进展。

2 阿尔茨海默病药物研发进展

2.1 靶向A β 的单克隆抗体药物

A β 的异常聚集是AD发病的核心事件,因此,清除脑内沉积的A β 斑块成为治疗AD的重要策略。多奈单抗(Donanemab)是一种与 β -淀粉样蛋白亚型N3pG结合的单克隆抗体,通过特异性清除脑内沉积的A β 斑块,显著延缓疾病进展,其全球III期临床试验数据表明,该药物能显著减缓早期AD患者的认知功能衰退和日常生活能力下降,在整体人群中可延缓疾病进展达22%,而在低或中度Tau病理沉积患者中,疗效更为突出,疾病进展延缓幅度高达35%。此外,多奈单抗是迄今唯一有证据支持在清除淀粉样蛋白斑块后可停药的靶向淀粉样蛋白的疗法,部分患者在6个月内即可完成治疗,当A β -正电子发射断层扫描(A β -Positron Emission Tomography, A β -PET)显示斑块清除达到预定阈值时可考虑停药,特别适合不希望长期接受输注治疗的患者。

仑卡奈单抗(Lecanemab)是另一种针对A β 的单克隆抗体,能够与A β 原纤维结合,阻止其进一步聚集形成有毒性的寡聚体和纤维状沉淀,在临床试验中,仑卡奈单抗显示出显著的降低大脑A β 水平的效果,且在认知功能改善方面也有一定的积极作用,同时相较于其他A β 单抗药物,其副作用的发生率相对较低^[4]。

2.2 新型小分子药物

双靶点抑制剂,这类药物的设计思路是同时抑制 β -分泌酶(Beta-Secretase 1, BACE1)和 γ -分泌酶(Gamma-Secretase)的活性。BACE1和 γ -分泌酶在A β 的产生过程中起着关键作用,通过抑制它们的活性,可以减少A β 的生成,同时,一些双靶点抑制剂还具有调控Tau蛋白磷酸化的作用,能更有效地干预AD的病理进程。

变构调节剂,其作用机制与传统的直接抑制剂不

同。它们通过调控蛋白的构象来改变蛋白的功能,而不是直接抑制酶的活性。这种作用方式可以避免直接抑制酶活性可能导致的副作用,例如,一些变构调节剂可以与A β 相关的蛋白结合,改变其构象,从而影响A β 的聚集和毒性,由于变构调节剂的作用方式更为精细和特异性,因此在治疗过程中可能具有更好的安全性和耐受性。

PROTACs技术(Proteolysis-Targeting Chimeras, 蛋白水解靶向嵌合体技术),这是一种新兴的药物研发技术,利用泛素——蛋白酶体系统特异性降解致病蛋白。PROTACs分子由三部分组成:一个与目标蛋白结合的配体、一个与E3泛素连接酶结合的配体以及连接这两个配体的linker。当PROTACs分子进入细胞后,能够同时与目标蛋白和E3泛素连接酶结合,形成三元复合物,E3泛素连接酶会将泛素分子标记到目标蛋白上,泛素化的目标蛋白会被蛋白酶体识别并降解,PROTACs技术具有高效性和长效性的优点,能够特异性地降解致病蛋白,减少其在细胞内的积累,从而减轻对神经元的损伤。此外,基于肠道菌群调控的药物也为AD治疗提供了新的思路。例如,GV-971(甘露特钠胶囊)可以调节肠道菌群的平衡,减少有害菌的数量,增加有益菌的比例,从而降低神经炎症水平,改善AD患者的症状。

2.3 干细胞治疗的突破性进展

相关临床试验显示,同种异体间充质干细胞疗法(Laromestrocel)可显著减缓AD患者脑萎缩速度。高剂量组患者全脑体积年损失率降低57%,海马体积萎缩减少62%,且蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)改善0.9分,相当于逆转6-8个月认知衰退,其治疗机制可能与干细胞分泌的神经营养因子及促血管生成作用相关,间充质干细胞具有多向分化潜能和免疫调节功能,在体内能够分泌多种神经营养因子,如脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)等。这些神经营养因子能够促进神经元的生长、存活和分化,增强神经元的突触可塑性。同时,促血管生成作用可以改善脑部的血液供应,为神经元提供更多的氧气和营养物质,促进神经元的修复和再生^[5]。

3 阿尔茨海默病药物研发的未来方向

3.1 基于APOE基因型的干预治疗

载脂蛋白E(Apolipoprotein E, APOE)基因是AD的重要遗传风险因素之一,APOE ϵ 4等位基因是AD的最强遗传危险因子。携带APOE ϵ 4等位基因的人群患AD的风险显著增加,并且发病年龄可能更早。因此,在进行

AD治疗时,可以考虑患者的APOE基因型,对于携带APOE ϵ 4等位基因的患者,可能需要采取更积极的治疗策略,如早期使用多靶点药物进行干预,或者加强生活方式的管理,如健康饮食、适量运动等,以降低疾病的发生风险。

3.2 基于脑代谢谱的个体化治疗

正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, PET)和磁共振波谱成像(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)等技术可以用于检测大脑的代谢情况,反映神经元的活性和功能状态。不同患者的脑代谢谱存在差异,通过分析患者的脑代谢谱,可以了解大脑不同区域的代谢异常情况,从而制定个体化的治疗方案。例如,对于脑葡萄糖代谢降低的患者,可以采用促进葡萄糖代谢的药物进行治疗;对于脑内神经递质代谢异常的患者,可以调整相应的药物治疗方案。

3.3 新型生物标志物开发

新型生物标志物的开发在阿尔茨海默病(AD)的早期诊断与疗效监测中起到了关键作用,随着研究的深入,越来越多的生物标志物被发现,并且在临床上逐步应用,为AD的早期识别提供了强有力的支持,传统上,AD的诊断依赖于神经影像学检查和认知功能评估,这些方法虽然可以提供病理证据,但往往在疾病的早期阶段难以识别症状。此外,脑脊液采样虽能提供一定的生物标志物数据,但由于侵入性操作,其在临床应用中存在一定的局限性,相比之下,血液检测作为一种非侵入性、高效且易操作的筛查手段,正在成为AD早期诊断和疗效监测的重要工具。通过血液中的A β 42/40比值、p-Tau181及神经丝轻链(NfL)等标志物,可以在临床上实现对AD的早期筛查。A β 42/40比值能够反映A β 的积累情况,而p-Tau181和NfL则可以作为Tau蛋白病理变化和神经元损伤的指标,利用这些生物标志物进行血液检

测,不仅有助于及早发现AD患者,还可以在治疗过程中实时监测疗效。

3.4 非药物干预联合治疗

在治疗过程中,非药物干预联合治疗策略的应用也起到了不可忽视的作用。认知训练可以通过脑力活动的刺激,改善患者的记忆和思维能力,社会心理干预则有助于缓解患者的焦虑、抑郁等情绪问题,增强其社会交往和自我照料能力,提高生活的独立性,通过这种多元化、综合性的治疗方案,能够从生物学、心理学、社会学等多个层面改善患者的生活质量。

结语

综上所述,阿尔茨海默病的发病机制的复杂性决定了药物研发的艰巨性。尽管近年来靶向A β 的单抗药物和干细胞治疗取得一定进展,但现有疗法仍存在疗效局限性和安全性风险,未来研究需进一步揭示AD核心病理机制,结合新型生物标志物与精准的个体化治疗策略,为患者提供更有有效的干预手段,同时,加强基础研究与临床实践的融合,推动非药物干预与药物治疗的联合应用,将是改善AD患者预后的重要方向。

参考文献

- [1] 栾剑,杨心悦.阿尔茨海默病的发病机制和药物研发进展[J].中国合理用药探索,2022,19(5):11-16.
- [2] 卢彦宇,方梓庄,范洋溢,等.阿尔茨海默病发病机制与药物治疗研究进展[J].生理科学进展,2023,54(2):81-89.
- [3] 李婉琳,宋勋,叶亮,等.阿尔茨海默病发病机制及药物治疗方法研究进展[J].中国临床神经科学,2021,29(5):581-589,596.
- [4] 娄元帅,齐源,崔宏超,等.阿尔茨海默病发病机制及药物研发进展[J].饮食科学,2022(5):94-96.
- [5] 穆晓,赵慧敏,刘昊晨,等.阿尔茨海默病药物研发最新进展[J].中国药科大学学报,2024,55(6):816-825.